# Geninseln als Quelle der Genomdiversität von *Pseudomonas aeruginosa*

Vom Fachbereich Chemie der Universität Hannover zur Erlangung des Grades

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Biochem. Jens Klockgether geboren am 05.10.1973 in Oldenburg (Oldb.)

2004

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Burkhard Tümmler im Zeitraum vom 16.04.2000 bis zum 31.05.2004 in der Klinischen Forschergruppe "Molekulare Pathologie der Mukoviszidose" im Zentrum Biochemie und Zentrum Kinderheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover angefertigt.

**Referent:** 

Prof. Dr. Burkhard Tümmler

Korreferent: Prof. Dr. Peter Valentin-Weigand

Tag der Promotion: 13. Juli 2004

# Kurzfassung

Durch Analysen zur Genomdiversität von Stämmen der Spezies *Pseudomonas aeruginosa* waren für Stämme einer Subgruppe ("Klon C") in früheren Arbeiten "hypervariable Regionen" in den Genomen identifiziert worden, in denen sich das Auftreten von klon- oder stammspezifischer DNA, sog. Geninseln, konzentrierte. Für zwei Stämme war jeweils die komplette Geninsel aus einer der "hypervariablen Regionen" sequenziert worden. Die Annotation dieser stammspezischen DNA-Sequenzen ergab auffällige Gemeinsamkeiten: Beide Geninseln waren neben einem  $tRNA^{Gly}$ -Gen ins Kerngenom integriert, etwas mehr als 100 kb groß und wiesen 47 potentielle Gene (ORFs) mit einem homologen Gegenstück in vergleichbarer Position in der jeweils anderen Insel auf. Beide Inseln hatten eine zweiteilige Struktur aus einem konservierten und einem spezifischen Teil, durch den dem jeweiligen Stamm eventuell zusätzliche metabolische Funktionen zur Verfügung stehen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Geninseln aus den anderen "hypervariablen Regionen" eines der beschriebenen Stämme (Stamm C, Isolat aus der Lunge eines CF-Patienten) sequenziert. Neben spezifischen Abschnitten wurden auch in diesen Inseln ähnliche Blöcke mit konservierten ORFs wie in den beiden oben genannten Geninseln identifiziert. Durch Datenbankvergleiche wurden weitere ähnliche Geninseln mit zweiteiliger Struktur neben tRNA-Genen in Genomen anderer Proteobakterien, wie z. B. Ralstonia oder Burkholderia, detektiert. Außerdem wurde durch Hybridisierungsexperimente das Vorkommen von DNA ähnlich zu der aus den sequenzierten Geninseln in den Genomen verschiedener Stämme von Pseudomonas aeruginosa, und Ralstonia untersucht. In ungefähr der Hälfte der Stämme dieser Sammlungen konnte solche konservierte DNA detektiert werden. Vergleiche der DNA aus diesen Geninseln erlaubten eine genauere Beschreibung der konservierten Struktur. Immer blockartig auftretende ähnliche ORFs wurden als Bausteine des Grundgerüsts definiert, das charakteristisch für diese Art Geninseln zu sein scheint und auf einen gemeinsamen Vorläufer hinweist. In diese Bausteine sind die spezifischen DNA-Abschnitte der Inseln eingebettet. Die Annotationsergebnisse für einzelne ORFs aus den homologen DNA-Blöcken wiesen insgesamt auf DNA-organisierende Funktionen für diese Abschnitte hin, aber für viele konservierte ORFs ist ebenso wie für viele ORFs aus den spezifischen Abschnitten weiterhin keine Funktionsvorhersage möglich. Um mehr funktionelle Daten für die vorausgesagten Gene zu gewinnen, wurden für die zuerst sequenzierte Geninsel aus Stamm C Versuche zur Untersuchung der Transkription der enthaltenen Gene durchgeführt.

Insgesamt wurde das Bild ausgebaut, dass die analysierten Geninseln Repräsentanten einer Gruppe ähnlicher integrativer DNA-Elemente sind, die einen kennzeichnenden konservierten Teil für Integration, DNA-Organisation usw. und einen spezifischen Teil mit variablen Funktionen besitzen. Solche partiell konservierten, neben *tRNA*-Genen integrierten Geninseln mit zweiteiliger Struktur sind in *Pseudomonas* und anderen Spezies weit verbreitet. Zumindest in *Pseudomonas aeruginosa* können sie einen Großteil der stammspezifischen DNA ausmachen und tragen maßgeblich zur Genomdiversität bei.

Schlüsselwörter: Pseudomonas aeruginosa, Geninseln, mobile DNA-Elemente

# Abstract

By analysing genome diversity of strains of the species *Pseudomonas aeruginosa* "hypervariable regions" had been identified for a subgroup of strains (,,clone C") in former experiments. Clone- or strain-specific block of DNA, forming so called "gene islands", were mainly found within these regions of the genomes. For two strains, a complete gene island from one of the "hypervariable regions" had been sequenced. Annotation of these strain-specific DNA-sequences revealed remarkable similarities: Both gene islands were positioned next to a  $tRNA^{Gly}$ -gene within the core genome, had a size of approximately 100 kb and contained 47 predicted genes (ORFs) with a homologous counterpart in a similar position in the other island. Both island share a bipartite structure of a conserved part and a specific part, which could contribute additional metabolic features to the host genome.

In this work, gene islands from the other "hypervariable regions" have been sequenced for one of the clone C strains (strain C, isolate from the lung of a CF-patient). Apart from specific parts, blocks of conserved DNA have been identified in these gene islands as well, as found in the islands described before. Database comparisons revealed additional similar gene islands with a bipartite structure next to tRNA-genes in the genome of other proteobacteriea, e. g. in Ralstonia or Burkholderia. In addition, the genomes of strains from collections of Pseudomonas aeruginosa, and Ralstonia were analysed for the appearance of DNA similar to the predicted genes from the already sequenced gene island. Nearly 50 % of these strains seemed to contain such DNA. By comparing the DNA from all the detected gene islands, the conserved structure could be described more in detail. Blocks of conserved ORFs, appearing all the time in the same synteny, were defined as significant mosaic pieces which are characteristic for this kind of gene islands and could hint at a common precursor. The specific parts of the islands were positioned between these characteristic blocks. Annotation results for single ORFs from the homologous DNA-blocks gave hints for DNA-organising functions of these parts. But for many conserved ORFs as well as for many ORFs from the specific parts function predictions are still not possible. To gain more functional data for those predicted genes, first transcription analysis experiments were performed for the first sequenced gene island of strain C.

In total, the hypothesis was confirmed that the analysed gene islands were representatives of a group of related integrative DNA-elements, which are made of a characteristic conserved part, encoding for integration and DNA-organising functions, and a specific part encoding variable functions. Such partially conserved gene islands with a bipartite structure, which are integrated next to *tRNA*-genes, are widely spread in *Pseudomonas* and other species. They can make up the main part of the strain-specific DNA at least in *Pseudomonas aeruginosa* strains, and their uptake is one of the major reasons for the genome diversity observed in strains of this species.

Key words: Pseudomonas aeruginosa, gene islands, mobile DNA-elements

#### Danksagungen

#### Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. Dr. Burkhard Tümmler für das hochinteressante Thema und die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten, seine stete Diskussionsbereitschaft, die unkomplizierte Betreuung und die vielen konstruktiven Anregungen..

Herrn Prof. Dr. Peter Valentin-Weigand für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Prof. Burkhard Tümmler und Frau Helga Riehn-Kopp stellvertretend für alle, die zum Gelingen des Europäischen Graduiertenkollegs "*Pseudomonas*: Pathogenicity and Biotechnology" beigetragen haben.

allen derzeitigen und ehemaligen Mitarbeitern der Klinischen Forschergruppe für die Zusammenarbeit, Hilfsbereitschaft und die gute Arbeitsatmosphäre. Besonders möchte ich dabei Ulrike Laabs, Lutz Wiehlmann, Nikoletta Charizopoulou, Silke Jansen und Anna-Silke Limpert für all die Kleinigkeiten danken, durch die der Laboralltag in fachlicher und nicht-fachlicher Hinsicht zumeist sehr angenehm verlief.

Karen Larbig für die umfassende Einarbeitung in das Arbeitsgebiet und Christian Weinel für alle Informationen, Ratschläge und Warnungen zum Thema Annotation.

stellvertretend für das Qiagen-Sequenzierungssteam Dr. Helmut Hilbert und Dr. André Bahr für die verlässliche und problemlose Behandlung unserer Sequenzierungsaufträge.

Und mehr als nur Dank gilt vor allem meinen Eltern, Silke, Stefan, Axel, Marion, Uwe, Jens, Vera und Ulrike dafür, wie sie sind, und für all ihre Unterstützung in den letzten Jahren.

# **INHALTSVERZEICHNIS**

Einleitung	9
1.1 Geninseln in prokaryontischen Genomen	9
1.2 Pseudomonas aeruginosa	12
1.3 Genomdiversität in Pseudomonas aeruginosa Klon C	15
1.4 Ziel der Arbeit	21
Material und Methoden	23
2.1 Bakterienstämme und -anzucht, Vektoren	23
2.1.1 Bestimmung der Bakterienzelldichte	23
2.1.2 Verwendete Medien	23
2.1.3 Pseudomonas Stämme	24
2.1.4 Ralstonia Stämme	24
2.1.5 Escherichia coli Stämme; Genombibliothek von P. aeruginosa Stamm C	25
2.1.6 Vektor SuperCos 1	25
2.2 Präparation von DNA	26
2.2.1 Phenol-Chloroform-Extraktion	26
2.2.2 Präparation von genomischer DNA	26
2.2.3 Präparation von Cosmiden aus <i>E. coli</i> Zellen	27
2.2.4 Präparation von Plasmiden aus P. aeruginosa Zellen	28
2.2.5 Isolierung von DNA-Fragmenten aus Agarosegelen	30
2.3 DNA-Analysemethoden	30
2.3.1 Konzentrationsmessungen	30
2.3.2 Spaltung mit Restriktionsendonukleasen	31
2.3.3 Polymerase-Kettenreaktion	31
2.3.4 Agarosegelelektrophorese	34
2.3.5 DNA-Sequenzierung	35
2.4 DNA-DNA-Hybridisierungen	36
2.4.1 DNA-Fixierung auf Membranen	36
2.4.2 Digoxigenin-Markierung von DNA	38
2.4.3 Aufreinigung Digoxigenin-markierter DNA	39
2.4.4 Hybridisierung von DIG-markierter DNA auf DNA-Membranen	40
2.4 5 Detektion Digoxigenin-markierter DNA	40
2.4.6 Regeneration von hybridisierten DNA-Membranen	41
2.4.7 Quantifizierung von Chemolumineszenzsignalen	41
2.5 Wechselfeldgelelektrophorese und Makrorestriktionsanalyse	43
2.5.1 Präparation von bakterieller DNA in Agaroseblöckchen	44
2.5.2 Restriktionsverdau von DNA in Agaroseblöckchen	44
2.5.3 Durchführung der Wechselfeldgelelektrophorese	46
2.5.4 Molekulargewichtsstandards für die Wechselfeldgelelektrophorese	48

2.6 Arbeiten mit RNA und Transkriptionsanalyse	49
2.6.1 Vorbehandlung von Lösungen und Geräten	49
2.6.2 Isolierung von Gesamt-RNA aus P. aeruginosa	49
2.6.3 RNA-Konzentrationsbestimmungen	51
2.6.4 Formaldehyd-Gelelektrophorese	51
2.6.5 Generierung von cDNA	52
2.6.6 cDNA-Konzentrationsbestimmungen	54
2.6.7 Generierung von markierter cDNA	54
2.6.8 Hybridisierungen mit markierter cDNA	55
2.7 Sequenzanalyse und Annotation in silico	55
Ergebnisse und Diskussion	59
3 Analyse des Plasmides pKLC102	59
3.1 Hintergrund	59
3.2 Analyse der Integrationspunkte auf dem Chromosom	60
3.3 Sequenzierung und Annotation von pKLC102	66
3.3.1 Erstellung eines Cosmid-Contigs zur Abdeckung der Plasmid-Sequenz	66
3.3.2 Sequenz von pKLC102 und Annotation	67
3.4 Das Integron TNCP23	81
3.5 Sequenzierung und Analyse der Geninsel PAGI-4(C)	
3.5.1 Hintergrund	85
3.5.2 Cosmidauswahl und Sequenzierung	86
3.5.3 Sequenzanalyse von PAGI-4(C)	87
3.6 Nachweis der Konservierung von pKLC102-DNA in pKLK106	91
3.7 pKLC102 als Kernelement für Genomevolution in <i>P. aeruginosa</i> Klon C	96
4 Analyse der Geninsel in der SpB-Region	99
4.1 Hintergrund	99
4.2 Sequenzierung und Analyse der Insertion in SpB	100
4.2.1 Erstellung des SpB-Contigs 1	100
4.2.2 Beginn des SpB-Contigs 2	106
4.2.3 Kartierung der physikalischen Lücke	111
4.2.4 Erweiterung des SpB-Contigs 2	119
4.2.5 Sequenzanalyse und Annotation der Contigs 1 und 2 aus der SpB-Insertion	122
4.2.6 Vergleich der beiden PAGI-2(C)-homologen Bereiche in der SpB-Insertion	132
4.2.7 Zusammenfassung des aktuellen Status der Analyse der SpB-Insertion	135
5 Epidemiologie konservierter Geninseln in <i>P. aeruginosa</i>	139
5.1 Detektion eines "Geninsel-Indikators" in <i>P. aeruginosa</i> Stämmen	141
5.2 Generierung eines PAGI-2(C) repräsentierenden Makroarrays	146
5.3 Hybridisierungen der Makroarrays mit <i>P. aeruginosa</i> -DNA	150
5:4 Makroarray-Analyse von Stämmen aus der <i>P. aeruginosa</i> Auswahl	151
5.5 Quantitative Analyse der Makroarray-Hybridisierungen	155

5.5.1 Standardisierung und Differenzierbarkeit der Makroarray-Signale:	155
5.5.2 Klassifizierung von Inseltypen anhand der Makroarray-Ergebnisse:	159
6 PAGI-2(C)-artige Geninseln in anderen Stämmen und Spezies	168
6.1 PAGI-2(C)-artige Geninseln in <i>Ralstonia</i>	168
6.2 Homologie der <i>clc</i> -Geninsel zu PAGI-2(C)	173
6.3 PAGI-2(C)-ähnliche Geninseln, entdeckt durch Datenbankvergleiche	176
6.3.1 Burkholderia fungorum LB400:	176
6.3.2 Xylella fastidiosa 9a5c:	177
6.3.3 Pathogenitätsinsel SPI-7 in Salmonella enterica:	177
6.3.4 Geninsel PAPI-1 aus P. aeruginosa PA14:	180
6.4 Zusammenfassung:	181
7 Transkriptionsanalyse für PAGI-2(C)-ORFs	183
7.1 cDNA-Hybridisierungen auf restriktionsverdauter Cosmid-DNA	183
7.2 cDNA-Hybridisierungen auf PAGI-2(C)-,,Makroarrays"	186
7.2.1 Wachstum von <i>P. aeruginosa</i> C in Gegenwart von Quecksilber-Ionen	187
7.2.2 Transkriptionsanalyse mit PAGI-2(C)-Makroarrays	190
8 Sequenzvariation zwischen <i>P. aeruginosa</i> C und PAO1	198
9 Geninseln als Quelle der Genomdiversität in <i>P. aeruginosa</i>	201
10 Abkürzungsverzeichnis	207
11 Literaturverzeichnis	208
12 Anhang	216
12.1 Verzeichnis wissenschaftlicher Publikationen	216
12.2 Lebenslauf	217
12.3 Primärdaten	218
12.3.1 Geninsel PAGI-2(C)	218
12.3.2 Plasmid pKLC102	263
12.3.3 Integron TNCP23	309
12.3.4 Geninsel PAGI-4(C)	313
12.3.5 SpB-Insertion	318
12.3.6 Geninsel PAGI-3(SG)	381
12.3.7 Sequenzabschnitte aus dem Kerngenom, die die Geninseln in Stamm C flankieren	425
12.3.8 Sequenzen der verwendeten Primer	443

# Einleitung

#### 1.1 Geninseln in prokaryontischen Genomen

Prokaryontische Genome bestehen aus einem sogenannten "Kerngenom", das in den Stämmen einer Spezies konserviert ist, und variablen DNA-Anteilen, die nur in einzelnen Subgruppen oder Stämmen einer Spezies auftreten. Während die genetischen Informationen für die essentiellen zellulären Funktionen im Kerngenom lokalisiert sind, sind in den variablen Bereichen oft zusätzliche Funktionen kodiert, die unter besonderen Bedingungen genutzt werden. Zu den variablen Anteilen eines Genoms gehören mobile DNA-Elemente wie Bakteriophagen, Plasmide, Transposons, Integrons, Insertionssequenz-Elemente (IS-Elemente) sowie Geninseln.

Als Geninseln (oder auch genomische Inseln) bezeichnet man ins Chromosom inserierte größere DNA-Abschnitte, die nicht zum Kerngenom gehören (Dobrindt et al., 2004). Solche Abschnitte sind meist im Zuge von horizontalem Gentransfer mit mobilen Elementen auf einen Bakterienstamm übertragen und ins Chromosom integriert worden. Kennzeichnend sind ein GC-Gehalt, der von dem des übrigen Chromosoms abweicht, sowie häufig eine Lokalisation im Chromosom neben tRNA-Genen und das Auftreten von flankierenden repeat-Sequenzen. In den meisten Geninseln liegen Integrasen oder Transposasen, durch die die DNA-Elemente in das Chromosom integriert und auch wieder ausgeschnitten werden können. Geninseln wurden zum ersten Mal in pathogenen Bakterien beschrieben, in denen in solchen Abschnitten des Genoms detektiert Virulenzgene worden waren ("Pathogenitätsinseln", Hacker u. Kaper, 2002). In den letzten Jahren wurden jedoch zunehmend Geninseln entdeckt, deren genetisches Material keinen Bezug zu pathogenen Funktionen aufweist. Je nach Art der kodierten Funktionen werden einzelne Geninseln daher als "Pathogenitätsinseln", "Metabolismus-Inseln", "Resistenzinseln" usw. bezeichnet (Dobrindt et al., 2004).

Diverse Beispiele zeigen das breite Spektrum möglicher Funktionen. Pathogenitätsinseln enthalten Gene für diverse Virulenzfaktoren, z. B. für Adhäsine, Siderophore für die Aufnahme von Eisen-Ionen, Kapselstrukturen, Exotoxine oder Typ III und Typ IV Sekretionssysteme (Hacker u. Kaper, 2002; Schmidt u. Hensel, 2004).

Beispiele für metabolische Geninseln sind Elemente aus *Salmonella senftenberg* (Hochhut et al., 1997) und *Wolinella succinogenes* (Baar et al., 2003), die Gene für den Abbau von

Sucrose bzw. einen *nif* Gencluster zur Stickstofffixierung enthalten. Andere metabolische Geninseln ermöglichen dem Wirtsstamm den Abbau von xenobiotischen Substanzen wie Chlorocatechol (*clc*-Element aus *Pseudomonas sp.* B13 (Ravatn et al., 1998(A))) oder Chlorobiphenyl (55 kb Element aus *Ralstonia oxalatica* (Toussaint et al., 2003).

Als DNA-Elemente, die Antibiotika-Resistenzen vermitteln, wurden unter anderem in  $\gamma$ -Proteobakterien die SXT-Geninsel aus *Vibrio cholerae* (Beaber et al., 2002) und die Insel R391 aus *Providencia rettgeri* (Boltner et al., 2002) beschrieben. Ein anderes Beispiel ist die Geninsel "SCCmec" aus *Staphylococcus aureus* Stämmen, in der Resistenzgene gegen das Antibiotikum Methicillin lokalisiert sind (Ito et al., 1999). Dies zeigt das Vorkommen von typischen Geninseln auch in Gram-positiven Bakterien an, obwohl die meisten Beispiele bisher in Genomen Gram-negativer Spezies detektiert worden sind. Durch Genomvergleiche für verschiedene *Staphylococcus aureus* Stämme konnten aber 18 variable chromosomale Regionen detektiert werden, von denen viele die Geninsel-typischen Charakteristika aufwiesen. In diesen Regionen waren neben Virulenzfaktoren und Antibiotika-Resistenz-Proteinen auch metabolische Proteine kodiert (Fitzgerald et al., 2001), was auf ein ähnliches Spektrum an Geninseln in Gram-negativen und in Gram-positiven Bakterien hinweist.

Über den Ursprung von Geninseln ist nur wenig bekannt. Angenommen wird, dass sie aus chromosomal integrierten mobilen Elementen wie Bakteriophagen oder Plasmiden hervorgehen. Hierfür spricht, dass in mehreren Geninseln DNA aus integrativen und konjugativen Transposons und Plasmiden gefunden wurde. Solche Elemente können aus bakteriellen Chromosomen ausgeschnitten, in zirkulärer Form über Konjugation auf andere Stämme übertragen und durch Rekombination an spezifischen Positionen in das Wirtsgenom integriert werden (Burrus et al., 2002). Zudem ist für einige Plasmide die Rekombination mit tRNA-Genen (Dimopoulou et al., 2002) und chromosomale Integration, vermittelt durch Plasmid-kodierte Integrasen (Peng et al., 2000), gezeigt worden. Dies unterstützt die Hypothese vom Plasmid- oder Phagen-Ursprung von Geninseln, die als Charakteristika Integrase-Gene und flankierende tRNA-Gene aufweisen (s. o.).

Geninseln entwickeln sich in mehreren Schritten aus mobilen Elementen (Dobrindt et al., 2004): Nachdem mobile Elemente per horizontalem Gentransfer auf Bakterien übertragen und in deren Genom integriert worden sind, erfolgen verschiedene DNA-Rearrangements, die mit Verlust genetischen Materials einhergehen. Dabei werden Gene für Mobilisierung und Transfer (bei Plasmiden eventuell auch der Replikationsmechanismus) inaktiviert oder deletiert. Das DNA-Element liegt danach stabil als Geninsel im Chromosom integriert vor und hat seinen eigenständigen mobilen Charakter verloren. Die Geninsel kann dann durch

weitere Rekombinationsereignisse, z. B. Aufnahme von Transposons, Integrons oder IS-Elementen weiter umgestaltet werden. Bleibt die Integrase, die die initiale Insertion ins Chromosom vermittelt hat, dabei funktionsfähig, ist aber auch weiterhin eine Excision der (modifizierten) Geninsel möglich. Diese stellt dann zwar kein eigenständiges mobiles Element mehr dar, kann aber trotzdem per horizontalem Gentransfer auf andere Bakterienstämme übertragen werden.

Eine dieser Modellvorstellung entsprechende Integration eines Plasmides mit anschließenden Modifikationen konnte in thermophilen Archaebakterien nachgewiesen werden. In einem Stamm der Spezies *Sulfolobus tokodaii* hatten DNA-Rearrangements in einem integrierten konjugativen Plasmid zum Verlust der Plasmid-typischen Bereiche im Vergleich zum episomalen Vorläufer geführt (Kawarabayasi et al., 2001). Damit einher ging eine Fixierung der Plasmid-DNA im Genom.

Das genetische Material in Geninseln kann eine Vielfalt an Funktionen kodieren. Durch Rekombinationsereignisse und mögliche Akquirierung neuer DNA ist es variabel und mosaikartig aus verschiedenen Bausteinen zusammengesetzt, die in unterschiedlichen Phasen der Entwicklung in das Element aufgenommen wurden. Auf diese Weise können in den Geninseln Mosaikstrukturen mit Bausteinen aus verschiedensten Quellen entstehen und auch Kombinationen verschiedener Funktionen kodiert sein.

Durch die Möglichkeit, ähnlich wie andere mobile Elemente per horizontalem Gentransfer auf andere Bakterienstämme, auch über Speziesgrenzen hinweg, übertragen werden zu können, spielen Geninseln eine wichtige Rolle bei der adaptiven Evolution von bakteriellen Genomen (Dobrindt et al., 2004). Der Erwerb neuen genetischen Materials durch horizontalen Gentransfer und homologe Rekombination stellt einen der Hauptmechanismen bakterieller Evolution dar. Bakterienstämme erlangen mit diesem Material zusätzliche Funktionen, durch die sie sich eventuell an ihre jeweiligen Lebensbedingungen besser anpassen oder sich neue Nischen erschließen können. Zu solchen Adaptationen können unterschiedlichste Funktionen beitragen, z. B. solche, die Interaktionen zwischen Bakterien- und eukaryontischen Zellen beeinflussen, Möglichkeiten zur Degradation von zusätzlichen Substraten über neue Stoffwechselwege oder Funktionen, durch die Bakterienstämme unter bestimmten Wachstumsbedingungen Selektionsvorteile gegenüber Konkurrenten erlangen.

Mögliche Quellen für neues genetisches Material sind neben Geninseln auch andere mobile DNA-Elemente. Den Geninseln kommt dabei aber eine besondere Rolle zu, da durch ihre Übertragung eine größere Zahl von Genen gleichzeitig in das neue Wirtsgenom inseriert wird als bei kleineren mobilen Elementen. Darunter sind oftmals gleich alle nötigen Gene für eine bestimmte Funktion, da diese nach der Theorie der *"selfish operons"* zumeist als Cluster für einen horizontalen Gentransfer *en bloc* vorliegen (Lawrence u. Roth, 1996). So kann die Aufnahme einer Geninsel direkt zu einem veränderten Phänotyp des Wirtsstammes führen und eventuell sofort einen Selektionsvorteil bedeuten. Der Erwerb neuer Funktionen in einem Schritt bietet den Bakterienstämmen auch die Möglichkeit, sich schneller an variierende Lebensbedingungen z. B. in eukaryontischen Wirten anzupassen.

Die Akquirierung neuer Gene stellt damit einen Mechanismus zur Genomoptimierung auf die jeweiligen Lebensbedingungen hin dar. Parallel dazu kommt es aber auch immer zu Deletionen größerer DNA-Abschnitte, die ebenso zur Genomoptimierung beitragen können. Der damit verbundene Funktionsverlust kann für pathogene Bakterien auch einen Selektionsvorteil bedeuten (Maurelli et al., 1998). Bei obligat intrazellulären Pathogenen und symbiontisch lebenden Bakterien wird das Genom zur Optimierung sogar drastisch reduziert (Moran, 2002; van Ham et al., 2003).

Der Aufbau eines bakteriellen Genoms wird also entscheidend durch Insertionen und Deletionen großer DNA-Blöcke mitbestimmt. In diesem Aufbau spiegelt sich auch der Lebensstil des jeweiligen Bakteriums wider (Dobrindt et al., 2004). Genome mit hoher Plastizität und zahlreichen integrierten Geninseln findet man vornehmlich in Bakterien, die gemeinsam mit anderen Spezies Lebensräume kolonisieren. Durch die Präsenz anderer Spezies ist ein größeres Spektrum an DNA-Elementen vorhanden, dass durch horizontalen Gentransfer aufgenommen werden kann. Daher findet man solche integrierten DNA-Elemente eher in Bakterien, die in Biofilmen, in der Rhizosphäre oder auf der Mucosa von Tieren und Menschen leben.

Die Genome verschiedener Stämme solcher Spezies weisen dementsprechend eine hohe Diversität auf. Größere Anteile des Genoms sind innerhalb der Spezies nicht konserviert, sondern stellen Stamm- oder Klon-spezifische DNA dar, die an verschiedenen Punkten in das Kerngenom inseriert ist.

#### 1.2 Pseudomonas aeruginosa

Die Spezies *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* wird auf Grundlage der 16S rRNA-Sequenzen taxonomisch der Gruppe der γ-Proteobakterien zugeordnet (Olsen et al., 1994). *P. aeruginosa* wird als Typenspezies der rRNA-Homologiegruppe I der Pseudomonaden geführt (Palleroni, 1993) und stellt die bekannteste und humanmedizinisch bedeutsamste Spezies innerhalb der Gattung *Pseudomonas* dar. Namensgebend für das stäbchenförmige, Gram-negative, fakultativ anaerobe Bakterium war die Produktion verschiedener farbiger Substanzen wie beispielsweise Pyoverdin (Braveny u. Krump-Schmidt, 1985) oder Pyocyanin (Palleroni, 1986).

*P. aeruginosa* zeichnet sich durch eine große metabolische Vielseitigkeit und eine ubiquitäre Verbreitung in der Natur aus. So wurden Bakterien dieser Spezies in verschiedenen aquatischen Lebensräumen wie in Flüssen, marinen Küstengewässern (Pellet et al., 1983), Abwässern (Rhame, 1980) aber auch in Trinkwasserleitungen (Hardalo u. Edberg, 1997) detektiert. Andere Isolate stammen aus der Rhizosphäre (Botzenhardt u. Döring, 1993) oder von der Oberfläche von Pflanzen (Cho et al., 1975). Vermehrt wurden *P. aeruginosa* Stämme auch in kontaminierten Böden und Gewässern identifiziert, wo sie an der Biodegradation toxischer Komponenten beteiligt sein können (Ridgway et al., 1990).

Zusätzlich tritt die Spezies *P. aeruginosa* auch als human-, tier- und pflanzenpathogenes Bakterium auf. Unabhängig vom Wirt werden dabei die gleichen Virulenzfaktoren genutzt (Costerton, 1980; Rahme et al., 1995). Für den Menschen verläuft eine Kolonisierung durch *P. aeruginosa* im allgemeinen harmlos. Infektionen treten jedoch bei systemisch oder lokal geschwächtem Immunsystem auf. Betroffen sind so immunsupprimierte Personen, Patienten mit schweren Brandwunden, Malignomen, HIV-Patienten sowie Personen, die an Mukoviszidose leiden (Schaal, 1994). Darüber hinaus tritt *P. aeruginosa* vermehrt als Erreger bei nosokomialen Infektionen auf (Quinn, 1998) und wurde vor allem bei Infektionen des Urogenital-Traktes detektiert (Horan, 1986). Bei Mukoviszidose-Patienten (CF-Patienten) kommt es zumeist zu einer chronischen Besiedlung der unteren Atemwege. Die damit verbundene Inflammation und Destruktion des befallenen Lungengewebes ist ein entscheidender Faktor für den Krankheitsverlauf und die Hauptursache für die reduzierte Lebenserwartung von CF-Patienten (Govan u. Deretic, 1996).

*P. aeruginosa* sezerniert bei der Besiedlung von Gewebe und der Invasion von Epithelzellen verschiedene Virulenzfaktoren, die in die betroffenen Zellen sezerniert werden (Nicas u. Iglewski, 1986; Döring et al., 1987). Dazu gehören u. a. die Zelltod-auslösenden Proteine Exotoxin A (Wick et al., 1990) und Exoenzym S (Frank 1997) und Proteasen wie Elastase, alkalische Phosphatase und das LasA-Fragment, die die Gewebestruktur im Wirt zerstören und verschiedene Bestandteile der Immunabwehr hydrolysieren (Peters u. Galloway, 1990). Zusätzlich werden noch Rhamnolipide freigesetzt, die hitzestabile Cytotoxine darstellen und Detergens-ähnliche Eigenschaften besitzen (Liu, 1974). Zum Großteil wird die Expression dieser Virulenzfaktoren in Abhängigkeit von der Zelldichte über *quorum-sensing* Systeme reguliert (van Delden u. Iglewski, 1998).

Bei chronischer Besiedlung von Mukoviszidose-Patienten-Lungen kommt es in den meisten Fällen zur Ausbildung eines persistierenden mukoiden Phänotyps (Govan u. Nelson, 1992; Deretic et al., 1995). Die mukoide Morphologie resultiert aus einer starken Produktion von Alginat (Pedersen et al., 1992) und geht einher mit dem Verlust von Fimbrien und Flagellen (Mahenthiralingam et al., 1994), so wie spezifischen Modifikationen der Lipopolysaccharid-Ketten der äußeren Membran (Goldberg u. Pier, 1996; Ernst et al., 1999). Bei wiederholter Behandlung der chronischen Infektion mit Antibiotika wurde in einigen Fällen auch ein weiterer Morphotyp, sog. *small colony variants*, beobachtet (Häussler et al., 1999).

Die metabolische Vielseitigkeit von P. aeruginosa und dessen Anpassungsfähigkeit an verschiedene Habitate geht einher mit einem umfangreichen genetischen Repertoire. Das Genom des komplett sequenzierten Stammes PAO1 weist eine Größe von 6,264 Mb auf (Stover et al., 2000) und gehört damit zu den größten bisher sequenzierten Bakteriengenomen. Das PAO1 Genom ist um über 35 % größer als das von Escherichia coli K12. Annotiert wurden 5570 potentielle Gene bzw. offene Leserahmen (open reading frames, ORFs), deren Anzahl ist damit bei P. aeruginosa so hoch wie in der eukaryontische Hefe Saccharomyces cerevisiae, auf deren Chromosomen ca. 6200 ORFs lokalisiert sind (Ball et al., 2000). Für über 45 % der 5570 ORFs aus PAO1 hatte sich keine Funktionsvorhersage ergeben. Bemerkenswert viele ORFs wurde jedoch als potentielle Transkriptionregulatoren (Anteil 7,2 %) oder Bestandteile von Zwei-Komponenten-Regulatorsystemen (2,1 %) beschrieben. Solche höheren Anteile an Regulatorgenen wurden auch in anderen Spezies gefunden, die verschiedene Habitate kolonisieren (5,3 % bei Bacillus subtilis, 5,8 % bei Escherichia coli). Bei Pathogenen, die auf definierte Lebensräume spezialisiert sind, ist dieser Anteil deutlich geringer (3 % bei Mycobacterium tuberculosis, 1 % bei Helicobacter pylori). Außer der verhältnismäßig großen Menge genetischen Materials scheint also auch eine Vielzahl an Regulationsmechanismen zur metabolischen Vielseitigkeit von P. aeruginosa beizutragen. Besonders die vielen Zwei-Komponenten-Regulatorsysteme ermöglichen die Anpassung an veränderte Umweltbedingungen (Stover et al., 2000).

Für die Spezies *P. aeruginosa* wurde eine hohe Genomdiversität der einzelnen Stämme nachgewiesen, verursacht durch Insertionen und Deletionen verschiedener DNA-Blöcke. Die Genomgröße variiert zwischen 5,2 und 7 Mb (Schmidt et al., 1996). Der Anteil der zwischen zwei Stämmen nicht konservierten DNA kann deutlich über 20 % der jeweiligen Genome ausmachen, selbst beim Vergleich klonaler Varianten beträgt der Anteil der variablen DNA-Abschnitte teilweise über 10 % (Römling et al., 1997).

Durch das Sequenzierprojekt stehen Informationen über das komplette genetische Material des Stammes PAO1 zur Verfügung. Dieses beinhaltet spezies-spezifische DNA, die zum Kerngenom von *P. aeruginosa* gehört, und PAO1-spezifische Insertionen. Durch den Nachweis konservierter PAO1-ORFs in 18 verschiedenen Klinik- und Umweltisolaten wurden 24 DNA-Segmente als variable Bereiche des PAO1-Genoms identifiziert (Wolfgang et al., 2003). Insgesamt 5183 PAO1-ORFs (93,4 %) waren in allen Stämmen konserviert und wurden als Kerngenom der Spezies definiert. Die Informationen über diese Sequenzabschnitte können auf entsprechende Abschnitte in anderen Stämmen übertragen werden, da für *P. aeruginosa* Stämme in 97,5 % der konservierte Bereiche eine Sequenzdiversität von durchschnittlich nur 0,5 % ermittelt worden war (Kiewitz u. Tümmler, 2000; Spencer et al., 2003).

Die Sequenz des Stammes PAO1 eignet sich also als Referenzsequenz für die Bereiche aus den Genomen anderer Stämme, die zum spezies-typischen Kerngenom gehören. Der hohe Anteil variabler DNA, in dem die individuellen phänotypischen Charakteristika einzelner Stämme kodiert sind, muss gesondert untersucht werden.

### 1.3 Genomdiversität in Pseudomonas aeruginosa Klon C

Klon C ist einer der dominierend auftreten *Pseudomonas aeruginosa* Klone in Europa, dazugehörige Stämme wurden aus verschiedenen Habitaten, beispielsweise den Lungen von Mukoviszidose-Patienten, Klinikumgebungen oder Flusswasser isoliert (Römling et al., 1994(B)). Zur Analyse der intraklonalen Genomdiversität erfolgte in Klon C Stämmen die Bestimmung der variablen Bereiche der Genome. Dabei wurden durch Vergleiche von Makrorestriktionskarten für 21 Stämme die Positionen von inserierten und deletierten DNA-Blöcken, sowie die Endpunkte chromosomaler Inversionen bestimmt (Römling et al., 1997).

Auf diese Weise konnte die chromosomale Architektur für die jeweiligen Stämme miteinander verglichen und die Plastizität des *P. aeruginosa* Klon C Genoms beschrieben werden.

Die Genome der einzelnen Stämme sind 450 - 700 kb größer als das von *P. aeruginosa* PAO1. Gegenüber dem Genom des Typenstammes C weisen die Genome anderer Klon C Isolate Insertionen oder Deletionen von 1 – 214 kb großen DNA-Blöcken sowie in Einzelfällen chromosomale Inversionen auf. Die detektierten Insertionen und Deletionen, anhand derer vier Subgruppen für Klon C definiert werden können, sind dabei nicht gleichmäßig im Klon C Genom verteilt (siehe Abbildung 1.1).

Im Bereich um den Replikationsursprung herum weisen die Klon C Stämme keine neu inserierten oder ausgeschnittenen DNA-Abschnitte auf. Für drei Regionen des Genoms ist hingegen eine besonders ausgeprägte Variabilität zu beobachten, da sich dort jeweils die Positionen verschiedener Insertionen und Deletionen befinden. Diese Regionen mit hoher Plasitizität des Genoms sind als "hypervariable Regionen" definiert worden. Die hypervariable Region 1 liegt im Bereich der Markergene *lipA* und *lipH*, die hypervariable Region 2 in der Nähe der Gene *pilA* und *hemA*. Die dritte Region ist auf dem Restriktionsfragment SpB lokalisiert (siehe Abbildung 1.1).



**Abbildung 1.1:** Restriktionskarte von *P. aeruginosa* C mit einer Übersicht der in den anderen Klon C Stämmen beobachteten DNA-Rearrangements (übernommen aus K. D. Larbig, Dissertation, 2001). Die Symbole kennzeichnen die verschiedenen aufgetretenen genomischen Veränderungen.  $\bigcirc$  bzw. : Verlust/Entstehung einer *Spel* Schnittstelle;  $\bigtriangledown$  bzw. : Deletion / Insertion von DNA; X: Endpunkte von Inversionen. Die Zahlen in den Symbolen geben an, wie häufig eine bestimmte Veränderung in den Klon C Stämmen gefunden wurde. Dunkel unterlegte Bereiche kennzeichnen DNA-Blöcke, die in Stamm C gegenüber PAO zusätzlich inseriert sind. Die hellen Kreise markieren die drei hypervariablen Regionen. Die Positionen des Replikationsursprungs (*oriC*) und der *rrn*-Operons sind angegeben.

Auffälligerweise liegen in allen drei hypervariablen Regionen große DNA-Blöcke, die im Vergleich zum PAO in Stamm C zusätzlich ins Genom inseriert sind. In der hypervariablen Region 2 wird dieser DNA-Block durch das integrierte Plasmid pKLC102 gebildet (Römling et al., 1997; K. D. Larbig, Dissertation 2001).

Für den Stamm C (Isolat aus CF-Lunge) und die klonale Variante SG17M (Umweltisolat) erfolgte eine detaillierte Analyse der hypervariablen Region 1. Dabei wurden in beiden Stämmen ca. 100 kb große, stammspezifische Geninseln detektiert, die komplett sequenziert und annotiert worden sind (Larbig et al., 2002). Die allgemeinen Charakteristika dieser Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) sind in Tabelle 1.1 aufgeführt:

Genomregion	Größe [bp]	GC- Gehalt	Anteil kodierender Sequenz	Anzahl der ORFs	Anzahl der ORFs pro 10 kb
PAGI-2(C)	104954	64,7 %	90,4 %	113	10,7
PAGI-3(SG)	103304	59,2 %	82,7 %	105	10,2
PAO1-Genom	6624403	66,6 %	89,4 %	5570	8,9

**Tabelle 1.1:** Allgemeine Charakteristika der Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG), verglichen mit dem PAO1-Genom (Stover et al., 2000).

Beide Inseln sind an tRNA<sup>Gly</sup>-Genen ins Genom integriert, die in einem konservierten tRNA-Cluster im Kerngenom vor dem ORF PA2820 lokalisiert sind. Die Sequenzen beider Inseln und die einzelnen ORFs sind in der Datenbank GenBank (PAGI-2(C) *acc. no.* AF440523; PAGI-3(SG) *acc. no.* AF440524) abgelegt und zusätzlich im Anhang (Kapitel 12.3) dargestellt.

Obwohl PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) stammspezifische DNA-Insertionen darstellen, weisen sie außer der Lokalisation im Chromosom und der ähnlichen Größe noch weitere signifikante Gemeinsamkeiten auf: 47 ORFs aus PAGI-2(C) sind mit einer durchschnittlichen Identität der Aminosäuren-Sequenzen von 64,8 % in PAGI-3(SG) konserviert (siehe Tabelle 1.2).

Die Reihenfolge, in der die konservierten Gene in beiden Inseln angeordnet sind, ist für 46 der 47 ORFs identisch. Die einzige Ausnahme bilden die ORFs C4 und SG105, die einen potentiellen Transkriptionsregulator kodieren. Die Abfolgen der konservierten ORFs ist zwar durch einige stamm-spezifische ORFs unterbrochen, trotzdem ergibt sich für beide Inseln eine zweigeteilte Struktur (siehe Abbildung 1.2) mit einer spezifischen Seite (nur die Integrase-Gene C1 und SG1 sowie der ORF C4 sind auf der linken Seite konserviert) und einer größtenteils konservierten Seite.

PAGI-2(C)	PAGI-3(SG)	PAGI-2(C)	PAGI-3(SG)	PAGI-2(C)	PAGI-3(SG)
C1	SG1	C53	SG63	C81	SG87
C4	SG105	C54	SG64	C83	SG89
C36	SG44	C55	SG65	C89	SG90
C39	SG47	C64	SG67	C91	SG91
C40	SG48	C65	SG68	C93	SG92
C41	SG49	C66	SG69	C94	SG93
C42	SG50	C67	SG70	C101	SG96
C43	SG51	C68	SG71	C102	SG97
C44	SG52	C69	SG72	C103	SG98
C45	SG53	C70	SG73	C104	SG99
C47	SG57	C71	SG81	C105	SG100
C48	SG58	C72	SG82	C106	SG101
C49	SG59	C74	SG83	C107	SG102
C50	SG60	C75	SG84	C108	SG103
C51	SG61	C79	SG85	C109	SG104
C52	SG62	C80	SG86		

**Tabelle 1.2:** Homologe ORFs in den Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG). PAGI-2(C)-ORFs sind mit C1, C2 usw. bezeichnet, PAGI-3(SG)-ORFs mit SG1, SG2, usw.

Die spezifischen Abschnitten der beiden Geninseln sind mosaikartig zusammengesetzt. In PAGI-3(SG) sind dort u. a. Proteine kodiert, die an Metabolismus und Transport von Aminosäuren beteiligt sind, sowie Coenzyme und weitere putative Enzyme. PAGI-3(SG) wurde demnach als Metabolismus-Geninsel beschrieben (Larbig et al., 2002). In PAGI-2(C) sind in den spezifischen Abschnitten u. a. Gene lokalisiert, die ein Cytochrom C Biogenese System und Thiol-Disulfid-Austausch-Proteine kodieren, sowie ein integriertes Transposon mit einem potentiellen Quecksilber-Resistenzcluster (siehe Tabelle 1.3). Die Geninsel scheint also Funktionen für Komplexierung und Transport von Metallionen zu kodieren



**Abbildung 1.2:** Vergleich der Geninseln PAGI-2(C) (unten) und PAGI-3(SG) (oben). Die annotierten ORFs werden durch Pfeile repräsentiert. Homologe ORFs in den beiden Geninseln sind durch blaue Felder miteinander verbunden. Graue Felder auf den Maßstabsleisten kennzeichnen DNA-Abschnitte mit ORFs, die an DNA-Organisation, Transfer und Mobilisation der Inseln beteiligt sein könnten (nach Larbig et al., 2002).

Die konservierten Bereiche enthalten außer vielen hypothetischen ORFs einige Gene, die DNA-Rekombinationsproteine und –reparaturproteine kodieren (C45, C101, C102 bzw. SG53, SG96, SG97), ein *soj* Gen zur Aufteilung von Chromosomen und anderen DNA-Elementen bei Zellteilungen (C108 bzw. SG103), sowie ein Integrase-Gen (C1 bzw. SG1). Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass zumindest ein Teil der konservierten ORFs an Integration, Stabilisierung und Transfer der Geninseln beteiligt ist. Dies ergab das Bild von PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) als verwandte, partiell konservierte Geninseln, die ähnliche Systeme für lateralen Transfer und chromosomale Integration besitzen, aber mit den spezifischen Teilen, dem sog. "Cargo", individuelle metabolische Funktionen auf das Wirtsgenom übertragen (Larbig et al., 2002).

PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) könnten damit Vertreter eines neuen Typs von Geninseln sein, die durch individuelles Cargo und homologe strukturelle Bereiche gekennzeichnet sind.

PAGI-2(C) wurde als Referenzinsel für die Detektion weiterer partiell konservierter DNA-Elemente verwendet. In Tabelle 1.3 ist eine Übersicht über die Annotationsergebnisse für die einzelnen ORFs dieser Geninsel angegeben.

#### Tabelle 1.3 (folgende Seiten):

Annotationsübersicht für PAGI-2(C) (aus K. D. Larbig, Dissertation, 2001)

\*: Für ORF C47 wurden die Position des Starts und die Länge des Genprodukts gegenüber der Original-Annotation verändert. Nach der Detektion eines wahrscheinlichen Sequenzierfehlers im bestehenden Sequenzcontig wurde eine neue Startposition für diesen ORF festgelegt. C47 umfasst daher jetzt 963 aa statt 943 aa wie in der früheren Version.

ORF - ID	Start	Stop	Länge [aa]	GC- Gehalt [%]	Gen-Name	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	Organismus (bestes BLAST-Ergebnis)	E-Wert (BLAST)	% Ähnlich- keit (BLAST)
C1	229	2160	643	63,77	int		X. fastidiosa	0.0E+00	87
C2	3016	2360	218	59,06		Hypoth. Protein (XF1719)	X. fastidiosa	1.0E-71	79
C3	3136	3429	97	58,84		Hypoth. Protein (XF1720)	X. fastidiosa	9.0E-30	80
C4	4341	3451	296	61,62	bphR	Transkriptionsregulator-Protein	Ralstonia eutropha	9.0E-83	68
C5	4702	4379	107	62,96		0			
C6	6110	4734	458	67,39		Putative Pyridin-Nukleotid- Disulfid-Oxidoreductase, Klasse I	Vibrio cholerae	1.0E-73	52
C7	6959	6153	268	65,55		Kons. hypoth. Membranprotein (slr1262)	Synechocystis sp. (strain PCC 6803)	5.0E-25	51
C8	7823	7050	257	63,95	dsbG	Thiol:Disulfid-Austauschprotein (PA2476)	P. aeruginosa	2.0E-51	61
C9	8662	7826	278	63,20		Putatives Thiol:Disulfid- Austauschprotein (PA2477)	P. aeruginosa	6.0E-48	56
C10	10515	8662	617	64,94	dsbD	Putatives Thiol:Disulfid- Austauschprotein (PA2478)	P. aeruginosa	1.0E-135	57
C11	11479	10598	293	61,79	сусН	Cytochrom C-Typ Biogenese Protein	Sinorhizobium meliloti	5.0E-17	43
C12	11931	11476	151	57,46	cycL/ccmH/ ccl2	Cytochrom C-Typ Biogenese Protein (Vorläufer)	Sinorhizobium meliloti	3.0E-25	61
C13	12452	11928	174	60,38	ccmG/helX	Cytochrom C-Typ Biogenese Protein PA1481	P. aeruginosa	3.0E-37	61
C14	14410	12449	653	62,28	ccmF/ccl1	Cytochrom C-Typ Biogenese Protein PA1480	P. aeruginosa	0.0E+00	69
C15	14860	14414	148	60,63	cycJ/ ccmE	Cytochrom C-Typ Biogenese Protein	P. fluorescens	6.0E-35	71
C15b	15035	14844	63	62,50	ccmD	Häm Exporterprotein D	Vibrio cholerae	2.E-03	53
C16	15769	15032	245	62,33	ccmC	Häm Exporterprotein C	Vibrio cholerae	9.0E-67	69
C17	16468	15782	228	63,17	ccmB	Cytochrom C Reifungsprotein B	Shewanella putrefaciens	6.0E-65	75

ORF - ID	Start	Stop	Länge [aa]	GC- Gehalt [%]	Gen-Name	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	Organismus (bestes BLAST-Ergebnis)	E-Wert (BLAST)	% Ähnlich- keit (BLAST)
C18	17076	16465	203	59,64	ccmA	Häm Exporterprotein A	Vibrio cholerae	7.0E-39	61
C19	17257	17925	222	65,02	armR	Antwort-Regulator	Pseudomonas sp. JR1	4.0E-59	66
C20	17922	19307	461	63,06	armS	Sensor-Kinase	Pseudomonas sp. JR1	5.0E-77	56
C21	21059	19461	532	64,54	cutE	Apolipoprotein N-Acyltransferase	P. aeruginosa	3.0E-67	48
C22	23399	21084	771	65,54		transportierende A TPase	coelicolor 43(2)	9.0E-87	47
C23	24420	23323	365	61.66		Hypoth, Protein PA2481	P. aeruginosa	4.0E-70	62
C24	25222	24404	272	64,35		ORF21	Moritella marina	4.0E-23	54
C25	25860	25219	213	64,02	fixO/ ccoO	Cytochrom c Oxidase UE	Moritella marina	3.0E-17	49
C26	27413	25857	518	60,44	fixN/ ccoN	Cytochrom c Oxidase UE	Moritella marina	6.0E-68	50
C27	29602	27932	556	67,56		Hypoth. Protein slr0876	Synechocystis sp.	1.0E-106	63
C28	31244	30717	175	68 18		Hypoth 18.6 kD Protein	P. aeruginosa Escherichia coli	2.0E-99	72
C30	31578	31267	103	61.86		Transkriptionsaktivator	Vibrio cholerae	6.0E-16	69
C31	31728	32954	408	70,17		(Metabolit-Transporterprotein)	Bacillus subtilis	2.0E-34	45
C32	33031	33408	125	65,87		Hypoth. Protein Rv1767	M. tuberculosis	3.0E-22	48
C33	33519	33890	123	58,06		0			10
C34	34744	33950	264	64,91	fenO	Hydroxybutyryl-Dehydratase	Bacillus subtilis	2.0E-24	49
C35	30100	36151	630	65,03		Hypoth Protein XE1753	P. aeruginosa Y fastidiosa	2.0E-42 0.0E+00	83
C37	38407	39033	208	65 55		Kons hypoth Protein XF1754	X. fastidiosa	1.0E-105	94
C38	39046	39678	210	63,98		Kons. hypoth. Protein XF1755	X. fastidiosa	1.0E-112	96
C39	39752	40111	119	65,56		Hypoth. Protein XF1756	X. fastidiosa	1.0E-15	86
C40	41674	40127	515	62,21		0	• 		
C41	42046	41690	118	70,03		0			
C42	43437	42043	464	67,46		0			
C43	44397	4344/	316	66,67		0			
C44	44840	44394	148	63.00	radC	DNA Reparaturprotein (XF0148)	X fastidiosa	9 0E-34	70
C45	46439	45675	254	67.45	Tuuc	Hypoth. Protein PA0982	P. aeruginosa	4.0E-28	61
C47*	49355	46464	963*	66,56		(Sexpilus Assemblierungs- und Syntheseprotein)	Sphingomonas aromaticivorans	1.0E-07	41
C48	49795	49355	146	68,93		0			
C49	51194	49776	472	68,71		0			
C50	52095	51184	303	71,49		0			
C51 C52	52/84	52092	230	68,11		0			
C52	53551	53192	119	66 67		0			
C54	53801	53568	77	64,53		0			
C55	54181	53798	127	72,40		0			
C56	54385	54855	156	59,66		Putative Excisionase ORF277	Sphingomonas	2.0E-16	57
C57	54852	55427	191	61,11		Hypoth. Protein ORF271	aromaticivorans Plasmid pNL1	2.0E-23	52
C58	55445	56359	304	59,13		CG11743 gene product	Drosophila	7.0E-26	50
C59	56356	56826	156	61,36		0			
C60	57323	58225	300	58 69		0			
C62	58030	58989	319	60,42		(Hypoth, Protein)	Vibrio cholerae	5.0E-04	51
C63	58999	61623	874	66,70		0			
C64	62413	61664	249	66,00		0			
C65	64599	62410	729	65,62		Hypoth. Protein	Salmonella typhi	7.0E-30	43
C65	65720	65140	182	72,86		U Hypoth Protein PD457	Rickattsia provazabii	4 0F 12	50
C67	66458	65721	245	70.60		0	Kickelisia proważekii	4.0E-12	50
C69	67115	66471	214	71,01		(Kons. hypoth. Protein)	D. radiodurans	7.0E-05	45
C70	67711	67112	199	68,83		PilL	Salmonella typhi	3.0E-19	51
C71	70129	67850	759	64,87		Hypoth. Protein pXO1-08	B. anthracis Virulenz Plasmid pXO1	9.0E-43	44
C72	70571	70266	101	64,05		0			
C73	70981	71032	369	66,22		Hypoth. Protein pXO1-10	B. anthracis Virulenz Plasmid pXO1	5.0E-11	46
C75	72853	72206	215	67.28		0	1 iusmiu pAO1		
C76	73190	72930	86	60,54		Hypoth. Protein XF1757	X. fastidiosa	1.0E-39	92
C77	73614	73207	135	65,69		Hypoth. Protein XF1758	X. fastidiosa	6.0E-68	92
C78 C79	74060 74844	73719 74155	113 229	61,70 67,25		Kons. Plasmidprotein XF1759 Hypoth. Protein XF1760	X. fastidiosa X. fastidiosa	3.0E-50 1.0E-106	89 87
C80	75766	74939	275	63,41		Plasmid F ( <i>oriT</i> 5' Region) ORF 273	Escherichia coli	2.0E-88	74
C81	76910	75912	332	64,86		(Hypoth. Protein XF1761)	X. fastidiosa	1.0E-156	91
C82	77412	77128	94	75,09		(Kons. hypoth. Protein XF1762)	X. fastidiosa	2.0E-41	93
C83	78601	78050	80 213	65.26		(Hypour, Protein AF1/04) Transposase für Tn21	A. Jastiaiosa Plasmid R100	7.0E-36 2.0E-90	80 97
C84b	79047	78532	171	66,28		Transposase für Tn21	Plasmid R100	6.0E-51	91

ORF - ID	Start	Stop	Länge [aa]	GC- Gehalt [%]	Gen-Name	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	Organismus (bestes BLAST-Ergebnis)	E-Wert (BLAST)	% Ähnlichk eit (BLAST)
C85	80754	79066	562	69,03	merA	Quecksilber (HgII) Reduktase	Thiobacillus sp.	0.0E+00	85
C86	81052	80765	95	65,97	merP	Periplasmatisches Quecksilber- Ionen-bindendes Protein	Sphingomonas paucimobilis	5.0E-32	86
C87	81415	81065	116	67,24	merT	Quecksilber-Ionen Transportprotein	Escherichia coli Plasmid pDU1358	2.0E-55	92
C88	81487	81894	135	63,48	merR	Quecksilber-Resistenz Regulator	P. stutzeri	9.0E-52	83
C89	82980	82156	274	64,73		0			
C90	83547	83269	92	60,22		0			
C91	84382	83645	245	64,77		0			
C92	85203	84466	245	63,69		0			
C93	85727	85335	130	62,09		Hypoth. Protein XF1771	X. fastidiosa	2.0E-66	95
C94	86162	85749	137	63,53		Hypoth. Protein XF1772	X. fastidiosa	2.0E-35	74
C95	86610	86299	103	62,18		Hypoth. Protein XF1773	X. fastidiosa	1.0E-17	84
C96	87447	86947	166	61,48	lspA	Lipoprotein Signalpeptidase	Serratia marcescens	1.0E-32	62
C97	90363	87451	970	65,67		Schwermetallionen-transpor- tierende P-type ATPase (PA3690)	P. aeruginosa	0.0E+00	77
C98	90455	90853	132	60,15		Transkriptionsregulator (PA3689)	P. aeruginosa	5.0E-37	68
C99	91544	91308	78	61,18		Õ			
C100	91929	92564	211	61,48	(czcD)	Transporter/Integrales Membranprotein (putativ)	Neisseria meningitidis	8.0E-26	58
C101	95318	93288	676	66,42	topB	DNA Topoisomerase III (XF1776)	X. fastidiosa	0.0E+00	92
C102	96042	95602	146	65,53	ssb	Einzelstrang-DNA bindendes Protein (XF1778)	X. fastidiosa	1.0E-71	88
C103	96643	96116	175	64,20		Hypoth. Protein (XF1779)	X. fastidiosa	9.0E-78	85
C104	97431	96640	263	66,41		Hypoth. Protein (XF1780)	X. fastidiosa	1.0E-123	88
C105	99099	97861	412	67,72		Hypoth. Protein (XF1781)	X. fastidiosa	0.0E+00	88
C106	99663	99103	186	65,60		Kons. hypoth. Protein (XF1782)	X. fastidiosa	1.0E-96	96
C107	101357	99678	559	69,88		Fusion aus zwei hypothetischen Proteinen (XF1783 + XF1784)	X. fastidiosa	1.0E-111 1.0E-117	74 96
C108	102478	101603	291	68,72	soj	Protein zur Chromosomen- Aufteilung (XF1785)	X. fastidiosa	1.0E-150	93
C109	102742	102521	73	63,96		Phagenprotein (XF1786)	X. fastidiosa	9.0E-35	99
C110	103598	102852	248	57,56		Hypoth. Protein (XF1787)	X. fastidiosa	1.0E-101	86
C111	104049	104549	166	55.69		0	•		

## 1.4 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Identifizierung und Analyse von Geninseln in *Pseudomonas aeruginosa* Stämmen, die zur beobachteten Genomdiversität in dieser bakteriellen Spezies beitragen.

Für *P. aeruginosa* Klon C waren drei sog. "hypervariable" Genomregionen durch den Vergleich der chromosomalen Architektur verschiedener Stämme identifiziert worden. Für zwei klonale Varianten (Stämme C und SG17M) waren in einer dieser hypervariablen Regionen partiell konservierte Geninseln mit einer Größe von ca. 100 kb detektiert und sequenziert worden, die nicht im Genom des Referenzstammes PAO vorhanden waren.

Für den Stamm C sollen die in den anderen hypervariablen Regionen lokalisierten DNA-Blöcke analysiert und mit den oben beschriebenen Geninseln verglichen werden. Dazu gehört die Kartierung der Insertionspunkte für die Integration in das Wirtschromosom und die Sequenzierung der in den Geninseln lokalisierten DNA. Die Sequenzen sollen auf Hinweise zur Funktion der inserierten DNA, ihre mögliche Herkunft und insbesondere auf Homologien zu den bereits bekannten Geninseln hin untersucht werden.

In einer der Regionen liegt als Geninsel ein integriertes Plasmid vor. In *P. aeruginosa* Klon K existiert ein ähnliches Plasmid, für das ebenfalls chromosomale Integrationspunkte sowie die Ähnlichkeit zum Klon C Plasmid analysiert werden sollen.

Außerdem soll die Verbreitung ähnlicher Geninseln in der Spezies *P. aeruginosa* untersucht werden. PAGI-2(C), die erste sequenzierte Geninsel aus dem Stamm C, dient dafür als Referenz. Für diese Analysen soll ein Makroarray für Hybridisierungsexperimente generiert werden, der die potentiellen Gene aus PAGI-2(C) repräsentiert. Ziel ist dabei, durch Detektion PAGI-2(C)-homologer Abschnitte in anderen Stämmen verwandte Geninseln nachzuweisen. Über deren konservierte DNA-Abschnitte soll eine neuartige "Familie" integrativer DNA-Elemente und deren Beitrag zur Genomdiversität in *P. aeruginosa* definiert werden. Die einzelnen Geninseln sollen darüber hinaus, soweit möglich, verschiedenen Subtypen innerhalb dieser Familie zugeordnet werden.

Für eine nähere Charakterisierung der einzelnen Geninseln und ihrer Bedeutung für den Organismus wären experimentelle Daten zu den Funktionen der kodierten Proteine erforderlich. Daher sollen auch erste Transkriptionsanalysen für die potentiellen Gene in PAGI-2(C) durchgeführt werden.

# **Material und Methoden**

Alle verwendeten Lösungen wurden entweder mit bidestilliertem Wasser oder hochreinem Wasser ("epure"-Wasser) aus einer entsprechenden Aufbereitungsanlage angesetzt. Die benötigten Chemikalien wurden größtenteils von den Firmen Merck, Sigma oder Roth bezogen, andere Hersteller sind gegebenenfalls direkt mit den Chemikalien aufgeführt. Verwendet wurden generell Chemikalien mit dem Reinheitsgrad "pro analysis" bzw. "für Analysen geeignet" oder mit dem höchsten erhältlichen Reinheitsgrad. Soweit nicht anders vermerkt, wurden alle selbst angesetzten Lösungen und Verbrauchsmaterialien (Pipettenspitzen, Reaktionsgefäße etc.) vor Gebrauch mind. 30 min unter Wasserdampfdruck bei 121°C im Autoklaven erhitzt. Restriktionsendonukleasen und dazugehörige Reaktionspuffer wurden von den Firmen New England Biolabs oder MBI Fermentas erworben. Für andere Enzyme ist der jeweilige Hersteller an den entsprechenden Stellen angegeben. Prozentangaben für die Zusammensetzung von Lösungen geben bei Einwaage von Feststoffen das Verhältnis Masse/Volumen an, bei Zugabe flüssiger Substanzen das Verhältnis Volumen/Volumen.

#### 2.1 Bakterienstämme und -anzucht, Vektoren

#### 2.1.1 Bestimmung der Bakterienzelldichte

Die Bestimmung der Zelldichte von Bakterienkulturen erfolgte photometrisch durch Messung der optischen Dichte (OD) der Kulturen bei einer Wellenlänge von 600 nm. Der Zusammenhang zwischen optischer Dichte und Zelldichte ist dabei:

für *Pseudomonas aeruginosa*:  $0,6 \text{ OD}_{600 \text{ nm}} \approx 1.10^9 \text{ Zellen/ml}$ für *Escherichia coli*:  $1,0 \text{ OD}_{600 \text{ nm}} \approx 0,8.10^9 \text{ Zellen/ml}$ 

Luria-Bertani-(LB)-Medium:	10 g/l Select-Pepton 140 (Gibco BRL), 5 g/l Hefeextrakt
	(GibcoBRL), 5 g/l NaCl, pH 7,0
LB-Amp-Medium:	LB-Medium mit 100 µg/ml Ampicillin
0,5 x LB-Medium:	5 g/l Select Pepton 140 (Gibco BRL), 2,5 g/l Hefeextrakt
	(Gibco BRL), 2,5 g/l NaCl, pH 7,0

#### 2.1.2 Verwendete Medien

Nutrient-Broth-(NB)-Medium:	5 g/l Select-Pepton 140 (Gibco BRL), 3 g/l Rinderextrakt
	(Gibco BRL), pH 7,0
Vogel-Bonner-(VB)-Medium:	2,1 g/l Na-citrat H <sub>2</sub> 0, 5,86 g/l NaNH <sub>4</sub> HPO <sub>4</sub> 4H <sub>2</sub> 0,
	8,44 g/l K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 3H <sub>2</sub> 0, 0,8 g/l MgSO <sub>4</sub> · 4H <sub>2</sub> 0,
	50 g/l Kalium-(D)-gluconat, pH 7,2; die Lösung wird
	zunächst ohne Kaliumgluconat angesetzt und im
	Autoklaven sterilisiert, Kaliumgluconat dann aus einer
	separat angesetzten, sterilfiltrierten Stammlösung
	zugegeben.

Für die Anzucht von Bakterien in Brutschränken auf festen Nährböden wurde den jeweiligen Medien 20 g/l Select-Agar (Gibco BRL) zugegeben. Flüssige Bakterienkulturen wurden in Schüttelinkubatoren mit 200 – 250 rpm angezogen. Für Dauerkulturen von Bakterienstämmen wurden entsprechende Volumina flüssiger frischer Bakterienkultur mit Glycerin versetzt (Endkonzentration 15 %) und in Kryogefäßen bei –80°C tiefgefroren.

#### 2.1.3 Pseudomonas Stämme

Standardmäßig wurden alle Stämme in LB-Medium bei 37°C angezogen, nur *Pseudomonas putida* KT2440 (Bagdasarian u. Timmis, 1981) bei 30°C. Soweit nicht anders angegeben, wurde als Referenzstamm für *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* der Stamm PAO DSM1707 (Holloway, 1955) verwendet, der sich vom im Sequenzierprojekt verwendeten Stamm PAO1 (Stover et al., 2000) durch eine große chromosomale Inversion und eine Insertion von 30 kb unterscheidet. Die analysierten Klon C Stämme (C, C17, SG17M) und Klon K Stämme (K, K1, K2) (Römling et al., 1994(B); Römling et al., 1997) sind mit Ausnahme von SG17M Isolate aus den Lungen von CF-Patienten. Stamm SG17M wurde aus Flusswasser isoliert.

Die weiteren, im Rahmen der Untersuchungen zur Epidemiologie verwendeten *Pseudomonas* Stämme sind im entsprechenden Ergebnisteil (Kapitel 5) näher beschrieben.

#### 2.1.4 Ralstonia Stämme

Die im Zuge der Analysen zur Epidemiologie untersuchten zum Genus *Ralstonia* gehörenden Stämme wurden generell bei 30°C angezogen. Für die Kulturen wurden alternativ 0,5 x LB-Medium oder NB-Medium wegen des im Verhältnis zu LB-Medium geringeren Salzgehalts verwendet. Die Stämme sind Im Ergebnisteil (Kapitel 6) näher beschrieben.

#### 2.1.5 Escherichia coli Stämme; Genombibliothek von P. aeruginosa Stamm C

Die verwendeten *Escherichia coli (E. coli)* Stämme stammten aus einer Genombibliothek für *P. aeruginosa* Stamm C (angelegt von Dr. K. D. Larbig, beschrieben in ihrer Dissertation, 2001). Die Stämme DH5 $\alpha$  (Hanahan, 1983), XL1-Blue MR (Stratagene) und Sure (Greener, 1990) dienen in dieser Bank als Wirtsstämme für Cosmide bestehend aus dem Vektor SuperCos 1 (Evans et al., 1989) als Rahmen und 30 – 45 kb großen Fragmenten der genomischen DNA von *P. aeruginosa* C als Inserts ("pKSCC-Cosmide"). Für die Präparation dieser Cosmide wurden Kulturen dieser *E. coli* Stämme aus der Bank in entsprechenden Volumina LB-Medium mit 100 µg/ml Ampicillin (Resistenzgen auf SuperCos 1-Rahmen) angelegt und bei 37°C inkubiert.

#### 2.1.6 Vektor SuperCos 1

Der für die Cosmidbank von *P. aeruginosa* C verwendete Vektor SuperCos 1 ist 7939 bp groß und enthält u. a. zur Selektion auf Ampicillin-Resistenz ein *amp<sup>r</sup>*-Gen und eine *Bam*HI-Schnittstelle für Klonierungen. Die Klonierungsschnittstelle ist von *Eco*RI- und *Not*I-Schnittstellen und von T3- und T7-Promotorsequenzen (siehe Abbildung. 2) umgeben. Der Originalvektor trägt außerdem zwei *cos*-sites.



Abbildung 2: Karte des Vektors SuperCos 1 (Stratagene). Die Darstellung wurde der Informationsseite des Anbieters übernommen (www.stratagene.com/lit/vector.aspx).

Die durch die Ligation mit den genomischen DNA-Fragment erhaltenen Konstrukte wurden in  $\lambda$ -Phagen-Partikel verpackt (" $\lambda$ -DNA *in vitro* packaging module", Amersham Life Sciences), um mit diesen dann die *E. coli* Wirte zu infizieren. Im verpackten und transfiziertem Cosmid enthält der SuperCos 1-Rahmen dann nur noch eine *cos*-site, ein Fragment von 1082 bp mit der zweiten *cos*-site fehlt. Der Rahmen besteht somit nur noch aus 6857 bp.

(Ligation, Verpackung und Infektion sind in der Dissertation von K. D. Larbig (2001) beschrieben.)

# 2.2 Präparation von DNA

#### **2.2.1 Phenol-Chloroform-Extraktion**

#### **Benötigte Lösungen:**

Phenol	in TE-Puffer äquilibriert, pH 7,5 – 8,0
Chloroform	Chloroform + Isoamylalkohol (Verhältnis 24:1)

Phenol-Chloroform-Extraktionen wurden bei diversen Präparationsverfahren zur Aufreinigung von DNA in wässrigen Lösungen verwendet. Dazu wurden die DNA-Lösungen (z. B. Überstände von Zellysaten) mit dem gleichen Volumen Phenol vermischt, 10 min auf Eis inkubiert und die Phasen durch Zentrifugation (15 min, 14000 g) getrennt. Die wässrige Phase wurde abgenommen und auf die gleiche Weise noch einmal mit Phenol/Chloroform (1 : 1 -Gemisch) und einmal mit Chloroform behandelt. Bei Bedarf erfolgten auch mehrere Aufreinigungsschritte mit Phenol/Chloroform.

#### 2.2.2 Präparation von genomischer DNA

#### **Benötigte Lösungen:**

Lysis-Puffer40 mM Tris-acetat, 20 mM Natriumacetat, 1 mM EDTA, 1% SDS, pH 7,85 M NaClRNase A (Qiagen)PhenolChloroformIsopropanolEthanol (EtOH)TE-Puffer10 mM Tris/HCl, 1 mM EDTA, pH 8,0

Für die Präparation von genomischer DNA aus *Pseudomonas* oder *Ralstonia* Stämmen wurden jeweils 5 ml LB-Medium mit den entsprechenden Stämmen beimpft und über Nacht bei 37°C (30°C bei *P. putida*) inkubiert. Durch Zentrifugation (3000 g, 10 min) wurden die Bakterienzellen aus 4 ml Kultur geerntet. Nach Resuspension des Bakterienpellets in 900  $\mu$ l Lysis-Puffer wurden die Zellen 10 – 15 min bei Raumtemperatur inkubiert und dann mit 300  $\mu$ l 5M NaCl versetzt. Die Abtrennung der Zellfragmente erfolgte durch 45 min Zentrifugation

bei über 12000 g. Der Überstand wurde dann mit 15  $\mu$ l RNase A (10 mg/ml) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur inkubiert. Zur Aufreinigung der DNA im Überstand erfolgte eine Phenol-Chloroform-Extraktion. (Bei anhaltender Trübung der wässrigen Phase erfolgten zusätzliche Extraktionsschritte mit Phenol/Chloroform.). Die DNA wurde aus der wässrigen Phase durch Zugabe des gleichen Volumens Isopropanol ausgefällt und abzentrifugiert (20 min, 14000 g, 20 °C). Das DNA-Pellet wurde einmal mit 70 % EtOH gewaschen, getrocknet und wahlweise in 50 – 200  $\mu$ l TE-Puffer oder H<sub>2</sub>O aufgenommen. Um das Präzipitat wieder vollständig in Lösung zu bringen, wurde die DNA-Lösung mind. 12 h bei 4°C gelagert.

#### 2.2.3 Präparation von Cosmiden aus E. coli Zellen

#### **Benötigte Lösungen:**

Puffer 1	50 mM Tris/HCl, 10 mM EDTA, 100 µg/ml RNase A, pH 8,0
Puffer 2	200 mM NaOH, 1 % SDS
Puffer 3	3 M Kaliumacetat, 2 M Essigsäure, pH 5,5
Isopropanol	
Ethanol	
Phenol	
Chloroform	
<b>TE-Puffer</b>	10 mM Tris/HCl, 1 mM EDTA, pH 8,0
<b>EB-Puffer</b>	10 mM Tris/HCl, pH 8,5

#### Analytischer Maßstab:

Die Präparation im analytischen Maßstab erfolgte nach einer modifizierten alkalischen Lysis-Methode (Birnboim u. Doly, 1979). Aus 4 ml Bakterienkultur wurden die Zellen abzentrifugiert (5000 g, 10 min), in 350  $\mu$ l Puffer 1 resuspendiert und zur Lyse mit 350  $\mu$ l Puffer 2 vermischt. Nach 5 min Inkubation bei RT wurden zur Neutralisation 350  $\mu$ l Puffer 3 zugegeben, gründlich gemischt und weiter 10 min auf Eis inkubiert. Der sich bildende Niederschlag wurde abzentrifugiert (15 min, 14000 g, 4°C), die DNA aus dem Überstand durch Zugabe von 1 ml Isopropanol ausgefällt und durch Zentrifugation (14000 g, 20 min) präzipitiert. Das DNA-Pellet wurde mit 70 % EtOH, gewaschen, getrocknet und in 50  $\mu$ l H<sub>2</sub>0 oder TE-Puffer aufgenommen.

Alternativ wurde die Präparation mit Hilfe des "QIAprep Spin Miniprep Kit" (Qiagen) durchgeführt. Dabei wurden ebenfalls 4 ml Bakterienkultur eingesetzt. Die Präparation erfolgte dabei nach dem Protokoll des Herstellers unter Berücksichtigung der Hinweise für die Aufreinigung von Cosmiden mit einer Größe von mehr als 10 kb. Die Cosmid-DNA wurde dabei nach der Zellyse nicht ausgefällt, sondern auf eine Säule gegeben und dort an

eine Silicagel-Membran gebunden. Die DNA konnte auf der Säule gewaschen und mit  $H_2O$  oder dem schwach basischen EB-Puffer wieder eluiert werden.

Präparativer Maßstab:

Die Zellen aus 250 ml einer über Nacht gewachsenen Kultur der entsprechenden Bakterien wurden abzentrifugiert (6000 g, 15 min, 4°C) und in 20 ml Puffer 1 resuspendiert. Die Lyse erfolgte durch Zugabe von 20 ml Puffer 2 und 5 min Inkubation bei RT (Prinzip der alkalischen Lysis-Methode, s.o.). Nach Neutralisation durch Zugabe von 20 ml Puffer 3 und 30 min Inkubation auf Eis wurden die ausgefallenen Zellfragmente durch Zentrifugation (20000 g, 30 min, 4°C) abgetrennt. Zum Präzipitieren der DNA wurde der Überstand mit 50 ml Isopropanol versetzt und die DNA abzentrifugiert (15000 g, 30 min, 15 °C). Das Pellet wurde mit 70 % EtOH gewaschen, getrocknet und in 500  $\mu$ l H<sub>2</sub>O oder TE-Puffer aufgenommen. Zum besseren Lösen der DNA erfolgte eine Lagerung für mind. 12 h bei 4°C.

Sollte die Cosmid-DNA nach der Präparation sequenziert werden, wurde das "Large Construct Kit" der Firma Qiagen verwendet und das beigefügte Arbeitsprotokoll befolgt. Wie beim "QIAprep Spin Miniprep Kit" wird die DNA auch hier nach einer alkakischen Lyse der Bakterienzellen für die Waschschritte an die Silicagel-Membran einer Säule gebunden und danach wieder eluiert. Aus dem Eluat wird die DNA dann mit Isopropanol ausgefällt, mit 70 % EtOH gewaschen, getrocknet und in 500 – 800  $\mu$ l H<sub>2</sub>0, TE- oder EB-Puffer aufgenommen. Das Protokoll beinhaltet außerdem zwischen Zelllyse und Waschen der DNA noch einen Exonuklease-Verdau, durch den noch in der Lösung verbliebende genomische DNA und beschädigte Cosmid-DNA (z. B. mit Einzelstrangbrüchen) entfernt wird.

#### 2.2.4 Präparation von Plasmiden aus P. aeruginosa Zellen

#### **Benötigte Lösungen:**

NaCl, isotonis	ch 0,9 % NaCl
Puffer 1	50 mM Tris/HCl, 10 mM EDTA, 100 µg/ml RNase A, pH 8,0
Puffer 2	200 mM NaOH, 1 % SDS
Puffer 3	3 M Kaliumacetat, 2 M Essigsäure, pH 5,5
Isopropanol	
Ethanol	
Phenol	
Chloroform	
<b>TE-Puffer</b>	10 mM Tris/HCl, 1 mM EDTA, pH 8,0
PEG-Lösung	1,6 M NaCl, 30 % (w/v) Polyethylenglycol 6000
<b>EB-Puffer</b>	10 mM Tris/HCl, pH 8,5

Um die ca. 100 kb großen Plasmide pKLC102 und pKLK106 möglichst schonend aus den entsprechenden *Pseudomonas*-Stämmen zu isolieren (Stamm C17 für pKLC102, K1 für pKLK106), wurden zwei verschiedene Verfahren angewandt:

Das erste Verfahren beruht auf dem Prinzip einer alkalischen Zellyse (Birnboim u. Doly, 1979) und der Kombination verschiedener DNA-Aufreinigungsschritten. 4 Kulturen des Stammes C17 oder K1 mit je 250 ml Volumen werden parallel 18 h bei 37°C inkubiert. Die Zellen wurden aus jeder Kultur getrennt abzentrifugiert (15 min, 6000 g, 4°C) und jedes Pellet mit 100 ml isotonischer Kochsalzlösung gewaschen, bevor sie in 20 ml Puffer 1 resuspendiert wurden. Nach 5 min Inkubation bei RT wurden zur Lyse jeweils 20 ml Puffer 2 zugegeben und weitere 5 min bei RT inkubiert. Die erhaltenen Lysate wurden mit je 20 ml Puffer 3 versetzt, sorgfältig durchmischt und 30 min auf Eis inkubiert. Nach der Zentrifugation (10 min, 12000 g, 4°C) erfolgte die Zugabe von jeweils 60 ml Isopropanol und 10 min Inkubation bei RT. Die DNA wurde abzentrifugiert (12000 g, 15 min, RT), einmal mit 70 % EtOH gewaschen, getrocknet und in je 5 ml TE-Puffer aufgenommen. Nach einer Phenol-Chloroform-Extraktion (Kapitel 2.2.1) wurden die DNA-Lösungen mit dem halben Volumen PEG-Lösung versetzt, 30 min auf Eis inkubiert und zentrifugiert (30 min, 15000 g, 4°C). Die durch diese PEG-Fällung erhaltenen DNA-Pellets wurden zweimal mit 70 % EtOH gewaschen, nach dem Trocknen in je 250 µl TE-Puffer über Nacht bei 4°C gelöst und vereinigt. Für eine zusätzliche Aufreinigung dieser DNA-Lösung konnte bei Bedarf eine weitere Phenol-Chloroform-Extraktion erfolgen. Die DNA wurde dann erneut mit Isopropanol gefällt und nach einmaligem Waschen mit 70 % EtOH in 50 µl H<sub>2</sub>O gelöst.

Im zweiten Verfahren wurde wiederum das "Large Construct Kit" der Firma Qiagen und das entsprechende Protokoll verwendet (siehe Kapitel 2.2.3), das laut Hersteller die Präparation von bis zu 250 kb großen Produkten ermöglichen sollte. Eingesetzt wurden hier 500 ml Bakterienkultur. Um die alkalische Lyse der Zellen zu optimieren, wurden in das Protokoll zwei Waschschritte eingebaut: Die abzentrifugierten Bakterien wurden vor dem Resuspendieren in Puffer 1 noch mit destilliertem Wasser und mit isotonischer Kochsalzlösung gewaschen, um die extrazelluläre Matrix der *P. aeruginosa* Stämme so weit wie möglich zu entfernen.

Generell bestand bei beiden Methoden das Problem, dass aufgrund der sehr niedrigen Kopienzahl der Plasmide in den Zellen nur geringe DNA-Ausbeuten erzielt werden konnten ohne gleichzeitig Kontaminationen durch genomische DNA mitzuführen.

#### 2.2.5 Isolierung von DNA-Fragmenten aus Agarosegelen

Benötigte Lösung	gen:
<b>EB-Puffer</b>	10 mM Tris/HCl, pH 8,5
Na-acetat	3 M Natriumacetat, pH 5,2
Ethanol	_
<b>TE-Puffer</b>	10 mM Tris/HCl, 1 mM EDTA, pH 8,0

Um definierte DNA-Fragmente (PCR-Produkte, Restriktionsfragmente) nach der elektrophoretischen Auftrennung in Agarosegelen (Kapitel 2.3.4) wieder aus der Gelmatrix zu isolieren, kamen zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung. Für beide Verfahren wurde zunächst das gewünschte DNA-Fragment im Agarosegel lokalisiert und das entsprechende Stück aus dem Gel ausgeschnitten.

Standardmäßig erfolgte die Isolierung der DNA mit Hilfe des "QIAquick Gel Extraction Kit" (Firma Qiagen) nach den Anweisungen des Herstellers. Dabei wurde das Gelstück in einem speziellen Puffer bei 50°C aufgelöst und die DNA an eine Silicagel-Membran in einer Säule gebunden. Nach Waschschritten erfolgte die Elution von der Säule mit 30 – 50  $\mu$ l H<sub>2</sub>O oder EB-Puffer.

Alternativ wurde die sog. "squeeze & freeze" – Technik (Walker, 1984) angewandt, wenn der geringere Reinheitsgrad der isolierten DNA bei dieser Methode ausreichend war. Das Gelstück wurde zerkleinert und mind. 2 h bei –80°C gelagert, wodurch die Struktur der Gelmatrix verändert wurde. Nach dem Auftauen konnte per Zentrifugation (5 min, 6000 g, 4°C) durch ein Stück Mullbinde die DNA zusammen mit dem Gelpuffer eluiert werden. Die DNA wurde durch Zugabe von 0,5 Vol. Natriumacetat und 3,5 Vol. EtOH bei –80°C gefällt, abzentrifugiert (15 min, 14000 g, 4°C), mit 70% EtOH gewaschen und in 15  $\mu$ l TE-Puffer aufgenommen. Der Reinheitsgrad der so isolierten DNA war für Anwendungen wie Sequenzierung oder Klonierung nicht hoch genug (u. a. Agarosekontamination), reichte jedoch z. B. für die Generierung DIG-markierter DNA-Sonden aus (Kapitel 2.4.2).

#### 2.3 DNA-Analysemethoden

#### 2.3.1 Konzentrationsmessungen

Die Bestimmung von DNA-Konzentrationen in Lösungen erfolgte photometrisch durch Messung der Absorption (A) bei 260 nm (und 280 nm) Wellenlänge. Dabei gilt:

 $A_{260nm} = 1 \implies c_{(DNA)} = 50 \text{ ng/}\mu l$ 

Um Kontaminationen der DNA-Lösungen durch nicht vollständig abgetrennte Proteine vernachlässigen zu können, sollte der Quotient A<sub>260nm</sub> / A<sub>280nm</sub> zwischen 1,6 und 2 liegen.

#### 2.3.2 Spaltung mit Restriktionsendonukleasen

#### **Benötigte Lösung:**

6x AP-Puffer0,5 M EDTA, 15 % Ficoll Typ 400 (Amersham Pharmacia),<br/>0,1 % Bromphenolblau, 0,1 % Xylen-Cyanol, pH 8,0

Spaltungen von DNA mit Restriktionsendonukleasen wurden mit Enzymen der Firmen New England Biolabs oder MBI Fermentas durchgeführt. Dabei wurden die Reaktionsbedingungen den Herstellerangaben entsprechend gewählt und die mitgelieferten Puffersysteme verwendet. Das Reaktionsvolumen wurde der eingesetzten DNA-Menge angepasst, die Wahl der Enzymmenge und Dauer der Reaktion erfolgten so, dass vollständiger Verdau zu erwarten war. Durch Zugabe von 0,2 Vol. 6x AP-Puffer und gegebenenfalls Hitzeinaktivierung des Restriktionsenzyms wurden die Reaktionen beendet. Der 6x AP-Puffer wurde gleichzeitig als Auftragspuffer bei der Agarosegelelektrophorese verwendet (Kapitel 2.3.4).

#### 2.3.3 Polymerase-Kettenreaktion

Da die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) die Möglichkeit bietet, definierte Abschnitte aus einer in geringer Menge vorliegenden DNA-Matrize anzureichern, ist sie zu einem Standardverfahren der Molekularbiologie geworden (Saiki et al., 1988). Sind (zumindest) die flankierenden Sequenzen der zu amplifizierenden DNA bekannt, werden dementsprechende Start-Oligonukleotide (*Primer*) konstruiert, an denen eine hitzestabile DNA-Polymerase auf der Matrize ansetzen und den DNA-Abschnitt amplifizieren kann.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die PCR zu folgenden Zwecken eingesetzt:

- Amplifikation bekannter Sequenzen zur Herstellung von DNA-Sonden oder zur Bindung an Nylonmembranen f
  ür Hybridisierungsexperimente
- Bestimmung unbekannter DNA zwischen bereits bekannten Abschnitten (Größenbestimmung, Sequenzierung)
- Bestimmung des Integrationspunktes von Plasmiden im P. aeruginosa Genom
- Nachweis vermuteter Sequenzen in der DNA-Matrize

Die verwendeten *Primer* sind in den jeweiligen Abschnitten des Abschnittes "Ergebnisse und Diskussion" beschrieben, die Sequenzen im Anhang beigefügt.

Benötigte Lösungen:

PCR-Kit10x Reaktionspuffer, 50 mM MgCl2, Taq-Polymerase (InViTek)dNTP-Lösung8 mM (je 2 mM dATP, dCTP, dGTP, dTTP)DMSO5 μM Primer A5 μM Primer BParaffin

Ein entscheidender Faktor für Ausbeute und Reinheit von PCR-Produkten ist die Auswahl der Sequenzen der *Primer*. Bei Amplifikation von *P. aeruginosa* DNA wurden folgende in der Arbeitsgruppe optimierten Kriterien beachtet:

-GC-Gehalt mind. 60 % (aufgrund des hohen GC-Gehalts im P. aeruginosa Genom)

-mind. zwei Cytosine/Guanine am 3'-Ende (stabile Hybridisierung)

-keine Palindrome, keine Selbstkomplementarität

-Länge 20 - 25 bp

-Schmelztemperaturen um 60°C oder höher

(Abschätzen mit der Formel:  $T_m = \Sigma(GC) \cdot 4^\circ C + \Sigma(AT) \cdot 2^\circ C$ )

- für ein Primer-Paar gleiche Schmelztemperatur, keine Komplementarität untereinander

-möglichst keine weiteren gleichen oder ähnlichen Sequenzen in der DNA-Matrize

Standardmäßig wurde für PCR-Reaktionen *Taq*-DNA-Polymerase (InViTek) verwendet. Reaktionen mit 50 µl Gesamtvolumen wurden nach folgenden Schema angesetzt:

(T<sub>Ann</sub> = Hybridisierungstemperatur der Primer, gewählt im Bereich von T<sub>m</sub>):

4,5 μl	10x Reaktionspuffer (InViTek)				
5,0 µl	8 mM dNTPs				
5,0 µl	5 μM Primer A				
5,0 µl	5 µM Primer B				
2,5 µl	DMSO				
1,0 µl	50 mM MgCl <sub>2</sub> (1 mM Endkonzentration)				
40 - 200  ng	DNA-Matritze (abhängig vom Experiment)				
ad 45,0 µl	H <sub>2</sub> O				
Ansatz mit Paraffin überschichten, Denaturierung (95°C, 300 s) und Abkühlen auf T <sub>Ann</sub> , Zugabe von:					
1 U	Taq-Polymerase in 5 $\mu$ l 1x Reaktionspuffer				
	$(=,,hot start^{\circ})$				

Bei Ansätzen mit 25 µl oder 100 µl Gesamtvolumen wurden die Volumina der Komponenten entsprechend proportional verändert.

Die Ansätze durchliefen dann folgendes Programm ( $t_{Elong}$  = gewählte Elongationszeit):

Wegen des hohen GC-Gehalts bildet *P. aeruginosa* DNA verstärkt Sekundärstrukturen. Um dies zu unterdrücken und das Aufschmelzen der DNA für die PCR zu erleichtern, wurden die Ansätze mit dem chaotrophen Reagenz DMSO versetzt.

Die Elongationszeit  $t_{Elong}$  im PCR-Programm wurde den Längen des jeweils erwarteten PCR-Produkts angepasst. Gewählt wurden ca. 60 s pro 800 bp Produktlänge. Im Anschluss an die PCR wurde ein Aliquot des Produkts per Agarosegelelektrophorese auf Größe, Qualität und Ausbeute überprüft. Wenn eine Optimierung der PCR nötig war, wurden individuell T<sub>Ann</sub> (beeinflusst Bindung der *Primer* an die DNA-Matrize) und die MgCl<sub>2</sub>-Konzentration im Ansatz (beeinflusst Prozessivität und Fehlerrate der Polymerase) variiert, eventuell auch die Menge der DNA-Matrize oder t<sub>Elong</sub>.

Sollten PCR-Produkte sequenziert werden, wurde statt mit der oben beschriebenen *Taq*-Polymerase die PCR mit ,Goldstar<sup>TM</sup>-DNA-Polymerase' (Eurogentec) durchgeführt und das vom Hersteller empfohlene Protokoll verwendet, den Ansätzen allerdings ebenfalls DMSO zugefügt. Diese Polymerase korrigiert z. T. den Einbau falscher Nukleotide in den wachsenden DNA-Strang, d. h. das Produkt enthält weniger Sequenz-Abweichungen gegenüber der Matrize (Fehlerrate der *Taq*-Polymerase (InViTek) laut Hersteller 2,7 · 10<sup>-5</sup>).

Bei erwarteten PCR-Produkten über 2,5 kb, wurde das "FailSafe<sup>TM</sup> PCR-System' (Epicentre), verwendet. Dieses System beinhaltet ein spezielles Gemisch verschiedener DNA-Polymerasen und 12 Reaktionspuffer, mit denen die Amplifikation längerer DNA-Fragmente ermöglicht wird (laut Hersteller bis zu einer Länge von 20 kb). Die Reaktionspuffer sind für verschiedenste Produktlängen und DNA-Matrizen konzipiert. Durch parallel durchgeführte Reaktionen (nach dem Protokoll des Herstellers) wurde dabei zunächst in kleinerem Maßstab der passende Reaktionspuffer ermittelt, um dann mit diesem weitere Werte wie t<sub>Elong</sub> oder T<sub>Ann</sub> zu optimieren. Aufgrund der geringen Fehlerrate des Polymerase-Gemisches waren die mit diesem System generierten Produkte auch für Sequenzierungen geeignet.

#### 2.3.4 Agarosegelelektrophorese

Die Auftrennung von Nukleinsäuren per Agarosegelelektrophorese wurde zur Separierung von DNA-Fragmenten nach Restriktionsverdauen und zur Überprüfung der Qualität, Größe und auch Quantität von PCR-Produkten, präparierten Cosmiden und genomischer DNA eingesetzt.

#### **Benötigte Reagenzien:**

Agarose ultrapure	Agarose electrophoresis grade (Gibco BRL), für analytische		
NuSieve-GTG-Agarose	Agarose genetic technology grade (FMC), für präparative		
TBE-Puffer	Agarosegele 0,09 M Tris, 0,09 M Borsäure, 0,002 M EDTA, pH 8,3 – 8,5		
6x AP-Puffer	0,5 M EDTA, 15 % Ficoll Typ 400 (Amersham Pharmacia),		
	0,1 % Bromphenolblau, 0,1 % Xylen-Cyanol, pH 8,0		
EtBr-Lösung	1 μg/ml Ethidiumbromid		

Je nach Größe der aufzutrennenden DNA-Fragmente wurden Gele mit einen Agarosegehalt von 0,6 - 2,2 % Agarose verwendet, die Größen betrugen 5 x 7 cm, 10 x 14 cm oder 20 x 20 cm. Als Puffer für Herstellung der Gele und die Elektrophorese wurde TBE-Puffer verwendet (bei 20 x 20 cm großen Gelen 0,5x TBE). Vor dem Auftragen auf ein Gel wurden die Proben mit 0,2 Vol. 6x AP-Puffer versetzt. Die Elektrophorese erfolgte bei Raumtemperatur mit einer angelegten Feldstärke von 5 – 8 V/cm oder bei langsamer Auftrennung (über Nacht) bei 4°C und einer Feldstärke von 1,5 – 2 V/cm.

Nach Abschluss der Elektrophorese wurden die Gele in EtBr-Lösung gefärbt  $(20 - 30 \text{ min} \text{Färben}, 2 \times 20 \text{ min} \text{Entfärben}$  in Wasser) und die DNA durch Bestrahlung mit UV-Licht (Wellenlänge 312 nm) auf einem Transilluminator sichtbar gemacht. Zur Dokumentation wurden die Gele mit der fluoreszierenden DNA photographiert.

Mit den Proben wurden im Gel DNA-Größenstandards aufgetrennt. Anhand deren Positionen nach der Elektrophorese konnten die Längen der untersuchten DNA-Fragmente bestimmt werden. Verwendet wurden drei verschiedene Standards mit folgenden Fragmentgrößen [bp]:

λ-DNA <i>Bst</i> EII-verdaut	<b>\$\$X174-DNA</b> <i>Hae</i> II-verdaut	pBluescript II KS-	
(NEB)	(NEB)	(Stratagene) <i>Msp</i> A1I-verdaut	
14140	1353	941	
(8454)	1078	809	
7242	872	518	
6369	603	314	
(5686)	310	245	
4822	281	134	
4324	271		
3675	234		
2323	194		
1929	118		
1371	72		
1264			
702			
224			
117			

#### 2.3.5 DNA-Sequenzierung

DNA-Sequenzierungen wurden als externe Aufträge an die Firma Qiagen vergeben, die Sequenzierungen mit > 99 % Genauigkeit (*"high quality"*) und mit > 99,99 % Genauigkeit (*"de novo publication-ready quality"*) anbietet. Letzeres umfasst für PCR-Produkte oder Fragmente genomischer DNA die Sequenzierung beider Stränge und Abgleichen der Ergebnisse.

"De novo publication-ready quality" wurde für PCR-Produkte, die unbekannte Nukleotidabfolgen enthielten, und für die Sequenzierung der gesamten inserierten DNA von pKSCC-Cosmiden (Cosmide aus Genombibliothek von *P. aeruginosa* C) gewählt. Die Sequenzierung der Cosmide erfolgte nach der "*shot gun*"-Methode, wobei die Cosmid-DNA fragmentiert, in Plasmidvektoren subkloniert und dann sequenziert wird. Die Einzelsequenzen einer entsprechenden Anzahl Plasmide werden zu einer Gesamtsequenz zusammengesetzt, verbliebene Lücken durch die Sequenzen weiterer Plasmide oder von PCR-Produkten geschlossen, bis die Basenabfolge des kompletten Cosmides vorliegt.

"*High quality*"-Sequenzierungen wurden gewählt, wenn nur die Enden der inserierten DNA-Fragmente in den pKSCC-Cosmiden bestimmt werden sollten. Dazu wurde ein "*single read*" ausgehend von der T3- oder T7-Promotorsequenz des SuperCos 1-Rahmens (Kapitel 2.1.5) durchgeführt. Durch diesen wurde die Abfolge der ersten 500 – 750 Basen nach den T3- oder T7-Sequenzen bestimmt, welche die Enden der inserierten DNA darstellen.

# 2.4 DNA-DNA-Hybridisierungen

#### 2.4.1 DNA-Fixierung auf Membranen

<u>"Southern"-Transfer</u> Benötigte Lösungen: Transferpuffer 0,4 M NaOH Blot-Waschpuffer 50 mM Natriumphosphat, pH 6,5

Durch "Southern"-Transfer (Southern, 1975) wurden gelelektrophoretisch aufgetrennte DNA-Fragmente auf Nylonmembranen (Hybond N<sup>+</sup>-Membran (Amersham Pharmcia)) fixiert, um sie anschließend mit Hybridisierungsreaktionen zu untersuchen. Angewandt wurde der Kapillartransfer unter alkalischen Bedingungen (siehe "*Current Protocols in Molecular Biology*" (Ausubel, et al., 1987 – 1995)). Als Transferpuffer diente 0,4 M NaOH. Die Dauer des Transfers vom Gel auf die Membran richtete sich nach der Größe der Fragmente und betrug 12 – 36 h bei konventionellen Agarosegelen sowie 72 h bei WFGE-Gelen (hochmolekulare DNA). Nach Ende des Transfers wurde die Membran 5 min in Blot-Waschpuffer neutralisiert und getrocknet. Durch 1 min Bestrahlung mit UV-Licht (UV-Crosslinker, Stratagene) wurden die DNA-Fragmente irreversibel auf der Membran fixiert.

## "Dot blotting" von DNA-Lösungen

Benötigte Lösungen3 M NaOHTE-Puffer10 mM Tris/HCl, 1 mM EDTA, pH 8,01 M Ammoniumacetat3 M Ammoniumacetat + Farbstoff3 M Ammoniumacetat, 0,01 % Xylencyanol

Um PCR-Produkte als Sonden direkt auf Nylonmembranen zu übertragen, wurde eine sog. "*Minifold-Dot-Vakuum-Blot*-Apparatur" (Schleicher & Schüll) verwendet. Mit Hilfe dieser Apparatur lassen sich die DNA-haltigen Lösungen in 96 Bohrungen (angeordnet wie bei einer 96-well-Platte (Greiner)) auf eine eingespannte Membran auftragen.
In 96-well-Platten wurden 50 µl PCR-Produkt mit 85 µl TE-Puffer und 15 µl 3M NaOH versetzt, 30 min bei 65°C denaturiert und dann auf Eis abgekühlt. In die *Dot-Blot*-Apparatur wurde eine mit 1 M Ammoniumacetat angefeuchtete Membran (Hybond N<sup>+</sup> (Amersham Pharmacia)) eingespannt. Die denaturierten DNA-Lösungen wurden mit 100 µl 3 M Ammoniumacetat + Farbstoff versetzt und 2 min bei RT inkubiert. In die Bohrungen der Apparatur wurden mit einer Mehrkanalpipette 100 µl Aliquots dieser Ansätze gegeben (entspricht 20 µl des eingesetzten PCR-Produkts). Die Bindung der DNA an die Membran erfolgte durch Anlegen eines leichten Vakuums an die Apparatur, so dass die Flüssigkeit durch die Membran gesaugt wird und die denaturierte DNA an der Membran haften bleibt. Durch die Bohrungen der Apparatur wurde gewährleistet, dass die bis zu 96 DNA-Proben in Form von Punkten (*"dots"*) separat lokalisiert waren (Überprüfung mit Hilfe des beigefügten Farbstoffs). Nach kurzem Trocknen der Membran wurde die DNA durch UV-Bestrahlung irreversibel fixiert (siehe *"Southern"* Transfer, Kapitel 2.4.1).

#### "Dot blotting" von DNA aus Bakterienzellen

#### Benötigte Lösungen

LB-Amp-MediumLB-Medium (siehe 2.1.2) mit Ampicillin (100 μg/μl)2,5 M NaOH1 M Ammoniumacetat3 M Ammoniumacetat + Farbstoff3 M Ammoniumacetat, 0,01 % Xylencyanol

Um viele pKSCC-Cosmide der *P. aeruginosa* C Genombibliothek parallel mit DNA-DNA-Hybridisierungen untersuchen zu können, wurde diese DNA ebenfalls auf Hybond N<sup>+</sup>-Membranen fixiert. 1536 Cosmide dieser Bank lagen "geordnet" vor, d. h. 1536 Cosmidtragende *E. coli* Stämme waren als Einzelkolonien kultiviert worden.

Aus den dazugehörigen Dauerkulturen wurden diese Stämme in 96-well-Platten in LB-Amp-Medium über Nacht bei 37 °C angezogen. Zur Lyse der Bakterienzellen und zum Denaturieren der DNA wurden jeweils 150  $\mu$ l Kultur mit 37,5  $\mu$ l 2,5 M NaOH versetzt (0,5 M Endkonzentration) und mind. 60 min bei 65°C denaturiert. Nach Abkühlen auf Eis wurden 112,5  $\mu$ l 3 M NH<sub>4</sub>-acetat + Farbstoff zugegeben. Die Auftragung der DNA auf die Membranen mit Hilfe der *Dot-Blot*-Apparatur und die weitere Behandlung der Membranen erfolgte wie im oberen Abschnitt *"Dot blotting* von DNA-Lösungen" beschrieben. Aufgetragen wurden pro Bohrung 100  $\mu$ l der DNA-Lösung (entspricht 50  $\mu$ l eingesetzter Bakterienkultur). Auf diese Weise wurden 16 verschiedene Membranen mit *dots* für jeweils 96 Cosmide generiert. Die genomische DNA der *E. coli* Wirtsstämme war im Laufe des Verfahren nicht abgetrennt worden war und stellte in den *dots* eine Kontamination der Cosmid-DNA dar.

#### 2.4.2 Digoxigenin-Markierung von DNA

#### Generierung DIG-markierter DNA mit der, random primed labeling"-Methode

Um DNA-DNA-Hybridisierungen auf Nylonmembranen detektieren zu können, wurden einzelsträngige DNA-Fragmente erzeugt und gleichzeitig mit Digoxigenin (DIG) markiert. Diese Fragmente wurden standardmäßig mit der *"random primed labeling"*-Methode generiert (Feinberg & Vogelstein, 1983). Dabei dienen Hexanukleotide aus Kalbsthymus als *Primer*, die statistisch verteilt an die Matrize binden und von einer Polymerase verlängert werden. Eingebaut werden dabei dNTPs aus einem Gemisch, bei dem 1/3 des dTTP durch DIG-dUTP ersetzt ist.

#### **Benötigte Reagenzien**

## 10x Hexanucleotid-Gemisch (Roche) 10x DIG-dUTP-Labeling Mix (Roche) 2 U/µl Klenow-Polymerase (Roche)

Als Matrize wurden genomische DNA, PCR-Produkte oder isolierte Restriktionsfragmente verwendet. Die DNA-Lösung wurde mit H<sub>2</sub>O auf ein Volumen von 15  $\mu$ l aufgefüllt, 4 min bei 94°C denaturiert und auf Eis abgeschreckt. Nach Zugabe von 2  $\mu$ l Hexanukleotid-Gemisch, 2  $\mu$ l DIG-dUTP-labeling Mix und 1  $\mu$ l Klenow-Polymerase wurden die Ansätze über Nacht bei 37°C inkubiert.

#### Sonden-Generierung mit asymmetrischer PCR

Sonden, die die Enden von pKSCC-Cosmid-Inserts repräsentierten, wurden alternativ mit einem auf asymmetrischer PCR basierenden Verfahren generiert (etabliert durch Dr. K. D. Larbig, Dissertation, 2001). Dabei wurde jeweils ein *Primer* verwendet, der zu der T3- oder T7-Promotorsequenz auf dem SuperCos1-Rahmen der Cosmide (siehe Kapitel 2.1.5) komplementär ist. In den Cosmiden liegen diese Promotorsequenzen unmittelbar neben den inserierten DNA-Fragmenten (siehe Kapitel 2.1.4). In jedem PCR-Zyklus wurde der gewählte Primer daher immer um Nukleotidabfolgen (maximal 2 kb) verlängert, die der Endsequenz der inserierten DNA entsprechen. Im Gegensatz zur normalen PCR wurde der *Primer* in erhöhter Konzentration eingesetzt und ein dNTP-Gemisch verwendet, das auch DIG-dUTP enthält. Da statt exponentieller nur lineare Amplifikation der DNA erfolgte, wurde die Anzahl der PCR-Zyklen auf 60 erhöht.

## Benötigte Lösungen:

PCR-Kit	10x Reaktionspuffer, 50 mM MgCl <sub>2</sub> , Taq-Polymerase (InViTek)						
<b>DIG-PCR Labeling Mix</b>	8 mM dNTPs mit 0,1 mM DIG-dUTP (Roche)						
DMSO							
5 μM <i>Primer</i>	T3- oder T7-Primer (Sequenzen siehe Anhang)						
Paraffin							
Reaktionsansatz (50 µl):	4.5 µl 10x Reaktionspuffer						
	$3,0 \mu l MgCl_2$						
	5,0 µl DIG-PCR Labeling Mix						
	10,0 µ1 <i>Primer</i> (T3- oder T7-)						
	2,5 µl DMSO						
	200 ng Cosmid-DNA						
	ad 45 µl H <sub>2</sub> O						
Ansatz mit Paraffin überschi	chten, Denaturierung (95°C, 420 s) und Abkühlen auf T <sub>Ann</sub> , Zugabe von:						
	2,5 U Taq-Polymerase in 5 $\mu$ l 1x Reaktionspuffer						
	(=,,hot start)						
PCR-Programm:	60 x (T <sub>Ann</sub> / 120 s - 72°C / 120 s - 92°C/120s)						
	1 x (T <sub>Ann</sub> / 120 s - 72°C / 240 s)						

## 2.4.3 Aufreinigung Digoxigenin-markierter DNA

DIG-markierte DNA wurden nach der Generierung generell über Sephadex G-50 Säulen aufgereinigt, um nicht inkorporierte dNTPs, Hexanukleotide usw. zu entfernen.

## Benötigte Reagenzien:

TE-Puffer	10 mM Tris/HCl, pH 8,0
Sephadex G-50	in TE-Puffer äquilibriert
Farbstoffgemisch	0,8 % Dextranblau (Serva, 2 10 <sup>6</sup> g/mol), 0,5 % Phenolrot
_	(376 g/mol), gelöst in TE-Puffer

Sephadex G-50 Säulen (Durchmesser 0,5 cm, Länge 6 cm) wurden mit TE-Puffer äquilibriert und trockenzentrifugiert (45 s, 1000 g). Die Ansätze aus der Markierungsreaktion wurden mit 8  $\mu$ l Farbstoffgemisch versetzt, mit TE-Puffer auf ein Volumen von 250  $\mu$ l aufgefüllt und auf die Säulen aufgetragen. Durch Zentrifugation (30 s, 1000 g) wurden die DIG-markierten DNA-Fragmente zusammen mit dem Dextranblau eluiert, die dNTPs, Hexanukleotide usw. blieben mit dem Phenolrot auf der Säule. Die aufgereinigten wurden bis zum Gebrauch bei  $-20^{\circ}$ C gelagert.

## 2.4.4 Hybridisierung von DIG-markierter DNA auf DNA-Membranen

Durch Hybridisierungsreaktionen wurden spezifische Fragmente membrangebundener DNA mit DIG-DNA-Fragmente markiert. Die DNA-tragende Membran wurde bei einer ausgewählten Hybridisierungstemperatur inkubiert, um die markierten Fragmente an die fixierten DNA-Stränge zu binden. Unspezifisch gebundene DIG-DNA wurde durch anschließende Waschschritte entfernt.

## Benötigte Lösungen:

Prähybridisierungspuffer	0,5 Na-phosphat, 7 % SDS, 1 mM EDTA, 0,5 % Blocking-
	Reagenz (Roche), pH 7,2
Waschlösung	40 mM Na-phosphat, 1 % SDS, 1 mM EDTA, pH 7,2

Zur Blockierung unspezifischer Bindungsstellen wurden die DNA-beladenen Membranen 2 – 16 h bei 68°C in Prähybridisierungspuffer (ca. 10 ml Puffer / 100 cm<sup>2</sup> Membran) unter Rotation im Hybridisierungsofen (Bachofer) inkubiert. Die markierte DNA wurde in 10 ml Prähybridisierungspuffer aufgenommen und mit der Membran weitere 24 – 48 h bei 68°C inkubiert. Nach Entfernung der Lösung mit der markierten DNA wurden die Membranen mind. zweimal 30 – 45 min bei 68°C mit Waschlösung inkubiert. Auf den gewaschenen Membranen erfolgte dann die Detektion der hybridisierten DIG-DNA (siehe folgender Abschnitt). Die benutzte Lösung mit der markierten DNA konnte für eventuelle weitere Anwendungen bei -20°C gelagert werden.

## 2.4 5 Detektion Digoxigenin-markierter DNA

## Benötigte Lösungen:

Puffer I	100 mM Tris/HCl, 150 mM NaCl, pH 7,5
Puffer II	Puffer I + 0,5 % <i>Blocking</i> -Reagenz (Roche)
Puffer III	100 mM Tris/HCl, 100 mM NaCl, 50 mM MgCl <sub>2</sub> , pH 9,5
Anti-Digoxigenin-AP-Konjugat	Anti-Digoxigenin-Antikörper (Fab-Fragmente), an
	Alkalische Phosphatase gekoppelt (Roche),
	Stammlösung 1 : 5000 in Puffer II verdünnt
CDP-Star <sup>TM</sup>	Stammlösung (12,5 mM, Tropix), 1 : 500 in Puffer III
	verdünnt

Die Detektion der DIG-markierten Fragmente auf den DNA-Membranen nach der Hybridisierungsreaktion erfolgte in Anlehnung an ein publiziertes Protokoll (Allefs et al., 1990). Dabei wurden an die DIG-Markierung Anti-Digoxigenin-Antikörper gebunden, an die Alkalische Phosphatase gekoppelt war. Durch die Alkalische Phosphatase (AP) erfolgte die Spaltung eines Chemolumineszenz-Substrat (CDP-Star<sup>TM</sup>), diese Reaktionen wurde mit Hilfe von Röntgenfilmen detektiert. Alle Schritte wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die gewaschene Membran wurde dazu 5 min in Puffer I äquilibriert, durch 30 - 60 min Inkubation in Puffer II wurden unspezifische Bindungsstellen abgesättigt. Die Inkubation mit dem Anti-Digoxigenin-AP-Konjugat erfolgte für 30 – 60 min unter ständigem Schütteln (mind. 4 ml Antikörperlösung pro 100 cm<sup>2</sup> Membran). Nach dreimaligem Waschen in Puffer I (je 15 min) wurde die Membran 5 min in Puffer III für die anschließende Enzymreaktion der Alkalischen Phosphatase äquilibriert. Die Inkubation mit der verdünnten CDP-Star<sup>TM</sup>-Lösung erfolgte für 5 – 10 min, die Membran wurde dann in Plastikfolie eingeschweißt. Die Detektion der Chemolumineszenz-Signale erfolgte durch Exposition von Röntgenfilmen (Typen "X-OMAT<sup>TM</sup> AR" oder "Bio-MAX MR" (Kodak)).

#### 2.4.6 Regeneration von hybridisierten DNA-Membranen

#### Benötigte Lösungen:

Stripping-Puffer0,2 M NaOH, 0,1 % SDSBlot-Waschpuffer50 mM Na-phosphat, pH 6,5

Mit DIG-markierter DNA hybridisierte Membranen können für weitere Experimente regeneriert werden, indem sie zweimal 30 min in *Stripping*-Puffer gewaschen wurden. Die alkali-labile Bindung des Digoxigenins an dUTP zerfällt in diesem Puffer, so dass das Digoxigenin (und gebundener Antikörper) freigesetzt wurden.

Die Membranen wurden nach dieser Behandlung gründlich mit  $H_2O$  gewaschen, um das SDS zu entfernen, 5 min in Blot-Waschpuffer neutralisiert, in Plastikfolie eingeschlagen und bei – 20°C gelagert. Waren besonders starke Signale detektiert worden, wurde die Anzahl der Waschschritte mit *Stripping*-Puffer erhöht.

Da durch diese Behandlung zwar die DIG-Markierungen, nicht aber die hybridisierte DNA selbst von der auf der Membran fixierten DNA gelöst werden, nimmt die Zahl der Bindungsplätze für neue Fragmente bei mehrmaliger Wiederverwendung stetig ab. Die Membranen können daher nicht beliebig oft regeneriert werden.

#### 2.4.7 Quantifizierung von Chemolumineszenzsignalen

Nach der Hybridisierung von *dot blots* mit markierter genomischer DNA oder cDNA im Rahmen von Epidemiologie- und Transkriptionsanalysen sollten die detektierten Signale auch quantitativ miteinander verglichen werden. Dazu wurden von den exponierten Röntgenfilmen mit einem Durchlichtscanner Bild-Dateien angefertigt, die mit dem Programm PCBAS (Version 2.09f) analysiert werden konnten. Mit dieser Software konnte die Intensität der Schwärzung definierter Flächen von Bilddateien gemessen werden. Die Expositionsdauer der Röntgenfilme wurde daher möglichst so gewählt, dass unterschiedliche Intensitäten der Chemolumineszenz als unterschiedliche Graustufen auf den Filmen erkennbar waren. Für jeden Punkt eines *dot blots* wurde der Software eine gleich große zu messende Fläche vorgegeben. Dadurch wurden für alle 96 Punkte Werte für deren Schwärzung generiert, mit denen die Intensität der detektierten Signale bewertet werden konnten. Um diese Rohdaten vergleichen zu können, mussten die Intensitätswerte in mehreren Schritten editiert werden.

Die gemessenen Schwärzungswerte der DNA-Punkte auf den Röntgenfilmen setzten sich additiv aus dem eigentlichen Hybridisierungssignal und der unspezifischen Schwärzung der gesamten Fläche zusammen. Dieser Hintergrund unterschied sich von Experiment zu Experiment. Daher wurden mit dem Programm PCBAS zusätzlich zu den Schwärzungen der 96 DNA-Punkte auch die von weiteren Punkten gleicher Größe gemessen, die DNA-freie Bereiche der *dot blot* Membranen repräsentierten. Für jedes Experiment wurden diese Hintergrundwerte von den Signalwerten der DNA-Punkte abgezogen.

Die so generierten Werte für die Signalintensitäten stellten Absolutwerte dar, die von der Expositionsdauer des Röntgenfilms und der Qualität der verwendeten DIG-markierten DNA abhingen.

Das grundlegende Verfahren, nach dem die Daten weiter editiert wurden, ist im folgenden kurz beschrieben. Eine genauere Darstellung der einzelnen Schritte erfolgt im dementsprechenden Ergebniskapitel (siehe Kapitel 5.5.1).

Um generell die Daten aus verschiedenen Experimenten miteinander vergleichen zu können, wurden die Absolutwerte in relative Signalintensitäten umgewandelt.

Bei Epidemiologie-Analysen mit Hilfe der dot blot Membranen wurde aus den Absolutwerten für die Punkte, die als positives Signal definiert wurden, die mittlere Signalintensität für jedes Experiment ermittelt. Für jeden Punkt konnte dann das Verhältnis des jeweiligen absoluten Wertes zur mittleren Signalintensität als relatives Signalverhältnis angegeben.

Bei Transkriptionsanalysen mit Hilfe der *dot blot* Membranen wurden die absoluten Signalintensitäten nicht gegen die mittlere Signalintensität verrechnet. Stattdessen wurden für die einzelnen Punkte die relativen Verhältnisse ihrer Signale zu dem eines bestimmten Punktes ermittelt. In diesem Punkt war ein PCR-Produkt aufgetragen, dass ein Kontrollgen mit bekanntem Transkriptionsstatus repräsentierte. Durch die relativen Signalintensitäten konnte die Transkription der analysierten Gene mit dem Status dieses Kontrollgens verglichen werden

Für Vergleiche der Signalintensitäten der verschiedenen Punkte auf einer *dot blot* Membran untereinander war noch eine Standardisierung erforderlich, die die unterschiedlichen "Bindungseigenschaften" der 96 Punkte berücksichtigte. Aufgetragen worden waren PCR-Produkte unterschiedlicher Länge und Qualität, außerdem war die DNA-Menge pro Punkt nicht konstant. So würden selbst bei vergleichbaren Mengen angebotener markierter DNA auf jedem Punkt unterschiedlich viele Fragmente hybridisieren. Daher musste für jeden Punkt ein individuelles "Standardsignal" ermittelt werden, gegen das die Signalintensitäten aus den verschiedenen Experimenten verrechnet wurden.

Die PCR-Produkte in diesen Punkten repräsentierten Abschnitte der ORFs aus der Geninsel PAGI-2(C). Diese Geninsel liegt mit 99,97 % Sequenzidentität auch im Genom von *Ralstonia metallidurans* CH34 vor (Larbig et al., 2002; siehe auch Kapitel 6.1), weist aber keine Ähnlichkeiten mit anderen Bereichen in diesem Genom auf. Die Hybridisierung der *dot blot* Membranen mit DIG-markierter genomischer DNA dieses Stammes lieferte daher die individuellen "Standardsignale" für die 96 Punkte auf den Membranen.

## 2.5 Wechselfeldgelelektrophorese und Makrorestriktionsanalyse

Mit Hilfe der Wechselfeldgelelektrophorese (WFGE) (Schwarz u. Cantor, 1984) können DNA-Fragmente bis hin zu einer Größe von 9 Mb separiert werden, wodurch die Auftrennung und Analyse vollständiger Bakteriengenome in linearisierter oder entsprechend fragmentierter Form ermöglicht wird (Smith et al., 1987). Bei der WFGE erfolgt eine periodisch wechselnde Ausrichtung des elektrischen Feldes, das das Gel umgibt. Die DNA-Moleküle im Gel richten sich bei jedem Feldwechsel neu aus. Die Neuausrichtung dauert umso länger, je größer das DNA-Molekül ist, und desto kürzer ist die Wanderungsstrecke, die die DNA bis zum nächsten Feldwechsel zurücklegt. Welcher Größenbereich bevorzugt aufgetrennt wird, hängt u. a. von der Dauer der Zeitintervalle zwischen den Feldwechseln, der Feldstärke und der Agarosekonzentration im Gel ab, sowie vom gewählten Elektrophoresepuffer und seiner Ionenstärke, von der Temperatur und vom Winkel zwischen den alternierenden elektrischen Feldern (Birren et al., 1998).

## 2.5.1 Präparation von bakterieller DNA in Agaroseblöckchen

Voraussetzung für eine Restriktionsanalyse mit Hilfe der WFGE ist, dass die zu analysierende DNA intakt bleibt und vor Scherkräften geschützt wird. Vor der Lyse und der Freisetzung der DNA werden die Bakterienzellen daher in Agaroseblöckchen eingebettet. Die Enzyme für den Zellaufschluss und später auch für Restriktionsverdaue der DNA lässt man in diese Blöckchen eindiffundieren.

## Benötigte Reagenzien:

LB-Medium	siehe Kapitel 2.1.2
SE-Puffer	75 mM NaCl, 25 mM EDTA, pH 7,4
2 % LG-Agarose Lösung	2 % low gelling (LG) Agarose in SE-Puffer, 45°C
ES-Puffer	0,5 M EDTA, 1 % N-Lauryl-Sarkosin (Serva), pH 9,5
	sterilfiltriert, vor Gebrauch Zusatz von 1 mg/ml Proteinase K
ET-Puffer	10 mM EDTA, 10 mM Tris/HCl, pH 8,0

Aus einer Übernachtkultur wurden Bakterienzellen abzentrifugiert (10 min, 3000 g) und in SE-Puffer gewaschen. Mit frischem SE-Puffer wurden Bakteriensuspensionen mit definierter Zelldichte ( $1 \cdot 10^{10}$  Zellen/ml oder 2,5  $\cdot 10^{10}$  Zellen/ml) erstellt, die in Aliquots von je 200 µl kurz auf 45°C erwärmt wurden. Die Aliquots wurden mit je 200 µl auf 45°C temperierter 2% LG-Agarose-Lösung versetzt und sofort auf die Vertiefungen (60 µl Volumen; 10  $\cdot 1 \cdot 6$  mm) einer Blöckchengießvorrichtung verteilt. Nach dem Aushärten der Agarose (1 h Inkubation bei 4°C) wurden jeweils 5 Blöckchen in 1 ml ES-Puffer gegeben. In diesem Puffer erfolgte der Zellaufschluss durch 48 h Inkubation bei 56°C, wobei nach 24 h der ES-Puffer erneuert wurde. Die Blöckchen wurden in ET-Puffer überführt und bis zur Verwendung bei 4°C gelagert (Protokoll nach Grothues u. Tümmler, 1987)

## 2.5.2 Restriktionsverdau von DNA in Agaroseblöckchen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mit Hilfe der WFGE das Restriktionsfragment SpB von *P. aeruginosa* C (zweitgrößtes Fragment bei Verdau der genomischen DNA mit dem selten schneidenden Enzym *Spe*I) untersucht, für das in früheren Arbeiten (Larbig K. D., Dissertation, 2001) eine Größe von 489 kb bestimmt worden war. Daher wurde die genomische DNA in Agaroseblöckchen mit *Spe*I totalverdaut. Sollte die DNA noch mit einem zweiten Restriktionsenzym totalverdaut werden, wurde ein Doppelverdau mit beiden Enzymen gleichzeitig durchgeführt. Sollte das SpB-Fragment mit anderen Enzymen teilweise geschnitten werden, erfolgte nach dem *Spe*I-Verdau noch 60-minütige Partialverdaue der DNA mit den jeweiligen Enzymen.

#### **Benötigte Lösungen:**

<b>ET-Puffer</b>	10 mM EDTA, 10 mM Tris/HCl, pH 8,0
SpeI-Puffer	50 mM NaCl, 10 mM Tris/HCl, 10 mM MgCl <sub>2</sub> , pH 7,5
	(wie 1x Puffer NEB 2 (New England Biolabs), nur ohne DTT)
Puffer NEB 4	1: 10 Verdünnung des 10x Puffers NEB 4 (New England Biolabs)
0,5 M DTT	0,5 M Dithiotreitol in H <sub>2</sub> O, sterilfiltriert
100x BSA	10 mg/ml Rinderserumalbumin (New England Biolabs)

Totalverdau mit SpeI und einem weiteren Restriktionsenzym:

Durchgeführt wurde	en fo	lgende	Totalver	rdaue	mit	folgenden	Enzymkombinationen	und
Reaktionspuffern:	a)	SpeI /	XbaI	in Sp	peI-P	uffer		
	b)	SpeI /	SnaBI	in Pu	ffer l	NEB 4		
	c)	SpeI /	HpaI	in Pu	ffer l	NEB 4		

Die benötigten Agaroseblöckchen (Ausgangszelldichte  $1 \cdot 10^{10}$  Zellen/ml) wurden auf einer sterilen Unterlage vorsichtig zerteilt. Für jeden Verdau wurde ein halbes Blöckchen einmal 30 min in frischem ET-Puffer und dreimal 30 min im jeweiligen Reaktionspuffer äquilibriert. Dann wurden die entsprechenden Blöckchen in folgenden Reaktionsansatz gegeben:

- a) 80 µl SpeI-Puffer, 1 µl 0,5 M DTT, 0,8 µl 100x BSA, 20 U SpeI + 40 U XbaI
- b) 80 µl Puffer NEB 4, 0,8 µl 100x BSA, 25 U SpeI + 10 µl SnaBI
- c) 80 µl Puffer NEB 4, 0,8 µl 100x BSA, 25 U SpeI + 12,5 U HpaI

Der Verdaue erfolgten für 16 h bei 37°C und wurden durch Zugabe von je 1 ml ET-Puffer abgestoppt. Die Blöckchen wurden kurz danach auf das Wechselfeldgel aufgetragen.

#### Totalverdau mit Spel und Partialverdau mit einem weiteren Restriktionsenzym:

Verwendet wurden Agaroseblöckchen mit einer Ausgangszelldichte von 2,5 <sup>·</sup> 10<sup>10</sup> Zellen/ml. Für jeden Verdau wurde ein halbes Blöckchen einmal 30 min in ET-Puffer und dreimal 30 min in *Spe*I-Puffer äquilibriert und dann in 16 h bei 37°C in folgendem Reaktionsansatz totalverdaut (danach nicht mit ET-Puffer abgestoppt!):

80 µl SpeI-Puffer, 1 µl 0,5 M DTT, 0,8 µl 100x BSA, 20 U SpeI

Für die folgenden Partialverdaue wurden Verdünnungen der jeweiligen Enzyme hergestellt. Verwendet wurden:

- a) *Eco*RI (Verdünnung auf 0,5 U/µl in *Spe*I-Puffer)
- b) NotI (Verdünnung auf 2,5 U/µl in SpeI-Puffer)
- c) XbaI (Verdünnung auf 2,0 U/µl in SpeI-Puffer)

Festgelegte Volumina (für definierte Enzymmengen) dieser Verdünnungen wurden in die Ansätze mit den Spel-totalverdauten DNA-Blöckchen gegeben.

Partialverdau	Eco	RI	No	tI	XbaI	
	Vol. [µl]	Menge	Vol. [µl]	Menge	Vol. [µl]	Menge
1	0,25	0,125 U	0,7	1,75 U	1	2 U
2	0,65	0,325 U	1,4	3,5 U	4	8 U
3	1,5	0,75 U	2,4	6 U		
4	4	2 U	4	10 U		

Die Ansätze wurden zunächst 30 min auf Eis und dann 60 min bei 37°C inkubiert. Nach Abstoppen der Partialverdaue durch Zugabe von je 900 µl ET-Puffer wurden die Blöckchen sofort auf das Wechselfeldgel aufgetragen.

## 2.5.3 Durchführung der Wechselfeldgelelektrophorese

#### **Benötigte Reagenzien:**

Agarose Ultrapure	Agarose <i>electrophoresis grade</i> (Gibco BRL)
10x TBE	0,9 M Tris, 0,9 M Borsäure, 0,02 mM EDTA, pH 8,3 – 8,5
ET-Puffer	10 mM EDTA, 10 mM Tris/HCl, pH 8,0
EtBr-Lösung	1 μg/ml Ethidiumbromid

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine CHEF DR<sup>III</sup>-Apparatur (*contour-clamped homogenous electric field*-Apparatur) der Firma BioRad verwendet. In der Elektrophoresekammer ist das Gel hexagonal von 24 Elektroden umgeben, die angelegten homologen elektrischer Felder können in Winkeln zwischen von 80° und 160° reorientiert werden.

Verwendet wurden 20 x 20 cm große Gele mit 1,5 % Agarosekonzentration in 0,5x TBE. Die Agaroseblöckchen mit der verdauten DNA wurden vorsichtig in die mit ET-Puffer gefüllten Taschen im Gel gegeben und die Taschen daraufhin mit 1,5 % Agaroselösung verschlossen.

Als Elektrophoresepuffer wurde 0,5x TBE verwendet. Vor Beginn der Elektrophorese wurde das Gel 30 min in 0,5x TBE äquilibriert.

Die Elektrophoresebedingungen waren innerhalb der Arbeitsgruppe in früheren Experimenten für Auftrennung in verschiedenen Größenbereichen optimiert worden. Um 20 – 300 kb große Restriktionsfragmente aufzutrennen, wurde die WFGE mit folgenden Bedingungen durchgeführt:

50 h
120 V
5 s - 40 s
linear
120°
9,5°C

Zur Detektion der DNA-Fragmente wurde das Gel im Anschluss 60 min in EtBr-Lösung gefärbt, dreimal 45 min in H<sub>2</sub>O entfärbt und unter UV-Bestrahlung photographiert. Zum spezifischen Nachweis einzelner Fragmente in Hybridisierungsexperimenten erfolgte anschließend ein *Southern*-Transfer der DNA auf Hybond N<sup>+</sup>-Membran (siehe Kapitel 2.4.1).

## 2.5.4 Molekulargewichtsstandards für die Wechselfeldgelelektrophorese

Um die Größen von DNA-Fragmenten im Wechselfeldgel bestimmen zu können, wurden parallel Proben mit bekannten Größen aufgetragen. Verwendet wurden dafür *Spe*Igeschnittene genomische DNA von *P. aeruginosa* PAO1 und C, Oligomere der  $\lambda$ -Phagen-DNA (Vielfache von 48,5 kb) sowie *Bst*EII-verdaute  $\lambda$ -DNA (Fragmentgrößen siehe Kapitel 2.3.4). Die *Spe*I-Verdaue der DNA der Stämme PAO1 und C erfolgten nach dem im Kapitel 2.5.3 beschriebenen Verfahren. Im folgenden sind die Größen der *Spe*I-Fragmente über 10 kb angegeben, wie sie in WFGE-Experimenten bestimmt worden waren (K. D. Larbig, Dissertation, 2001). Allerdings hatte sich nach Veröffentlichung der PAO1-Genomsequenz (www.pseudomonas.com) herausgestellt, dass für diesen Stamm die tatsächlichen Fragmentgrößen z. T. um mehr als 10 % über den WFGE-ermittelten Größen lagen. Für PAO1-Fragmente sind daher beide Größen angegeben.

P. aeruginosa PAO1		P. aeruginosa PAO1			P. aeruginosa C		P. aeruginosa C		
Spel-l	Fragment	e [kb]	<i>Spe</i> I-Fragmente [kb]			Spel-Fragmente [kb]		Spel-Fragmente [kb]	
	WFGE	Seq.		WFGE	Seq.		WFGE		WFGE
Α	517	539,9	S	133	148,8	Α	640	U	123
В	451	460,4	Т	126	139,6	В	489	V	97
С	412	423,9	U	114	125	С	439	W	83
D	377	390,8	V	82	96,9	D	403	Χ	66
Е	377	386,9	W	79	93,8	Ε	397	Y	55
F	326	337,3	Х	57	67,1	F	314	Z	55
G	304	315,1	Y	50	61,5	G	301	AA	46
Н	293	306,2	Z	45	52	Н	264	AB	43
Ι	258	273,5	AA	40	43,4	Ι	235	AC	36
J	238	250	AB	36	36,9	J	234	AD	34
K	231	244,5	AC	33	34,7	K	233	AE1	32
L	211	226,5	AD	31	33,8	L	225	AE2	31
Μ	201	215,2	AE	28	29,2	Μ	213	AF	29
Ν	169	182,9	AF	23	25	Ν	198	AG1	26
0	166	181,8	AG	21	23,6	0	166	AG2	26
Р	160	170,3	AH	19	20,5	P1	160	AH	25
Q	148	158,8	AI	11	10,5	P2	160	AI	21
R	147	158,1				Q	155	AJ	19
						R	135	AK1	15
						S	127	AK2	15
						Т	127		

## 2.6 Arbeiten mit RNA und Transkriptionsanalyse

#### 2.6.1 Vorbehandlung von Lösungen und Geräten

#### **Benötigte Lösung:**

#### **Diethylpyrocarbonat (DEPC)**

Um RNase-Kontaminationen bei Arbeiten mit bakterieller RNA zu vermeiden, wurden Lösungen, Geräte und Verbrauchsmaterial, soweit möglich, 60 min bei 121°C autoklaviert. Nicht autoklavierbare Geräte wurden mit 70 % EtOH oberflächensterilisiert und mit zweifach bidestilliertem H<sub>2</sub>O gesäubert. Metallgeräte wurden mit 70 % EtOH gespült und anschließend abgeflammt. Glasgeräte für RNase-freies Arbeiten wurden 5 h bei 250°C hitzebehandelt. Eventuelle RNasen in wässrigen Lösungen wurden durch Behandlung mit DEPC inaktiviert. Dazu wurden die Lösungen mit 0,05 % DEPC versetzt und über Nacht bei 37°C inkubiert, das DEPC wurde durch nachfolgendes Autoklavieren (30 min, 121°C) zersetzt. Tris- und Acetathaltige Lösungen wurden mit DEPC-vorbehandeltem H<sub>2</sub>O angesetzt. Agarosegelkammern wurden 15 min mit 3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> behandelt und mit 70 % EtOH nachgespült.

### 2.6.2 Isolierung von Gesamt-RNA aus P. aeruginosa

#### **Benötigte Lösungen:**

VB-Medium	siehe Kapitel 2.1.2
Lysis-Puffer	2 % SDS, 30 mM Na-acetat, 3 mM EDTA, pH 5,5
Phenol	$H_2O$ -äquilibriert, pH 4,5 – 5,5
Chloroform	Chloroform + Isoamylalkohol (Verhältnis 24 : 1)
Phenol/Chloroform	Phenol + Chloroform + Isoamylalkohol (Verhältnis 25 : 24 : 1)
3M Na-Acetat	pH 5,5
EtOH	-
10x DNase-Puffer	500 mM Na-Acetat, 100 mM MgCl <sub>2</sub> , 20 mM CaCl <sub>2</sub> , pH 6,5
DNase	DNase, RNase-frei (Roche), 10 U/µl
<b>RNase-Inhibitor</b>	RNasin (Promega) oder SUPERaseIn (Ambion)

Das verwendete Verfahren stellt eine modifizierte Version publizierter Protokolle zur RNA-Isolierung dar. Die Lyse der Bakterienzellen erfolgte mit kurzen Inkubationszeiten, um den Expressionsstatus der Zellen so weit wie möglich zu erhalten. Alle Schritte der Isolierung bis zur Aufreinigung über "RNeasy-Säulen" (s. u.) wurden auf Eis unter einem Abzug durchgeführt.

Die Bakterien wurden bis zu einer definierten optischen Dichte bei 37°C in 20 ml VB-Medium oder LB-Medium kultiviert. Ca. 1  $\cdot$  10<sup>10</sup> Zellen wurden in 14 ml Röhrchen (Sarstedt) abzentrifugiert (10 min, 3000 g, 4°C) und in 0,5 ml H<sub>2</sub>O resuspendiert. Unmittelbar danach wurde die Suspension mit einem auf 65°C temperierten Gemisch aus 2,5 ml Lysis-Puffer und 5 ml Phenol versetzt und 10 min unter Schütteln inkubiert. Bei der Lyse freigesetzte RNasen sollten dabei durch das heiße Phenol direkt denaturiert werden. Nach 5 min Inkubation auf Eis erfolgte die Phasentrennung und die Pelletierung unlöslicher Zellfragmente durch (Zentrifugation 20 min, 3500g, 4°C). Die wässrige Phase wurde vorsichtig abgenommen, mit 3 ml Phenol/Chloroform versetzt, 5 min geschüttelt, 5 min auf Eis inkubiert und erneut zentrifugiert (10 min, 3500 g, 4°C). Die verbliebene wässrige Phase wurde dann auf die gleiche Weise mit 3 ml Chloroform behandelt (2 min Mischen) und nach Abschluss der Extraktion mit 0,1 Vol. 3 M Na-acetat und 2,5 Vol. EtOH versetzt. Das Gemisch wurde langsam geschwenkt, und durch Lagerung bei –20°C (mind. 2 h, besser über Nacht) erfolgte die Präzipitation der enthaltenen Nukleinsäuren.

Die ausgefallenen Nukleinsäuren wurden durch Zentrifugation (30 min, 3500 g, 4°C) pelletiert, mit 5 ml 70 % EtOH gewaschen und durch vorsichtiges Ansaugen an eine Pipettenspitze in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß überführt. Nach erneuter Zentrifugation (10 min, 14000 g, 4°C) wurde restliches Ethanol so weit wie möglich abgenommen, das Nukleinsäuren-Pellet durch vorsichtiges Pipettieren in 174,2 µl H<sub>2</sub>O aufgenommen und 5 min af Eis inkubiert. Nach Zusatz von 20 µl DNase-Puffer, 4,8 µl DNase (10 U/µl) und 1 µl RNase-Inhibitor erfolgten 30 min Inkubation bei 37°C, um in der Lösung enthaltene genomische DNA spezifisch zu verdauen. Der Reaktionsansatz wurde danach über "RNeasy"-Säulen aus dem "RNeasy Mini Kit' (Qiagen) nach den Angaben des Herstellers aufgereinigt. Dabei wurde, ähnlich wie im Abschnitt "Präparation von Cosmiden aus E. coli Zellen" beschrieben, die RNA an eine Silicagel-Membran in einer Säule gebunden, mit Waschlösungen gespült und mit H<sub>2</sub>O wieder von der Säule eluiert. Die Pipettierschritte konnten dabei bei RT durchgeführt werden, die Zentrifugationen erfolgten weiterhin bei 4°C. RNAs mit einer Länge von unter 200 Basen (kleine Transkripte, tRNAs, 5S rRNAs) konnten nicht in den Säulen gebunden werden und gingen bei diesem Aufreinigungsschritt verloren. Die Elution der RNA von der Säule erfolgte mit zweimal je 30µl H<sub>2</sub>O, wobei die Säule zwischen Auftragen des Wassers und Zentrifugation jeweils 5 min auf Eis inkubiert wurde. Die Eluate wurden bei -80°C gelagert.

Die Qualität der mit diesem Verfahren isolierten RNA wurde mit Hilfe eines Formaldehyd-Gels (Kapitel 2.6.4) überprüft und die Konzentration im Eluat photometrisch bestimmt (Kapitel 2.6.3). Typische Ausbeuten bei der eingesetzten Zellmenge lagen zwischen 80  $\mu$ g und 160  $\mu$ g.

#### 2.6.3 RNA-Konzentrationsbestimmungen

Bestimmungen der RNA-Konzentration in Lösungen erfolgten auf die gleiche Weise wie für DNA-Lösungen beschrieben (Kapitel 2.3.1). Für RNA-Lösungen galt:

 $A_{260nm} = 1 \implies c_{(RNA)} = 40 \text{ ng/}\mu l$ 

Wie bei DNA-Konzentrationsmessungen verursachen Proteinverunreinigungen erniedrigte  $A_{260nm}/A_{280nm}$ -Quotienten. Bei absolut reiner RNA sollte dieser Quotient 2 betragen. Phenol-Verunreinigungen würden überhöhte Konzentrationswerte verursachen, Verunreinigungen durch Ethanol zu die Werte nach unten verfälschen.

#### 2.6.4 Formaldehyd-Gelelektrophorese

**Benötigte Lösungen:** 

5x RNA-Auftragspuffer	50 % (w/v) Glycerin, 1 mM EDTA, 0,25 % Bromphenolblau,
	рН 6,0
Agarose ultrapure	Agarose electrophoresis grade (Gibco BRL)
10x MOPS-Puffer	200 mM MOPS, 100 mM Na-acetat, 10 mM EDTA, pH 7,0
37 % Formaldehyd	(w/v)
Formamid	
EtBr-Lösung	1 μg/ml Ethidiumbromid

RNA-Fragmente mussten in denaturiertem Zustand gehalten werden, um sie in Abhängigkeit von ihrer Größe elektrophoretisch auftrennen zu können. Dazu wurde Formaldehyd in den Auftragspuffer und das Elektrophoresegel gegeben.

Zur Überprüfung präparierter RNA wurden 5 x 7 cm oder 10 x 14 cm große Gele mit einer Agarosekonzentration von 1,2 % verwendet. Als Elektrophoresepuffer wurde MOPS-Puffer eingesetzt, die Agarose dementsprechend auch in diesem Puffer gelöst. Vor dem Gießen (nach Abkühlung auf ca. 50°C) wurden 50 ml Gellösung 3 ml 37 % Formaldehyd versetzt (Endkonzentration des Formaldehyds ca. 2,1 %).

2  $\mu$ l der RNA-Präparation wurden 10 min bei 65°C denaturiert, mit 1  $\mu$ l MOPS-Puffer, 2  $\mu$ l 37 % Formaldehyd, 5  $\mu$ l Formamid und 2  $\mu$ l RNA-Auftragspuffer versetzt und dann auf das Gel aufgetragen. Die Elektrophorese erfolgte bei RT mit einer angelegten Feldstärke von 5 V/cm und wurde wegen des leicht flüchtigen Formaldehyds unter einem Abzug durchgeführt.

Die Gele wurden nach der Elektrophorese 20 - 30 min in EtBr-Lösung gefärbt, zweimal je 20 min in H<sub>2</sub>O entfärbt und unter UV-Bestrahlung photographiert. Als Größenstandard war parallel im Gel *Bst*EII-verdaute  $\lambda$ -DNA mit aufgetrennt worden (Fragmentgrößen siehe Kapitel 2.3.4). Als diskrete Banden ließen sich im Gel nur die 16S rRNA und die 23S rRNA detektieren. Anhand dieser Banden konnte die Güte der präparierten RNA abgeschätzt werden. Dabei diente nicht degradierte rRNA als Hinweis dafür, dass auch die instabilen

mRNAs noch nicht in größeren Mengen degradiert worden waren. Die einzelsträngigen 16S rRNA und 23S rRNA erscheinen gegenüber der doppelsträngigen  $\lambda$ -DNA im Gel ca. 1350 bzw. ca. 2200 Basen groß. Die tatsächlichen Größen laut *P. aeruginosa* Genomprojekt (Stover et al., 2000) betragen 1536 Basen für die 16S rRNA und 2890 Basen für die 23S rRNA.

#### 2.6.5 Generierung von cDNA

Die Generierung von cDNA wurde entweder mit Hilfe von ORF-spezifischen *Primern* oder unspezifisch mit einem statistischen Gemisch von Hexanukleotiden als Primern (*random priming*) durchgeführt.

#### cDNA-Generierung mit spezifischen Primern:

Mit dieser Methode sollte die mRNA von bis zu 40 ausgewählten ORFs umgeschrieben werden. Dazu wurden für die betreffenden ORFs spezifische *Primer* generiert, die komplementär zum kodierenden Strang des ORFs waren und näher am 3'-Ende als am 5'-Ende dieses Stranges lagen.

#### **Benötigte Lösungen:**

Gemisch des ausgewählten Primer, Endkonzentration 2 µM
pro Primer
8 mM (je 2 mM dATP, dCTP, dGTP, dTTP)
Reaktionspuffer für Reverse Transkriptase (Gibco BRL)
0,1 M Dithiotreitol
SUPERaseIn, 20 U/µl (Ambion)
Superscript II, (Gibco BRL)
RNase H, 1 U/µl (Roche)

Ca. 10 µg RNA wurden mit 4 µl des Primergemischs und 2 µl dNTPs versetzt und mit H<sub>2</sub>O auf ein Volumen von 12 µl gebracht. Dieser Ansatz wurde 5 min bei 65°C inkubiert, 4 µl Reaktionspuffer, 2 µl 0,1 M DTT und 1 µl RNase-Inhibitor zugegeben und weitere 2 min bei 42°C inkubiert. Nach Zugabe von 1 µl Reverser Transkriptase erfolgte dann die cDNA-Synthese durch 60 min Inkubation bei 42°C, gefolgt von 10 min Inkubation bei 70°C, um das Enzym zu deaktivieren. Um aus den gebildeten RNA-cDNA-Hybriden einzelsträngige cDNA zu machen, wurde zu dem Ansatz 1 µl RNase H gegeben. Der Verdau der RNA-Matrize erfolgte für 30 min bei 37°C. Die so generierte cDNA wurde ohne weitere Aufreinigung in Markierungsreaktionen eingesetzt.

Trotz der Verwendung ORF-spezifischer Primer konnte bei diesem Verfahren nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere Matrizen als die zu den ORFs gehörenden mRNAs umgeschrieben wurden, da durch die vorgegebene Inkubationstemperatur von 42 °C für die Reverse Transkriptase auch unspezifische Bindungen der *Primer* möglich waren.

#### cDNA-Generierung mit random priming:

Bei diesem Verfahren wurde alle im Ansatz vorhandene RNA in cDNA umgeschrieben. Das Protokoll entspricht der Anleitung zur cDNA-Synthese aus dem Protokoll zur Expressionsanalyse mit dem *P. aeruginosa* GeneChip® der Firma Affymetrix.

## Benötigte Lösungen:

random Primer 5x 1<sup>ST</sup> strand Puffer 0,1 M DTT RNase-Inhibitor 40 mM dNTPs Reverse Transkriptase Paraffin 1 M NaOH 1 M HCl Primer "random" p(dN<sub>6</sub>) (Roche), 75 ng/µl Reaktionspuffer für Reverse Transkriptase (Invitrogen) 0,1 M Dithiotreitol SUPERaseIn, 20 U/µl (Ambion) je 10 mM dATP, dTTP, dCTP, dGTP Superscript II, 200 U/µl (Invitrogen)

Zu 10 µg RNA wurden 10 µl *random Primer* gegeben, der Ansatz wurde mit H<sub>2</sub>O auf 30 µl aufgefüllt und mit Paraffin überschichtet. Das RNA-Primer-Gemisch wurde 10 min bei 70°C denaturiert und 10 min bei 25°C inkubiert, um die *Primer* an die Matrize zu binden. Währenddessen wurde ein "cDNA-Reaktionsmix" angesetzt (12 µl 5x  $I^{ST}$  strand Puffer, 6 µl 0,1 M DTT, 3 µl dNTPs, 1,5 µl RNase-Inhibitor, 7,5 µl Reverse Transkriptase). Das RNA-Primer-Gemisch wurde auf Eis abgeschreckt und dann mit dem "cDNA-Reaktionsmix" versetzt. Zur cDNA-Synthese mit anschließender Enzymaktivierung erfolgten vier Inkubationsschritte (10 min 25°C, 60 min 37°C, 60 min 42°C, 10 min 70°C). Die RNA wurde durch Zugabe von 20 µl 1 M HCl neutralisiert. Die Aufreinigung der generierten cDNA erfolgte über "QIAquick"-Säulen aus dem "QIAquick-PCR Purification Kit" (Qiagen) entsprechend den Herstellerangaben. Die cDNA wurde am Ende mit 50 µl H<sub>2</sub>O von Säulen eluiert.

#### 2.6.6 cDNA-Konzentrationsbestimmungen

Photometrische Konzentrationsbestimmungen von cDNA-Lösungen wurden nach dem gleichen Prinzip durchgeführt wie für DNA- oder RNA-Lösungen. Für cDNA galt folgender Zusammenhang zwischen Absorption und Konzentration:

 $A_{260nm} = 1 \implies c_{(cDNA)} = 33 \text{ ng/}\mu l$ 

#### 2.6.7 Generierung von markierter cDNA

Für die Transkriptionsanalyse mit Hilfe von Hybridisierungsexperimenten wurde cDNA mit Digoxigenin (DIG) markiert. War die cDNA mit spezifischen Primern generiert worden, erfolgte die DIG-Markierung ebenso nach der *"random primed labeling*"-Methode wie z. B für PCR-Produkte oder Restriktionsfragmente. Das Verfahren und die benötigten Reagenzien sind im Kapitel 2.4.2 (Digoxigenin-Markierung von DNA) beschrieben. Eingesetzt wurden jeweils 15 μl cDNA-Lösung. Die markierte cDNA wurde dann über Sephadex G-50 Säulen aufgereinigt. (Verfahren siehe Kapitel 2.4.3, Aufreinigung DIG-markierter DNA).

cDNA, die mit der "random priming" Methode generiert worden war, sollte mit Hilfe des "Terminal Transferase Kit" (Roche) am 3'-Ende Digoxigenin-markiert werden. Dafür wurden aus der cDNA Fragmente definierter Größe erzeugt.

#### **Benötigte Lösungen:**

10x OPA-Puffer	OnePhorAll-Puffer (Amersham Pharmacia)
DNase I	DNase I, 7,5 U/µl (Amersham Pharmacia)
Paraffin	
TBE-Puffer	0,09 M Tris, 0,09 M Borsäure, 0,002 M EDTA, pH 8,3 – 8,5
Agarose ultrapure	Agarose <i>electrophoresis grade</i> (Gibco BRL)
SYBRGreen-Lösung	SYBRGreen I (Molecular Probes), 1 : 10000 in TBE-Puffer

DNase I wurde auf eine Konzentration von 0,5 U/µl in 1x OPA-Puffer verdünnt. 12,5 µg cDNA wurden mit Paraffin überschichtet und mit 3,8 µl 10x OPA-Puffer und 12,5 µl DNaseI-Verdünnung versetzt (entspricht 0,5 U DNaseI pro 1 µg cDNA). Dieser Ansatz wurde 10 min bei 37°C und zum Inaktiveren der DNaseI 10 min bei 98°C inkubiert. Die cDNA wurde dabei in 50 – 200 Basen große Fragmente gespalten. 2,5 µl des Ansatzes wurden zur Überprüfung der Fragmentierung per Agarosegelelektrophorese aufgetrennt. (Elektrophoresebedingungen: 2,2 % Agarose, 1h, RT, 50 V). Zum Anfärben der einzelsträngigen cDNA wurde das Gel 40 min (unter Lichtausschluss) in SYBRGreen-Lösung gefärbt. Entfärbeschritte waren nicht nötig. Die DNA erschien im Gel als "diffuse Wolke", deren ungefährer Größenbereich mit Hilfe eines mit aufgetrennten Größenstandards bestimmt wurde ("100 bp ladder" (New England Biolabs)).

In die anschließende Markierungsreaktion wurden ca. 10  $\mu$ g der fragmentierten cDNA eingesetzt.

#### Benötigte Lösungen:

5x tailing buffer	aus "Termial Transferase Kit" (Roche)
5x CoCl <sub>2</sub> -Lösung	aus "Termial Transferase Kit" (Roche)
DIG-ddUTP-Lösung	aus "Termial Transferase Kit" (Roche)
Terminale Transferase	aus "Termial Transferase Kit", 0,4 U/µl (Roche)

Mit Hilfe der Reagenzien aus dem "Termial Transferase Kit" (Roche) wurde jeweils das 3'-Ende eines cDNA-Fragments durch das Enzym Terminale Transferase um ein ddUTP verlängert, an das Digoxigenin (DIG) gekoppelt war. Somit wurde cDNA mit genau einer Markierung pro Fragment generiert. Dazu wurden ca. 10 µg fragmentierte cDNA mit 12 µl 5x *tailing buffer*, 12 µl 5x CoCl<sub>2</sub>-Lösung, 3 µl DIG-ddUTP-Lösung und 3 µl Terminaler Transferase versetzt. Der Ansatz wurde, wenn nötig, mit H<sub>2</sub>O auf ein Volumen von 30 µl eingestellt und über Nacht bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 2 µl 0,5 M EDTA wurde die Markierungsreaktion gestoppt.

Die cDNA wurde dann ohne Aufreinigung für Hybridisierungsexperimente verwendet.

#### 2.6.8 Hybridisierungen mit markierter cDNA

Mit DIG-markierter cDNA wurden im Rahmen Arbeit *Dot blot* - Membranen und Membranen mit Restriktionsfragmenten hybridisiert. Die Hybridisierungen und die Detektion wurden auf die gleiche Weise durchgeführt wie bei Experimenten mit DIG-markierter DNA. Die entsprechenden Verfahren sind in den Kapiteln 2.4.4 und 2.4.5 beschrieben. Lediglich bei Hybridisierungen mit cDNA, die vorher fragmentiert worden war, erfolgte eine Senkung der Hybridisierungstemperatur. Die Prähybridisierung der DNA-Membranen und die Inkubation mit den markierten Proben wurden in diesen Fällen bei 60°C statt bei 68°C durchgeführt.

#### 2.7 Sequenzanalyse und Annotation in silico

Sequenzdaten wurden auf verschiedenste Charakteristika hin analysiert. Dabei wurden aus den zahlreichen angebotenen Programmen zur Analyse von DNA-Sequenzen, Protein-Sequenzen usw. gezielt einige für die gewünschten *in silico* Analysen ausgewählt.

Bei der Annotation von neuen Sequenzdaten lag der Schwerpunkt auf der Identifizierung von möglichen Genen bzw. offenen Leserahmen (ORFs (*open reading frames*)) innerhalb der

Sequenz. Nach der Positionierung dieser ORFs wurde anhand von Vergleichen mit anderen in Datenbanken abgelegten Sequenzen versucht, weitere Informationen über die vermuteten Genprodukte zu erhalten, deren Charakteristika zu beschreiben und eine mögliche Funktion für das Protein vorherzusagen.

Außerdem wurden die Sequenzdaten nach weiteren genetischen Elementen wie *tRNA*-Genen oder Transposons und nach Eigenschaften der Gesamtsequenz (GC-Gehalt, Verteilung von Restriktionsschnittstellen) und besonderen DNA-Strukturen (Sequenzwiederholungen (*repeats*)) durchsucht.

Verwendung fanden weiterhin vor allem Programme, mit denen die Ähnlichkeit von zwei oder mehr Sequenzen bestimmt und dargestellt werden konnten.

Im folgenden sind verschiedene durchgeführte *in silico* Analysen, die dafür verwendeten Programme aufgeführt und dazugehörige Referenzen und/oder Internetadressen angegeben.

**Erzeugung komplementärer DNA-Sequenzen:** Die Erzeugung der komplementären Sequenz zum untersuchten DNA-Abschnitt erfolgte mit Hilfe des Programms "REVSEQ" (http://bioweb.pasteur.fr/seqanal/interfaces/revseq.html).

**<u>Restriktionsanalyse</u>:** Restriktionsschnittstellen in DNA-Sequenzen wurden mit Hilfe des Programms "Webcutter 2.0" (http://www.firstmarket.com/cutter/cutter2.html) identifiziert. Das Programm lieferte Listen mit Schnittstellenpositionen für ausgesuchte Enzyme und Darstellungen der Schnittstellenverteilung in der Sequenz.

*tRNA*-Identifizierung: Die Identifizierung von *tRNA*-Genen erfolgte mit Hilfe des Programms "tRNA-Scan SE" (http://www.genetics.wustl.edu/eddy/tRNAscan-SE/) (Loewe u. Eddy, 1997).

**Bestimmung des GC-Gehalts:** Der GC-Gehalt von Sequenzen wurde mit Hilfe von Programmen berechnet, die in unserer Arbeitsgruppe von Dr. C. Weinel und Dr. O. Reva erstellt worden waren.

<u>Sequenzwiederholungen</u>: Verwendet wurden für die Suche nach *direct* und *inverted repeats* in den Sequenzen Programme ("repeats", "palindrome", etc) aus einem Programmpaket des "Bioweb Institut Pasteur" (http://bioweb.pasteur.fr). Oftmals musste aber auch auf eine manuelle Identifizierung zurückgegriffen werden. Die Identifizierung von *repeats* wurde zumeist mit Datenbankvergleichen der betreffenden Sequenzbereiche verknüpft, um z. B. Transposon-Insertionen oder *ori*-Regionen zu identifizieren.

Identifizierung offener Leserahmen bzw. potentieller Gene: Verwendet wurden ein Programm der "IBM Bioinformatics Group" (http://cbcsrv.watson.ibm.com/Tgi.html) und vornehmlich "GeneMark<sup>TM</sup>" und "GeneMark<sup>TM</sup>.hmm" (Lukashin u. Borodovsky, 1998;

1999) Besemer u. Borodovsky, (http://opal.biology.gatech.edu/GeneMark/). Bei "GeneMark<sup>TM</sup>" werden für den der Suche zugrundeliegenden Algorithmus pseudomonastypische Parameter vorgegeben. Bei "GeneMark<sup>TM</sup>.hmm" werden in einem heuristischen Verfahren die Parameter des Rechenalgorithmus erst entsprechend vorläufiger Ergebnisse, die sich ohne Spezies-spezifische Einstellungen ergeben, festgesetzt und dann auf die finale Analyse der Sequenzdaten angewandt. Dies war für die in dieser Arbeit durchgeführten Annotationen ein deutlicher Vorteil, da die analysierten Sequenzen aus Geninseln unbekannter Herkunft stammten, die vermutlich durch horizontalen Gentransfer ins P. aeruginosa Genom gelangt sind. Das Programm lieferte neben der Position der ORFs auch die dazugehörigen Proteinsequenzen in der Sequenz und eventuelle alternativen möglichen Startpositionen. Die ORFs wurden alle zusätzlich manuell überprüft, u. a. durch Datenbankvergleiche und der Suche nach potentiellen Ribosomenbindungsstellen (RBS) neben den möglichen Startcodons, und gegebenenfalls gegenüber der Genemark<sup>TM</sup>.hmm-Vorhersage verändert.

Vergleiche mit anderen Sequenzen in Datenbanken: Verwendet wurden die verschiedenen "BLAST"-Programme (Altschul et al., 1990) des "National Center for Biotechnological Information" (NCBI), mit denen in diversen DNA-und Proteindatenbanken nach Einträgen gesucht werden kann, die Ähnlichkeiten zur analysierten Sequenz aufweisen (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/). Vornehmlich benutzt wurden "PHI- and PSI-BLAST" für Proteinsequenzen und "BLAST against microbial genomes", das die unbekannte Sequenz mit den Ergebnissen der 294 (Stand 24.04.04) abgeschlossenen bzw. fast abgeschlossenen Sequenzierprojekte prokaryotischer Genome vergleicht. Die Güte und Aussagekraft der durch die BLAST-Suche gefundenen Übereinstimmungen konnte anhand der mitgelieferten Daten (Wahrscheinlichkeit zufälliger Ähnlichkeiten, Darstellung der ähnlichen Abschnitte) individuell bewertet werden.

<u>Suche nach funktionellen Domänen in Proteinsequenzen:</u> Die Aminosäuresequenzen von vorhergesagten ORFs wurden mit Hilfe der Programme "PFAM" (http://www.sanger.ac.uk/Software/Pfam/) und "Block searcher"

(http://blocks.fhcrc.org/blocks/blocks\_search.html) wurden nach Abschnitten durchsucht, die ähnlich zu in Datenbanken abgelegten Sequenzen von funktionellen Proteindomänen sind. Gute Übereinstimmungen stellten wichtige funktionelle Hinweise für die untersuchten ORFs dar.

<u>Identifizierung von Transmembran-Domänen:</u> Die Identifizierung möglicher Transmembran-Domänen in Proteinen erfolgte mit Hilfe der Programme "DAS Transmembrane Prediction Server" (http://www.sbc.su.se/~miklos/DAS/maindas.html) (Cserzo et al., 1997) und "SOSUI" (http://sosui.proteome.bio.tuat.ac.jp/cgibin/sosui.cgi?/sosui\_submit.html).

<u>Vergleich zweier oder mehrerer Sequenzen:</u> Um den Grad der Ähnlichkeit zweier Sequenzen zu bestimmen und übereinstimmende Abschnitte in beiden darzustellen, wurden die Programme "BLAST 2 Sequences" (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html) und "ClustalW" (Thompson et al, 1994) verwendet. Die Darstellung ähnlicher Sequenzen in einem phylogenetischen Baum erfolgte mit Hilfe der Funktion "phylogenetic tree design" des Programmpaketes "BioEdit Version 5.0.9".

Das Programm "BLAST 2 Sequences" gibt beim Vergleich zweier Nukleotidsequenzen zusätzlich zum Grad der Ähnlichkeit noch einen sog. "*score*" an. Dieser *score* stellt einen Absolutwert für die Ähnlichkeit unter Berücksichtigung der Länge und des Anteils übereinstimmender Nukleotide dar. Jeder Position innerhalb der ähnlichen Sequenzen wird ein positiver (für identische Nukleotide) oder ein negativer Wert (für Abweichungen, Beginn oder Elongation von Lücken) zugeordnet. Der *score* entspricht der Summe dieser einzelnen Werte über die gesamte Länge der ähnlichen DNA-Abschnitte.

Wurden in die Analysen zusätzlich zu den eigenen noch Sequenzen anderer Stämme oder Spezies mit einbezogen, wurden die Daten zumeist aus der an das NCBI angeschlossenen Sequenzdatenbank "GenBank®" (http://www.ncbi.nlm.niv.gov) bezogen. Auch von den Internetseiten einiger Genomsequenzierungsprojekte wurden Sequenzdaten heruntergeladen:

Stamm:	Internetadresse:
P. aeruginosa PAO1	(http://www.pseudomonas.com)
Burkholderia fungorum LB400	(http://genome.jgi-
	psf.org/draft_microbes/burfu/burfu.home.html)
Ralstonia metallidurans CH34	(http://genome.jgi-
	psf.org/draft_microbes/ralme/ralme.home.html)

# **Ergebnisse und Diskussion**

## 3 Analyse des Plasmides pKLC102

## 3.1 Hintergrund

Das *Pseudomonas aeruginosa* Plasmid pKLC102 liegt in Klon C Stämmen als episomales Plasmid und als in das Genom integrierte Insel vor. In Klon K Stämmen findet man ein Plasmid pKLK106, das ein fast identisches Restriktionsmuster aufweist (Kiewitz et al., 2000). Dieses Plasmid integriert anscheinend reversibel an zwei verschiedenen Positionen ins Chromosom, in der Nähe des *phnA*- und des *oprL*-Gens und in der Nähe des *pilA*- und des *hemA*-Gens. Dagegen tritt pKLC102 in Klon C Stämmen nur in der Nähe des *pilA*-Locus im Genom auf (siehe Abbildung 3.1).



**Abbildung 3.1:** *Spel*-Restriktionskarte der Regionen in Klon K und Klon C Stämmen mit integriertem Plasmid pKLK106 bzw. pKLC102 (nach Kiewitz et al., 2000). Die inserierten Plasmide sind durch graue Blöcke dargestellt. Schwarze Indikatoren kennzeichnen die Positionen von Markergenen im PAO-Genom, die entsprechenden Positionen in den Klon K und C Stämmen sind durch Linien gekennzeichnet.

In mehreren Klon C Stämmen liegt keine episomale Version des Plasmides vor. In der Subgruppe C dieser Stämme findet man eine zusätzliche Insertion von ca. 23 kb in der genomisch integrierten Form von pKLC102, die in den anderen Subgruppen und auch im episomalen Plasmid nicht auftritt (Römling et al., 1997).

Im Rahmen der Arbeiten von Dr. K. D. Larbig waren Cosmidbibliotheken für das episomale Plasmid pKLC102 (isoliert aus Stamm C17) und für das gesamte Genom des zur Subgruppe C gehörenden Stammes C angelegt worden. Mit Hilfe dieser Bibliotheken war u. a. eine physikalische Karte des Plasmides erstellt (siehe Abbildung 3.2), der Rekombinationspunkt für die Integration ins Chromosom im Plasmid-Fragment BmQ lokalisiert und aus der Bibliothek für Stamm C das Cosmid pKSCC187 detektiert worden, dass pKLC102-DNA mit der zusätzlichen 23 kb-Insertion trägt. Das Fragment BmQ und das Cosmid pKSCC187 waren vollständig sequenziert worden. Dadurch konnte die inserierte Sequenz als Integron (23061 bp) definiert und annotiert werden. Der Insertionspunkt für das Integron auf der pKLC102-DNA wurde exakt lokalisiert und es waren 15,5 kb der den Insertionspunkt umgebenden pKLC102-DNA bekannt (K. D. Larbig, Dissertation 2001).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die chromosomalen Insertionspunkte für Klon K und Klon C genauer analysiert und exakt lokalisiert (in Zusammenarbeit mit Dr. K. D. Larbig). Die gesamte pKLC102 DNA wurde sequenziert und charakterisiert, dabei erfolgte auch eine Überarbeitung der Annotation des oben beschriebenen Integrons. Außerdem wurde anhand von DNA-DNA-Hybridisierung gezeigt, welche Abschnitte von pKLC102 in pKLK106 konserviert sind.



**Abbildung 3.2:** Physikalische Karte des Plasmides pKLC102, erstellt mit *Spel* (innen, grau) und *Bam*HI (außen) nach K. D. Larbig (Dissertation 2001). Der Insertionspunkt des Integrons in Stamm C und der Rekombinationspunkt für die chromosomale Integration sind angegeben. Bei chromosomaler Integration wird die Plasmid-DNA in Fragment BmQ geöffnet.

## **3.2** Analyse der Integrationspunkte auf dem Chromosom

Die Sequenz des Restriktionsfragments BmQ (GenBank acc. no. AF285416) enthielt eine 45 bp lange Sequenz mit 100 % Identität zu zwei Abschnitten in der Genomsequenz von

PAO1. Diese 45 bp entsprachen dem 3'-Ende eines tRNA<sup>Lys</sup>-Gens. Kopien dieses tRNA<sup>Lys</sup>-Gens sind im PAO1-Genom auf dem Restriktionsfragment SpE zwischen den ORFs PA4541 und PA4542 (in der Nähe des Markergens pilA) und auf dem Fragment SpF zwischen ORF PA0976 und PA0977 (in der Nähe des Markergens phnA) lokalisiert. Dies entsprach den Regionen, in denen integrierte Formen von pKLK106 und pKLC102 detektiert worden waren. Die 3'-Enden von tRNAs sind als typische Erkennungssequenzen für die Integration von Phagen beschrieben (Campbell, 1992, 1996), aber auch für die chromosomale Integration eines Plasmid-ähnlichen Elements von 105 kb (Ravatn et al., 1998(A) u. 1998(B)). Im Fragment BmQ war neben den PAO-identischen 45 bp auf der einen Seite ein soj-Gen (kodiert für ein chromosome partitioning Protein), auf der anderen Seite ein putatives Phagenartiges Integrasegen (xerC) identifiziert worden. Dies führte zu der Hypothese, dass die Plasmide pKLC102 und pKLK106 an den 3'-Enden von tRNA<sup>Lys</sup>-Genen ins *P. aeruginosa* Genom integrieren und diese Integration nach einem für Phagen beschriebenen Mechanismus erfolgt. Bei der Phagen-Integration (z. B. für P4- oder  $\lambda$ -Phage) vermittelt eine Integrase eine Rekombination zwischen einer Integrationssequenz auf der Phagen-DNA (attP) und einem identischen Gegenstück auf dem Wirtsgenom (attB). Bei der Rekombination erfolgt innerhalb eines kurzen Sequenzabschnittes (att-Kernelement (Campbell, 1992)) ein Strangaustausch. Die attP- und attB-Sequenzen sind nach der Integration an den Übergängen zwischen der inserierten und der chromosomalen DNA zu finden (attL und attR).

Entsprechend dieser Hypothese der Plasmid-Integration nach Phagen-artigem Mechanismus wurden die 45 bp vom 3'-Ende der tRNA<sup>Lys</sup>-Gene im Genom als *attB* und die identische Sequenz im Plasmidfragment BmQ als *attP* definiert. In Genom sollten nach der Integration folgende Sequenzabschnitte aufeinander folgen:

1. Übergang: genomische DNA - *attL* - Plasmid-DNA (aus BmQ)

2. Übergang: Plasmid-DNA (aus BmQ) - attR - genomische DNA

Dabei sollten an einem Übergang genomische DNA und attL oder attR (je nach Leserichtung) wieder eine vollständiges tRNA<sup>Lys</sup>-Gen wie vorher in attB zu finden sein.

Die Überprüfung dieser Hypothese erfolgte durch kombinatorische PCR. Dafür wurden folgende *Primer* konstruiert:

  $",SpF2f" und ",phn7" \implies im PAO1-Genom oberhalb/unterhalb des tRNA^{Lys}-Gens in Fragment SpF$ 

(*Primer* phn7 liegt in PAO1 jenseits einer Stamm-spezifischen 8,9 kb Insertion (ORFs PA0977 – PA0987) (Kiewitz et al., 2000). Diese Insertion trägt eine *Spe*I-Schnittstelle, so dass der Primer phn7 auf dem nach SpF folgendem Fragment SpU liegt).

Die PCR wurde durchgeführt mit verschiedenen Kombinationen aus je einem Plasmid-*Primer* und einem Genom-*Primer*. Für die Stämme C und SG17M (Klon C) sowie K, K1 und K2 (Klon K) konnte mit folgenden *Primer*-Kombinationen chromosomale DNA amplifiziert werden, die dementsprechend den Übergang von genomischer zu integrierter DNA enthalten mussten:

Stamm C:	BmQ1f/SpE2r	und	BmQ3r / SpE1f
Stamm SG17M:	BmQ1f/SpE2r	und	BmQ3r / SpE1f
Stamm K:	BmQ1f/phn7	und	BmQ3r / SpF2f
Stamm K1:	BmQ1f/SpE2r	und	BmQ3r / SpE1f
Stamm K2:	BmQ1f/SpE2r	und	BmQ3r / SpE1f

Alle anderen Kombinationen je eines Plasmid- und eines Genom-*Primers* lieferten keine PCR-Produkte. Auf den Stämmen K1 und K2 konnte noch mit der Kombination genomischer *Primer* SpF2f / phn7, auf Stamm K mit den *Primern* SpE1f / SpE2r ein PCR-Produkt generiert werden. Mit diesen Produkten sollte die Umgebung der tRNA<sub>Lys</sub> bzw. *attB*-Sequenz analysiert werden, in die pKLC102 im jeweiligen Stamm nicht inseriert war.

Alle dreizehn PCR-Produkte wurden sequenziert (Sequenzen bis auf Stamm K – SpE1f / SpE2r abgelegt unter GenBank *accession numbers* AF285417 – AF285426, entsprechende Produkte für C und SG17M identisch).

Die Ergebnisse bestätigten die Hypothese der Plasmidintegration in das 3'-Ende der tRNA<sub>Lys</sub>-Gene: An allen Übergängen wurden die 45 bp vom 3'-Ende der tRNA als Verbindung (*attL* bzw. *attR*) zwischen genomischer (PAO1-konservierter) DNA und der aus dem pKLC102-Fragment BmQ bekannten Sequenz gefunden. Die im Plasmid an *att*P bzw. im Genom an *attB* angrenzenden Sequenzen waren neben *attL* und *attR* vollständig erhalten, so dass die *attL*-Sequenz jeweils wieder Teil einer vollständigen tRNA<sub>Lys</sub> war. Vergleiche der Sequenz von um *attP*, *attB*, *attL* und *attR* sind in Abbildung 3.3 dargestellt.

A: 1) pKLC102/pKLK106 attP 2) PAO attB 3) K1/K2 attB 4) tRNA <sub>Lys</sub>
<pre>1) sojATCGGTACGGGGCTTTAAAACCCTTCCTAGA-GAGACC-TAGGCCAATTGTCTTTTAACCAATTGGT 2) hemAACCCCGACCACCTCATACTTGGGTCGTTAGCTCAGTCGGTAGAGCAGTTGGCTTTTAACCAATTGGT 3) oprLAGTATTATACGCCTCGCGTTGGGTCGTTAGCTCAGTCGGTAGAGCAGTTGGCTTTTAACCAATTGGT 4) </pre>
<ol> <li>CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCATTTTCTACGGGGGCGAGTTGCGTAxerC</li> <li>CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCATATTCAAGACGAAAAAGCCCCACCTGCGAApilA</li> <li>CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCATATTAGAAAGGAGTTTCTGTAGCTCTCCGTAphnAB</li> <li>CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCA</li> </ol>
B: 1) K1/K2 attL 2) C/SG17M attL 3) K attL 4) tRNA <sub>Lys</sub>
1)       hemAACCCCGACCACCTCATACTTGGGTCGGTCAGTCGGTAGAGCAGTTGGCTTTTTAACCAATTGGT         2)       hemAACCCCGACCACCTCATACTTGGGTCGGTCAGTCGGTAGAGCAGTTGGCTTTTTAACCAATTGGT         3)       oprLAGTATTATACGCCTCGCGTTGGGTCGTTAGCTCAGTCGGTAGAGCAGTTGGCTTTTAACCAATTGGT         4)       GGGTCGTTAGCTCAGTCGGTAGAGCAGTTGGCTTTTAACCAATTGGT         4)       ***
<ol> <li>CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCATTTTCTACGGGGCGAGTTGCGTAGGTCTAGGpKLK106(xerC)</li> <li>CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCATTTTCTACGGGGCGAGTTGCGTAGGTCTAGGpKLC102(xerC)</li> <li>CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCA</li> <li>CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCA</li> </ol>
C: 1) K1/K2 attR 2) C/SG17M attR 3) K attR 4) tRNA <sub>Lys</sub>
<pre>1) pKLK106(soj)AATCGGTACGGGGGCTTTAAAACCCTTCCTAGAGAGAGCTAGGCCAATTGTCTTTTAACCAATTGGT 2) pKLC102(soj)AATCGGTACGGGGGCTTTAAAACCCTTCCTAGAGAGAGCTAGGCCAATTGTCTTTTAACCAATTGGT 3) pKLK106(soj)AATCGGTACGGGGGCTTTAAAACCCTTCCTAGAGAGAGCCTAGGCCAATTGTCTTTTAACCAATTGGT 4) GGGTCGTTAGCTCAGTCGGTAGAGCAGTTGGCTTTTAACCAATTGGT ***</pre>
1)       CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCATATTCAAGACGAAAAAGCCCACCTGCGAAGpilA         2)       CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCATATTCAAGACGAAAAAGCCCACCTGCGAAGpilA         3)       CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCATATTAGAAAGGAGTTTCTGTAGCTCTCCGTphnAB         4)       CGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCA

**Abbildung 3.3:** Vergleich der *att*-Sequenzen und der umgebenden Region bei der genomischen Integration von pKLC102 bzw. pKLK106. Mit aufgeführt ist jeweils die Sequenz des tRNA<sub>Lys</sub>-Gens, die Sterne markieren das Anticodon TTT. Übereinstimmende Nukleotide sind grau unerlegt, Übereinstimmungen mit dem tRNA<sub>Lys</sub>-Gen schwarz. A) Alignment der *attP*-Sequenz der Plasmide (identisch in pKLC102 und pKLK106) und der attB-Sequenzen in der *hemA-pilA*-Region (gezeigt für PAO1) bzw. der *oprL-phnA*-Region (gezeigt für K1/K2). Die 45 bp vom 3'-Ende der tRNA<sub>Lys</sub> (und ein weiteres T), die die eigentlichen att-Sequenzen darstellen, sind durch eine Linie angezeigt. B) und C) Vergleich der *attL*- bzw. *attR*- Sequenzen und der Umgebung. Gezeigt sind die Übergänge zwischen genomischer und integrierter Plasmid-DNA in der *hemA-pilA*-Region (Stämme K1, K2, C, SG17M) oder in der *oprL-phnA*-Region (Stamm K).

Für die Stämme C, SG17M, K1 und K2 konnte somit folgende Genomarchitektur in der *hemA-pilA*-Region detektiert werden:

*hemA* – chromosomale DNA – 5' tRNA<sub>Lys</sub> mit *attL* – (BmQ-Plasmid-BmQ)

- attR 3' - chromosomale DNA - pilA

In Stamm K liegt in der *oprL-phnA*-Region folgende Architektur vor: *oprL* – chromosomale DNA – 5' tRNA<sub>Lys</sub> mit *attL* – (BmQ-Plasmid-BmQ) *attR* 3' – chromosomale DNA – *phnA* 

Der Sequenzierungen der in den Klon K-Stämmen jeweils nicht genutzten *attB*-Regionen ergab Folgendes: Die Sequenz des SpeE1f / SpE2r-Produktes auf Stamm K-DNA entsprach der Sequenz im PAO1-Genom, die tRNA<sub>Lys</sub> mit der *attB*-Sequenz ist auch in Stamm K die erste einer Gruppe von drei tRNAs zwischen PA4541-und PA4542-ORFs. Im SpF2f / phn7-Produkt auf Stamm K1 ist die tRNA<sub>Lys</sub> einerseits von PAO1-konservierter DNA bis hin zum ORF PA0976, auf der anderen Seite von konservierter DNA ab ORF PA0988 umgeben. Dieser Aufbau entspricht dem vom Stamm PAO1 abzüglich der oben beschriebenen 8,9 kb-Insertion (ORFs PA0977 – PA0987). Die *attB*-flankierenden Abschnitte genomischer DNA in Stamm K bzw. in K1 sind jeweils identisch mit denen, die in K1 und K2 vor *attL* und nach *attR* an den Übergängen zu finden sind. In den Klon K Stämmen ist demnach die jeweils nicht verwendete *attB*-Sequenz von Spezies-spezifischer DNA umgeben und weist keine inserierten DNA-Blöcke auf, so dass die Integration des Plasmides jeweils ebenso an der ungenutzten *attB*-Sequenz möglich wäre.

Tatsächlich scheinen auch beide *attB*-Sequenzen alternativ genutzt zu werden. Die Stämme K, K1 und K2 sind sequentielle Isolate aus der Lunge eines CF-Patienten, so dass im Verlauf der Kolonisierung eine Mobilisierung des Plasmides pKLK106 aus der einen Region und eine nachfolgende Integration in die andere Region des Klon K Genoms erfolgt zu sein scheint. Die Integration des Plasmides ist demnach reversibel und kann variabel an beiden potentiellen *attB*-Sequenzen stattfinden. Hierfür spricht auch die Beobachtung, dass nach Subkultivierungen des Stammes K1 *in vitro* das Plasmid nicht mehr in der *hemA-pilA*-Region detektiert wurde, stattdessen aber, wie vorher für Stamm K, in der *oprL-phnA*-Region (Kiewitz et al., 2000). Das zwischen den sequentiellen Isolaten K und K1 beobachtete Rearrangement des Genoms war während der Subkultivierung also wieder in Gegenrichtung verlaufen.

Dieselben *attB*-Sequenzen wie in Klon K liegen auch im Genom von PAO1 und den Klon C Stämmen vor. In den Klon C Stämmen wird die *attB*-Sequenz in der *hemA-pilA*-Region anscheinend nach dem gleichen Mechanismus für die Integration des verwandten Plasmides pKLC102 verwendet. An der anderen *attB*-Sequenz wurde keine pKLC102-Insertion beobachtet. Ebenso wie in PAO1 (Insertion von 8,9 kb, siehe oben) ist dort ein anderes

genetisches Element inseriert (siehe Kapitel 3.5), dass scheinbar die pKLC102-Insertion verhindert.

Zusammenfassend werden also beide Plasmide pKLC102 und pKLK106 durch einen Phagenartigen Mechanismus in das *P. aeruginosa* Chromosom integriert. Die Sequenz-spezifische Insertion findet an definierten Abschnitten von tRNA<sub>Lys</sub>-Genen statt, und wird vermutlich durch eine neben der Plasmid-*attP*-Sequenz kodierte putative XerC-Integrase katalysiert. Die Strukturen der Plasmid-Chromosom-Übergänge an *attL* und *attR* und der identifizierten *attP*und *attB*-Sequenzen in den Plasmiden bzw. auf der chromosomalen DNA entsprechen denen, die bei der Integration vieler Phagen in Zielsequenzen am 3'-Ende von tRNA-Genen beschrieben sind (Campbell, 1996).

Beispiele für die Rekombination von Plasmiden oder ähnlichen genetischen Elementen mit tRNA-Genen sind bisher nur selten beschrieben, so z. B. für das Element pSAM2, das in eine tRNA<sub>Pro</sub> von *Streptomyces ambofaciens* inseriert (Raynal et al., 1998), für die Integration von pSE101 in eine tRNA<sub>Ser</sub> von *Saccharopolyspora erythraea* (Brown et al., 1994) und das in eine tRNA<sub>Gly</sub> inserierte 105 kb große *clc*-Element in *Pseudomonas sp.* B13. Bei diesen Beispielen waren ebenso wie für pKLC102 und pKLK106 Phagen-ähnliche Integrase-Gene (*int*) neben den *att*-Sequenzen detektiert worden.

Die att - int Sequenzabschnitte dieser Beispiele wurden mit den entsprechenden Abschnitten aus pKLC102 und pKLK106 sowie aus vier Bakteriophagen verglichen (mv4 (Auvray et al., 1997; Auvray et al., 1999), Sfi21 (Bruttin et al., 1997), VWB (Van Mellaert et al., 1998), Phage  $\lambda$  (Campbell, 1996)). Dabei war für die Sequenzen der Plasmide und ähnlicher Elemente untereinander keine größere Ähnlichkeit festzustellen als zu den Phagen-Sequenzen. Zwischen Integrase-Sequenzen, *attP*-Sequenz und Länge und Struktur des intergenischen Bereiches zwischen *attP* und *int*-gen konnte ebenfalls kein Zusammenhang gesehen werden. Auffällig war lediglich, dass die Distanz zwischen *attP* und Integrase-Gen bei pKLC102 und pKLK106 mit 369 bp größer war als bei allen anderen analysierten Beispielen.

## **3.3 Sequenzierung und Annotation von pKLC102**

#### 3.3.1 Erstellung eines Cosmid-Contigs zur Abdeckung der Plasmid-Sequenz

Aus den Arbeiten von K. D. Larbig (Dissertation, 2001) war bereits die Sequenz des Restriktionsfragmentes BmQ bekannt, das die Rekombinationssequenz *attP* für die Integration ins *P. aeruginosa* Chromosom enthält. Außerdem war das Cosmid pKSCC187 aus der Genombibliothek von Stamm C sequenziert worden. Dieser Stamm gehört zu der Subgruppe von Klon C Stämmen, in denen nur eine integrierte Form der pKLC102-DNA mit einem zusätzlichen Integron von 23 kb detektiert wurde, aber kein episomales Plasmid. Durch die pKSCC187-Sequenz war die Sequenz des Integrons und von ca. 15,5 kb pKLC102-DNA bekannt (siehe Kapitel 3.1). Ausgehend davon wurde entschieden, die restliche pKLC102-DNA auch in der in Stamm C auftretenden Form zu sequenzieren.

Dafür mussten geeignete Cosmide aus der pKSCC-Bibliothek ausgewählt werden. Deren inserierte DNA sollte zusammen mit der Sequenz aus pKSCC187 die pKLC102-DNA möglichst vollständig abdecken, aber dabei nur wenig überlappen. Für die Auswahl dieser Cosmide wurde wiederum auf Ergebnisse aus der Dissertation von K. D. Larbig zurückgegriffen: pKLC102-DNA war in 24 Cosmiden aus der pKSCC-Bibliothek detektiert worden. Für die Identifizierung des Rekombinationspunktes waren die *Bam*HI-Restriktionsfragmente dieser Cosmide mit denen von DNA des episomalen Plasmides verglichen worden. Dabei hatte sich gezeigt, dass nur ein Cosmid (pKSCC867) den *attL*-Übergang (mit dem kompletten tRNA<sup>Lys</sup>-Gen) von pKLC102-DNA zu chromosomaler DNA in Stamm C (siehe Kapitel 3.2) enthält.

Die *Bam*HI-Restriktionsmuster von pKSCC187 und pKSCC867 wurden mit der physikalischen Karte (siehe Abbildung 3.2) verglichen und die durch diese beiden Cosmide noch nicht abgedeckten *Bam*HI-Fragmente bestimmt. Für die übrigen 22 präselektierten Cosmide wurde untersucht, welche der noch fehlenden *Bam*HI-Fragmente in ihrem Restriktionsmuster zu finden waren. Daraufhin erfolgte die Auswahl zweier weiterer Cosmide, pKSCC785 und pKSCC050, die die gewünschten Abschnitte (fast) vollständig enthalten sollten.

Die vier gewählten Cosmide deckten folgende Abschnitte der physikalischen Karte ab:

pKSCC785:	BmQ (attR-soj)	_	BmG (partiell)
pKSCC187:	BmL (partiell)	_	BmY1 (partiell)
pKSCC050:	BmO (partiell)	_	BmS1 (partiell)
pKSCC867:	BmS1 (partiell)	_	BmQ (attL-int)

Dabei sollten die Inserts von pKSCC050 und 867 auf dem Fragment BmS1 überlappen. Zwischen pKSCC187 und 050 blieb allerdings eine Lücke, die Teile der Fragmente BmY1 und BmO umfassen sollte (siehe Abbildung 3.4). Die Größe dieser Lücke wurde auf 2,1 – 2,5 kb geschätzt.

Die Cosmide pKSCC785, pKSCC050 und pKSCC867 wurden daraufhin sequenziert. Nach dem Erhalt der Sequenz von pKSCC050 sollte dann noch ein PCR-Produkt generiert und sequenziert werden, das die verbleibende Lücke zwischen den Enden von pKSCC187 und 050 überspannt.



Abbildung 3.4: Übersicht über den erstellten pKLC102-abdeckenden Contig in Stamm C

#### 3.3.2 Sequenz von pKLC102 und Annotation

## Erstellung der Gesamtsequenz

Die Inserts der einzelnen Cosmide hatten folgende Größen:

pKSCC785:	36864 bp
pKSCC187:	38548 bp (einschließlich Integron mit 23061 bp)
pKSCC050:	38900 bp
pKSCC867:	39561 bp

Auf den Enden der Inserts von pKSCC187 und pKSCC050, die auf Restriktionsfragment BmY1 bzw. BmO lagen, wurde je ein *Primer* generiert (*Primer* 187gap und 050gap). Mit diesen *Primer* konnte ein PCR-Produkt ("*gap*-PCR") generiert werden, dass die verbliebene physikalische Lücke im Contig schloss. Die Sequenzierung bestätigte die Überlappung dieses *gap*-PCR-Produktes mit den Insertenden von pKSCC187 und pKSCC050. Die Größe dieses PCR-Produktes betrug:

*gap*-PCR: 2600 bp

Aus diesen 5 Sequenzen wurde ein durchgehender Contig von 145275 bp erstellt. An den Enden wurden jeweils Abschnitte mit PAO1-konservierter DNA detektiert. Auf der einen Seite war in dieser DNA gegenüber PAO1 ein Abschnitt von 54 bp aus einer *repeat*-Struktur deletiert, die übrige Sequenz war zu 99,6 % mit der PAO1-Sequenz identisch und enthielt Homologe zu den ORFs PA4538 – PA4541. Auf der anderen Seite betrug die Sequenzidentität 99,67 %, identifiziert wurden nach dem tRNA<sub>Lys</sub>-Gen ein tRNA<sub>Pro</sub>- und ein tRNA<sub>Asn</sub>-Gen, sowie Homologe zu den ORFs PA4542 – PA4548. Wie schon in der Analyse der Integrationspunkte (Kapitel 3.2) beschrieben, ist die chromosomale DNA, die die ehemalige *attB*-Sequenz umgeben hatte, konserviert und flankiert die inserierte pKLC102-DNA.

Der Gesamt-Contig wurde in Kolinearität mit der PAO1-Genomsequenz (Stover et al., 2000) angeordnet. Dadurch findet man das *xerC*-Integrase-Gen und den Übergang zur chromosomalen DNA mit dem kompletten tRNA<sub>Lys</sub>-Gen (analog zum vorigen Kapitel als *attL* bezeichnet) am Ende der inserierten Sequenz und *attR* an deren Anfang.

Nach Abzug der flankierenden chromosomalen DNA (einschließlich der tRNA-Lys) wurde aus dem Contig noch das in pKLC102 inserierte Integron herausgenommen, das separat analysiert wurde (siehe Kapitel 3.4). Danach verblieb für die pKLC102-DNA ein Contig von 103532 bp.

#### Sequenzanalyse und Annotation:

Die allgemeinen Charakteristika der ermittelten pKLC102-Sequenz wurden mit denen des PAO1-Genoms (Stover et al., 2000) und von PAGI-2(C), einer anderen Geninsel vergleichbarer Größe in *P. aeruginosa* C (Larbig et al., 2002), verglichen. Die Werte sind in Tabelle 3.1 aufgeführt:

Conomnation	Größe	GC-	Anteil kodierender	Anzahl	Anzahl der ORFs	
Genomregion	[bp]	Gehalt	Sequenz	der ORFs	pro 10 kb	
pKLC102	103532	60,9 %	86,3 %	105	10,1	
PAGI-2(C)	104955	64,7 %	90,4 %	112	10,7	
PAO1-Genom	6624403	66,6 %	89,4 %	5570	8,9	

Tabelle 3.1: Allgemeine Charakteristika von pKLC102, PAGI-2(C) und PAO1-Genom

Annotiert wurden auf der pKLC102-DNA insgesamt 105 ORFs, wobei zwei kleinere im Gegenstrang von größeren ORFs definiert ("*inner"* ORFs CP62b, CP103b) wurden. Die DNA-Sequenzen aller einzelnen ORFs und die Sequenz des vollständigen Plasmids pKLC102

sind im Anhang aufgeführt (Kapitel 12.3). Außerdem wurden die Gesamtsequenz und die Proteinsequenzen der einzelnen ORFs in die Datenbank GenBank eingegeben (GenBank *acc*. *no*. AY257538).

Die Anordnung der annotierten ORFs innerhalb der Gesamtsequenz und ihre Leserichtung sind in Abbildung 3.5 dargestellt, die jeweiligen Annotationsergebnisse sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Die Nummerierung der ORFs (CP1, CP2 usw.) wurde hinter der *attP*-Sequenz begonnen und entspricht damit der Abfolge nach Insertion der pKLC102-DNA ins Chromosom. Gennamen wurden nur bei sehr hoher Homologie der Aminosäuresequenz zu bereits funktionell charakterisierten Proteinen vergeben.

				-					
ORF	Koord	linaten	Orien-	Länge	GC- Gehalt	Name des	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	Bestes BLAST-	Ergebnis
	links	rechts	tierung	[aa]	[%]	Gens		GenBank-Nr	E-wert
CP1	113	997	$\rightarrow$	294	60.23%	soj	Protein zur Chromosomenaufteilung XF1785	NP_299073	6E-67
CP2	999	1724	$\rightarrow$	241	59.78%		Konserviertes hypothetisches Protein ( <i>Pseudomonas resinovorans</i> )	NP_758706	2E-25
CP3	1721	2218	$\rightarrow$	165	62.25%		Konserviertes hypothetisches Protein PA2226 (Pseudomonas aeruginosa)	NP_250916	5E-27
CP4	2224	2970	$\rightarrow$	248	61.85%		Konserviertes hypothetisches Protein, codiert von Gen Z2097 im Prophagen CP-933O ( <i>Escherichia coli</i> O157:H7 EDL933)	NP_287555	6E-10
CP5	2967	3653	$\rightarrow$	228	64.05%		Konserviertes hypothetisches Protein Magn3145 (Magnetospirillum magnetotacticum)	ZP_00050489	1E-10
CP6	3653	4354	$\rightarrow$	233	64.53%		Konserviertes hypothetisches Protein (Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhi)	NP_456007	1E-09
CP7	4351	5058	$\rightarrow$	235	58.62%		Konserviertes hypothetisches Protein EsV-1-119 ORF119 ( <i>Ectocarpus siliculosus</i> virus)	NP_077604	0,039
CP8	5042	5260	$\rightarrow$	72	57.08%		Hypothetisches Protein	-	-
CP9	5323	6600	$\rightarrow$	425	61.11%	dnaB	Replikative DNA Helicase PA4931 ( <i>dnaB</i> ) ( <i>P. aeruginosa</i> )	NP_253618	1E-122
CP10	7039	7395	←	118	55.74%		Hypothetisches Protein	_	_

## Tabelle 3.2 (folgende Seiten): Annotationsergebnisse der ORFs im Plasmid pKLC102

CP6	3653	4354	$\rightarrow$	233	64.53%		Konserviertes hypothetisches Protein (Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhi)	NP_456007	1E-09
CP7	4351	5058	$\rightarrow$	235	58.62%		Konserviertes hypothetisches Protein EsV-1-119 ORF119 ( <i>Ectocarpus siliculosus</i> virus)	NP_077604	0,039
CP8	5042	5260	$\rightarrow$	72	57.08%		Hypothetisches Protein	-	-
CP9	5323	6600	$\rightarrow$	425	61.11%	dnaB	Replikative DNA Helicase PA4931 ( <i>dnaB</i> ) ( <i>P. aeruginosa</i> )	NP_253618	1E-122
CP10	7039	7395	$\leftarrow$	118	55.74%		Hypothetisches Protein	-	-
CP11	7838	8365	$\rightarrow$	175	61.74%		Hypothetisches Protein	-	-
CP12	8362	8619	$\rightarrow$	85	60.08%		Hypothetisches Protein	-	-
CP13	8612	9109	$\rightarrow$	165	62.85%		Hypothetisches Protein	-	-
CP14	9102	9335	$\rightarrow$	77	66.24%		Konserviertes hypothetisches Protein Bcep0486 (Burkholderia fungorum)	ZP_00027718	1E-06
CP15	9335	10351	$\rightarrow$	338	64.01%		Konserviertes hypothetisches Protein PA3849 ( <i>P. aeruginosa</i> )	NP_252538	1E-175
CP16	10348	10602	$\rightarrow$	84	58.43%		Putatives DNA-Bindungsprotein PA3385 ( <i>AlgZ</i> ) ( <i>P. aeruginosa</i> )	AAD55364	0,028
CP17	10599	12332	$\rightarrow$	577	58.36%		Konserviertes hypothetisches Protein SG102 (P. aeruginosa), mit Par B-ähnlicher Nuclease-Dömäne	AAN62323	1E-104
CP18	12360	13115	$\rightarrow$	251	59.13%		Konserviertes hypothetisches Protein Bcep0488 (B. fungorum)	ZP_00027720	1E-30
CP19	16188	16197	$\rightarrow$	242	63.24%		Konserviertes hypothetisches Protein C104 (P. aeruginosa)	AAN62197	4E-64
CP20	16500	17048	$\rightarrow$	182	60.84%		Konserviertes hypothetisches Protein C103 (P. aeruginosa)	AAN62196	1E-24
CP21	17095	17934	$\rightarrow$	279	60.83%		Putativer Antirepressor sb41 (Salmonella typhimurium Phage ST64B)	NP_700414	6E-23
CP22	17964	18452	$\rightarrow$	162	62.17%	ssb	Putatives DNA-Einzelstrang-bindendes Protein <i>ssb</i> ( <i>P. aeruginosa</i> )	AAN62318	5E-30
CP23	18871	19152	$\leftarrow$	93	53.90%		Hypothetisches Protein	-	-
CP24	19289	19549	$\leftarrow$	86	52.87%		Hypothetisches Protein	-	-
CP25	19571	19981	$\leftarrow$	136	60.83%		Putatives Nukleinsäure-bindendes protein mit PIN- konservierter Domäne (S. typhimurium LT2)	NP_461950	2E-51
CP26	19981	20211	←	76	57.57%		Putatives Virulenz-assoziiertes Protein im Zytoplasma (S. typhimurium LT2), VagC Domäne	NP_490591	2E-20
CP27	20467	22386	$\rightarrow$	639	62.19%	topA	Topoisomerase I XFa0003 (X. fastidiosa)	NP_061659	1E-148
CP28	22694	22903	$\rightarrow$	69	51.90%	cspA	Kälteadaptationsporotein / Kälteschockprotein PA3266 (CspA) (P. aeruginosa)	NP_251956	2E-18
CP29	23124	25013	$\rightarrow$	629	60.37%		Hypothetisches Protein	-	_

## Tabelle 3.2 (Fortsetzung)

ORF	Koordinaten		Orien-	Länge	GC-	Name	Funktionevorhoreago haw äbnliches Conprodukt	Bestes BLAST-Ergebnis	
	links	rechts	tierung	[aa]	Genalt [%]	des Gens	Funktionsvomersage bzw. anniches Genprodukt	GenBank-Nr E-Wert	
CP30	25010	26983	$\rightarrow$	657	64.18%		Putative Helicase Psyr4003 ( <i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>syringae</i> ); Protein aus Familie DEAD-artiger Helicasen mit entsprechenden N-und C-terminalen Domänen	ZP_00127683	0
CP31	27105	27887	$\rightarrow$	260	46.23%		Putativer ABC-Transporter mlr7981 ( <i>Mesorhizobium loti</i> ), ATP-bindendes Protein	BAB53638	9E-85
CP32	27920	29173	$\rightarrow$	417	41.55%		Konserviertes hypothetisches Protein SMa2241 (Sinorhizobium meliloti Plasmid pSymA)	NP_436454	1E-126
CP33	29347	30471	$\rightarrow$	374	65.16%	pilL	PilL (Yersinia pseudotuberculosis)	AAL05416	3E-36
CP34	30471	32180	$\rightarrow$	569	63.86%	pilN	PilN (E. coli)	AAL05518	8E-56
CP35	32298	33509	$\rightarrow$	403	64.03%	pilO	PilO (Salmonella typhi)	AAF14815	5E-13
CP36	33499	34032	$\rightarrow$	177	70.97%	pilP	PilP (S. typhimurium plasmid R64)	BAA77976	2E-04
CP37	34041	35621	$\rightarrow$	526	63.25%	pilQ	PilQ (S. enterica subsp. enterica serovar Dublin)	AAF81213	7E-74
CP38	35621	36700	$\rightarrow$	359	63.80%	pilR	PilR (S. typhi)	AAC98886	2E-40
CP39	36779	37252	$\rightarrow$	157	60.13%	pilS	<i>PilS</i> ; Präpilin ähnlich einem hypothetischen protein ( <i>P. syringae</i> pv. <i>syringae</i> B728a) und einem Typ IV Präpilin ( <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> )	ZP_00127690	3E-18
CP40	37249	38190	$\rightarrow$	313	66.03%	pilU	PilU , "twitching motility" Protein (P. aeruginosa )	S54702	1E-15
CP41	38195	39523	$\rightarrow$	442	63.81%	pilV	PilV (E. coli)	CAA44099	6E-48
CP42	39552	39989	$\rightarrow$	145	68.26%	pilM	PilM (S. typhimurium plasmid R64)	BAA77973	1,1
CP43	40911	41300	$\rightarrow$	129	60.00%		Hypothetisches Protein	-	-
CP44	41373	41552	$\rightarrow$	59	53.33%		Hypothetisches Protein	-	-
CP45	41554	41688	$\rightarrow$	44	58.52%		Hypothetisches Protein	-	-
CP46	42012	42491	$\rightarrow$	159	57.29%		Konserviertes hypothetisches Protein ( <i>Pseudomonas fluorescens</i> )	ZP_00087894	4E-46
CP47	42861	43058	$\rightarrow$	65	53.54%		Konserviertes hypothetisches Protein (S. <i>enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Typhi)	NP_458626	1E-10
CP48	43163	43441	$\rightarrow$	92	50.18%		Hypothetisches Protein	-	-
CP49	43544	44251	$\rightarrow$	235	52.68%		Konserviertes hypothetisches Protein Pflu5179 (P. fluorescens)	ZP_00087892	1E-41
CP50	44487	44837	$\rightarrow$	116	63.25%		Hypothetisches Protein	-	-
CP51	44894	45685	$\rightarrow$	263	61.62%		Konserviertes hypothetisches Protein XF1760 (X. fastidiosa)	NP_299049	2E-42
CP52	45788	46150	$\rightarrow$	120	58.13%		Konserviertes hypothetisches Protein ORF C77 (P. aeruginosa)	AAN62171	9E-21
CP53	46218	46472	$\rightarrow$	84	61.18%		Konserviertes hypothetisches Protein XAC2240 (Xanthomonas axonopodis pv. citri)	NP_642557	2E-08
CP54	46564	47169	$\rightarrow$	201	64.03%		Konserviertes hypothetisches Protein XAC2241 (X. axonopodis pv. citri str. 306)	NP_642558	1E-50
CP55	47199	48644	$\rightarrow$	481	63.69%		Konserviertes hypothetisches Protein Bcep3609 ( <i>B. fungorum</i> ),	ZP_00030785	1E-133
CP56	48743	50998	$\rightarrow$	751	63.25%		Putative Helicase Psyr4040 ( <i>P. syringae</i> pv. <i>syringae</i> ), Protein aus Familie DEAD-artiger Helicasen mit entsprechenden N-und C-terminalen Domänen	ZP_00127717	0
CP57	51579	52364	$\leftarrow$	261	55.47%		Putative Polyketid-Synthase XF2135 (X. <i>fastidiosa</i> ), HCCA-Isomerase-Domäne	NP_299414	8E-23
CP58	52303	52644	~	113	58.48%		Konserviertes hypothetisches Protein Bcep7601 ( <i>B. fungorum</i> ); Carboxymuconolacton-Decarboxylase- Domäne	ZP_00034706	2E-15

## Tabelle 3.2 (Fortsetzung)

ORF	Koordinaten		Orien-	Länge	GC-	Name	Funktionsvorborsson haw ähnliches Generodukt	Bestes BLAST-Ergebnis	
	links	rechts	tierung	[aa]	[%]	Gens	Funktionsvormersage bzw. anniches Genprodukt	GenBank-Nr E-Wert	
CP59	52739	53299	←	186	54.55%		Putativer Transkriptionsregulator ORF43 ( <i>P. putida</i> plasmid pWWO), TetR-Familie	NP_542832	3E-17
CP60	53362	54147	~	261	58.78%		Putatives Reduktase-Pprotein ORF44 ( <i>P. putida</i> plasmid pWWO), "short chain"-Dehydrogenase- Domäne	NP_542833	3E-76
CP61	54303	54716	~	137	59.66%		Putativer Transkriptionsregulator MA2493 ( <i>Methanosarcina acetivorans</i> ); <i>TetR</i> -Familie	NP_617399	0,12
CP62a	54709	55560	$\leftarrow$	283	57.51%		Putative Phage-Integrase; ähnlich hypothetischem Protein Reut5633 ( <i>Ralstonia metallidurans</i> )	ZP_00026607	1E-23
CP62b	54904	55407	$\rightarrow$	167	59,52%		Hypothetisches Protein, <i>"inner ORF</i> " der putativen Phage-Integrase CP62a	_	-
CP63	56331	57023	$\rightarrow$	230	63.78%		Konserviertes hypothetisches Protein Psyr4041 ( <i>P. syringae</i> pv. <i>syringae</i> )	ZP_00127718	2E-26
CP64	57034	57789	$\rightarrow$	251	65.21%		Konserviertes hypothetisches Protein Psyr4042 (P. syringae pv. syringae)	ZP_00127719	5E-53
CP65	57774	58355	$\rightarrow$	193	65.64%		Konserviertes hypothetisches Protein ORF SG70 (P. aeruginosa)	AAN62161	5E-35
CP66	58352	58852	$\rightarrow$	166	66.27%		Konserviertes hypothetisches Protein ORF SG69 (P. aeruginosa)	AAN62291	7E-31
CP67	59134	61365	$\rightarrow$	743	65.10%		Putatives Konjugationsprotein <i>TraG</i> ; ähnlich zu hypothetischem Protein Psyr4044 ( <i>P. syringae</i> pv. <i>syringae</i> ); <i>TraG/TraD</i> - Domäne	ZP_00127721	0
CP68	61365	62111	$\rightarrow$	248	61.18%		Konserviertes hypothetisches Protein ORF SG67 ( <i>P. aeruginosa</i> )	AAN62289	5E-52
CP69	62122	63603	$\rightarrow$	493	59.85%		Putative Helicase; ähnlich einem hypothetischen Protein Psyr4046 ( <i>P. syringae</i> pv. syringae), UvrD- Helicase-Domäne	ZP_00127723	0
CP70	63735	64844	$\rightarrow$	369	46.58%		Konserviertes hypothetisches Protein; ähnlich putativem RND Efflux-Transporter-Protein mll1426 ( <i>M.</i> <i>loti</i> )	NP_103018	4,4
CP71	64889	65200	$\leftarrow$	103	49.68%		Konserviertes hypothetisches Protein PA0713 ( <i>P. aeruginosa</i> )	NP_249404	5E-16
CP72	65373	65672	$\rightarrow$	99	57.00%		Hypothetisches Protein	-	_
CP73	65883	66104	$\rightarrow$	73	67.57%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1322 (A. vinelandii)	ZP_00089650	3E-24
CP74	66107	66340	$\rightarrow$	77	64.53%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1321 (A. vinelandii)	ZP_00089649	2E-08
CP75	66358	66714	$\rightarrow$	118	57.98%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1320 (A. vinelandii)	ZP_00089648	3E-15
CP76	66725	67111	$\rightarrow$	128	66.93%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1319 (A. vinelandii)	ZP_00089647	1E-32
CP77	67108	67767	$\rightarrow$	219	61.06%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1318 (A. vinelandii)	ZP_00089646	4E-78
CP78	67764	68648	$\rightarrow$	294	66.33%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1317 (A. vinelandii)	ZP_00089645	5E-88
CP79	68710	70137	$\rightarrow$	475	64.15%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1316 (A. vinelandii)	ZP_00089644	1E-149
CP80	70211	70558	$\rightarrow$	115	64.94%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1315 (A. vinelandii)	ZP_00089643	1E-47
CP81	70558	73500	$\rightarrow$	980	63.00%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1314 (A. vinelandii)	ZP_00089642	0
CP82	73497	73781	$\rightarrow$	94	58.25%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1313 (A. vinelandii)	ZP_00089641	2E-19
CP83	73778	74434	$\rightarrow$	218	62.25%		Konserviertes hypothetisches Protein PA0982 (P. aeruginosa); putatives outer membrane Protein	NP_249673	3E-87
ORF	Koord	inaten	Orien-	Länge [aa]	GC- Gehalt	Name des	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	Bestes BLAST	Ergebnis
--------	--------	--------	---------------	---------------	---------------	-------------	--	--------------	----------
	links	rechts	uorung	լսսյ	[%]	Gens		oonbank hi	2 11011
CP84	75208	76395	$\rightarrow$	395	62.88%		Putative Flavoprotein-Reduktase; ähnlich hypothetischem Protein PA2566 ( <i>P. aeruginosa</i> )	NP_251256	0
CP85	76418	76840	$\rightarrow$	140	66.43%		Konserviertes hypothetisches Protein PA2565 (P. aeruginosa)	NP_251255	5E-25
CP86	76830	77696	$\rightarrow$	288	63.78%	cheR	CheR , trans-Aconitat 2-Methyltransferase PA2564 (P. aeruginosa )	NP_251254	1E-126
CP87	77834	78265	$\rightarrow$	143	61.81%		Putatives Membranprotein Avin1308 (A. vinelandii)	ZP_00089637	6E-20
CP88	78265	79203	$\rightarrow$	312	64.86%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1307 ( <i>A. vinelandii</i> )	ZP_00089636	1E-123
CP89	79038	80603	$\rightarrow$	521	64.56%		Putatives Membranprotein C42 (P. aeruginosa)	AAN62272	1E-122
CP90	80603	80950	$\rightarrow$	115	62.64%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1305 ( <i>A. vinelandii</i> )	ZP_00089634	0,001
CP91	80947	82482	$\rightarrow$	511	58.72%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin1304 ( <i>A. vinelandii</i> )	ZP_00089633	0
CP92	82924	83256	$\rightarrow$	110	60.61%		Konserviertes hypothetisches Protein ( <i>Pseudomonas fluorescens</i> ), <i>NikR</i> -Transkriptionsregulator-Domäne	ZP_00086716	8E-16
CP93	83260	83610	$\rightarrow$	116	62.68%		Konserviertes hypothetisches Protein AGR_C_2415 ( <i>Agrobacterium tumefaciens</i> strain C58, Cereon); ParE-Domäne von Proteinen aus Plasmid- Stabilisationssystemen	G97518	5E-15
CP94	83988	92501	$\leftarrow$	2837	65.32%	chvB	Beta-(1→2)-Glucan-Biosynthese-Protein <i>ChvB</i> (A. <i>tumefaciens</i> )	NP_533395	0
CP95	93343	93567	$\rightarrow$	74	61.33%		Konserviertes hypothetisches Protein Pflu4565 (P. fluorescens)	ZP_00087289	0,13
CP96	93782	94501	$\rightarrow$	239	61.25%		Transkriptionsregulator-verwandtes Protein SO2551 ( <i>Shewanella oneidensis</i> ); <i>helix- turn-helix-</i> und cAMP- Regulatorprotein-Domänen	NP_718137	5E-78
CP97	94572	94934	$\rightarrow$	120	60.33%		Hypothetisches Protein	-	_
CP98	94852	95532	$\rightarrow$	226	64.02%		Konserviertes hypothetisches Protein XF0240 (X. fastidiosa)	NP_297533	7,1
CP99	95641	97659	$\rightarrow$	672	62.51%		Fusionsprotein, putative fatty acid-Synthase ähnlich cyclopropane-fatty-acyl-phospholipid-Synthase mll4091 (M. loti)	BAB50831	3E-67
CP100	97815	99008	$\leftarrow$	397	61.81%		Putative Fettsäure-Desaturase PA0286 (P. aeruginosa )	AAG03675	1E-124
CP101	99396	99752	$\rightarrow$	118	45.94%		Konserviertes hypothetisches Protein Avin0596 ( <i>A. vinelandii</i> )	ZP_00088936	3E-21
CP102	99964	101883	$\rightarrow$	639	58.70%		Konserviertes hypothetisches Protein; putative konjugative Relaxase Tral, ähnlich hypothetischem Protein Avin0927 ( <i>A. vinelandii</i> )	ZP_00089260	0
CP103a	101880	103163	$\rightarrow$	427	60.00%	xerC	Phagen-ähnliche Integrase XerC (P. syringae)	AAM77365	1E-101
CP103b	101970	102476	~	168	60.36%		Hypothetisches Protein, "inner ORF" der putativen Integrase CP103a		





**Abbildung 3.5 (vorige Seite):** Übersichtskarte der annotierten ORFs in pKLC102. Als Startpunkt der Sequenz wurde die *attP* gewählt (durch Fähnchen markiert). Die 5'-3'-Richtung wurde in Kolinearität mit der PAO1-Genomsequenz festgelegt. Annotierte ORFs sind durch Pfeile dargestellt, deren Richtung die Transkriptionsrichtung angibt. Die ORFs sind, je nach zugeordneter Funktion, farblich verschiedenen Kategorien zugewiesen (siehe Legende). Alle putativen Gene sind entsprechend den Bezeichnungen in Tabelle 3.2 benannt. Durch Datenbankvergleiche identifizierte Homologe in anderen Spezies sind unter den ORFs in gelben Kästen aufgelistet. Der wahrscheinliche Replikationsurspung ist als *oriV* angegeben. Zwischen CP18 und CP19 ist eine Region als möglicher ORF gekennzeichnet, der in pKLC102 als nicht kodierend definiert wurde. Gebogene Pfeile markieren eine Gruppe von neun hypothetischen Proteinen, die in der gleiche Folge in anderen Spezies hochkonserviert sind.

#### Gene für Plasmid-Replikation und Rekombination:

Von den 105 Genen wurden 60 als hypothetisch oder konserviert hypothetisch klassifiziert. Viele dieser konservierten hypothetischen Gene liegen neben ORFs, die vermutlich für DNA-Replikations-, Modifikations- und Rekombinationsproteine kodieren (siehe Abbildung 3.5). Blöcke homologer ORFs in gleicher Abfolge wurden auch in anderen Spezies gefunden, z. B. in P. fluorescens, Burkholderia fungorum LB400 und Azotobacter vinelandii sowie in den P. aeruginosa Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) (Larbig et al., 2002). Diese Gene könnten eine Rolle bei der Stabilisierung der Plasmid-DNA und beim horizontalen Gentransfer spielen. Mindestens 18 ORFs kodieren für Proteine, die in Konjugation, Rekombination und Transfer von DNA involviert sind, so z. B. für zwei Phagen-ähnliche Integrasen (CP62a, CP103a), ein Soj-Protein zur Chromosomenaufteilung (CP1), vier putative Helicasen (CP9, CP30, CP56, CP69), ein DNA-Einzelstrang-bindendes Protein Ssb (CP22) eine Topoisomerase TopA und zwei putative Konjugationsproteine (TraG, TraI, kodiert von CP67 bzw. CP102). Dabei scheint die Integrase XerC (CP103a) die chromosomale Integration von pKLC102 nach einem Phagen-artigen Mechanismus zu katalysieren (vgl. Kapitel 3.2). Dieselbe Funktion ist für die Phagen-artige Integrase im *clc*-Element von *Pseudomonas sp.* B13 beschrieben (Ravatn et al., 1998(B)).

#### OriV-Region:

Der Bereich zwischen den ORFs CP18 und CP19 wurde als möglicher Replikationsursprung *oriV* des Plasmides pKLC102 definiert (siehe Abbildung 3.5). Hierfür sprechen: Der rechte Teil des *oriV* besteht aus 16 hochkonservierten wiederholten Basenabfolgen (*direct repeats*) von 57 bp Länge. Alle *direct repeats* (bis auf den letzten) enden mit dem 19 bp Palindrom 5'-<u>GTGGTGCCACTGGCACCAC-3</u>' (die komplementären Basen sind unterstrichen).

Eine ähnliche Struktur ist im Bereich des Replikationsursprungs des Plasmides pL6.5 aus *P. fluorescens* beschrieben worden (*"synchron* zur Synchronisation von Plasmid und Chromosom") (P. Herbelin, dazu kein veröffentlichter Artikel; Sequenzen unter GenBank *acc. no.* AJ250853 abgelegt).

Die hochkonservierten nicht-palindromischen Teile der *direct repeats* könnten Bindungsstellen für Replikationsproteine darstellen, ihre Sequenz weist aber keine Ähnlichkeit zu entsprechenden Iteron-Sequenzen in experimentell charakterisierten *oriV*-Regionen anderer Plasmide auf (Del Solar et al., 1998). Im linken Teil wurden vier Palindrome (<u>GAGTTCGGATGCCGAACTC</u>) identifiziert, wobei die Sequenz des ersten spiegelverkehrt zu den anderen drei angeordnet ist. Auf diese vier Palindrome folgt ein ATreicher Abschnitt (*oriV*-Struktur siehe Abbildung 3.6). Eine ähnliche Gesamtstruktur weist auch die *oriV*-Region zwischen den Genen Psyr3998 und Psy3999 im Genom von *P. syringae* pv. syringae B728a auf, allerdings besteht der rechte Teil dort nur aus vier *direct repeats*. In pKLC102 sind in der Nähe der *oriV*-Region Gene lokalisiert, die typisch für die Umgebung

von Replikationsursprüngen in Plasmiden sind. Identifiziert wurden *dnaB* (CP9), *ssb* (CP22), und *topA* (CP27).



**Abbildung 3.6:** Struktur des Replikationsursprungs in pKLC102. Schwarz-weiße Kästen stellen Palindrome dar, die Pfeile repräsentieren 16 *direct repeats*. Die AT-reiche Region ist durch einen schwarzen Balken angezeigt. Die Positionen innerhalb der pKLC102-Sequenz sind angegeben.

Für die Replikation von pKLC102 wurde ein *strand displacement* Mechanismus postuliert (Del Solar et al., 1998; Gophna et al., 2003). Anhand des GC-*skews* konnte für die pKLC102-Sequenz kein Wechsel zwischen *leading* und *lagging* Strang lokalisiert werden, was einen Replikationsterminus anzeigen würde. Zudem wurden mit Programmen zur Analyse von DNA-Sekundärstrukturen für den *oriV*-Bereich Haarnadel-artige Strukturen vorhergesagt, die typisch für eine Replikation nach *strand displacement* Mechanismus sind (Berechnungen von GC-*skew* und DNA-Sekundärstrukturen, durchgeführt von Dr. O. Reva).

Anhand von Genidentifikationsprogrammen wurde in der pKLC102-Sequenz nach CP18 zunächst noch ein potentieller ORF angezeigt, der mit dem linken Teil der *oriV*-Region überlappte. Für diesen ORF wurden auch Homologe in anderen Spezies gefunden (siehe Abbildung 3.3). Aufgrund der vielen Hinweise, vor allem der *repeat*-Strukturen, wurde der Sequenzabschnitt zwischen CP18 und CP19 aber trotzdem als putativer *oriV* annotiert. In den

anderen Spezies wurden keine *ori*-artigen Strukturen identifiziert, so dass dort kodierende DNA lokalisiert sein kann.

#### Phänotypische Hinweise:

Als Plasmid-kodierte Gene, die zu auffälligen Phänotypen des Wirtsgenoms führen könnten, wurden ein Block von Pilin-Genen (*pilL – pilM*, CP33 – CP42) und ein *chvB*-Gen (CP94) von 8514 bp identifiziert, das vermutlich ein cyclo- $\beta$ -(1,2)-Glucan-Synthetase-Protein kodiert. Die höchste Homologie von CP94 besteht zum *chvB*-Gen von *Agrobacterium tumefaciens*. Cyclo- $\beta$ -(1,2)-Glucan ist als Zelloberflächenmolekül für diese Spezies und für *Sinorhizobium meliloti* und *Brucella abortus* beschrieben. Wird das Synthetase-Gen ausgeschaltet, findet keine Nodulation von *Sinorhizobia* im Wirtsgewebe statt (Castro et al., 1996; Geremia et al., 1987), wird in Pflanzenzellen die Tumorinduktion durch *Agrobacterium* gestoppt (Douglas et al., 1982) und die intrazelluläre Multiplikation von *Brucella* in Säugetiergeweben verhindert (Briones et al., 2001). Diese Glucan-Synthasen sind als essentiell für die Interaktion zwischen der bakteriellen Spezies und dem eukaryontischen Wirt charakterisiert (De Iannino et al., 1998), daher wurde auch das *chv*B-Gen von pKLC102 als wichtige Komponente für die Besiedlung von Wirtsgeweben und/oder Virulenzfaktor charakterisiert.

Die Sequenz, Größe und Gen-Abfolge des putativen Pilin-Gen-Operons (CP33 – CP42) ist in den *Pil* Operonen des *E. coli* IncI-Plasmides R64 (Yoshida et al., 1999) und einer der Pathogenitätsinseln von *Salmonella enterica* serovar Typhi (Zhang et al., 2000) konserviert. In beiden Fällen kodieren die *pil*-Gene "schlanke" Typ IV Sex-Pili (Llosa et al., 2002). Ein weiteres Operon mit noch höherer Homologie zum pKLC102-*Pil*-Operon wurde im *P. syringae* pv. syringae B728 Genom detektiert, ist dort aber nicht funktionell charakterisiert. Sequenz und Genabfolge von CP33 – CP42 weisen keine Ähnlichkeit zum Operon im *P. aeruginosa* Genom auf, das für Pili für *twitching motility* und Typ II Sekretion kodiert (Mattick, 2002).

Wie in enterobakteriellen Operons, die Pili zur Adhäsion an eukaryontische Zellen kodieren, gibt es in pKLC102 Gene für ein Präpilin *PilS* (CP39), ein *PilU* (CP40), das das *PilS* vor der Assemblierung durch Abspaltung eines Signalpeptides prozessiert, und für ein *PilV* (CP41), das das Adhesin an der Spitze des Pilus bildet. Das *Pil*-Operon in pKLC102 besitzt aber hinter dem *PilV* keine *shufflon* Sequenzen (Komano, 1999) und kein *rci*-Rekombinase-Gen, sondern endet (wie das Operon in *P. syringae*) mit einem *PilM* (CP42), Rekombinase-Gene folgen nicht. Somit fehlen die Komponenten, mit Hilfe derer Enterobakterien bei Pilinvermitteltem Angriff auf eukaryontische Zellen deren Immunabwehr ausweichen.

Die Komponenten für die Ausbildung von Sex-Pili zwischen Bakterienzellen sind aber vorhanden. Für den DNA-Transport durch solche Sex-Pili sind Pilot- (konjugative Relaxase) und *FtsK*-Proteine (*coupling* Proteine) erforderlich (Llosa et al., 2002). Als entsprechende Gene wurden auf pKLC102 CP102 (*tral*- Relaxase-Gen) und CP81 annotiert. CP81 ist zwar als konserviertes hypothetisches Protein klassifiziert, das Genprodukt weist aber (schwächere) Homologie zu einer konservierten *FtsK*-Domäne auf. *FtsK*-Proteine werden wiederum durch *XerC*-Integrasen gesteuert (Abremski u. Gottesman, 1981). Als *XerC*-Integrase wurde das Genprodukt von CP103a definiert (sieh oben), so dass auf pKLC102 scheinbar alle nötigen Komponenten für Plasmid-Konjugation kodiert sind. Dies spricht wiederum für die Klassifizierung der auf pKLC102 kodierten Pili als Sex-Pili.

Außer für *chvB* und dem *Pil*-Operon konnten anhand der Annotation den pKLC102-Genprodukten keine weiteren eindeutigen Funktionen zugewiesen werden, die zum Phänotyp des Wirtsstammes beitragen könnten. Identifiziert wurden noch zwei Gene, die Fettsäure-Synthetasen kodieren (CP99 und CP100), ein Chemotaxis-Operon (CP84 – CP86) und ein Kälteschockprotein-Gen (CP28). Als potentielle Virulenz-assoziierte Gene kamen noch ein putatives Polyketid-Synthase-Gen (CP57) und CP26 in Frage, dessen Genprodukt eine *Vag*C-Domäne besitzt. Solche Domänen werden laut Datenbanken eben nicht weiter klassifizierten putativen Virulenz-assoziierten Proteinen zugeschrieben. Außerdem wurden vier putative Gene für Transkriptionsregulatoren (CP59, CP61, CP62, CP92) identifiziert. Nähere phänotypische Hinweise ließen sich daraus aber nicht ableiten.

#### Inner ORFs in Integrase-Genen:

ORF CP103a wurde als *xerC*-Integrase-Gen annotiert, das die Integration des Plasmides pKLC102 an der *attB*-Sequenz im tRNA<sub>Lys</sub>-Gen katalysiert. Da die Integration außer in Stamm C reversibel zu sein scheint (siehe Kapitel 3.2), müsste es auch ein Genprodukt geben, dass die Plasmid-DNA wieder aus dem Chromosom ausschneidet (Mobilisation). Eine solche Excisionase-Funktion ist z. B. dem Produkt des *xis*-Gen zugeschrieben worden, das bei Enterobakterien bzw. deren integrierten Phagen neben dem Phagen-*int*-Gen lokalisiert ist. Die Steuerung der DNA-Rekombination bei Integration und Mobilisation über diese beiden Gene ist für den *E. coli* Phagen  $\lambda$  charakterisiert (Better et al., 1982; Echols et al., 1983; Kim et al., 1992; Sarkar et al., 2001).

Im Phagen  $\lambda$  überlappen diese beiden Gene. Bei der Annotation des ORFs CP103a lieferten Genidentifikationsprogramme einen zweiten möglichen ORF für diesen Bereich mit fast

ebenso guten Kriterien für die Kodierung eines Proteins wie CP103a. Dieser ORF lag innerhalb der Sequenz von CP103a auf dem Gegenstrang, auf dem auch eine potentielle Ribosomenbindungsstelle (RBS) und eine Haarnadelstruktur zur Termination der Transkription identifiziert wurden. Diese Strukturen lagen ebenfalls in einem potentiellen *inner* ORF eines CP103a-homologen Gens von *A. vinelandii* vor.

Da durch das Beispiel des Phagen  $\lambda$  immerhin schon eine teilweise Überlappung von *int* und *xis* gezeigt wurde, erfolgte die Annotation des *inner* ORFs als CP103b mit eventueller *Xis*-Funktion für die Mobilisierung des Plasmides aus dem Chromosom. Dafür spricht, dass dem zum CP103b-Genprodukt schwach homologen *Cox*-Protein aus Phage P2 (Saha et al.,1982; Yu et al., 1993) eine Excisionase-Funktion und auch eine Rolle als Transkriptionsregulator für an der Phagenmobilisierung beteiligte Proteine zugeschrieben wird.

Eine divergente Transkription von *int* und *xis* in einem Locus würde eine gezielte Steuerung von Integration und Mobilisation von entsprechenden Geninseln ermöglichen. Für das experimentell charakterisierte *clc*-Element aus *Pseudomonas sp.* B13 ist die Bedeutung einer Phagen-ähnlichen Integrase für Integration und Mobilisation nachgewiesen (Ravatn et al.,1998(B); Sentchilo et al., 2003(A) u. 2003(B)). Dabei wurde die Mobilisation des clc-Elements unter definierten Stressbedingungen beobachtet, was eine so gezielte Steuerung des *int*-Gens vorausgesetzt, wie sie durch eine divergente Transkription von in einem Locus vereinten *int*-

und xis-Genen möglich wäre. Trotzdem bleibt die Vorhersage eines in CP103a gelegenen inner-ORFs und vor allem dessen Xis-Funktionszuweisung spekulativ. Das gilt umso mehr für den anderen inner ORF CP62b. Der überlappende ORF CP62a ist als Phagen-ähnliche Tabelle 3.3). Integrase annotiert (siehe und auch hier bestand laut Genidentifikationsprogrammen die Möglichkeit eines überlappenden ORFs auf dem Gegenstrang. Die Annotation von CP62b als potentieller inner ORF erfolgte daher allein aufgrund der vergleichbaren DNA-Struktur von CP103a und CP103b.

#### Zusammensetzung der Plasmid-DNA

Wie an den in Tabelle 3.2 aufgeführten Homologen für die pKLC102-ORFs zu erkennen ist, setzt sich das Plasmid mosaikartig aus DNA-Abschnitten mit Ähnlichkeiten zu DNA aus verschiedenen Proteobakterien zusammen. Ähnlichkeiten zu *P. aeruginosa* PAO1 wies dabei nur das Operon CP84 – CP86 auf. Für *oriV*, den *Pil*-cluster und Konjugationsproteine ergaben sich Ähnlichkeiten mit Geninseln in *P. syringae* pv. syringae B728 und Genomen von Enterobakterien, was für alle Beispiele auf eine Herkunft dieser Gene von einem gemeinsamen Plasmid-Vorläufer hinweist. Viele andere DNA-Blöcke haben homologe

Gegenstücke in verschiedenen tRNA-assoziierten Geninseln. So sind 36 ORFs von pKLC102 (lokalisiert in verschiedenen Bereichen) ähnlich zu potentiellen Genen in den Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) im gleichen *P. aeruginosa* Stamm C bzw. einer klonalen Variante SG17M (Larbig et al., 2002). Die Reihenfolge der konservierten ORFs im Plasmid gegenüber der in den beiden Geninseln ist fast komplett identisch (siehe Tabelle 3.3, Abbildung 3.7). Nur der ORF CP46 erscheint gegenüber den Homologen in den anderen Inseln an veränderter Position. Somit könnte pKLC102 auch mit diesen Geninseln gemeinsame Vorfahren haben und in die gleiche "Familie" partiell konservierter DNA-Elemente gehören. Die Ähnlichkeit von PAGI-2(C) zu PAGI-3(SG) innerhalb dieser Familie ist aber größer als die zu pKLC102, das weniger konservierte ORFs, eine andere Integrase (*XerC*-Typ) und eine andere Integrationssequenz (tRNA<sup>Lys</sup> statt tRNA<sup>Gly</sup>) aufweist.

Α	В	С	Α	В	С	Α	В	С
C1	SG1		C53	SG63	CP75	C80	SG86	
C4	SG105		C54	SG64	CP74	C81	SG87	CP46
C36	SG44	CP102	C55	SG65	CP73	C83	SG89	
C39	SG47		C64	SG67	CP68	C89	SG90	
C40	SG48	CP91	C65	SG68	CP67	C91	SG91	CP49
C41	SG49		C66	SG69	CP66	C93	SG92	
C42	SG50	CP89	C67	SG70	CP65	C94	SG93	CP47
C43	SG51	CP88	C68	SG71	CP64	C101	SG96	CP27
C44	SG52	CP87	C69	SG72		C102	SG97	CP22
C45	SG53		C70	SG73		C103	SG98	CP20
C46		CP83	C71	SG81	CP56	C104	SG99	CP19
C47	SG57	CP81	C72	SG82	CP55	C105	SG100	oriV???
C48	SG58	CP80	C74	SG83		C106	SG101	CP18
C49	SG59	CP79	C75	SG84	CP54	C107	SG102	CP17
C50	SG60	CP78	C76		CP53	C108	SG103	CP1
C51	SG61	CP77	C77		CP52	C109	SG104	
C52	SG62	CP76	C79	SG85	CP51			

**Tabelle 3.3:** Homologe ORFs in PAGI-2(C) (jeweils Spalten A), PAGI-3(SG) (jeweils Spalten B) und in pKLC102 (jeweils Spalten C).



**Abbildung 3.7:** Anordnung homologer ORFs in PAGI-3(SG), PAGI-2(C) und Plasmid pKLC102. Die wechselseitig homologen ORFs sind bei PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) durch blaue Flächen miteinander verbunden (47 ORFs), bei PAGI-2(C) und pKLC102 durch orange Flächen (36 ORFs). Für pKLC102 wurde die Sequenz spiegelverkehrt dargestellt, um die im Vergleich zu PAGI-2(C) konservierte Abfolge der ORFs zu zeigen.

## **3.4 Das Integron TNCP23**

In Stämmen, die zur Subgruppe C von *P. aeruginosa* Klon C Stämmen gehören, liegt innerhalb der chromosomal integrierten pKLC102 DNA noch ein zusätzliches DNA-Element mit einer Größe von 23 kb. Dieses Integron TNCP23 fehlt auf dem episomalen Plasmid pKLC102. (Römling et al., 1997, siehe auch Kapitel 3.1).

Die Sequenz des Integrons war schon durch die Sequenzierung des Cosmides pKLC187 bestimmt und bereits von Dr. K. D. Larbig analysiert worden (K. D. Larbig, Dissertation, 2001). Diese erste Annotation wurde noch einmal überarbeitet (u. a. aktualisierte Datenbankvergleiche) und die Ergebnisse leicht modifiziert. Die Gesamtsequenz von TNCP23 ist in der Datenbank GenBank abgelegt (*accession number* AY257539) und im Anhang dargestellt. In diesem Kapitel sind die wichtigsten Charakteristika und die Besonderheiten des Integrons TNCP23 beschrieben.

TNCP23 besteht aus 23061 bp und ist im Chromosom von *P. aeruginosa* C in die integrierte pKLC102-DNA an deren Position 28440 inseriert. TNCP23 beinhaltet an beiden Enden ein Insertionselement IS*6100* (Smith u. Dyson, 1995). Durch den Insertionsmechanismus wurden die letzten 8 Nukleotide vor dem Insertionspunkt (pKLC102-Position 28433 – 28440) dupliziert, so dass 17 bp *inverted repeats*, die die Enden von IS*6100* bilden, außen von einem 8 bp *direct repeat* flankiert werden. Um den Insertionspunkt auf pKLC102 herum konnten

keine typischen Rekombinationssignale wie beispielsweise weitere *repeat* Strukturen detektiert werden. Auffällig war nur, dass der den Insertionspunkt umgebenden DNA-Abschnitt über ca. 2 kb einen auffallend niedrigen GC-Gehalt von 42 % aufweist (gegenüber durchschnittlich 60,9 % für das komplette Plasmid pKLC102).

Die Annotationsergebnisse von 30 in TNCP23 lokalisierten ORFs sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst. Abbildung 3.8 zeigt die Anordnung der ORFs innerhalb der Sequenz und den strukturellen Aufbau des Integrons.



**Abbildung 3.8:** Übersichtskarte für das Integron TNCP23. Die Sequenzrichtung wurde an die umliegende pKLC102-DNA angepasst. Pfeile zeigen die potentiellen Gene und ihre Transkriptionsrichtung, die Farben geben die jeweils zugeordnete funktionelle Kategorie an (siehe Legende). Die Gene sind mit den in Tabelle 3.4 verwendeten Bezeichnungen versehen, aus Platzgründen wurde dabei allerdings "TNCP" durch "TN" ersetzt. Vergebene Gennamen sind unter den entsprechenden ORFs angeben. *oriV* bezeichnet den putativen Replikationsursprung.

Die beiden identifizierten IS6100-Elemente haben eine Größe von jeweils 880 bp und kodieren jeweils eine Transposase *Tnp*. In der linken Kopie ist *Tnp* (CP1) 100 % identisch zur Transposase *TnpA* in Tn610 aus *Mycobacterium fortutitum* (Smith u. Dyson, 1995). Das *Tnp*-Gen in der rechten IS6100-Kopie (CP28) weist eine Mutation gegenüber CP1 auf, die den Leserahmen verschiebt, was möglicherweise zu einem inaktiven Transposase-Protein führt.

Die linke Kopie von IS6100 bildet mit den ORFs TNCP2 bis TNCP7 ein konserviertes In7 Klasse 1 Integron (Fluit u. Schmitz, 1999; Nesvera et al., 1998) von 4871 bp. In diesem befindet sich ein Integrase-Gen *int1* (TNCP7a) und daneben ein Integron-typisches Rekombinationssignal *att1*, in das weitere mobile Genkassetten inseriert und mit Hilfe von in int1 gelegenen Promotorsequenzen exprimiert werden können (Hansson et al., 1997). Dabei stellt TNCP7 eine am 5'-Ende um 203 bp trunkierte, vermutlich inaktive Version von *int1* dar. Weiterhin wurden mit den ORFs TNCP3 – TNCP5 drei weitere Gene detektiert, die typisch für Klasse 1 Integrons sind (*qacEdelta, sull* und ein Homologes zu *P. aeruginosa orf5i*, siehe Tabelle 3.4).

Tabelle	3.4: Ar	notatio	onserge	bnisse	der OF	RFs in	TNCP23		
ORF	Koord	linaten	Orien- tierung	Länge [aa]	GC- Gehalt	Name des	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	Bestes BLAST GenBank-Nr.	-Ergebnis E-Wert
	links	rechts			[%]	Gens	Putativo Transposaso, äbnlich Transposaso		
TNCP1	63	857	$\leftarrow$	264	61.01%	tnp	aus S. enterica subsp. enterica serovar typhimurium	AAG03007	E-112
TNCP2	1.023	1.310	$\leftarrow$	95	64.31%		Konserviertes hypothetisches Protein; ähnlich ORF6 ( <i>P. aeruginosa</i> )	AAK96399	8E-33
TNCP3	1.334	1.834	←	166	66.27%		Putaitve Acetyltransferase; ähnlich ORF5 ( <i>P. aeruginosa</i> )	CAA11478	1E-90
TNCP4	1.962	2.801	~	279	61.57%	sull	Dihydropteroat-Synthase Sul1 (P. aeruginosa), Sulfonamid-Resistenz-Protein	AAA25859	E-143
TNCP5	2.795	3.142	$\leftarrow$	115	50.00%	qacE delta	Ethidiumbromid-Resistenz-Protein QacEdelta1 (P. aeruginosa)	AAC44316	1E-42
TNCP6	3.299	4.048	~	249	51.76%	aadB	Aminoglycosid-Adenylyltransferase <i>AadB</i> ( <i>P. aeruginosa</i> ), Streptothricin/Spectinomycin- Resistenz- Protein	AAD39934	7E-97
TNCP7a	3.978	4.937	$\rightarrow$	319	61.25%	intl1	Phagen-Integrase Int (P. aeruginosa)	AAA25857	E-154
TNCP7b	4.068	4.376	←	102	62.35%		Konserviertes hypothetisches Protein; ähnlich ORF2 ( <i>E. coli</i> )	B26839	3E-47
TNCP8	5.054	5.596	←	180	63.17%		ISxac3-Transposase XACa0010 (X. axonopodis pv. citri)	NP_644696	1E-18
TNCP9	5.602	5.997	~	131	62.37%		Konserviertes hypothetisches Protein XCC1632 (X. campestris pv. campestris )	NP_637002	4E-40
TNCP10	5.994	6.245	~	83	61.51%		Konserviertes hypothetisches Protein XCC1631 (X. campestris pv. campestris)	NP_637001	1E-35
TNCP11	6.310	6.993	$\rightarrow$	227	64.77%		Putative Invertase/Recombinase (X. axonopodis)	NP_644692	2E-75
TNCP12	7.113	7.964	$\rightarrow$	283	69.25%		Putative Resolvase; ähnlich pVS1- Resolvase	AAD19676	2E-80
TNCP13	8.045	8.677	$\rightarrow$	210	63.98%	parA	ParA -DNA-Aufteilungsprotein (Serratia marcescens)	BAB71950	9E-92
TNCP14	8.698	8.919	$\rightarrow$	73	60.36%	parB	Putatives <i>ParB</i> -Protein (Plasmid- Stabilisationsprotein) ( <i>Pseudomonas</i> <i>alcaligenes</i> )	AAD40335	0,006
TNCP15	8.972	9.985	$\rightarrow$	337	63.91%	repA	RepA Replikationsprotein ( <i>X. axonopodis</i> pv. <i>citri</i> )	NP_642756	1E-110
TNCP16	10.900	11.790	$\rightarrow$	296	70.82%	kfrA	KfrA-Protein (X. axonopodis pv. citri)	NP_644728	2E-12
TNCP17	11.964	12.356	←	130	69.47%		Hypothetisches Protein	-	-
TNCP18	12.367	14.889	$\leftarrow$	840	25.68%	traG	TraG (M. loti)	BAB54919	8E-36
TNCP19	14.924	15.145	←	73	59.46%	traD	( <i>Rhizobium</i> sp.)	NP_443830	0,22
TNCP20	15.168	15.425	$\leftarrow$	85	55.81%	traC	Putatives Konjugationsprotein; ähnlich TraC (Brucella suis 1330)	AE014536	1E-12
TNCP21	15.442	18.963	$\rightarrow$	1173	18.26%	traA	Putatives Konjugationsprotein; ähnlich <i>TraA</i> ( <i>M. loti</i> ), <i>MobA/MobL</i> -Familien-Domäne	BAB52121	1E-132
TNCP22a	19.145	19.717	~	190	63.70%		Hypothetisches Protein; ähnlich N-terminaler Domäne von Phagen-Integrasen	-	-
TNCP22b	19.511	19.729	$\rightarrow$	72	63.01%		Hypothetisches Protein, evtl. " <i>inner ORF</i> " von TNCP22a	-	-
TNCP23	19.716	20.651	$\rightarrow$	311	68.27%		Serin-Protease Ycg4E ( <i>Corynebacterium glutamicum</i> )	AAG00285	4E-74
TNCP24	20.747	21.085	$\rightarrow$	112	66.67%		Konserviertes hypothetisches Protein; ähnlich Coenzym F390-Synthetase XF1916 ( <i>X. fastidiosa</i> )	NP_299202	0,16
TNCP25	21.148	21.354	$\leftarrow$	68	66.18%		Konserviertes hypothetisches Protein XfasO0625 (X. fastidiosa)	ZP_00040826	1E-06
TNCP26	21.351	21.524	←	57	71.84%		Hypothetisches Protein	-	-
TNCP27	21.521	22.357	←	278	63.08%		Putatives Typ II Restriktionsenzym; ähnlich XfasA1931 ( <i>X. fastidiosa</i> Dixon)	ZP_00039987	1E-104
TNCP28	22.284	23.030	←	248	60.78%	tnp	Putative Transposase, ähnlich Transposase <i>Tnp</i> ( <i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar typhimurium)	AAG03007	1E-112

In die *attI*-Sequenz dieses Klasse 1 Integrons ist eine *aadB*-Genkassette integriert. Das *aadB*-Gen (TNCP6) kodiert eine Aminoglycosid-Adenyltransferase, die Gentamicin- und Tobramicin-Resistenz vermittelt. Eine solche inserierte Genkassette und ein trunkiertes *int1* sind bisher für ähnliche Integrons nicht beschrieben (vgl. Integron in *P. aeruginosa* Plasmid R1033 (GenBank acc. no. U12338) und in *Corynebacterium glutamicum* Plasmid pG4 (Nesvera et al, 1998).

Ungefähr die Hälfte der TNCP23-Gene außerhalb des Klasse 1 Integrons sind Homologe von typischen Plasmidgenen wie traACDG für Konjugation (TNCP18 – TNCP21), repA und kfrA (TNCP15 u. TNCP16), sowie eine oriV-Region für Replikation und parA, parB, resA sowie ein putatives Rekombinase-Gen (TNCP11 – TNCP14) für die Verteilung von Plasmid-DNA während der Zellteilung. Für die übrigen Gene lieferte die Annotation nur allgemeine funktionelle Hinweise, oder die Genprodukte wurden als (konservierte) hypothetische Proteine klassifiziert.

Parallel zu zwei annotierten Integrasen (TNCP7a aus dem Klasse 1 Integron und TNCP22a) wurden auf deren Gegenstrang wieder potentielle divergent transkribierte *inner* ORFs identifiziert, die für *Xis*-Genprodukte kodieren könnten (vgl. Kapitel 3.3.2).

Insgesamt stellt TNCP23 ein Mosaik aus einem Klasse 1 Integron, IS-Elementen und Plasmid-artiger DNA dar. Die durch *AadB* vermittelte Aminoglycosid-Resistenz könnte als Triebkraft für die Inkorporation von TNCP23 in die pKLC102-DNA von *P. aeruginosa* C gewirkt haben, da dieser Stamm aus der Lunge eines CF-Patienten isoliert worden war, der kontinuierlich mit Tobramicin behandelt wurde. Alle zur Subgruppe C gehörenden Klon C Stämme tragen das Integron innerhalb der chromosomal integrierten pKLC102-DNA. Damit scheint eine irreversible Fixierung der Plasmid-DNA im Genom einherzugehen, da in diesen Stämmen pKLC102 nicht mehr episomal detektiert werden konnte.

In einigen Stämmen der Subgruppe C kommt dem Integron TNCP23 noch eine zusätzliche Bedeutung zu: In diesen Stämmen erfolgte eine intrachromosomale Duplikation des linken IS*6100*-Elements und eine Inversion der gesamten chromosomalen DNA zwischen dieser neuen Kopie von IS*6100* und der linken Kopie in TNCP23.

Solche Inversionen wurden in sequentiellen Klon C Isolaten aus den Lungen von CF-Patienten detektiert (Römling et al., 1997). Als zweite Bruchpunkte bei solchen Inversionen wurden für drei Stämme jeweils Gene identifiziert, deren Ausschalten *P. aeruginosa* eine bessere Adaptation an die Umgebung in einer CF-Patienten-Lunge bzw. ein Ausweichen der Immunabwehr ermöglicht (Kresse et al., 2003; siehe auch Kapitel 3.7).

# **3.5 Sequenzierung und Analyse der Geninsel PAGI-4(C)**

#### 3.5.1 Hintergrund

Das Plasmid pKLK106 kann in *P. aeruginosa* Klon K Stämmen in zwei chromosomale Kopien eines tRNA<sup>Lys</sup>-Gens reversibel integrieren (bzw. in die *attB*-Sequenzen innerhalb der tRNA<sup>Lys</sup>). Die chromosomale Integration des verwandten Plasmid pKLC102 in Klon C Stämmen tritt dagegen nur in dem tRNA<sup>Lys</sup>-Gen in der *hemA-pilA*-Region auf ("tRNA<sup>Lys</sup>-2"). Die Kopie in der *oprL-phnA*-Region ("tRNA<sup>Lys</sup>-1") wird nicht genutzt.

Bekannt war aus den Analysen der Integrationspunkte (siehe Kapitel 3.2), dass in Klon K-Stämmen die tRNA<sup>Lys</sup>-2 zwischen den konservierten ORFs PA0976 und PA0988 liegt (Stämme K1, K2), wenn dort nicht reversibel das Plasmid pKLK106 integriert ist. In PAO1 liegt die tRNA<sup>Lys</sup>-2 zwischen den ORFs PA0976 und PA0977 (Stover et al., 2000). Der in Klon K-Stämmen fehlende Bereich mit PA0977– PA0987 war als 8,9 kb große, PAO1spezifische Insertion definiert worden. Diese ist einerseits von der tRNA<sup>Lys</sup>-1 und andererseits von 22 duplizierten Basen der tRNA<sup>Lys</sup> begrenzt, die die ehemalige *attP*-Sequenz des inserierten DNA-Elements darstellen könnten.

Bei Klon C Stämmen sprachen die Erkenntnisse früherer Arbeiten ebenfalls für ein in dieser Region integriertes Element: Die Cosmidbibliothek von Stamm C war mit dem Restriktionsfragment BmQ des Plasmides pKLC102 hybridisiert worden, das dessen Rekombinationspunkt für chromosomale Integration überspannt (Römling et al., 1997; K. D. Larbig, Dissertation, 2001). Dabei waren einige Cosmide detektiert worden, deren Inserts nicht in der Region des inserierten Plasmides, der *hemA-pilA*-Region, lagen sondern auf dem genomischen Restriktionsfragment SpB (Schmidt et al., 1996), auf dem auch ein großer Teil der *oprL-phnA*-Region mit der tRNA<sup>Lys</sup>-1 liegt.

Für eines der Cosmide, pKSCC673, war im Rahmen der Dissertation von K. D. Larbig als kreuzhybridisierende DNA ein 5,4 kb großes *Eco*RI-*Hin*dIII-Restriktionsfragment identifiziert worden. Laut Sequenzierung setzte dieses Fragment sich aus einem Plasmid-BmQ-ähnlichen und einem PAO1-ähnlichen Abschnitt zusammen, die durch ein tRNA<sup>Lys</sup>-Gen getrennt waren.

Somit war anzunehmen, dass in Stamm C an der tRNA<sup>Lys</sup>-1 ein DNA-Element ins Chromosom inseriert ist. Dieses Element schien die *attB*-Sequenz für eine pKLC102-Integration zu blockieren, andererseits aber Ähnlichkeiten zu diesem Plasmid aufzuweisen. Der entsprechende DNA-Abschnitt sollte sequenziert und analysiert werden.

### 3.5.2 Cosmidauswahl und Sequenzierung

Folgende 7 auf SpB lokalisierte Cosmide waren durch Kreuzhybridisierung mit pKLC102-BmQ aufgefallen (s. o.): pKSCC260, pKSCC423, pKSCC478, pKSCC622, pKSCC638, pKSCC673 und pKSCC867. Diese Cosmide wurden nun mit *Eco*RI und *Hin*dIII doppelverdaut, um ihre Restriktionsmuster zu vergleichen. Das 5,4 kb Fragment aus pKSCC673 konnte außer in diesem Cosmid nur in vier weiteren detektiert werden, es fehlte in pKSCC260 und pKSCC867 (siehe Abbildung 3.9). Die Muster dieser beiden Cosmide unterschieden sich am meisten voneinander und wiesen auch weniger Übereinstimmungen zu den übrigen 5 Cosmiden auf, deren Muster einander ähnelten. Deren Inserts schienen somit weitgehend zu überlappen, während pKSCC260 und pKSCC883 den größtmöglichen Sequenzbereich um die tRNA<sup>Lys</sup>-1 herum abdecken sollten. Deren Insertenden wurden mit Hilfe der T3- und T7-Promotor*primer* sequenziert.



**Abbildung 3.9:** *Eco*RI-/*Hin*dIII-Verdau der 7 mit BmQ kreuzhybridisierenden SpB-Cosmide. Dargestellt ist ein Ausschnitt (Gelphoto invertiert) aus einem Gel, auf dem zeitgleich auch andere geschnittene Cosmide aufgetrennt wurden. Die Buchstaben bezeichnen die 7 analysierten pKSCC-Cosmide. Das 5,4 kb große Fragment von pKSCC673 ist angezeigt.

A:	pKSCC260
B:	pKSCC423
C:	pKSCC478
D:	pKSCC622
E:	pKSCC638
F:	pKSCC673
G:	pKSCC883

Die Sequenzen der Insertenden wurden mit der PAO1-Genomsequenz verglichen.

pKSCC260-T3-Ende	homolog zu	PA1003
pKSCC260-T7-Ende	homolog zu	PA0976
pKSCC883-T3-Ende	homolog zu	PA0939
pKSCC883-T7-Ende	keine Homolo	gie zu PAO1

Daraus folgte, dass das Insert von pKSCC883 zwar in die vermutete Insertion an der tRNA<sup>Lys</sup>-1hineinragt, zum größten Teil aber aus PAO1-konservierter DNA aus dem Bereich vor der tRNA besteht (vermutlich homolog zum Abschnitt PA0939 bis PA0976). Die Enden von pKSCC260 waren homolog zu PAO1-ähnlichen Bereichen unmittelbar vor der tRNA<sup>Lys</sup>-1 (PA0976) bzw. zu Bereichen dahinter (PA1003). Eine an der tRNA<sup>Lys</sup>-1 inserierte Geninsel wurde demnach vom pKSCC260-Insert komplett abgedeckt. Das Cosmid pKSCC260 wurde daraufhin vollständig sequenziert.

Das Insert dieses Cosmides bestand aus insgesamt 34398 bp. Davon waren auf der einen Seite 298 bp bis einschließlich der tRNA<sup>Lys</sup>-1 zu 99,3 % identisch zu PAO1, auf der anderen Seite 10705 bp zu 99,8 %. Die dazwischen liegenden 23395 bp wurden als Geninsel PAGI-4(C) definiert und annotiert. Die Sequenz dieser Region ist unter der *accession number* AY258138 in der Datenbank GenBank abgelegt und auch im Anhang aufgeführt (Kapitel 12.3).

#### 3.5.3 Sequenzanalyse von PAGI-4(C)

Die allgemeinen Charakteristika der Geninsel PAGI-4(C) sind in der Tabelle 3.5 aufgeführt und mit dem Plasmid pKLC102 (siehe Kapitel 3.3.2), der *P. aeruginosa* C Geninsel PAGI-2(C) (Larbig et al., 2002) und dem PAO1-Genom (Stover et al., 2000) verglichen.

Conomica	Größe	GC-	Anteil kodierender	Anzahl	Anzahl der ORFs
Genomregion	[bp]	Gehalt	Sequenz	der ORFs	pro 10 kb
PAGI-4(C)	23395	56,0 %	86.6 %	24	10,3
pKLC102	103532	60,9 %	86,3 %	105	10,1
PAGI-2(C)	104955	64,7 %	90,4 %	112	10,7
PAO1-Genom	6624403	66,6 %	89,4 %	5570	8,9

**Tabelle 3.5:** Allgemeine Charakteristika von PAGI-4(C) sowie pKLC102, PAGI-2(C) und dem PAO1-Genom.

In PAGI-4(C) wurden 24 potentielle ORFs identifiziert. Die Annotationsergebnisse für diese ORFs sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst. Die ORFs wurden mit CL1, CL2 usw. bezeichnet. Die Reihenfolge ist an die der umliegenden PAO1-konservierten Sequenz angepasst.

### Tabelle 3.6: Annotationsergebnisse der ORFs in der Geninsel PAGI-4(C)

ORF	Koord	linaten	Orien- tieruna	Länge [aa]	GC- Gehalt	Name des	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	Bestes BLAST GenBank-Nr.	-Ergebnis E-Wert
	links	rechts		[]	[%]	Gens			
CL1	125	253	~	42	54,26		Hypothetisches Protein protein; ähnlich einem Teil von PA0977, wahrscheinlich trunkierter ORF	AAG04366	1E-12
CL2	371	1651	$\leftarrow$	426	60,34	xerC	Putative Phagen-artige Integrase XerC aus Plasmid pKLC102 ( <i>P. aeruginosa</i> )	AY257538	0
CL2b	1055	1744	$\rightarrow$	229	60		Putativer "excision regulator" CP103b aus Plasmid pKLC102 (P. aeruginosa), "inner ORF" von CL2a	AY257538	0
CL3	1648	3474	~	608	58,95		Konserviertes hypothetisches Protein CP102 aus Plasmid pKLC102 ( <i>P. aeruginosa</i> )	AY257538	0
CL4	3898	4248	←	116	60,97		Konserviertes hypothetisches Protein CP93 aus Plasmid pKLC102 ( <i>P. aeruginosa</i> ); <i>ParE</i> -Domäne	AY257538	1E-51
CL5	4252	4491	←	79	62,5		Konserviertes hypothetisches Protein CP92 aus Plasmid pKLC102 ( <i>P. aeruginosa</i> ); DNA-bindende Dömäne wie in Transkriptionsregulatoren	AY257538	3E-52
CL6	5013	6524	$\leftarrow$	503	58,93		Konserviertes hypothetisches Protein CP91 aus Plasmid pKLC102 ( <i>P. aeruginosa</i> )	AY257538	0
CL7	6521	6868	$\leftarrow$	115	62,93		Konserviertes hypothetisches Protein CP90 aus Plasmid pKLC102 ( <i>P. aeruginosa</i> )	AY257538	2E-57
CL8	6868	8250	$\leftarrow$	460	64,64		Konserviertes hypothetisches Protein CP89 aus Plasmid pKLC102 ( <i>P. aeruginosa</i> )	AY257538	0E+00
CL9	8274	9212	$\leftarrow$	312	65,81		Konserviertes hypothetisches Protein CP88 aus Plasmid pKLC102 ( <i>P. aeruginosa</i> )	AY257538	0E+00
CL10	9212	9643	$\leftarrow$	143	62,5		Konserviertes hypothetisches Protein CP87 aus Plasmid pKLC102 ( <i>P. aeruginosa</i> )	AY257538	2E-69
CL11	10022	10306	$\rightarrow$	94	47,37		Konserviertes Hypothetisches Protein PA0980 (P. aeruginosa)	AAG04369	4E-43
CL12	10830	13844	$\rightarrow$	1004	55,85	tnpA	Putative Transposase TnpA aus Tn4652 (P. putida)	NP_758719	0
CL13	13841	14203	$\rightarrow$	120	56,75	tnpC	Putativer Transposase-Regulator/Repressor TnpC, TnpC neben TnpA wie in Tn4652 (P. putida)	NP_542894	1E-39
CL14	14373	14837	$\leftarrow$	154	41,29		Putative Acetyltransferase; homologes Plasmid- kodiertes Protein in <i>Nostoc sp.</i>	NP_490276	2E-18
CL15	14845	15750	$\leftarrow$	301	48,45		Putatives Transmembranprotein; bis zu 10 TM- Domänen vorhergesagt	TP_00083447	1E-02
CL16	15747	16475	$\leftarrow$	242	42,25		Hypothetisches Protein	NP_442107	2E-16
CL17	16491	17900	←	469	45,39		Putative Homospermidin-Synthase	ZP_00003187	1E-121
CL18	18312	19628	←	438	56,26		Konserviertes hypothetisches Protein	NP_758589	0
CL19	19650	20393	~	247	60,62		Putative ABC-Transporter-Untereinheit; Domänen wie in Bakteriophagen-Protein gp37 und in DNA- Reparatur-Photolyase <i>SpIB</i>	NP_758590	1E-128
CL20	20423	21394	$\leftarrow$	323	59,88	tnpS	cointegrate resolution protein S; (TnpS) aus Tn4652 (P. putida)	NP_758591	1E-153
CL21	21575	22576	$\rightarrow$	333	62,97	tnpT	cointegrate resolution protein T (tnpT) ausTn4652 (P. putida)	NP_758592	2E-66
CL22	22615	22836	$\rightarrow$	73	60,36		Hypothetisches Protein	-	-
CL23	22869	23171	←	100	55,78		Hypothetisches Protein; Ähnlichkeit zu conserved domain protein	AAN70967	4E-23

Der Vergleich der pKSCC260-Sequenz mit der PAO1-Genomsequenz bestätigte, dass in Stamm C ebenso wie in Stamm PAO1 ein genetisches Element an der tRNA<sup>Lys</sup>-1 inseriert ist. PAGI-4(C) "ersetzt" in C aber nicht nur die PAO1-Insertion von PA0977-0987 (s. o.). In Stamm C fehlen darüber hinaus auch die ORFs PA0988 – PA0994 einschließlich des *Chaperon-usher cupC*-Clusters (ORFs PA0992 – PA0994 (Vallet et al., 2001)), die in den Klon K-Stämmen konserviert sind. Nach der Geninsel PAGI-4(C) folgen noch die C-terminalen 293 bp des *cupC3*-Gens (PA0994), der erste wieder vollständig konservierte PAO-ORF ist PA0995. Ein 3'-Ende des tRNA<sup>Lys</sup>-Gens konnte im Bereich des Übergangs nicht identifiziert werden.

PAGI-4(C) lässt sich in vier Bereiche unterteilen, zwei große Blöcke ohne Ähnlichkeit zu PAO1 und zwei kürzere Abschnitte mit gewisser Homologie zu PAO1 (siehe Abbildung 3.10). Nach der tRNA<sup>Lys</sup>-1 folgen zunächst 370 bp mit 92 % Sequenzidentität mit PAO1. Der darin lokalisierte ORF CL1 erscheint als trunkiertes Homologes von PA0977. CL1 ist dabei durch eine den Leserahmen verschiebende Mutation um 48 bp kürzer als PA0977. Der weitere PAO1-ähnliche Abschnitt umfasst 832 bp und liegt ungefähr in der Mitte von PAGI-4(C). Diese 832 bp weisen 95 % Identität mit der PAO1-Sequenz auf, darin liegt ein PA0980-homolges Gen und die ersten 57 % der Sequenz von PA0981, bevor die Ähnlichkeit zu PAO1 abrupt abbricht.

Es folgen 12,7 kb DNA, die somit von zwei trunkierten PAO1-ORFs (PA0981 und PA0984) flankiert werden. In diesen 12,7 kb mit den ORFs CL12 – CL23 sind typische Transposon-Proteine kodiert, deren Struktur in Tn4652 von *P. putida* konserviert ist (Horak u. Kivisaar, 1998). Aufgrund dessen wurde dieser Abschnitt von 12,7 kb als separates Transposon angesehen. CL12 kodiert eine Transposase *TnpA*, CL13 einen Transposase-Regulator *TnpC* und CL20 und CL21 sogenannte *cointegrate resolution* Proteine *TnpS* und *TnpT*.

Den übrigen 8 ORFs in diesem Abschnitt konnten nur vereinzelt putative metabolische Funktionen zugeschrieben werden (siehe Tabelle 3.6). Unter den möglichen Genprodukten finden sich ein Transmembran-Protein mit bis zu zehn Transmembrandomänen (CL15) und eine putative Homospermidin-Synthase (CL17).

Der vordere spezifische, 9,5 kb große DNA-Block umfasst die ORFs CL2a – CL10. CL2a ist als *XerC*-Integrase-Gen annotiert, zu der, wie schon für andere Integrasen beschrieben (vgl. Kapitel 3.3.2), ein *inner* ORF (CL2b) auf dem Gegenstrang als potentielles *Xis*-Excisionase-Gen existiert. Die ORFs CL3 – CL10 sind als konservierte hypothetische Proteine klassifiziert. Alle ORFs von CL2a – CL10 sind hochkonserviert in Plasmid pKLC102. Die dazugehörigen Aminosäuresequenzen sind 87 % - 99 % identisch zu denen der pKLC102-ORFs CP103a/b, CP102 und CP93 – CP87. Auch die Abfolge der homologen ORFs stimmt überein.



**Abbildung 3.10:** Karte der tRNA<sup>Lys</sup>-phnA-Region in den Chromosomen der Stämme K, PAO1 und C. Die tRNA<sup>Lys</sup>-Gene sind durch schwarze Balken dargestellt. In Stamm K integriert hier reversibel das Plasmid pKLK106 (grünes Dreieck), Stamm PAO1 trägt eine spezifische Insertion (graues Dreieck) mit den ORFs PA0977 – PA0987. In Stamm C ist an dieser Stelle die Geninsel PAGI-4(C) inseriert. Die Zählung der Basenpaare beginnt nach dem tRNA<sup>Lys</sup>-Gen. Die zwei dunkelgrau markierten Abschnitte von PAGI-4(C) sind PAO1-homolog (mit den ORFs PA0977 bzw. PA0980). Die größeren Abschnitte, dargestellt in Gelb bzw. Orange sind C-spezifisch. Blaue Pfeile symbolisieren PAO1 Gene und ihre homologen Gegenstücke in K und C, gelbe Pfeile spezifische ORFs innerhalb von PAGI-4(C). Blaue Kästchen stehen für trunkierte PAO1-Homologe in Stamm C.

Im Plasmid folgt zwischen CP87 und CP86 eine 239 bp Sequenz, die sich zwischen CP84 und CP83 wiederholt und somit als *direct repeat* die Genkassette CP84-CP86 flankiert (siehe Kapitel 3.3.2). Eine entsprechende Sequenz (216 von 239 bp (90 %) identisch) wurde in PAGI-4(C) nach dem CP87-Homologen CL10 identifiziert. Die ersten 68 bp dieser Sequenz (mit 88 % Identität) wurden auch im PAO1-Genom gefunden. Dort sind diese im intergenischen Bereich zwischen PA0981 und PA0982 lokalisiert, also in der Nähe des Abschnittes um PA0980, der noch zu 95 % in PAGI-4(C) konserviert ist (siehe Abbildung 3.10)

Konservierte kurze Abschnitte Donor- und Empfänger-DNA können an DNA-Integrationsund Rekombinationsvorgängen beteiligt sein (Dubnau, 1999). Dies impliziert eine Beteiligung dieses 239 bp Sequenzabschnittes an einem Entwicklungsprozess, durch den eine Mosaik-Struktur wie in PAGI-4(C) entstehen kann.

Hypothetisch könnte PAGI-4(C) so durch eine Folge verschiedener Rekombinationsereignisse in der Umgebung der tRNA<sup>Lys</sup>-1 entstanden sein:

In das Chromosom eines Vorläufers von Stamm C wurde, vergleichbar zu Klon K Stämmen, das Plasmid pKLC102 in die tRNA<sup>Lys</sup>-2 inseriert. In das Plasmid wurde dann die beschriebene 239 bp Sequenz aufgenommen. Diese war teilweise identisch mit einem Sequenzbereich ähnlich dem zwischen PA0981 und PA0982 und bildete so einen konservierten *repeat*. Die konservierte Sequenz war in diesem Szenario ähnlich wie in PAO1 in der näheren Umgebung der *att*-Sequenz am Übergang von Plasmid-DNA zu chromosomaler DNA lokalisiert. Die durch diese konservierten Sequenzen "markierten" DNA-Abschnitte sind dann prädisponiert für mögliche Rekombinationen. Im Stamm C Vorläufer wären dann durch solche sekundären Ereignisse große Teile des Plasmid-DNA und der Übergang mit der *att*-Sequenz und eventuell angrenzender chromosomaler DNA ausgeschnitten worden, und nur jenseits der 239 bp Sequenz gelegene Abschnitte der pKLC102-DNA (oder von deren Vorläufer) sind im Genom verblieben (CL2a – CL10).

Für so induzierte Rekombinationen spricht, dass im Klon K Genom, in dem die Plasmid-Integration reversibel in beiden möglichen Loci verläuft, kein *repeat* der 239 bp Sequenz vorkommt. Der Abschnitt PA0977 – PA0987 und damit der intergenische Bereich zwischen PA0981 und PA0982 fehlt in Klon K Stämmen.

Das putative Transposon (CL12 – CL23) scheint nach diesen Rekombinationen in die Region inseriert zu sein und hat deren Struktur weiter verändert.

Datenbankvergleiche der 239 bp *repeat* Sequenz ergaben keine weiteren Homologen in anderen Spezies, lediglich ein kurzer 20 bp Abschnitt (Position 158 – 177) tritt in den Klon C Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) auf. In diesen tRNA<sup>Gly</sup>-assoziierten Geninseln (Larbig et al., 2002) ist der konservierte 20 bp Abschnitt dabei auch am Ende der Geninseln, in der Nähe der *att*-Sequenzen lokalisiert.

# 3.6 Nachweis der Konservierung von pKLC102-DNA in pKLK106

Wie in Kapitel 3.2 beschrieben, besitzen die beiden Plasmide pKLC102 und pKLK106 eine identische attP-Sequenz, ein xerC-Integrase-Gen und integrieren nach dem gleichen phagenartigen Mechanismus an tRNA<sub>Lys</sub>-Genen in das *P. aeruginosa* Genom. Außerdem weisen sie ein fast identisches Restriktionsmuster aus (Kiewitz et al., 2000), das sich nur in drei Bereichen der physikalischen Karte von pKLC102 unterscheidet, und zwar im Bereich der Fragmente BmA, BmD-BmAI-BmAG und BmZ-BmAH von pKLC102 (vgl. Abbildung 3.2). Die beiden Plasmide wurden daher als sehr ähnlich angesehen. Aber schon allein aufgrund ihres leichten Größenunterschiedes (auf ca. 4 – 5 kb geschätzt) müssten zumindest in einem der beiden Plasmide spezifische DNA-Blöcke vorhanden sein, die dem anderen fehlen. Nach Abschluss der Sequenzierung von pKLC102 sollte durch ein Hybridisierungsexperiment nachgewiesen werden, welche DNA-Abschnitte von pKLC102 in pKLK106 konserviert sind.

Dazu wurde die pKLC102-DNA auf einem Agarosegel aufgetrennt, auf Hybond N<sup>+</sup>-Membran transferiert und mit DIG-markierter pKLK106 DNA (isoliert aus dem Stamm K1) hybridisiert.

Als pKLC102-DNA wurden die pKSCC-Cosmide aus der Stamm C Genombibliothek t, auf denen auch die Sequenzierung durchgeführt wurde, und das *gap*-PCR-Produkt verwendet (siehe Kapitel 3.3.1). Die Cosmide wurden vor der Auftrennung mit drei verschiedenen Restriktionsenzymen gespalten (*Eco*RI, *Hind* III, *Pvu*II, jeweils Einzelverdaue), so dass jede Region von pKLC102 mindestens einmal in diagnostischen Fragmenten vertreten sein sollte. Das 2,6 kb gap-PCR-Produkt wurde unverdaut aufgetragen.

Anhand der bekannten Sequenz konnten die zu erwartenden Restriktionsfragmente errechnet werden. Dabei war zusätzlich zu den Inserts der SuperCos 1-Rahmen der Cosmide mit zu berücksichtigen, der nach Verlust von 1082 bp bei der Verpackung (siehe Material und Methoden, Kapitel 2.1.6), noch eine Größe von 6857 bp hat. Bei *Eco*RI wird der Vektor beidseitig knapp neben der *Bam*HI-Klonierungssequenz geschnitten. So entsteht ein Fragment aus reinem Vektor mit 6792 bp, an den äußeren Insertfragmenten hängen noch 33 bp bzw. 32 bp vom SuperCos 1-Rahmen. *Hin*dIII schneidet einmal im Vektor, aber nicht in der Nähe der Klonierungssequenz. So entstehen neben reinen Insertfragmenten immer 2 Mischfragmente aus den jeweiligen Randfragmenten des Inserts und 4596 bp bzw. 2261 bp Vektorsequenz. *Pvu*II schneidet die Vektorsequenz dreimal. So entstehen zwei reine Vektorfragmente (762 bp, 360 bp) und zwei Mischfragmente, bei denen zu den Randfragmentgrößen der Insert noch 3212 bp bzw. 2423 bp vom SuperCos 1 kommen.

Beim Restriktionsverdau der Cosmide pKSCC785, 187, 050 und 867 entstanden Fragmente mit den in der Tabelle 3.6 angegeben Größen: Reine SuperCos 1-Fragmente sind durch ein V gekennzeichnet, Mischfragmente aus Insert und Vektor durch ein M. Bei *Eco*RI-Mischfragmenten ist der Vektoranteil nur äußerst gering (33 bzw. 32 bp).

Die Verdaue wurden dann per Gelelektrophorese aufgetrennt und die DNA-Fragmente auf eine Hybond-N<sup>+</sup>-Membran geblottet. Der Blot wurde mit DIG-markierter pKLK106-Plasmid-DNA inkubiert. Gel und Hybridisierungsergebnis sind in Abbildung 3.12 dargestellt. Die Auswertung der Hybridisierung erfolgte dahingehend, dass festgestellt wurde, welche Restriktionsfragmente aus dem Gel (Abbildung 3.12 A) keine Hybridisierungssignale zeigten (Abbildung 3.12 B) oder schwächere Signale aufwiesen, als anhand der Intensität der Bande im Agarosegel zu erwarten gewesen wäre. Den identifizierten Fragmenten wurden dann der jeweilige Bereich in den Cosmiden und wenn möglich in der Gesamtsequenz von pKLC102 zugewiesen.

pKSCC785		pKSCC187			pKCCC050			pKSCC867			
<i>Hin</i> dIII	<i>Eco</i> RI	PvuII	<i>Hin</i> dIII	<i>Eco</i> RI	PvuII	<i>Hin</i> dIII	<i>Eco</i> RI	PvuII	<i>Hin</i> dIII	<i>Eco</i> RI	PvuII
[bp]	[bp]	[bp]	[bp]	[bp]	[bp]	[bp]	[bp]	[bp]	[bp]	[bp]	[bp]
35930 M	17768	11199	13142 M	26034M	19472	11387	15888	9451 M	16192 M	16730	11070
4846	6792 V	10678	10340	9207	8177 M	9614	9440	9204	9719	9419 M	7745
2668 M	5738	7017 M	9642	6792 V	7937M	7509	6792 V	4795	9397	6792 V	4867 M
267	4762	5931	4846	3372 M	5015	6804 M	4876 M	4768	6768 M	4644 M	4663 M
	3614 M	4008 M	3372		2068	2914 M	4866 M	4676	1550	3312	4050
	3592	3526	2032		1089	2789	3894	2846 M	1365	2145	3227
	1242	762 V	1338		762 V	1365		2770	1071	1857	2907
	212 M	360 V	267		570	844		2212	208	1519	2212
		240	159		360V	769		1380	150		1887
						670		1376			1463
						563		1157			1081
						529					762 V
											360 V
											114

**Tabelle 3.6:** Erwartete Fragmentgrößen bei Verdauen von pKSCC785, 187, 050 und 867. Reine SuperCos 1-Fragmente sind durch ein V gekennzeichnet, Mischfragmente aus Insert und Vektor durch ein M. Bei *Eco*RI-Mischfragmenten ist der Vektoranteil nur äußerst gering (33 bzw. 32 bp).

Identifiziert wurden so eine Reihe von Fragmenten, die ganz oder teilweise aus SuperCos 1-DNA bestanden, die aus dem Integron TNCP23 stammten (in pKSCC187) und die pKLC102 flankierende PAO1-DNA enthielten (in pKSCC785 und 867).

In den *Hin*dIII- und *Pvu*II-Verdauen von pKSCC050 und 867 konnten eindeutig Banden identifiziert werden, die ausschließlich pKLC102-DNA enthalten, aber nicht mit pKLK106 hybridisieren (siehe Markierungen in Abbildung 3.12 A).

pKSCC050 - <i>Hin</i> dIII:	$\rightarrow$	1365 bp – Fragment
pKSCC867 - <i>Hin</i> dIII:	$\rightarrow$	1365 bp – Fragment
pKSCC050 - PvuII	$\rightarrow$	2212 bp – Fragment
pKSCC867 - PvuII	$\rightarrow$	2212 bp – Fragment



**Abbild ung 3.11:** Vergleichende Restriktionsanalyse. A) Restriktionsverdaue mit *Hin*dIII, *Eco*RI und *Pvu*II von pKSCC785 (jeweils Spur 1), pKSCC187 (jeweils Spur 2), pKSCC050 (jeweils Spur 3) und pKSCC867 (jeweils Spur 4). Mit aufgetragen ist das unverdaute *gap*-PCR-Produkt (Spur PCR). Als Größenstandard wurde  $\lambda$ -*Bst*EII-Verdau mit aufgetragen (Spuren  $\lambda$ ). B) *Southern Blot* von Gel A, hybridisiert mit Plasmid pKLK106. Die Buchstaben im Gel A markieren die Restriktionsfragmente, die mit der pKLK106-Sonde kein oder nur ein verhältnismäßig schwaches Signal ergaben und daher folgende DNA enthalten, die nicht in pKLK106 vorkommt. T: Integron TNCP23 (nur in pKSCC187); P: PAO1-konservierte DNA im Insert von pKSCC785 und 867; V: Vektor-DNA (SuperCos 1); C (eingekreist): pKLC102-spezifische DNA, die nicht in pKLK106 konserviert ist.

Den Fragmenten wurden die theoretisch ermittelten Größen zugewiesen, wie sie in Tabelle 3.6 aufgeführt sind. Diese DNA aus den *Pvu*II- und *Hin*dIII-Fragmenten sollte also in pKLK106 nicht konserviert sein.

Das identifiziere *Pvu*II-Fragment PvP entspricht in der pKLC102-Sequenz ungefähr dem Sequenzbereich der Basen 75800 – 78000 und ragt damit über die Ränder des ebenfalls identifizierten *Hin*dIII-Fragments von 1365 bp hinaus. Daher wurde der Bereich des Fragments PvP mit eventuellen kurzen umliegenden Abschnitten als pKLC102-spezifisch definiert. Diese Region deckt sich nahezu mit dem Bereich des Operons CP84 – CP86 (siehe

Tabelle 3.2). Alle anderen ORFs des Plasmides lagen in Restriktionsfragmenten, die deutliche Hybridisierungssignale ergeben hatten

Demnach ist das Operon CP84 - CP86 der einzige Abschnitt von pKLC102, der nicht in pKLK106 konserviert ist. Dies bestätigt den hohen Grad der Verwandtschaft der beiden Plasmide, deren genetisches Material größtenteils konserviert zu sein scheint. Allerdings hätten mit dieser Methode wohl kleine, wenige Hundert Basen lange pKLC102-spezifische Fragmente nicht detektiert werden können. Außerdem bleibt offen, welche DNA-Abschnitte von pKLK106 nicht in pKLC102 konserviert sind.



**Abbildung 3.12:** Physikalische Karte des Plasmides erstellt mit *Eco*RI (innen) und *Pvu*II (außen). Der Rekombinationspunkt für chromosomale Integration und die Position der Inserrton von TNCP23 sind angegeben. Schwarze Bögen repräsentieren den Plasmid-abdeckenden Contig aus pKSCC-Cosmiden und dem *gap*-PCR-Produkt. Die dunkel unterlegte Region fehlt im verwandten Plasmid pKLK106

Insertions sequenz des Integrons TNCP23 in Stamm C

Die ORFs CP84 – CP86, für deren Genprodukte die Annotation putative metabolische Funktionen ergeben hatte (siehe Kapitel 3.3.2) sind die einzigen drei ORFs in pKLC102 mit hoher Homologie zu ORFs aus PAO1 (PA2566, PQ2565, PA2564). Außerdem wird das Operon von 239 bp langen *direct repeats* flankiert. Daraus konnte geschlossen werden, dass das Operon CP84 – CP86 eine mobile Genkassette darstellt, die wahrscheinlich erst in das Plasmid inkorporiert wurde, nachdem sich pKLC102 und pKLK106 aus einem gemeinsamen Vorläufer heraus zu zwei separaten Plasmiden entwickelt hatten.

Interessanterweise wurde die Sequenz des *direct repeats* auch mit 90 % Identität in PAGI-4(C) gefunden, dort am Ende eines Abschnittes pKLC102-homologer Sequenz neben einem CP87-ähnlichen ORF. Das Auftreten dieser Sequenz als *direct repeat* in pKLC102, in vergleichbarer Position (zwischen CP86 und CP87) um eine mobile Genkassette herum, lässt eine mögliche Involvierung der homologen Sequenz in die Rekombinationsereignisse vermuten, in deren Folge die Geninsel PAGI-4(C) entstanden ist (siehe Kapitel 3.5).

# 3.7 pKLC102 als Kernelement für Genomevolution in P. aeruginosa Klon C

Durch die Analyse intraklonaler Genomdiversität anhand von Kartierungen und Sequenzierungen vergleichbarer Regionen können Rückschlüsse auf die Umgestaltung bakterieller Genome und die zugrundeliegenden Rekombinationsereignisse gezogen werden (Kiewitz u. Tümmler, 2000). In unserer Arbeitsgruppe wurden in Laufe der letzten Jahre viele Ergebnisse zur Genomdiversität von Klon C Stämmen zusammengetragen. Dadurch wurde es möglich, eine "Evolution" des bakteriellen Genoms von *Pseudomonas aeruginosa* Klon C in Verbindung mit dem Plasmid pKLC102 zu beschreiben. Die verschiedenen Schritte dieser Evolution sind dabei durch die Genotypen verschiedener Klon C Isolate repräsentiert (Kiewitz et al., 2000; Römling et al., 1997; Kresse et al., 2003).

Abbildung 3.11 zeigt die verschiedenen "Evolutionsstufen" von Klon C Stämmen, wie sie miteinander in Verbindung gebracht werden können, und stellt sie der Situation in Klon K Stämmen gegenüber.

Die Entwicklung kann dabei wie folgt dargestellt werden:

pKLK106 und pKLC102 sind eng verwandte Plasmide, die mit dem gleichen phagenähnlichen Mechanismus (siehe Kapitel 3.2) an tRNA<sup>Lys</sup>-Genen ins Chromosom von Klon K und Klon C Stämmen integriert werden können. pKLK106 integriert reversibel in eins von zwei möglichen tRNA<sup>Lys</sup>-Genen (Abbildung 3.13, Teil a). In allen untersuchten Klon K Stämmen wurde sowohl freies als auch chromosomal integriertes Plasmid detektiert. Bei Subkultivierungen von Klon K Stämmen in vitro wurde der mögliche Transfer der Plasmid-DNA von einem Integrationspunkt in den anderen nachgewiesen.

Das Plasmid pKLC102 inseriert in Klon C nur an einer der Positionen, die in Klon K genutzt werden, reversibel ins Chromosom (tRNA<sup>Lys</sup>-2, siehe Abbildung 3.13, Teil b). Der andere Integrationspunkt ist durch die Geninsel PAGI-4(C) blockiert, die zum Teil aus pKLC102ähnlicher DNA besteht. Diese Insel könnte einen durch Genomrearrangements trunkierten Überrest eines integrierten Plasmides darstellen, der irreversibel im Chromosom inkorporiert ist (siehe Kapitel 3.5). In allen Klon C Umweltisolaten und Isolaten aus Krankenhausumgebungen wurde die integrierte und die episomale Form von pKLC102 detektiert (Genotyp repräsentiert durch SG17M). In vielen Isolaten aus Lungen von CF-Patienten aber lag pKLC102 gar nicht mehr (C5) oder nur noch in integrierter Form (Stamm C2) vor.



**Abbildung 3.13:** *P. aeruginosa* Evolution in Verbindung mit Plasmid-DNA. a) Reversible Integration von Plasmid-DNA in zwei mögliche tRNA<sup>Lys</sup>-Gene von Klon K Stämmen. b) Verschiedene auftretende Formen von Plasmid-DNA in Klon C. In Subgruppe SG17M liegt pKLC102 episomal und chromosomal integriert vor (nur an einem der tRNA<sup>Lys</sup>-Gene). Stamm C5 hat pKLC102 scheinbar verloren, in Stamm C2 tritt nur noch die integrierte Form auf. Subgruppe C trägt zusätzlich das Integron TNCP23 auf der pKLC102-DNA, freies Plasmid wurde nicht mehr detektiert. TNCP23 ist von IS*6100*-Kopien flankiert. Die linke IS*6100*-Kopie wird intramolekular transponiert, gefolgt von chromosomaler Inversion zwischen IS*6100* im Transposon und der transponierten Kopie (C8, C9, C10, C19), wodurch definierte

Gene zerstört werden. In diesen Stämmen ist das durch PAGI-4(C) blockierte tRNA<sup>Lys</sup>-Gen nicht mehr mit dargestellt.

Den nächsten Schritt stellt die Subgruppe C (repräsentiert durch Stamm C) dar, die unter den Klon C Subgruppen die einzige ist, in die ausschließlich Lungen-Isolate von CF-Patienten eingeordnet worden waren. Die Stämme dieser Subgruppe tragen als einzige auf der integrierten pKLC102-DNA das TNCP23-Integron, das eine Aminoglykosid-Resistenz ins Genom einbringt und so einen Selektionsvorteil bei Behandlung mit solchen Antibiotika vermittelt. Die pKLC102-DNA wird durch TNCP23 scheinbar endgültig im Chromosom fixiert.

Weitere Rekombinationsereignisse gehen wiederum in einigen Subgruppe C Stämmen (C8, C9, C10, C19) von dem Integron TNCP23 aus. Ein in TNCP23 lokalisiertes IS6100-Element stellt einen der Bruchpunkte für chromosomale Inversionen dar. Durch diese Inversionen wird am zweiten Bruchpunkt jeweils ein Gen ausgeschaltet. In den betreffenden Subgruppe C Stämmen sind dies z. B. Gene zur O-Antigen-Bildung oder zur Ausbildung von Pilin-Strukturen (Kresse et al., 2003). Die verminderte Produktion solcher extrazellulärer Strukturen stellt eine generelle Strategie von *P. aeruginosa* zur Adaptation an das CF-Lungen-Habitat dar (Tümmler u. Kiewitz, 1999; Lyczak et al., 2002). So ist die Ausschaltung entsprechender Gene durch die chromosomalen Inversionen als weiterer Evolutionsschritt der Klon C Stämme anzusehen. Einhergehend mit den Inversionen wurde die DNA von pKLC102 auf zwei verschiedene Regionen des Genoms aufgeteilt. Die zwei *att*-Sequenzen wurden dabei so weit voneinander entfernt, dass die ehemalige DNA nicht mehr in einem Stück ausgeschnitten werden könnte.

In dem sich mit den verschiedenen Stämmen ändernden Auftreten der pKLC102-DNA in Klon C (siehe Abbildung 3.11) spiegelt sich demnach eine Evolution wieder, in deren Verlauf aus einem ursprünglich mobilen genetischen Element eine am Ende zerstückelte, in verschiedenen chromosomalen Regionen fixierte Geninsel wird. Einige Schritte dieser Evolution scheinen dabei nur bei Bakterien stattzufinden, die eine besondere Umgebung kolonisieren, in diesem Fall die Lunge eines Mukoviszidose-Patienten.

# 4 Analyse der Geninsel in der SpB-Region

## 4.1 Hintergrund

Zur Analyse der Geninsel PAGI-2(C) (Larbig et al., 2002) war die Genombibliothek von *P. aeruginosa* C nach Cosmiden mit DNA aus dieser Region durchsucht worden. Dabei wurden mehrere Cosmide detektiert, die auf PAGI-2(C)-DNA hybridisierten, obwohl sie DNA aus einer anderen Region des Genoms, dem Restriktionsfragment SpB, enthielten. Diese Region war als hypervariable Region 3 von Klon C beschrieben worden (siehe Kapitel 1.3), in der im Stamm C eine spezifische Insertion vorliegen sollte (K. D. Larbig, Dissertation, 2001).

Eines der detektierten Cosmide, pKSCC1013, war näher analysiert worden. Dessen Restriktionsfragmente hybridisierten teilweise außer auf SpB und PAGI-2(C) auch noch auf DNA auf dem Plasmid pKLC102 und der Geninsel PAGI-3(SG), nicht aber auf PAO1. Andere Fragmente von pKSCC1013 hybridisierten hingegen ausschließlich auf SpB.

*P. aeruginosa* C enthält demnach im Restriktionsfragment SpB eine stammspezifische Insertion, die teilweise gegenüber PAGI-2(C) konserviert ist.

Dies wurde durch die Sequenzierung des Cosmids bestätigt. Die ersten 24,5 kb aus pKSCC1013 stellten spezifische DNA dar, während die ORFs in den übrigen 11 kb (bis auf zwei Ausnahmen) in der gleichen Reihenfolge in PAGI-2(C) konserviert waren (siehe Abbildung 4.1). Die (vorläufig so bezeichneten) ORFs B17 und B20 – B28 waren homolog zu den ORFs C36 und C39 – C47. Diese gehören zu den 47 Genen, die zwischen PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) konserviert sind und liegen auch in diesen Geninseln an den Übergängen zwischen dem spezifischen und dem konservierten Teil (Larbig et al., 2002). Die Geninsel im Restriktionsfragment SpB scheint also eine ähnliche zweiteilige Struktur aufzuweisen.



**Abbildung 4.1:** Annotationsübersicht des Cosmids pKSCC1013 und Vergleich mit PAGI-2(C). Die ORFs sind durch Pfeile dargestellt. Die verwendeten Bezeichnungen stammen aus der früheren Annotation von K. D. Larbig (Dissertation, 2001) und sind in der aktuellen Annotation (siehe Tabelle 4.8) durch andere ersetzt. Schwarz: Genprodukt mit guter Funktionsvorhersage (evtl. mit vergebenem Gennamen). Gerastert: konservierte hypothetische Proteine. Weiß: hypothetische Proteine. ORFs B1 und B28 sind unvollständig. Der grau unterlegte Bereich ist homolog zu PAGI-2(C).

## 4.2 Sequenzierung und Analyse der Insertion in SpB

Die Sequenzierung der Geninsel im Restriktionsfragment SpB von *P. aeruginosa* C ist nicht nach Erstellung eines durchgängigen, die Insertion abdeckenden Cosmid-Contigs erfolgt. Stattdessen wurden schrittweise an bekannte Sequenzen angrenzende neue Abschnitte identifiziert und sequenziert. Auf diese Weise wurden zwei große Contigs (bezeichnet mit 1 und 2) erstellt, durch die aber noch nicht die gesamte inserierte DNA in dieser Region abgedeckt wird. Daher besteht zur Zeit noch eine physikalische Lücke in der Sequenz. Die Ergebnisse der Sequenzanalysen werden am Ende umfassend für beide bestehenden Contigs beschrieben, Teilergebnisse für einzelne Abschnitte werden aber schon vorher angeführt, soweit sie für die Identifizierung angrenzender Abschnitte von Bedeutung waren. Ausgangspunkt war die aus früheren Arbeiten bekannte Sequenz des Cosmides pKSCC1013, dessen Insert inmitten der Geninsel lokalisiert worden war (siehe vorheriger Abschnitt).

#### 4.2.1 Erstellung des SpB-Contigs 1

Aufgrund der Homologie von pKSCC1013 zu PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) wurde die Hypothese aufgestellt, dass der Aufbau der Insertion dem der beiden anderen Geninseln entspricht und die zwischen PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) homologen ORFs auch in der SpB-Insel konserviert sind. Die entsprechende konservierte DNA müsste demnach in dem Bereich von SpB zu finden sein, der an den zu PAGI-2(C) homologen Bereich in pKSCC1013 (zum T7-Ende hin gelegen) anschließt. Außerdem sollte die DNA, bei ähnlichem Konservierungsgrad wie in pKSCC1013, mit PAGI-2(C)-DNA kreuzhybridisieren.

Zur Identifizierung von Cosmiden, deren Insert den begonnenen Contig am pKSCC1013-T7-Ende fortsetzen, wurde nur ein kleiner Teil der Genombibliothek von Stamm C durchsucht. Vorab ausgewählt wurden 38 Cosmide, die bei der Erstellung des PAGI-2(C)-Contigs als falsch Positive aufgefallen und dann der SpB-Region zugeordnet worden waren (s. o.).

Die Analyse erfolgte über Vergleiche der Restriktionsmuster dieser Cosmide nach *Eco*RI-*Hin*dIII-Doppelverdau (siehe Abbildung 4.2) und über Hybridisierungsexperimente.

Die *Eco*RI-*Hin*dIII-verdaute DNA wurde auf Nylonmembran transferiert und zunächst mit einer pKSCC1013-T7-Endfragmentsonde (generiert mit asymmetrischer PCR) hybridisiert. Außer pKSCC1013 wurden damit 23 weitere Cosmide detektiert. Unter diesen fiel das Cosmid pKSCC1005 auf, dessen Restriktionsmuster keine Bande wie in pKSCC1013 aufwies (außer Vektorbanden). Hybridisierungssignale wurden in pKSCC1005 auf einem ca. 1400 bp-Fragment und einem sehr großen Fragment von mind. 14 kb detektiert.



**Abbildung 4.2:** *Eco*RI-*Hin*dIII-Restriktionsmuster von Cosmiden mit Insert-DNA aus der SpB-Insertion. Die Bahnen mit analysierten Cosmiden sind mit einem X gekennzeichnet. Größenangaben an der Seite bezeichnen die nach dem Verdau auftretenden Vektor-Banden. Spur 1 markiert pKSCC1013, Spur 2 pKSCC1005 und Spur 3 pKSCC1036. Die bei den Hybridisierungen detektierten Fragmente sind hervorgehoben (A: Sonde 1013-T7, B: 1005-EH3, C: SpV-E29).

Beide Fragmente konnten also mit den letzten beiden Fragmenten aus pKSCC1013 überlappen, was auf ca. 9 kb gleiche Sequenz in den Inserts hindeutete (siehe Tabelle 4.1). Die nächste Hybridisierung wurde mit einem der nicht detektierten Restriktionsfragmente aus dem Cosmid pKSCC1005 durchgeführt, um den Contig weiter fortzusetzen. Ausgewählt wurde ein Fragment von ca. 3 kb, das eindeutig von allen anderen Banden separiert im Gel positioniert war. Diese Sonde 1005-EH3 hybridisierte außer auf pKSCC1005 auf 20 weiteren Cosmiden.

Zur weiteren Analyse erfolgte dann eine dritte Hybridisierung. Die verwendete Sonden-DNA repräsentierte einen der Bereiche am Ende der PAGI-2(C)-Geninsel, in der SpB-Insertion konserviert sein sollte. Diese Sonde SpV-E29 (hergestellt von K. D. Larbig, siehe Dissertation 2001) entsprach einem 5,9 kb *Eco*RI-Subfragment des Restriktionsfragmentes SpV und

umfasste den Bereich der ORFs C97 – C102 aus PAGI-2(C), wobei Homologe zu C101 und C102 auch in der SpB-Insertion vermutet wurden und mit der Sonde detektiert werden sollten. Diese Sonde hybridisierte auf 15 Cosmiden. Die Restriktionsmuster wurden daraufhin für die Cosmide verglichen, auf denen beide Sonden, 1005-EH3 und SpV-E29, hybridisiert hatten. Aus diesen Kandidaten wurde das pKSCC1036 ausgewählt. Bei diesem Cosmid wurde dasselbe 3 kb Fragment identifiziert, das aus pKSCC1005 als Sonde isoliert worden war. Die Sonde SpV-E29 hatte auf einem ca. 12 kb großen Fragment von pKSCC1036 hybridisiert (siehe Tabelle 4.1). Anhand des Restriktionsvergleichs mit pKSCC1005 war nicht auszuschließen, dass neben der 3 kb Bande auch noch eine große Bande (10 - 12 kb) in beiden Cosmiden identisch war. Trotzdem ergab die Abschätzung, dass durch die Kombination der Inserts aus pKSCC1005 und 1036 die bestehende pKSCC1013-Sequenz um bis zu 50 kb verlängert würde.

In PAGI-2(C) beträgt der Abstand vom ORF C47, dessen Homologes am T7-Ende von pKSCC1013 beginnt (s. o.) bis zum Ende der Geninsel ca. 57 kb. Ähnliche Strukturen beider Geninseln vorausgesetzt, könnte demnach ein Contig pKSCC1013-1005-1036 den vermuteten PAGI-2(C)-homologen Bereich in der SpB größtenteils oder eventuell sogar vollständig abdecken.

Restriktionsfragmente	Restriktionsfragmente	Restriktionsfragmente
pKSCC1013 [bp]	pKSCC1005 [bp*]	pKSCC1036 [bp*]
383	1300	1300
4861	<b>1400</b> (1013-T7)	2900
1106	<b>3000</b> (1005-EH3) ———	<b>——— 3000</b> (1005-EH3)
2810	4500	5800
4596	10000	10000
6078	<b>15000</b> (1013-T7)	14000 (SpV-E29)
671	4582 (Vektor)	4582 (Vektor)
2495	2275 (Vektor)	2275 (Vektor)
171		
<b>4821</b> (1013-T7??)		
<b>7715</b> (1013-T7)		
4582 (Vektor)		
2275 (Vektor)		

**Tabelle 4.1:** Vergleich der pKSCC-Cosmide 1013, 1005 und 1036 nach Restriktionsverdau und Hybridisierungen. Angegeben sind die Größen der *Eco*RI-*Hin*dIII-Restriktionsfragmente (\* = Größe im Agarosegel abgeschätzt). Durch Hybridisierungen detektierte Fragmente sind fett geschrieben, die jeweilige Sonde dahinter in Klammern angegeben. Überlappende bzw. übereinstimmende Fragmente in den Cosmid-Inserts sind grau unterlegt und durch die Linien mit dem jeweiligen Gegenstück verbunden.

Von pKSCC1005 und 1036 wurden als nächstes die T3- und die T7-Enden der Insertsequenzen bestimmt. Durch Identität der 1005-T3-Endsequenz mit der pKSCC1013-Sequenz wurde eine 9,1 kb Überlappung dieser beiden Cosmid-Inserts bestätigt. Die T7-Endsequenz von pKSCC1036 wies Identität zu PAO1-DNA auf, die übereinstimmende Sequenz lag im ORF PA0732. Damit schien ein Contig pKSCC1013-1005-1036 tatsächlich bis zum Ende der SpB-Insertion zu reichen und den Übergang zu PAO1-konservierter DNA zu beinhalten. Die Cosmide pKSCC1005 und 1036 wurden daraufhin vollständig sequenziert. Bei der Betrachtung von der Umgebung von ORF PA0732 in der PAO1-Genomsequenz fiel ein tRNA<sup>Gly</sup>-Gen zwischen den ORFs PA0729 und PA0730 auf. In Analogie zu PAGI-2(C) wurde für die SpB-Insertion daher dieses tRNA-Gen als ehemaliger Insertionspunkt vorhergesagt, an dem in Stamm C der Übergang zwischen Insertion und PAO1-konservierter DNA zu finden sein sollte.

Dies wurde durch die Sequenzierungsergebnisse bestätigt. Die Inserts von pKSCC1013, 1005 und 1036 ergaben zusammen einen Contig von 80826 bp. In diesem Contig wurden die Basen 77701 – 77774 als tRNA<sup>Gly</sup>-Gen identifiziert, gefolgt von 3,1 kb DNA mit 99,3 % Identität zur PAO1-Genomsequenz. In diesen 3,1 kb wurden Homologe zu den ORFs PA0730 – PA0732 identifiziert. Die SpB-Insertion schien also tatsächlich am tRNA<sup>Gly</sup>-Gen zwischen PA0729 und PA0730 ins Genom integriert zu sein, dessen 3'-Ende - ein ähnlicher Integrationsmechanismus wie für PAGI-2(C) oder pKLC102 vorausgesetzt - eine ehemalige *attB*-Sequenz darstellen könnte (vgl. Kapitel 3.2).

Im Contig wurden insgesamt 49 ORFs identifiziert, die homolog zu ORFs aus PAGI-2(C) waren, darunter auch nahezu alle ORFs, die zwischen PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) konserviert sind (siehe Tabelle 4.2). Die SpB-Insertion stellte also eine vergleichbare Geninsel mit semikonservierter Struktur und gleichem tRNA-Gen als Integrationssequenz dar (Die detaillierte Übersicht über die Sequenzanalyse, die annotierten ORFs und ihre Homologen ist im Kapitel 4.2.5 aufgeführt.).

Α	В	Α	В	A	В
BR76	C1	BR39	C54	BR60	C89
BR21	C36	BR40	C55	BR61	C90
BR24	C39	BR46	C64	BR62	C91
BR25	C40	BR47	C65	BR63	C93
BR26	C41	BR48	C66	BR64	C94
BR27	C42	BR49	C67	BR65	C95
BR28	C43	BR50	C68	BR66	C101
BR29	C44	BR51	C69	BR67	C102
BR30	C45	BR52	C70	BR68	C103
BR31	C46	BR53	C71	BR69	C104
BR32	C47	BR54	C72	BR70	C105
BR33	C48	BR55	C74	BR71	C106
BR34	C49	BR56	C75	BR72	C107
BR35	C50	BR57	C77	BR73	C108
BR36	C51	BR58	C79	BR74	C109
BR37	C52	BR59	C81	BR75	C110
BR38	C53				

**Tabelle 4.2:** Homologe ORFs im SpB-Contig 1 (jeweils Spalten A) und PAGI-2(C) (jeweils Spalten B). Die ORFs aus dem Contig 1 sind entsprechend der Annotationstabelle in Kapitel 4.2.5 bezeichnet. Grau unterlegte ORFs sind nicht in PAGI-3(SG) konserviert. Dagegen gibt es Homologe zu C4, C80 und C83 in PAGI-3(SG), aber nicht im SpB-Contig 1.

Am anderen Ende der pKSCC1013-Sequenz (T3-Ende) sollte sich die SpB-Insertion fortsetzen, bei Analogie zu PAGI-2(C) sollte hier SpB-spezifische DNA folgen und die Insertion irgendwann mit einer Kopie des 3'-Endes des tRNA<sup>Gly</sup>-Gens (*attR*) enden. Wenn die Größe mit der der anderen Insertionen vergleichbar wäre (ca. 105 kb), wären noch ca. 28 kb DNA zwischen dem pKSCC1013-T7-Ende und der vermuteten *attR*-Sequenz zu erwarten.

Um den Contig in diese Richtung fortzusetzen, wurde die Genombibliothek mit einer Sonde durchsucht, die das entsprechende pKSCC1013-Ende repräsentierte. Die Sonde 1013end bestand aus einem 467 bp PCR-Produkt, dass auf dem Cosmid-Insert mit den *Primern* 1013endf und 1013endr generiert wurde (Basen 129 – 595 im pKSCC1013-Insert). Bei der Hybridisierung wurden damit lediglich drei Cosmide detektiert. Die *Eco*RI-*Hind*III-Restriktionsmuster zweier dieser Cosmide (pKSCC236 und 316) stimmten nahezu völlig mit dem von pKSCC1013 überein, das des dritten Cosmides pKSCC186 zeigte auch mehrere übereinstimmende Banden, so dass alle drei Cosmide gleiche oder ähnliche Inserts wie pKSCC1013 zu haben schienen (siehe Tabelle 4.3). Eine Hybridisierung der *Eco*RI-*Hind*III-Verdaue mit der Sonde 1013end bestätigte dies. Von pKSCC236 und 316 wurden die gleichen Fragmente wie in pKSC1013 detektiert (siehe Tabelle 4.2.). Bei pKSCC186 unterschied sich das Hybridisierungsmuster etwas. Dessen Auswertung und der Vergleich der

Restriktionsmuster ergab, dass nur 5,4 - 6,8 kb DNA des Inserts von pKSCC186 nicht in pKSCC1013 vorkommen konnten.

Restriktionsfragmente pKSCC1013 [bp]	Restriktionsfragmente pKSCC186 [bp*]
383	650
4861	700
1106	1100
2810	2000
4596	2500
6078	2900
671	3100
2495	3400
171	4600
4821	4800
7715	4800
4582 (Vektor)	6200
2275 (Vektor)	4582 (Vektor)
	2275 bp (Vektor)

**Tabelle 4.3:** Vergleich der pKSCC-Cosmide 1013 und 186 nach Restriktionsverdau und Hybridisierungen. Angegeben sind die Größen der *Eco*RI-*Hin*dIII-Restriktionsfragmente (\* = Größe im Agarosegel abgeschätzt). Mit der Sonde 1013end detektierte Fragmente sind fett geschrieben. Überlappende bzw. übereinstimmende Fragmente in den Cosmid-Inserts sind grau unterlegt und durch die Linien mit dem jeweiligen Gegenstück verbunden. Das 171 bp Fragment war im Gel nicht zu identifizieren, sollte aber auch in pKSCC186 vorkommen. Eines der nicht markierten Fragmente in pKSCC186 musste einem Teil des 7715 bp Fragments aus pKSCC1013 entsprechen.

Die nachfolgende Ansequenzierung ergab, dass das T3-Ende des Inserts von pKSCC186 dem Sequenzbereich 30300 – 31060 von pKSCC1013 entsprach und somit beide Cosmide um fast 31,1 kb überlappten. Der von pKSCC186 abgedeckte Abschnitt reichte damit sogar bis in den von pKSCC1005 gebildeten Teil des Contigs. Der spezifische Anteil in pKSCC186 wurde daraufhin auf 5,7 kb abgeschätzt und vollständig sequenziert. Als tatsächliche Größe ergaben sich 5475 bp, die zu dem bestehenden Contig hinzugefügt wurden. Somit bestand ein SpB-Contig 1, der 83175 bp der SpB-Insertion abdeckte.

Auf pKSCC186 folgende Cosmide konnten in der Genombibliothek nicht identifiziert werden. Mit den *Primern* 186endf und 186endr wurde ein PCR-Produkt (Basen 193 – 689 in der pKSCC186-Sequenz) als Sonde generiert. Mit dieser Sonde wurde aber außer pKSCC186 selbst kein Cosmid aus der Bibliothek detektiert. Anscheinend ist der gesuchte Bereich in der Genombibliothek unterrepräsentiert, so dass der SpB-Contig 1 auf diese Weise nicht fortgeführt werden konnte. Spezifische Teile der SpB-Insertion und der zweite Übergang zur PAO1-konservierten DNA fehlten.

#### 4.2.2 Beginn des SpB-Contigs 2

Der SpB-Contig 2 wurde erstellt, um den noch fehlenden zweiten Übergang zwischen SpB-Insertion und konservierter chromosomale DNA zu analysieren. Außerdem sollte er dem im vorigen Kapitel beschriebenen SpB-Contig 1, für den keine weiterführenden Cosmide identifiziert werden konnten, entgegenlaufen und den fehlenden Bereich der Insertion soweit wie möglich abdecken.

Ansatzpunkt für diese Analysen war die Identifizierung des tRNA<sup>Gly</sup>-Gen als Übergang zwischen inserierter und chromosomaler DNA im Contig 1 (siehe Kapitel 4.2.1). In Analogie zu den Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) wurde am anderen Übergang eine Duplikation einer unbekannten Anzahl Basen des tRNA<sup>Gly</sup>-3<sup>c</sup>-Endes vermutet, die die ehemalige *attP*-Sequenz des inserierten DNA-Blocks darstellen sollten. Neben dieser *attP*-Sequenz sollte PAO1-konservierte DNA wie im sequenzierten Genom lokalisiert sein.

Das tRNA<sup>Gly</sup>-Gen liegt im PAO1-Genom zwischen den ORFs PA0729 und PA0730. Ein PA0730-homologer ORF wurde am Übergang zwischen SpB-Insertion und PAO1konservierter DNA in Contig 1 identifiziert (siehe Kapitel 4.2.1). Daher sollte nun zum Auffinden von Cosmiden mit dem zweiten Übergang eine Sonde verwendet werden, die den Bereich des ORFs PA0729 repräsentierte. Dafür wurden die *Primer* PA729f und PA729r generiert, mit denen ein PA0729-überspannendes PCR-Produkt (PAO1-Sequenz 797098 – 797635) amplifiziert werden sollte. Die Amplifikation gelang aber nur mit PAO1-DNA als Matrize, nicht mit genomischer DNA von *P. aeruginosa* C. Dies deutete daraufhin, dass in Stamm C der ORF PA0729 nicht konserviert ist und neben der SpB-Insertion nicht dieselbe DNA zu erwarten war wie in PAO1 neben dem tRNA<sup>Gly</sup>-Gen.

Eine genauere Betrachtung der PAO1-Sequenz in dieser Region (siehe Abbildung 4.3) lieferte weitere Hinweise. Vor dem tRNA<sup>Gly</sup>-Gen wurden hier mehrere hypothetische ORFs und vor allem diverse Gene für putative Phagen-Proteine annotiert (PA0715, PA0717 – PA0728) (Stover et al., 2000; siehe auch PAO1-Genomprojekt, http://www.pseuomonas.com).



**Abbildung 4.3:** Übersicht des Sequenzabschnittes 782000 – 822000 aus dem PAO1-Genom (aus Genomkarte unter *www.pseudomonas.com*). Gezeigt sind die annotierten ORFs von PA0701 bis PA0753. Der Bereich der vermeintlichen integrierten Phagen-DNA (ORFs PA0715 – PA0729) ist von einem kompletten tRNA<sup>Gly</sup>-Gen und einer Kopie von dessen 3<sup>c</sup>-Ende umgeben.

Zwischen den ORFs PA0714 und PA0715 wurden außerdem 27 bp identifiziert, die identisch zum 3'-Ende des tRNA<sup>Gly</sup>-Gens waren (Basen 785311 – 785337 in der PAO1-Sequenz). Somit schien im Stamm PAO1 in dieser Region ein Phage in die chromosomale DNA integriert zu sein, der die ORFs PA0715 – PA0729 umfasst und in die *attB*-site im tRNA<sup>Gly</sup>-Gen inseriert ist. Die 27 bp vom tRNA<sup>Gly</sup>-3'Ende stellen dessen ehemalige *attP*-Sequenz dar.

Da in Stamm C der ORF PA0729 nicht konserviert zu sein schien, wurde die Hypothese aufgestellt, dass die gesamte putative Phagen-DNA eine PAO1-spezifische Insertion (später bestätigt (Wolfgang et al., 2003)) darstellt und in Stamm C fehlt, die davor in PAO1 auftretende DNA bis einschließlich ORF PA0714 hingegen konserviert ist.

Um die Genomarchitektur von C in dieser Region zu überprüfen, wurden PCR-Experimente durchgeführt, um nachzuweisen, welche entsprechende DNA aus PAO1 in C tatsächlich konserviert ist und welche nicht.

Dazu wurden diverse *Primer* generiert, mit denen ausgewählte Abschnitte zwischen PA0710 und PA0729 auf dem PAO1-Genom amplifiziert werden konnten. Parallel wurden die gleichen PCRs mit genomischer DNA von Stamm C als Matrize durchgeführt, um Hinweise zu erhalten, welche Abschnitte in Stamm C konserviert sind oder in dieser Region gegenüber PAO1 fehlen. Eine Zusammenfassung dieser PCR-Ergebnisse ist in der folgenden Übersicht gegeben:

Primer-Kombination	in PAO1 amplifizierter	Größe des PCR-	PCR-Produkt
	Sequenzabschnitt	Produkts [bp]	auf Stamm C
P710f / P710r	782555 – 782928	664	ja
P711f/P712r	783338 - 783816	479	ja
P714f / P714r	784772 - 785240	469	ja
P716f / P716r	787997 – 788511	515	nein
P723f / P724r	791119 – 791630	512	ja
P727f / P727r	794919 – 795397	479	ja
P729f / P729r	797098 - 797635	538	nein
P711f/P714r	783338 - 785240	1903	ja
P714f / P716r	784772 - 788511	3740	nein
P723f/P727r	791119 – 795397	4279	nein
P727f/P729r	794919 – 797635	2717	nein

Vor allem die Ergebnisse mit den unteren vier *Primer*-Kombinationen ließen darauf schließen, dass tatsächlich die PAO1-DNA bis hin zu ORF PA0714 in Stamm C konserviert war, der Phagen-ähnliche Bereich PA0715 – PA0729 hingegen nicht. Allerdings scheinen Homologe zu einzelnen ORFs in C vorzukommen, was die PCR-Produkte P723f / P723r und P727f / P727, die auch in C amplifiziert werden, belegen. Diese Homologen könnten aber auch in anderen Regionen des Genoms liegen, eventuell auch in anderer ehemaliger Phagen-DNA. Die kurzen PCR-Produkte liefern keinen Hinweis auf eine Lokalisation in der SpB-Insertion bzw. in dessen direkter Umgebung.

Da PA0714 der letzte konservierte ORF vor der SpB-Insertion zu sein schien, wurde das PCR-Produkt P714f / P714r (generiert auf Stamm C) als Sonde verwendet, um die Genombibliothek zu durchsuchen. Dabei sollten Cosmide identifiziert werden, die außer dem Übergang von chromosomaler zu inserierter DNA auch einen möglichst großen Teil der SpB-Insertion abdecken.

Zunächst konnten mit dieser Sonde fünf Cosmide detektiert werden, von denen sich aber drei bei Kontrollexperimenten als falsch positiv erwiesen. Übrig blieben die Cosmide pKSCC610 und pKSCC613.

Diese beiden Cosmide wurden *Eco*RI-*Hin*dIII-doppelverdaut und die Fragmente dann erneut mit der Sonde P714f / P714r hybridisiert. Die Sonde band bei beiden Cosmiden auf demselben Fragment (ca. 2,3 kb, überlagert von einer Vektorbande, siehe Abbildung 4.4).


Außer diesem Restriktionsfragment waren noch weitere für beide Cosmide identisch, vor allem die jeweils größten Fragmente (> 8 kb) aber schienen sich zu unterscheiden. Daher wurde angenommen, dass die von den beiden Inserts abgedeckten Bereiche um vermutlich mehr als 12 kb gegeneinander verschoben waren. Die genaue Positionierung wurde wieder anhand der T3- und T7-Endsequenzen der Inserts überprüft.

Dabei war die T3-Endsequenz von pKSCC613 identisch zur PAO1-Sequenz von Position 764652 – 765398 (Bereich von ORF PA0692). Das Insert würde demnach, bei PAO1-Konservierung bis ORF PA0714, ca. 20,7 kb PAO1-konservierte DNA enthalten, die restlichen 10 - 15 kb des Inserts entfielen auf die SpB-Insertion.

Bei pKSCC610 lag die T7-Endsequenz weiter in Richtung des vermuteten Übergangs zur SpB-Insertion. Die Endsequenz war identisch zum PAO1-Sequenzabschnitt von 779911 – 780660 (Bereich von ORFs PA0706 / PA0707) und lag damit nur 5,4 kb vom 3'-Ende des tRNA<sup>Gly</sup>-Gens entfernt. Das pKSCC610-Insert enthielt somit nach dem vermuteten Übergang ca. 25 - 30 kb DNA aus der SpB-Insertion. Das Insert von pKSCC610 wurde daraufhin vollständig sequenziert.

Das Insert von pKSCC610 war insgesamt 36520 bp groß. Die ersten 5404 bp waren zu 98,8 % mit der PAO1-Sequenz bis hin zu 3'-Ende der tRNA zwischen den ORFs PA0714 und

PA0715 identisch. Danach wurden wieder 27 bp, die identisch zum 3'-Ende des tRNA<sup>Gly</sup>-Gens sind, identifiziert, gefolgt von 31,1 kb DNA aus der SpB-Insertion, nicht aber PA0715. Damit hatte sich die Hypothese bestätigt, dass das tRNA<sup>Gly</sup>-Gen vor dem ORF PA0730 sowohl in PAO1 als auch in Stamm C als Integrationssequenz für spezifische DNA-Blöcke verwendet worden war. In beiden Fällen scheint der zusätzliche DNA-Block nach einem Phagen-ähnlichen Mechanismus in das Chromosom integriert worden zu. Der jeweils andere Übergang von Insertion zur chromosomalen DNA (die ehemalige *attP*-Sequenz) besteht jeweils aus einer Kopie der letzten 27 bp des tRNA<sup>Gly</sup>-Gens, nach der wieder chromosomale DNA (beginnend mit ORF PA0714) konserviert ist. Die Phagen-DNA (PA0715 – PA0729) aus PAO1 ist wie vermutet in Stamm C an der entsprechenden Position nicht konserviert.

Mit den 31,1 kb aus dem Insert von pKSCC610 und den 83,2 kb aus dem SpB-Contig 1 (siehe Kapitel 4.2.1) waren nun 114,3 kb der SpB-Insertion bekannt. Ein geschlossener, die Insertion abdeckender Contig, bestand aber noch nicht, da die Inserts von pKSCC610 und pKSCC186 nicht überlappten. Per PCR konnte die verbleibende Lücke nicht geschlossen werden (Versuche mit *Primern* 186T7end und 610T3end), die demnach nicht nur wenige kb umfassen konnte.

Die Größe der SpB-Insertion (mit vermutlich mehr als 120 kb) war nicht mit den Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) oder dem Plasmid pKLC102 (103 – 105 kb) zu vergleichen. Die Sequenzanalyse des pKSCC610-Inserts lieferte Hinweise auf einen anderen strukturellen Aufbau dieser Geninsel, aus dem der Größenunterschied resultieren könnte:

Die 31,1 kb der Insertion aus dem pKSCC610-Inserts ließen sich in drei Bereiche einteilen (siehe Abbildung 4.5). Von den 33 annotierten ORFs (Sequenzanalyse und annotierte ORFs sind im Kapitel 4.2.5 genauer beschrieben) scheinen die ersten acht, die nach der ehemaligen *attP*-Sequenz folgen, zu einem integrierten Phagen zu gehören. In diesem Bereich wurden Ähnlichkeiten zu ORFs aus dem *P. aeruginosa* Phagen Pf1, darunter zum putativen Phagen-Integrase-Gen, und zum im PAO1-Genom als Phagen-ähnlich beschriebenen Bereich der ORFs PA0716 und PA0717 beschrieben (Stover et al., 2000; s. o.). Nach diesem ORF wurde zudem ein weiteres 3'-Ende des tRNA<sup>Gly</sup>-Gens detektiert, in diesem Fall 18 bp groß. Die DNA zwischen diesen beiden vermeintlichen *att*-Sequenzen wurde deshalb als separat integrierte Phagen-DNA angesehen. Nach dem zweiten tRNA-3'-Ende folgte zunächst ein putatives Transkriptionsregulator-Gen mit Homologie zum PAGI-2(C)-ORF C4, das im Contig 1 nicht vorkam (siehe Kapitel 4.2.1), und dann 18 spezifische ORFs. Von den letzten sechs ORFs wiesen fünf interessanterweise wieder Homologien zu PAGI-2(C)-ORFs auf, erneut zum ORF C4 sowie zu den ORFs C110 – C107.



**Abbildung 4.5:** Schematische Darstellung der konservierten Bereiche im Insert von pKSCC610. Gezeigt sind die verschiedenen Abschnitte innerhalb des Inserts. Die Größe und Position der einzelnen Blöcke ist nicht maßstabsgerecht dargestellt. Konservierte PAO1-ORFs sind durch Pfeile angedeutet, die neben dem Insert vermuteten weiteren PAGI-2(C)-homologen ORFs durch die schraffierte Fläche. Die zwischen den C4-Homologen liegenden SpB-spezifischen ORFs sind nicht gezeigtt.

Das Auftreten von zwei C4-Homologen und von erneuten C110- bis C-107-Homologen führte zur Vermutung, dass innerhalb der SpB-Insertion noch ein zweites Block von eventuell über PAGI-2(C)-homologen ORFs konserviert sein könnte. Wäre die SpB-Insertion demnach eine Kombination aus zwei PAGI-2(C)-artigen Geninseln (und dem beschriebenen Phagenähnlichen Abschnitt), würden für einen abdeckenden Contig noch große DNA-Bereiche zwischen den Inserts von pKSCC186 und 610 fehlen. Ca. 40 PAGI-2(C)-homologe ORFs, ein Integrase-Gen und eine unbekannte Anzahl spezifischer ORFs müssten noch in der Lücke verborgen sein.

Vor der weiteren Suche nach Cosmiden, die den Contig fortsetzen, sollte daher zunächst die bestehende physikalische Lücke genauer analysiert werden.

### 4.2.3 Kartierung der physikalischen Lücke

Um die Contig-Lücke zwischen den Inserts von pKSCC610 und pKSCC186 genauer zu analysieren und vor allem ihre Größe abschätzen zu können, sollte die entsprechende Region des SpB-Restriktionsfragmentes nach dem von Smith und Birnstiel beschriebenen Verfahren feinkartiert werden (Smith u. Birnstiel, 1976). Ausgenutzt wurde, dass die das Fragment begrenzende *Spe*I-Schnittstelle fast genau mit dem Beginn der Insertion im Insert von pKSCC610 zusammenfiel (*Spe*I-Schnittstelle in den Basen 200 - 205 der inserierten Sequenz;

die ersten 199 bp der SpB-Insertion liegen damit eigentlich im benachbarten Restriktionsfragment SpY). Das mit den *Primern* 610mpf und 610mpr generierte PCR-Produkt von 822 bp (Basen 519 – 1340 der SpB-Insertion) wurde als Sonde "610mp" für die Kartierung eingesetzt.

Zunächst war eine Kartierung mit den Restriktionsenzymen *Eco*RI, *Dra*I, *Pml*I und *Not*I geplant. Die *Spe*I-totalverdaute genomische DNA von *P. aeruginosa* C wurde mit diesen Enzymen partialverdaut, per WFGE aufgetrennt, auf einer Membran fixiert und mit der Sonde 610mp hybridisiert. Für die vier Partialverdau-Enzyme konnten die Restriktionsmuster in den die Lücke umgebenden bekannten Abschnitten errechnet werden (Insert pKSCC610, SpB-Contig 1). Diese sollten sich in der Größe der detektierten Partialverdau-Banden widerspiegeln. Das in der Hybridisierung detektierte Partialverdaumuster sollte demnach zwei bekannte Abschnitte mit den errechneten Bandenabständen enthalten, die ein durch die Lückensequenz entstehendes Muster umgeben. Nach Identifizierung der erwarteten Musterabschnitte hätte dann der zur Lücke zugehörige Bereich und über den Abstand zur SpB-Schnittstelle im pKSCC610-Insert auch dessen Größe bestimmt werden können.

Diese Strategie schlug fehl. Die Abschnitte, in denen die errechneten Partialverdau-Muster zu erwarteten gewesen wären, lagen in unterschiedlichen Größenbereichen, die im Wechselfeldgel nicht gleich gut aufgetrennt werden konnten. Dadurch waren Muster, bei denen die Größe der Partialverdau-Banden sich nur um wenige kb unterschied, nicht zu erkennen.

Der Ansatz wurde daraufhin folgendermaßen geändert:

- Partialverdaue wurden nur noch mit *Eco*RI, *Not*I und jetzt zusätzlich mit dem seltener schneidenden Enzym *Xba*I durchgeführt
- Mit aufgetrennt wurde genomische DNA von C, die außer mit *Spe*I noch mit *Xba*I, *Sna*BI oder *Hpa*I totalverdaut wurde
- Die transferierte DNA wurde in einem zweiten Experiment mit der Sonde "186mp" (siehe Abbildung 4.6) hybridisiert, die auf der anderen Seite der Lücke im SpB-Contig 1 liegt (*Primer* 186mpf u. 186mpr, 683 bp PCR-Produkt, Position 2933 3615 im SpB-Contig 1)



Abbildung 4.6: Schema zum Kartierung der physikalische Lücke in der SpB-Insertion.

Würden in den Totalverdauen von beiden Sonden die gleichen Fragmente detektiert, wären diese Lücken-überspannend, so dass aus deren Größe die Größe der Lücke errechnet werden könnte. Bei den Partialverdauen sollten beide Sonden das gleiche Muster ab einem Größenbereich detektieren, in dem Lücken-überspannende Fragmente vorliegen, was ebenfalls eine Abschätzung der Größe der physikalischen Lücke ermöglichen würde. Eine Feinkartierung war allerdings nur noch bedingt möglich.

In der folgenden Tabelle 4.4 sind die Positionen der Schnittstellen für die verwendeten Enzyme in den bekannten Abschnitten angegeben:

Fnzum	Position der Schnittstelle im 610-	Position der Schnittstelle im SpB-		
Enzym	Insert* [bp]	Contig 1 [bp]		
SpeI	5604	-		
SnaBI	keine	48016; 75156; 75180		
HpaI	keine	48457; 68140		
XbaI	6254 (in Sonde 610mp)	23615		
		1933; 5206; 5853; 10724; 11830;		
<i>Eco</i> RI	8447; 8777; 19325; 24940	19326; 28480; 33472; 50625;		
		61845; 64653		
NotI	(2815; 3961;) 18755; 27871; 32400	6662; 65713; 82247;		

**Tabelle 4.4:** Verteilung der Schnittstellen der in der Kartierung verwendeten Enzyme im pKSCC610-Insert und im SpB-Contig 1. \*: Zählung auf das gesamte Insert bezogen. Insertion ab Position 5405, Bereich der 610mp-Sonde 5923 - 6744. Bereich der 186mp-Sonde im SpB-Contig 1 2933 – 3615

In der WFGE wurden außerdem noch Totalverdaue der genomischen DNAs von PAO1 und Stamm C mit aufgetrennt. Diese wurden zum einen separat mit genomischer DNA von Stamm C hybridisiert, wodurch die Signale der Fragmente als Größenstandard verwendet werden konnten (siehe Material und Methoden, Kapitel 2.5.4). Zum anderen diente diese DNA zur Kontrolle der verwendeten Sonden 186mp und 610mp, die keine PAO-DNA und von Stamm C nur das Restriktionsfragment SpB detektieren sollten. Durch die Hybridisierungen wurden folgende Ergebnisse erzielt (Abbildung 4.7):

Die Kontrollen der Sonden verliefen wie erwartet (jeweils Bahnen P und C in den Hybridisierungen mit den Kartierungssonden), nur das SpB-Fragment wurde detektiert. Bei den *Eco*RI- und *Not*I-Partialverdauen ergaben sich im Bereich kleinerer Fragmente verschiedene Hybridisierungsmuster mit den beiden Sonden. Ab einem Größenbereich von ca. 100 kb aber waren beide Muster identisch, so dass ab dieser Größe Fragmente existierten, die beide Sondenbereiche überspannen (markierte Flächen 1 in Abbildung 4.7). Für die *Xba*I-Partialverdaue unterschieden sich die Signalmuster aber auch noch bis in den Bereich von ca. 230 kb. In den *Xba*I-Totalverdauen detektierten die Sonden verschiedene Fragmente, die Sonde 610mp ein ca. 65 kb Fragment, Sonde 186mp ein ca. 140 kb Fragment (markierte Flächen 2 in Abbildung 4.7). Auch im *Sna*BI-Totalverdau wurden verschiedene Signale detektiert (markierte Flächen 3 in Abbildung 4.7; ca. 35 kb Signal für 610mp, ca. 55 kb Signal für 186mp). Im *Hpa*I-Totalverdau hybridisierten beide Sonden aber auf dem gleichen Fragment von ca. 140 – 145 kb Größe (markierte Flächen 4 in Abbildung 4.7).



**Abbildung 4.7:** Hybridisierungsergebnisse der WFGE-Membran Teil A: *Spel*-Verdaue (P = PAO1, C = Stamm C), hybridisiert mit genomischer DNA von Stamm C (für Größenstandard). Für PAO1 sind Fragmentgrößen angegeben, die anhand der Genomsequenz ermittelt wurden (siehe Kapitel X.X).

Teil B: Spel-Verdaue von C, weiter total- oder partialverdaut, hybridisiert mit Sonde 610mp

- Teil C: Spel-Verdaue von C, weiter total- oder partialverdaut, hybridisiert mit Sonde 186mp
- 1: Gleiches Hybridisierungsmuster bei EcoRI- und Notl-Partialverdauen im Bereich über 100 kb
- 2: Unterschiedliches Hybridisierungssignal bei Xbal-Totalverdauen

3: Unterschiedliches Hybridisierungssignal bei SnaBI-Totalverdau

4: Gleiches Hybridisierungssignal (ca. 140 - 145 kb) bei *Hpa*l-Totalverdau, diagnostisch für die physikalische Lücke

Nach den Totalverdauen mit *Sna*BI und *Xba*I lag demnach kein die Lücke überspannendes SpB-Subfragment vor, woraus geschlossen werden konnte, dass jeweils eine oder mehr Schnittstellen für diese Enzyme in der Lückensequenz lagen. Das von beiden Sonden detektierte *Hpa*I-Subfragment schien hingegen die Lücke und beide Sonden-Bereiche zu überspannen. Die Größe des Fragments war auf der Membran mit 140 – 145 kb bestimmt worden. Da im pKSCC610-Insert keine *Hpa*I-Schnittstelle vorkommt, wird ein Teil dieses Fragments von den bekannten 30,9 kb zwischen der *Spe*I-Schnittstelle in dem Ende des

Inserts gebildet. Im SpB-Contig 1 folgt die erste *Hpa*I-Schnittstelle nach 48,5 kb, so dass ein weiterer großer Teil des die Lücke überspannenden Fragments aus bekannter Sequenz besteht. Nach Abzug dieser zusammen 79,4 kb bekannter Sequenz blieb für die physikalische Lücke eine Größe von ca. 60 - 65 kb.

Dieses Ergebnis wurde durch die Betrachtung der *Eco*RI- und *Not*I-Partialverdaue bestätigt. Die kleinstmöglichen Partialverdau-Fragmente, die beide Sondenbereiche umfassen, mussten von der *Spe*I-Schnittstelle über die Lücke bis zur ersten *Not*I- bzw. zur zweiten *Eco*RI-Schnittstelle im SpB-Contig 1 reichen. Dadurch waren 37,6 kb bzw. 35,4 kb dieser Fragmente bekannt, wodurch bei Fragmentgrößen ab 100 kb für die Lücke wiederum eine Größe von ca. 60 - 65 kb verblieb.

Die Signale in den *Xba*I-Partialverdauen ließen sich hiermit zunächst nicht in Einklang bringen. Das kleinste von beiden Sonden detektierte Fragment wies eine Größe von ca. 230 kb auf, was nach Abzug der bekannten Randsequenzen eine Lücke mit einer Größe von ca. 175 kb bedeuten würde. Zusammen mit den bekannten Sequenzabschnitten hätte dies für die SpB-Insertion eine Größe von ca. 290 kb ergeben. Dies erschien insofern unwahrscheinlich, als dass sich das gesamte Fragment SpB in seiner Größe gegenüber dem entsprechenden Fragment z. B. in Fragment SG17M (trägt die SpB-Insertion nicht) "nur" um 214 kb unterscheidet (Römling et al., 1997)).

Die unerwartete Größe des kleinsten beide Sonden überspannenden *Xba*I-Subfragments und auch des durch 186mp detektierten Fragments im *Xba*I-Totalverdau (ca. 140 kb) wurde darauf zurückgeführt, dass die an der Position 23615 identifizierte *Xba*I-Schnittstelle im SpB-Contig 1 für das Enzym gar nicht oder nur schlecht zugänglich sein könnte (z. B. wegen DNA-Sekundärstrukturen). Im Partialverdau würde an einer solchen Stelle die DNA kaum geschnitten, die entsprechenden Subfragmente würden so gut wie gar nicht gebildet werden. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde das Cosmid pKSCC186, das den fraglichen Bereich enthält mit, *Eco*RI und *Xba*I doppelverdaut. Bei vollständigem Verdau hätten Fragmente folgender Größen auftreten müssen:

7406 bp; 6857 bp (Vektor); 4992 bp; 4871 bp; 4865 bp; 4379 bp; 3273 bp; 3069 bp; 1942 bp; 1106 bp; 647 bp

Dabei entstehen das 4865 bp und das 4379 bp Fragment nur, wenn die DNA an der fraglichen Stelle von *Xba*I geschnitten wird.



Im Gel konnten nach dem Verdau alle diese Fragmente detektiert werden (siehe Abbildung 4.8). Ein mögliches 4865 bp Fragment wäre durch zwei weitere Fragmente ähnlicher Größe überlagert. Das 4379 bp Fragment war aber gegenüber allen anderen nur äußerst schwach zu erkennen, und bei ca. 9,2 kb trat eine zusätzliche intensive Bande auf, die einer Kombination der beiden um die *Xba*I-Schnittstelle gelegenen Fragmente entsprechen würde. In diesem Testverdau hatte also das Enzym *Xb*aI an der fraglichen Position die DNA kaum schneiden können. Bei ähnlicher Situation im Partialverdau vor der Kartierung wären somit die beide Sonden überspannenden Fragmente bis zur nächsten *Xba*I-Schnittstelle verlängert. Da im SpB-Contig 1 (und in den nach der Insertion folgenden 50 kb DNA aus PAO1) keine *Xba*I-Schnittstelle identifiziert werden konnte, wären diese Fragmente unverhältnismäßig groß.

Das Ergebnis der *Xba*I-Partialverdaue widersprach damit nicht mehr den Ergebnissen der übrigen Verdaue. Für die Größe der physikalischen Lücke im Contig der SpB-Insertion wurde daher ein Wert von 60 – 65 kb angenommen. Durch die unsichere Größenbestimmung der durch die WFGE aufgetrennten Fragmente war eine Abweichung zum tatsächlichen Wert aber nicht auszuschließen. Anhand der durch die Sonden 610mp und 186mp detektierten Banden konnte außerdem noch das Auftreten einiger Schnittstellen für die Enzyme *Not*I, *Sna*BI und *Xba*I innerhalb der Lücke nachgewiesen werden.

Die Signale im *Sna*BI-Totalverdau wiesen auf (mind.) zwei Schnittstellen für dieses Enzym innerhalb der Lücke hin, die 610mp-Signale in den *Not*I- und *Xba*I-Partialverdauen auf fünf *Not*I- und zwei *Xba*I-Schnittstellen. Aus den Positionen der dazugehörigen Signale auf der Membran wurden folgende Positionen dieser Schnittstellen innerhalb der Lückensequenz abgeleitet. Die Lückensequenz wurde dazu als 65 kb groß angesehen, die Zählung beginnt am Übergang zum pKSCC610-Insert:

Restriktionsenzym	Notl	Sna Bl	Xba l
Position der Schnittstellen in der physikalischen Lücke	10000	5000	35000
	32000	58000	50000
	40000		
	45000		
	50000		

**Tabelle 4.5:** Abgeleitete Positionen von *Not*l-, *Sna*BI- und *Xba*I-Schnittstellen in der physikalischen Lücke in der SpB-Insertion.

Mit diesen Informationen konnte folgende Karte der Lücke und der umliegenden bekannten Sequenzen erstellt werden:



(Legende siehe folgende Seite).

**zu Abbildung 4.9:** Abschnitte der SpB-Insertion mit ausgewählten Restriktionsschnittstellen. A: Contig 2. Die bekannte Sequenz betrug zu dem Zeitpunkt 36520 bp (Insert von pKSCC610). Dargestellt ist das gesamte Cosmid-Insert einschließlich der ersten 5,4 kb, die nicht zur SpB-Insel gehören. Die flankierende Sequenz auf der linken Seite entspricht der PAO1-Sequenz bis hin zum ORF PA0714.

B: Contig 1. Dargestellt ist der gesamte vorhandene Sequenzcontig von 86,3 kb. Die SpB-Insel endet nach 83,2 kb, gefolgt von einem tRNA<sup>Gly</sup>-Gen und PAO1-identischer Sequenz ab ORF PA0730.
C: Physikalische Lücke. Dargestellt ist die Lücke mit der Größe (ca. 65 kb) und den Positionen von Schnittstellen, wie sie aus dem Kartierungsexperiment abgeschätzt wurden.

Für die Größe der gesamten SpB-Insertion ergab sich mit einer Lücke von 60 – 65 kb und den vorhanden Contigs 1 und 2 (83,2 und 31,1 kb) ein Wert ca. 175 – 180 kb. Dabei entfielen ca. 7,3 kb auf die vermutliche Phagen-DNA (siehe Kapitel 4.2.2). Wenn der übrige Teil der SpB-Insertion tatsächlich aus einer Kombination zweier PAGI-2(C)-ähnlicher Geninseln bestünde, müsste zumindest einer dieser Bausteine deutlich kleiner sein als PAGI-2(C), PAGI-3(SG) oder das strukturell ähnliche Plasmid pKLC102, die alle eine Größe von 103 – 105 kb aufweisen.

### 4.2.4 Erweiterung des SpB-Contigs 2

Um den durch pKSCC610 begonnenen SpB-Contig 2 (siehe Kapitel 4.2.2) in die physikalische Lücke hinein zu erweitern, wurde per PCR eine neue Sonde generiert, mit der die Genombibliothek von *P. aeruginosa* C durchsucht werden sollte. Amplifiziert wurde ein am Ende des pKSCC610-Inserts gelegener Abschnitt von 663 bp (Insert-Position 35620 – 36282; *Primer* 610endf u. 610endr).

Diese Sonde 610end repräsentierte damit einen Abschnitt des zu C105 homologen ORFs am Ende des 610-Inserts, zu dem außer in PAGI-2(C) auch noch Homologe in pKLC102 und im SpB-Contig 1 der SpB-Insertion selbst bestehen. Bei der Hybridisierung bestand also die Gefahr, dass falsch positive Cosmide detektiert würden, deren Inserts nicht im SpB-Restriktionsfragment, sondern in anderen Regionen des Genoms liegen. Nach den ersten Hybridisierungen auf den *dot-blot*-Membranen der Genombibliothek konnten daher detektierte Cosmide wie pKSCC273 (PAGI-2(C)-Region (K. D. Larbig, Dissertation 2001)), pKSCC1036 (SpB-Contig 1, siehe Kapitel 4.2.1) oder pKSCC785 (pKLC102, siehe Kapitel 3.3) gleich wieder aussortiert werden.

Die übrigen positiv detektierten Cosmide wurden durch *Eco*RI-*Hin*dIII-Doppelverdau näher analysiert und die Restriktionsfragmente nach Transfer auf Nylonmembranen erneut mit der Sonde 610end hybridisiert. Nach dem Aussortieren weiterer falsch positiver blieben drei Cosmide übrig, pKSCC1078, pKSCC1084 und pKSCC1102, wobei die beiden letzteren ein identisches Restriktionsmuster aufwiesen (siehe Abbildung 4.10).



In den Restriktionsmustern stimmte (außer den Vektorbanden) kein Fragment aus pKSCC1084/1102 mit einem aus pKSCC1078 überein. Die Inserts dieser Cosmide schienen also entweder kaum zu überlappen, oder - was wahrscheinlicher war - eines der Inserts lag nicht in der SpB-Region. Für pKSCC1102/1084 konnten keine übereinstimmenden Banden mit pKSCC610 identifiziert werden. In pKSCC1078 schien dagegen ein 5,6 kb Fragment aus pKSCC610 konserviert zu sein. Da die Sonde bei beiden Cosmiden auf ca. 11,5 kb großen Fragmenten hybridisierte (siehe Abbildung 4.10), war eine Überlappung von über 17 kb beider Inserts möglich.

Die genaue Lokalisation der Inserts von pKSCC1078, 1084 und 1102 im Genom von Stamm C wurde dann wiederum durch die Sequenzierung der T3- und T7-Insertenden bestimmt.

Die T3- und T7-Endsequenzen der Cosmide pKSCC1084 und 1102 waren identisch mit DNA aus der Geninsel PAGI-2(C). Die Positionen unterschieden sich jeweils nur um wenige Basen, beide Cosmid-Inserts deckten einen Abschnitt von ORF C71 bis ORF C107 ab. Bei der Hybridisierung mit der Sonde 610end waren diese beiden Cosmide also genauso als falsch positive detektiert worden wie z. B. pKSCC273.

Die T7-Endsequenz zeigte keine Übereinstimmung mit den verschiedenen genomischen Regionen von Stamm C. Die T3-Endsequenz war aber identisch zum Sequenzabschnitt 28747 - 29638 aus dem Insert von pKSCC610 (36520 bp). Das Insert von pKSCC1078 lag demnach in der SpB-Insertion und setzte die pKSCC610-Sequenz weiter in den Bereich der Lücke hinein fort. Die Überlappung der beiden Inserts war mit 7,8 kb auch deutlich kleiner als aufgrund des Restriktionsmusters angenommen (s. o.). Bei einer anhand der Fragmente abgeschätzten Insertgröße von 36 kb konnte der SpB-Contig 2 somit um vermutlich 28 kb erweitert werden.

Die vollständige Sequenzierung ergab für das Insert von pKSCC1078 eine Größe von 38127 bp. Mit der Sequenz des pKSCC610-Inserts konnte hieraus ein insgesamt 66865 bp großer Contig gebildet werden, von dem 61461 innerhalb der SpB-Insertion lagen.

Innerhalb der neu dazugekommenen 30,3 kb wurden 30 weitere ORFs annotiert (die Ergebnisse der Sequenzanalyse sind in Kapitel 4.2.5 genauer beschrieben). Unter diesen fanden sich erneut 24 ORFs mit Homologie zur PAGI-2(C). Auch die Reihenfolge dieser konservierten Gene entsprach wiederum der in PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) sowie der im SpB-Contig 1. Die insgesamt 30 PAGI-2(C)-ähnlichen ORFs im SpB-Contig 2 sind in Tabelle X.X aufgeführt. Durch diese Homologien wurde die Hypothese bestärkt, dass in der SpB-Insertion eine Kombination aus zwei partiell konservierten Geninseln vorliegt.

A	В	A	В	A	В
BL9	C4	BL50	C72	BL40	C101
BL28	C4	BL49	C74	BL39	C102
BL58	C64	BL48	C75	BL38	C103
BL57	C65	BL47	C77	BL37	C104
BL56	C66	BL46	C79	BL35	C105
BL55	C67	BL45	C81	BL34	C106
BL54	C68	BL44	C83	BL33	C107
BL53	C69	BL43	C89	BL31	C108
BL52	C70	BL42	C91	BL30	C109
BL51	C71	BL41	C93	BL29	C110

**Tabelle 4.6:** Homologe ORFs im SpB-Contig 2 (jeweils Spalten A) und PAGI-2(C) (jeweils Spalten B). Die ORFs aus dem Contig 2 sind entsprechend der Annotationstabelle in Kapitel 4.2.5 bezeichnet. Grau unterlegte ORFs sind nicht in PAGI-3(SG) konserviert. Zu C4 existieren im SpB-Contig 2 zwei Homologe.

#### 4.2.5 Sequenzanalyse und Annotation der Contigs 1 und 2 aus der SpB-Insertion

Die allgemeinen Charakteristika der ermittelten Sequenzabschnitte der SpB-Insertion wurden mit denen des PAO1-Genoms und mit denen der Geninsel PAGI-2(C) aus dem selben Stamm C verglichen. Die Werte sind in Tabelle 4.7 aufgeführt:

Genomregion	Größe [bp]	GC- Gehalt	Anteil kodierender Sequenz	Anzahl der ORFs	Anzahl der ORFs pro 10 kb	
SpB-Insertion in	83175	60 %	01 %	76	0.1	
Contig 1	03173	00 /0	91 /0	70	2,1	
SpB-Insertion in	61461	63 1 %	85 5 0/	63	10.3	
Contig 2	01401	03,4 /0	85,5 70	03	10,5	
PAGI-2(C)	104954	64,7 %	90,4 %	113	10,7	
PAO1-Genom	6624403	66,6 %	89,4 %	5570	8,9	

 Tabelle
 4.7:
 Allgemeine
 Charakteristika
 der
 bekannten
 Sequenzabschnitte
 der
 SpB-Insertion,

 verglichen mit PAGI-2(C)
 (Larbig et al., 2002) und dem PAO1-Genom (Stover et al., 2000).
 <

Annotiert wurden für die SpB-Insertion 76 ORFs im Contig 1 und 63 ORFs im Contig 2. Die DNA-Sequenzen aller einzelnen ORFs und die Sequenzen der beiden SpB-Contigs sind im Anhang (Kapitel 12.3) aufgeführt.

Die Anordnungen der annotierten ORFs innerhalb der Contigs sind in den Abbildungen 4.11 und 4.12 dargestellt, die jeweiligen Annotationsergebnisse in Tabellen 4.8 und 4.9 zusammengefasst. Die Nummerierung der ORFs in Contig 2 (BL1, BL2 usw.) wurde nach dem Übergang von chromosomaler zu inserierter DNA begonnen. In Contig 1 wurde eine separate Nummerierung (BR1, BR2 usw.) durchgeführt. Die Richtungen sind dabei jeweils an die der umliegenden PAO1-Sequenz angepasst. Gennamen wurden nur bei sehr hoher Homologie der Aminosäuresequenz zu bereits funktionell charakterisierten Proteinen vergeben.

#### SpB-Contig 1:

Nach den 83175 bp des SpB-Contig 1, die zur SpB-Insertion gehörten, wurde ein komplettes tRNA<sup>Gly</sup>-Gen (74 bp, Position 83176 – 83249 im gesamten Contig) identifiziert. Dieses stellt den vermeintlichen Integrationspunkt dar, an dem die Geninsel - vermutlich nach einem Phagen-ähnlichen Mechanismus - in das Chromosom inseriert wurde (siehe Kapitel 3.1). Innerhalb der inserierten Sequenz wurden die potentiellen ORFs BR1 – BR76 identifiziert

und annotiert. Dabei erschien der ORF BR1 unvollständig, der fehlende N-terminale Bereich wurde in der neben dem Contig gelegenen unbekannten Sequenz vermutet.

Tabelle 4.8: Annotationsergenbisse der ORFs im SpB-Contig 1										
ORF	Koord links	linaten rechts	Orien- tierung	Länge [aa]	GC- gehalt [%]	Name des Gens	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	bestes blast Organismus	-Ergebnis Genebank-Nr. E-	Wert
BR1	<1	1067	$\rightarrow$	355	63,19%		Putative Helicase, SNF2-Familie (C- terminaler Teil)	Chlorobium tepidum TLS	NP_661799	1E-116
BR2	1159	2946	$\rightarrow$	595	59,90%		Kons. hypothetisches Protein	Nostoc sp. PCC 7120	NP_487655	1E-121
BR3	2943	3737	$\rightarrow$	264	63,52%		Hypothetisches Protein	Chlorobium tepidum TLS	NP_661800	1E-58
BR4	3749	4132	$\rightarrow$	127	61,72%		Hypothetisches Protein, ähnlich DNA- Methylase	Chlorobium tepidum TLS	NP_661801	2E-46
BR5	4087	5748	$\rightarrow$	553	50,12%		Putative Typ III Restriktionssystem - Methylase	Chlorobium tepidum TLS	NP_661801	1E-145
BR6	5760	8765	$\rightarrow$	1001	58,92%	res	Typ III Restriktionsendonuclease	Chlorobium tepidum TLS *	NP_661804	0
BR7	8846	9580	$\rightarrow$	244	51,70%	terY	Putatives Protein aus Tellurit- Resistenz-Cluster HP0428	Helicobacter pylori (strain 26695) *	NP_207226	3E-20
BR8	9580	9849	$\rightarrow$	89	51,85%		Hypothetisches Protein	Helicobacter pylori J99	NP_222779	6E-05
BR9	9866	11176	$\rightarrow$	436	55,61%		Hypothetisches Protein, ähnlich putativem Sekretionsprotein	Agrobacterium tumefaciens str. C58	NP_354111	3E-06
BR10 BR11	11173 11510	11517 11740	$\rightarrow$	114 76	50,43% 47 19%		Hypothetisches Protein			
BR12	11728	14412	$\rightarrow$	894	50,76%		Hypothetisches Protein, evtl- ATP- bindend	Helicobacter pylori J99 *	NP_222783	7E-66
BR13	14409	16172	$\rightarrow$	587	49,32%		Hypothetisches Protein	Helicobacter pylori (strain 26695)	NP_207777	4E-16
BR14	16169	16657	$\rightarrow$	162	57,46%		Hypothetisches Protein	Helicobactor pylori		
BR15	16654	17370	$\rightarrow$	238	57,60%		Protein-Phosphatase 2C (ptc1)	(strain 26695)	NP_207229	6E-12
BR16	17363	18712	$\rightarrow$	449	58,74%		Putative Proteinkinase C, delta-Typ	Helicobacter pylori (strain 26695) *	NP_207230	8E-35
BR17	18709	22077	$\rightarrow$	1122	52,86%		Hypothetisches Protein, ähnlich DNA/RNA-Helicasen	Helicobacter pylori (strain 26695)	NP_207245	4E-51
BR18	22071	24026	$\rightarrow$	651	52,45%		Hypothetisches Protein			
BR19	24911	26656	$\rightarrow$	581	52,00%		Hypothetisches Protein HP0452	Helicobacter pylori (strain 26695) *	NP_207250	1E-76
BR20	26653	29997	$\rightarrow$	1114	47,83%		Hypothetisches Protein HP0453	Helicobacter pylori (strain 26695)	NP_207251	9E-22
BR21	30023	31957	~	644	61,81%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92900	0
BR22	32191	32508	$\rightarrow$	105	62,58%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21*	CAE92901	2E-38
BR23	32508	32966	$\rightarrow$	152	59,04%		Kons. hypothetisches Protein	Nitrosomonas europaea *	NP_840379	1E-73
BR24	32994	33359	$\rightarrow$	121	62,57%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92903	8E-28
BR25	33371	34891	←	506	63,51%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92904	0
BR26	34907	35278	$\leftarrow$	123	69,89%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92905	2E-24
BR27	35341	36759	~	472	66,60%		Kons. hypothetisches Protein C42	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62135	0
BR28	36704	37651	$\leftarrow$	315	65,93%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92907	1E-175
BR29	37648	38094	$\rightarrow$	148	62,64%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92908	1E-53
BR30	38259	38753	$\leftarrow$	164	58,79%	radC	Putatives DNA-Reparaturprotein C45	Pseudomonas aeruginoa C*	AAN62140	4E-68
BR31	38947	39711	←	254	66,27%		Kons. hypothetisches Protein C46, putative Protein-Disulfid-Isomerase	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62139	4E-89
BR32	39727	42636	~	969	65,36%		Kons. hypothetisches Protein	Xanthomonas axonopodis pv. citri strain 306	NP_642591	0
BR33	42636	43085	~	149	65,11%		Kons. hypothetisches Protein	Burkholderia fungorum	ZP_00030768	2E-57
BR34	43066	44475	~	469	65,82%		Kons. hypothetisches Protein	Burkholderia fungorum	ZP_00030769	0
BR35	44465	45394	←	309	67,63%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92914	1E-124
BR36	45391	46083	$\leftarrow$	230	65,95%		Kons. hypothetisches Protein	Burkholderia	ZP_00030771	1E-118
BR37	46080	46490	<i>←</i>	136	67,15%		Kons. hypothetisches Protein	Burkholderia	ZP_00030772	4E-60

ORF	Koord links	linaten rechts	Orien- tierung	Länge [aa]	GC- gehalt [%]	Name des Gens	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	bestes blast Organismus	-Ergebnis Genebank-Nr. E-	Wert
BR38	46504	46863	~	119	63,33%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21*	CAE92917	6E-51
BR39	46880	47113	←	77	64,96%		Kons. hypothetisches Protein C54	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62148	8E-26
BR40	47110	47493	~	127	67,45%		Kons. hypothetisches Protein C55	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62149	2E-42
BR41	47619	48107	←	162	53,78%		Hypothetisches Protein	Mothanasaraina		
BR42	48095	49090	$\rightarrow$	331	54,72%		Hypothetisches Protein	acetivorans strain *	NP_618330	2E-63
BR43	49168	50175	$\rightarrow$	335	56,35%		Hypothetisches Protein	thetaiotaomicron VPI- 5482*	NP_813442	6E-42
BR44	50160	50666	$\rightarrow$	168	54,24%		Hypothetisches Protein	Psychrobacter sp. 273- 4*	ZP_00204003	3E-25
BR45	50663	52540	$\rightarrow$	625	54,95%		Hypothetisches Protein	Psychrobacter sp. 273- 4*	ZP_00204004	2E-27
BR46	52632	53381	$\leftarrow$	249	62,93%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92921	1E-115
BR47	53378	55561	←	727	65,06%		Kons. hypothetisches Protein C65	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62159	0
BR48	55566	56114	~	182	70,67%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92923	2E-60
BR49	56111	56716	~	201	68,48%		Kons. hypothetisches Protein, ähnlich lytischer Murein-Transglycosylase	Pseudomonas putida RR21	CAE92924	3E-81
BR50	56698	57435	←	245	69,11%		Kons. hypothetisches Protein C68	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62162	1E-110
BR51	57450	58091	←	213	66,82%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92926	4E-68
BR52	58088	58666	~	192	66,49%		Kons. hypothetisches Protein, ähnlich	Pseudomonas putida RR21	CAE92927	1E-68
BR53	58900	61179	←	759	64,12%		Kons. hypothetisches Protein C71, putative DNA/RNA-Helicase (SNF2- Familie)	Pseudomonas aeruginosa C	AAN62165	0
BR54	61316	61627	~	103	62,82%		Kons. hypothetisches Protein CP55	Pseudomonas aeruginosa plasmid pKL C102 *	AAP22547	3E-21
BR55	61728	62849	←	373	63,81%		Kons. hypothetisches Protein C74	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62168	0
BR56	62914	63564	~	216	65,44%		Kons. hypothetisches Protein	Burkholderia	ZP_00030786	1E-111
BR57	63647	64048	←	133	63,18%		Kons. hypothetisches Protein C77	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62171	2E-57
BR58	64143	64841	~	232	63,09%		Kons. hypothetisches Protein C79	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62173	1E-97
BR59	64896	65810	←	304	64,48%		Kons. hypothetisches Protein C81	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62175	1E-141
BR60	66187	66999	~	270	63,71%		Kons. hypothetisches Protein	Burkholderia fungorum	ZP_00030794	1E-133
BR61	67279	67557	~	92	60,22%		Kons. hypothetisches Protein C90	Pseudomonas aeruginoa C	AAN62183	4E-33
BR62	67652	68389	~	245	61,52%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92941	1E-125
BR63	68602	68994	←	130	62,09%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida RR21	CAE92943	2E-65
BR64	69016	69228	~	70	62,44%		Kons. hypothetisches Protein XF1772	Xylella fastidiosa 9a5c	NP_299061	2E-29
BR65	69558	69803	←	81	58,54%		Kons. hypothetisches Protein	Burkholderia fungorum	ZP_00030800	2E-27
BR66	70327	72339	~	670	65,38%	topB	Putative DNA-Topoisomerase	Pseudomonas putida RR21	CAE92947	0
BR67	72615	73058	←	147	65,09%	ssb	Putatives DNA-Einzelstrang- bindendes Protein XF1778	Xylella fastidiosa 9a5c	NP_299066	2E-66
BR68	73132	73659	~	175	61,93%		Kons. hypothetisches Protein, putativer Integrase-Regulator R	Pseudomonas sp. B13	CAD60671	8e-78
BR69	73656	74456	←	266	65,04%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas sp. B13	CAD60670	1E-116
BR70	74774	76018	~	414	62,25%		Putatives DNA-Einzelstrang- bindendes Protein XF1781	Xylella fastidiosa 9a5c	NP_299069	1E-159
BR71	76022	76582	~	186	61,50%		Putatives DNA-Einzelstrang- bindendes Protein XF1782	Xylella fastidiosa 9a5c	NP_299070	8E-91
BR72	76598	78226	~	542	65,56%		Kons. hypothetisches Protein, ähnlich ParB-Nuklease	Burkholderia fungorum	ZP_00027719	0
BR73	78451	79326	~	291	65,53%	soj	Protein zur Chromosomenaufteilung XF1785	Xylella fastidiosa 9a5c	NP_299073	1E-129
BR74	79369	79581	~	70	59,62%		Hypothetisches Protein, Phagen- ähnlich	Xylella fastidiosa 9a5c	NP_299074	1E-26
BR75	79700	80455		251	62,30%		Kons. hypothetisches Protein XF1787	Xylella fastidiosa 9a5c	NP_299075	1E-123
BR76	81007	82935	←	642	61,02%	int	Phagen-ähnliche Integrase	Azoarcus sp. EbN1	CAD58332	0

Von den 76 ORFs wiesen 49 Homologien zu putativen Genen aus der Geninsel PAGI-2(C) auf. Für viele dieser 49 ORFs existierten auch weitere Homologe in anderen bakteriellen Spezies und definierten Geninseln, z. B. in PAGI-3(SG) und dem Plasmid pKLC102 aus *P. aeruginosa*, in *Burkholderia fungorum* LB400, in *Xylella fastidiosa* 9a5c oder in *P. putida* RR21. Zusätzlich waren noch zwei weitere ORFs (BR22 u. BR23) u. a. in PAGI-3(SG) konserviert, nicht aber in PAGI-2(C). Die Datenbankeinträge mit der jeweils größten Ähnlichkeit waren zumeist putative Gene aus der PAGI-2(C)-Geninsel oder aus *P. putida* RR21, stammten zum Teil aber auch aus anderen Organismen (siehe Tabelle 4.8).

Die konservierten ORFs lagen dabei als nahezu durchgängige Reihe vor (BR21 – BR76), die lediglich von den spezifischen ORFs BR41 – BR46 unterbrochen wurde (siehe Abbildung 4.11). In PAGI-2(C) sind die konservierten ORFs häufiger durch kleine spezifische DNA-Abschnitte, z. T. einzelne ORFs, voneinander getrennt (siehe Einleitung, Kapitel 1.3 und Abbildung 4.13, Kapitel 4.2.6). Die Reihenfolge der konservierten ORFs war in PAGI-2(C), PAGI-3(SG) und dem SpB-Contig 1 bis auf zwei Ausnahmen identisch. Das Phagen-ähnliche Integrase-Gen (BR76) wurde zwar in SpB wie in den beiden anderen Geninseln auch neben dem tRNA<sup>Gly</sup>-Gen identifiziert, lag im Verhältnis zu PAGI-2(C) und –3(SG) in SpB aber auf der anderen Seite des konservierten DNA-Blocks (hinter dem C110-Homologen BR75, siehe Abbildung 4.11). Außerdem fehlte im SpB-Contig 1 ein ORF mit Homologie zum ORF C4, einem putativen Transkriptionsregulator, der sowohl in PAGI-2(C) als auch in PAGI-3(SG) konserviert ist. Allerdings ist dieser ORF innerhalb der beiden Geninseln in verschiedenen Regionen lokalisiert.

Innerhalb der konservierten Bereiche fielen noch die ORFs BR30 und BR31 auf, die Homologe zu den ORFs C45 und C46 darstellten. Diese ORFs waren in den anderen Beispielen nie gemeinsam konserviert gewesen, in PAGI-3(SG) wurde nur ein C45-homloges, im Plasmid pKLC102 nur ein C46-homologes Gen identifiziert.

Die Genprodukte der meisten konservierten ORFs wurden, wie in den anderen Beispielen auch, im SpB-Contig 1 als konservierte hypothetische Proteine beschrieben. Nur für wenige ergaben die Datenbankvergleiche funktionelle Hinweise. Identifiziert wurden neben der Phagen-ähnlichen Integrase (BR76) eine putative DNA-Topoisomerase (BR66), ein DNA-Einzelstrang-bindendes Protein *Ssb* (BR67), sowie ein *Soj-(ParA)*-Protein (BR73) und ein putatives *ParB*-Protein (BR72). *ParA-* und *ParB-* Proteine sind an der DNA-Aufteilung bei der Zellteilung von Bakterien beteiligt (Quisel u. Grossman, 2000; Figge et al., 2003). Entsprechende Gene wurden auch in mobilen Elementen identifiziert (Haug et al., 2003; siehe auch Plasmid pKLC102, Kapitel 3.3.2).



Abbildung 4.11: Annotation der SpB-Insertion, SpB-Contig 1.

Die Zählung beginnt am Anfang des Contigs. Die Richtung wurde in Kolinearität mit der PAO1-Genomsequenz festgelegt. Die annotierten ORFs und ihre Transkriptionsrichtung sind durch Pfeile gekennzeichnet und tragen die Bezeichnungen, die in der Tabelle 4.8 aufgeführt sind. Unter den Bezeichnungen sind die vergebenen Gennamen und eventuelle homologe ORFs in der Geninsel PAGI-2(C) aufgeführt. ORFs mit Homologen in PAGI-2(C) sind durch graue Pfeile dargestellt. Die gestreiften Pfeile kennzeichnen die beiden ORFs, die Homologe in PAGI-3(SG) aufweisen (homologe ORFs angegeben), aber keinen entsprechenden ORF in PAGI-2(C). Das Ende des dargestellten Bereichs stimmt mit dem Ende der Geninsel überein. Das nachfolgende *tRNA<sup>Gly</sup>*-Gen, das den Übergang (ehem. *attB*) zwischen Insel und PAO1-identischer Sequenz bildet, ist angezeigt.

Wie für PAGI-2(C) (Larbig et al., 2002) könnten die Genprodukte der ORFs in den konservierten Abschnitten eine Rolle spielen bei der strukturellen Organisation der inserierten DNA und bei der Integration ins Genom nach Phagen-ähnlichem Mechanismus, vielleicht

auch bei der Mobilisierung der Geninsel aus dem Chromosom. Weiterhin wurden unter den konservierten ORFs ein für ein *RadC*-artiges Protein (DNA-Reparatur-Protein) kodierendes Gen identifiziert (BR30), ein *pilL*-ähnlicher ORF (BR52) und ein putatives Helicase-Gen (BR53). Das Genprodukt von ORF B31 wies Ähnlichkeiten zu einer putativen Protein-Disulfid-Isomerase auf.

Die 25 spezifischen ORFs im SpB-Contig 1 waren auf zwei Regionen verteilt. Die ORFs BR41 – BR45 waren inmitten der konservierten ORFs lokalisiert, der andere Block mit den ORFs BR1 – BR20 lag am Rand des Contigs. Konkrete phänotypische Hinweise für die spezifischen DNA-Abschnitte konnten aus der Annotation nicht abgeleitet werden.

Für B41 – B45 ergaben Datenbankvergleiche nur Ähnlichkeiten mit anderen hypothetischen ORFs, aber keine funktionellen Hinweise (siehe Tabelle 4.8). Innerhalb des Bereichs von BR1 – BR20 wurden zwei putative Helicase-Gene (BR1 und BR17) und zwei putative Proteinkinasen bzw. -phosphatasen (BR15 und BR16) annotiert. BR7 wies Ähnlichkeit zu einem Gen *terY* aus einem Tellurit-Resistenz-Gencluster aus *Helicobacter pylori* 26695 auf. In diesem Organismus folgen nach dem *terY*-Gen zwei weitere ORFs und dann Homologe zu den vermeintlichen Proteinkinase-Genen BR15 und BR16. ORF BR6 schien für eine vermeintliche Typ III Restriktionsendonuklease zu kodieren. Die ORFs BR4 und BR5 wiesen beide Ähnlichkeiten zu verschiedenen Abschnitten der gleichen DNA-Methylase (aus einem Restriktionssystem) auf (siehe GenBank-Nr. der ähnlichen Datenbankeinträge in Tabelle 4.8). BR4 und BR5 könnten somit (inaktive) Fragmente des größeren homologen Proteins (aus *Chlorobium tepidum* TLS) sein, eventuell entstanden durch eine Mutation, die den Leserahmen verschoben hat. Möglich ist aber auch, dass diese Leserahmenverschiebung nur *in silico* aufgrund eines Sequenzierungsfehlers festgestellt wurde und im bakteriellen Genom selbst gar nicht auftritt.

Innerhalb der spezifischen ORFs BR1 – BR20 ließen sich zwei größere Gruppen definieren: Für BR1 und BR3 – BR6 existierten homologe Abschnitte im Genom von *Chlorobium tepidum* TLS; BR7, BR8, BR12, BR13, BR15 – BR17 sowie BR19 und BR20 wiesen Ähnlichkeiten zu *Helicobacter pylori* Genen auf (siehe Tabelle 4.8). Solche blockweise auftretenden Homologien könnten Hinweise auf die Herkunft der Bausteine der SpB-Insertion geben (DNA aus diesen Organismen übernommen? oder ähnliche DNA-Quelle von beiden Organismen genutzt?). Außerdem zeigt dieses Beispiel erneut, dass die spezifischen Bereiche von Geninseln modulartig aus Genclustern zusammengesetzt sein können, die aus verschiedenen DNA-Quellen akquiriert wurden (Vergleiche Kapitel 1.1). Vor allem im Vergleich mit *Helicobacter* aber entsprechen die ähnlichen ORFs im SpB-Contig 1 nicht einem geschlossenen Abschnitt aus dem *H. pylori*-Genom, sondern ähneln vereinzelten konservierten Fragmenten eines größeren Abschnitts.

## SpB-Contig 2:

Innerhalb der 66865 bp des SpB-Contigs 2 stellten die ersten 5404 bp PAO1-konservierte DNA dar (siehe Kapitel 4.2.2), die übrigen 61461 bp gehörten zur SpB-Insertion in *P. aeruginosa* C. Die ersten 27 bp der Insertion entsprechen den 27 bp vom 3'-Ende des im Contig 1 identifizierten tRNA<sup>Gly</sup>-Gens und bilden vermutlich die (ehem.) *attP*-Sequenz des inserierten DNA-Elements. In der nachfolgenden Sequenz wurden insgesamt 63 potentielle ORFs (BL1 – BL63) identifiziert und annotiert, wobei die im Contig liegende Sequenz von BL63 nur einen Teil des eigentlichen ORFs darstellt. Dessen Sequenz scheint über das Contig-Ende hinauszuragen.

	Tabelle 4.9: Annotationsergebnisse der ORFs im SpB-Contig 2											
ORF	Koord links	linaten rechts	Orien- tierung	Länge [aa]	GC- gehalt [%]	Name des Gens	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	bestes b Organismus	blast-Ergebnis Genebank-Nr. E	-Wert		
BL1	2064	2258	~	64	57,95%		hypothetisches Protein					
BL2	2422	2637	$\rightarrow$	71	62,04%		hypothetisches Protein					
BL3	2634	2855	$\rightarrow$	73	61,26%		Hypothetisches Protein Pf1p10	P. aeruginosa Phage Pf1	NP_039609	2E-07		
BL4	2848	3237	$\rightarrow$	129	65,38%		hypothetisches Protein					
BL5	3612	3722	$\rightarrow$	36	62,16%		hypothetisches Protein					
BL6	3867	5159	$\rightarrow$	430	58,86%		hypothetisches Protein Pf1p08, ORF PA0727 in <i>P. aeruginosa PA01</i>	P. aeruginosa Phage Pf1	• NP_249418	0		
BL7	5159	6145	$\rightarrow$	328	58,16%		Putative Bacteriophagen-Integrase, ORF PA0728 in <i>P. aeruginosa PAO1</i>	P. aeruginosa Phage Pf1	• NP_249419	1E-169		
BL8	6171	7241	$\rightarrow$	356	47,34%		hypothetisches Protein					
BL9	7529	8476	~	315	64,35%		Putativer Transkriptionsregulator (ähnlich <i>bphR</i> )	Azotobacter vinelandii *	ZP_00091409	3E-74		
BL10	8670	9821	←	383	65,28%	degQ	Trypsin-ähnliche, periplasmatische Serin-Protease	Desulfovibrio desulfuricans G20	ZP_00128771	0		
BL11	9846	10811	←	321	68,22%	htpX	Zn-abhängige Protease mit Chaperon- Funktion	Methylobacillus flagellatus KT	ZP_00173839	1E-100		
BL12	10789	11286	←	165	59,84%		Putatives Membranprotein	Desulfovibrio desulfuricans G20 *	ZP_00128772	7E-46		
BL13	11283	12998	$\leftarrow$	571	65,56%	kefB	Putativer K+-Transporter (Kef-Typ), Membran-Komponente	Yersinia enterocolitica	CAE46782	1E-81		
BL14	13002	13442	←	146	65,08%		Thiol-Disulfid-Isomerase	Methylobacillus flagellatus KT	ZP_00173837	2E-69		
BL15	13431	14597	←	388	55,27%		Hypothetisches Protein Mflag020124	Methylobacillus flagellatus KT	ZP_00173836	1E-169		
BL16	14657	15268	←	203	54,58%		Kons. hypothetisches Protein	Methylobacillus flagellatus KT	ZP_00173835	1E-81		
BL17	15365	16252	←	295	58,90%		Hypothetisches Protein Mflag020122	Methylobacillus flagellatus KT	ZP_00173834	1E-114		
BL18	16355	17269	←	304	59,13%		Hypothetisches Protein Mflag020121	Methylobacillus flagellatus KT	ZP_00173833	8E-95		
BL19	17292	17750	$\leftarrow$	152	58,17%	ibpA	Chaperon, ähnlich Hsp20-Typ	Methylobacillus flagellatus KT	ZP_00173832 ZP_00173831	2E-34 3E 27		
BL20	17838	19655	←	605	65,35%	hflB	ATP-abhängige Zn-Protease	Methylobacillus flagellatus KT	ZP_00173830	0		
BL21	19683	21113	$\leftarrow$	476	66,88%		Phosphatidylserin-Synthase-ähnliches Enzym	Methylobacillus flagellatus KT	ZP_00201887	0		

ORF	Koord links	linaten rechts	Orien- tierung	Länge [aa]	GC- gehalt [%]	Name des Gens	Funktionsvorhersage bzw. ähnliches Genprodukt	bestes bla Organismus G	ast-Ergebnis Senebank-Nr. E	-Wert
BL22	21130	23898	←	922	65,47%	clpA	ATPase mit Chaperon-Funktion	Desulfovibrio desulfuricans G20	ZP_00128776	0
BL23	24073	24681	←	202	60,10%	ibpA	Chaperon, ähnlich Hsp20-Typ	Desulfovibrio desulfuricans G20	ZP_00128777	1E-106
BL24	24678	24959	~	93	58,87%		Putativer Transkriptiosregulator	Methylobacillus flagellatus KT	ZP_00201885	6E-35
BL25	25244	25621	$\rightarrow$	125	67,99%		Hypothetisches Protein, wie Teil einer Transposase	Klebsiella pneumoniae	CAA09339	8E-24
BL26	25735	25911	←	58	68,36%		Hypothetisches Protein, wie Teil einer Transposase	Pseudomonas aeruginosa PA14	AAP84184	8E-19
BL27	25954	26106	←	50	64,71%		Hypothetisches Protein, wie Teil einer Transposase	Burkholderia	ZP_00034074	4E-05
BL28	26228	27136	$\rightarrow$	302	64,36%		Putativer Transkriptionsregulator	Azotobacter	ZP_00091409	1E-80
BL29	27676	28434	$\rightarrow$	252	66,80%		Kons. hypothetisches Protein XF1787	Xylella fastidiosa 9a5c	NP_299075	5E-55
BL30	28576	28794	$\rightarrow$	72	67,12%		Hypothetisches Protein, Phagen- ähnlich	Pseudomonas	AAN62325	1E-20
BL31	28835	29701	$\rightarrow$	288	70,36%	soj	Protein zur Chromosomenaufteilung XE1785	Xylella fastidiosa 9a5c	NP_299073	1E-114
BL32	29685	29921	$\rightarrow$	78	70,04%		Hypothetisches Protein	Ralstonia metallidurans CH34	ZP_00025200	4E-19
BL33	29908	31557	$\rightarrow$	549	69,45%		Kons. hypothetisches Protein, ähnlich	Burkholderia	ZP_00027719	1E-180
BL34	31575	32135	$\rightarrow$	186	65,95%		Kons. hypothetisches Protein C106	Pseudomonas aeruginosa C	AAN62199	1E-76
BL35	32139	33332	$\rightarrow$	397	67,59%		Kons. hypothetisches Protein C105	Pseudomonas aeruginosa C	AAN62198	1E-127
BL36	33463	34323	$\rightarrow$	286	63,76%		Hypothetisches Protein	Pseudomonas syringae pv. tomato	NP_789869	1E-65
BL37	34512	35300	→	262	68.06%		Kons, hypothetisches Protein	DC3000 Pseudomonas	CAD60670	1E-101
BL38	35297	35845	$\rightarrow$	182	65,57%		Kons. hypothetisches Protein SG98	species B13 Pseudomonas	AAN62319	4E-55
BL39	35842	36225	$\rightarrow$	127	65,89%	ssb	Putatives DNA-Einzelstrang-	Pseudomonas	AAN62318	9E-57
BL40	36520	38535	$\rightarrow$	671	67.81%	topB	Putative DNA-Topoisomerase	aeruginosa SG17M Burkholderia	ZP 00027725	0
BL41	39579	39971	$\rightarrow$	130	64,63%	,	Kons. hypothetisches Protein	fungorum Burkholderia	- ZP 00030798	1E-51
BL42	40222	40938	$\rightarrow$	238	66,67%		Kons. hypothetisches Protein SG91	Pseudomonas	- AAN62312	4E-81
BL43	41229	42026	$\rightarrow$	265	65,79%		Kons. hypothetisches Protein SG90	Pseudomonas	AAN62311	1E-112
BL44	42092	42457	$\rightarrow$	121	65,30%		Kons. hypothetisches Protein XF1764	Xylella fastidiosa	NP 299053	8E-49
BL45	42801	43352	$\rightarrow$	183	64,86%		Kons. hypothetisches Protein	9a5c Pseudomonas	- AAP 84199	4E-38
BL46	43408	44019	$\rightarrow$	203	66,34%		Kons. hypothetisches Protein XF1760	Xylella fastidiosa	- NP 299049	3E-52
BL47	44109	44474	$\rightarrow$	121	66.39%		Kons, hypothetisches Protein C77	9a5c Pseudomonas	- AAN62171	6E-33
BL48	44616	45209	$\rightarrow$	197	66.16%		Kons, hypothetisches Protein C75	aeruginosa C Pseudomonas	AAN62169	2E-83
BI 49	45275	46384	→	369	66 49%		Kons hypothetisches Protein	aeruginosa C Burkholderia	ZP 00030785	1E-180
BL 50	46486	46791	, 	101	65.03%		Kons, hypothetisches Protein	fungorum Pseudomonas	AAP 84189	1E-19
BL51	46891	49176	_`	761	64 61%		Kons. hypothetisches Protein C71,	aeruginosa PA14 Pseudomonas	AAN62165	0
BL52	49374	49943		189	71,75%		ähnlich <i>Helicase C</i> Kons. hypothetisches Protein C70,	aeruginosa C Pseudomonas	AAN62164	2E-30
BL53	49940	50587	, 	215	70.37%		ähnlich <i>pilL</i> Kons, hypothetisches Protein C69	aeruginosa C Pseudomonas	AAN62163	1E-26
BL 54	50596	51393	$\rightarrow$	265	73.06%		Kons, hypothetisches Protein C68	aeruginosa C Pseudomonas	AAN62162	2E-72
BL 55	51378	51998	, 	206	72 79%		Kons, hypothetisches Protein SG70	aeruginosa C Pseudomonas	AAN62292	1E-57
BL56	51995	52528		177	73.03%		Kons, hypothetisches Protein SG60	aeruginosa SG17M Pseudomonas	AAN62291	1E-39
5200	01000				. 0,0070		Kons. hypothetisches Protein, ähnlich	aeruginosa SG17M Pseudomonas putida		
BL57	52537	54693	→	718	67,27%		bakteriellem Konjugationsprotein TraG	Plasmid pWWO	NP_542873	0
BL58	54690	55439	$\rightarrow$	249	67,20%		Kons. hypothetisches Protein	Pseudomonas putida Plasmid pWWO	NP_542872	1E-112
BL59	55494	57257	←	587	58,90%		Koris. nypotnetisches Protein, ähnlich Chaperon <i>HptG</i>	z2491	NP_283255	7E-12
BL60	57293	60028	~	911	63,16%		Kons. hypothetisches Protein	Nitrosomonas europaea	NP_842303	0
BL61	60028	60672	←	214	61,55%		Hypothetisches Protein	ivitrosomonas europaea	NP_842306	9E-86
BL62	60672	60917	~	81	50,81%		Hypothetisches Protein Hypothetisches Protein, ähnlich	Nitrosomonas		45.40
BL03	01248	-01461	←	>10	40,79%		Adenin spezifischer DNA Mothylass	europaea	INF_042306	16-10

Zwischen den ORFs BL8 und BL9 wurde eine weitere Sequenz identifiziert, die dem 3'-Ende des tRNA<sup>Gly</sup>-Gens entspricht. Diese zweite putative *att*-Sequenz umfasst 18 bp (Position 7343 – 7360 innerhalb der Insertion, 12747 – 12764 im Gesamtcontig).

Von den zwischen beiden *att*-Sequenzen lokalisierten ORFs BL1 – BL8 wiesen BL3, BL6 und BL7 Homologien zu Genen aus dem *P. aeruginosa* Phagen Pf1 auf, wobei BL7 eine putative Phagen-Integrase codiert (siehe Tabelle 4.9). Die Sequenz von der ersten bis zur zweiten vermeintlichen *att*-Sequenz wurde daher als Phagen-DNA annotiert, die vermutlich separat in diese Genomregion integriert ist und aufgrund der Verwendung einer ähnlichen *att*-Sequenz direkt neben der "eigentlichen" SpB-Insertion im Genom lokalisiert ist.



#### BL61-62 BL63

Abbildung 4.12: Annotation der SpB-Insertion, SpB-Contig 2.

Die Zählung beginnt mit der *attP*1-Sequenz, die die Geninsel zur flankierenden PAO1identischen Sequenz hin abgrenzt. Die Richtung wurde in Kolinearität mit der PAO1 Genomsequenz festgelegt. Die annotierten ORFs und ihre Transkriptionsrichtung sind durch Pfeile gekennzeichnet und tragen die Bezeichnungen, die in der Tabelle 4.9 aufgeführt sind. Unter den Bezeichnungen sind die vergebenen Gennamen und eventuelle homologe ORFs in PAGI-2(C) aufgeführt. ORFs mit Homologen in PAGI-2(C) sind durch graue Pfeile dargestellt. Die beiden identifizierten potentiellen (ehem.) *attP*-Stellen sind durch Kästchen angezeigt. Der Bereich der vermutlich separat integrierten Phagen-DNA ist durch einen Doppelpfeil markiert. Schwarze Pfeile kennzeichnen die in dieser Region annotierten ORFs. Wie schon in Kapitel 4.2.2 beschrieben, wurden wie im SpB-Contig 1 auch in Contig 2 konservierte ORFs mit Homologien zu PAGI-2(C)-ORFs identifiziert. Homologe zu diesen ORFs existierten in denselben weiteren Geninseln und Spezies wie für die konservierten BR-ORFs aus dem Contig 1 (s. o.).

Insgesamt wurden 30 solcher konservierten ORFs im Contig 2 detektiert (ORFs BL9, BL28 – BL31, BL33 – BL35 sowie BL37 – BL58). Dabei wurde der ORF BL9 direkt neben der vermeintlichen Phagen-DNA lokalisiert, die übrigen waren blockartig nebeneinander angeordnet. Dieser konservierte Abschnitt wurde nur von den spezifischen ORFs BL32 und BL36 unterbrochen. Die größten Ähnlichkeiten zu den einzelnen konservierten ORFs wiesen oft die entsprechenden Homologen aus den Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) auf, vereinzelt aber auch Homologe aus anderen Spezies.

Zu den 30 konservierten ORFs existierte bis auf wenige Ausnahmen auch jeweils ein ähnlicher ORF im SpB-Contig 1. Die Anordnung der ORFs untereinander stimmte überein, bei Ausrichtung der Contigs nach der umgebenden PAO1-DNA erscheint die Reihenfolge in Contig 2 jedoch invertiert (siehe Abbildung 4.12). Identifiziert wurden in Contig 2 gleich zwei Homologe zum PAGI-2(C)-ORF C4 (BL9 u. BL28). Da ein solcher ORF im Contig 1 fehlte, könnte einer der beiden C4-Homologe dem "Set" konservierter ORFs aus dem Contig 1 zugeordnet werden. Die ungewöhnliche Lokalisation könnte dabei durch die in der Insertion vorliegende Kombination zweier solcher "Sets" verursacht worden sein.

In Contig 2 wurden bisher keine Homologen zu den PAGI-2(C)-ORFs C1 (Integrase-Gen), C36, C40 – C44, C45 oder C46 sowie C47 – C55 detektiert, die in den allen vergleichbaren konservierten Geninseln und auch im SpB-Contig 1 vorhanden waren. Solche ORFs wurden in der verbliebenen Sequenzlücke der SpB-Insertion vermutet und könnten eventuell identifiziert werden, wenn der Contig 2 in diese Lücke hinein verlängert würde.

Für die 30 konservierten ORFs konnten gleiche DNA-organisierende Funktionen wie für die entsprechenden Abschnitte im Contig 1 vorausgesetzt werden (s. o.), da prinzipiell ähnliche Genprodukte identifiziert wurden. So konnten neben vielen konservierten hypothetischen Genprodukten auch wiederum eine DNA-Topoisomerase (BL40), ein *Ssb*-Protein (BL39), ein *Soj*-Protein (BL31) und ein putatives *ParB*-Protein (BL33) annotiert werden.

Der spezifische Teil der inserierten DNA im SpB-Contig 1 umfasste 25 ORFs, die Blöcke BL10 – BL27, B59 – B63 (am Ende des Contigs), sowie die von den konservierten Abschnitten umgebenen ORFs BL32 und BL36. Dabei wiesen innerhalb des Blocks BL10 – BL27 die meisten Genprodukte Ähnlichkeiten zu (z. T. putativen) Proteinen aus *Desulfovibrio desulfuricans* G20 oder *Methylobacillus flagellatus* KT auf. Die ORFs BL14 – BL20 schienen in *Methylobacillus* in unveränderter Anordnung konserviert zu sein (siehe

Tabelle 4.9), was auf die gleiche Funktion der Genprodukte aus diesem Abschnitt für diesen Organismus und für *P. aeruginosa* C hindeutet.

Auffallend waren die vielen Chaperon-Gene unter den spezifischen ORFs im SpB-Contig 2. BL11 (*htpX*), BL19 (*ibpA*), BL22 *clpA*), BL23 (*ibpA*) und BL59 (*hptG*) wurden als putative Chaperon-kodierende Gene annotiert. Außerdem wurden mit BL10 (degQ) und BL20 (hflB) noch zwei putative Protease-Gene und mit BL14 ein Thiol-Disulfid-Isomerase-Gen identifiziert. Insgesamt lagen damit in den spezifischen Bereichen acht Gene vor, deren Genprodukte Proteinstrukturen modifizieren können (davon sieben ORFs in Block BL10 – BL27). Möglich wäre, dass das Wirtsgenom diese kodierten Funktionen nutzen kann, um sich an Bedingungen zu adaptieren, die Strukturänderungen von Proteinen erfordern, oder unter denen die Strukturänderung von bestimmten Proteinen blockiert werden muss (Chaperone).

Funktionelle Hinweise ergab die Annotation noch für das Genprodukt des ORFs BL13, das Ähnlichkeiten zur Membrankomponente *KefB* eines Kalium-Transporters (*Kef*-Typ) aufwies. Ansonsten lieferte die Annotation nur wenige Anhaltspunkte für die Genprodukte der spezifischen ORFs. So wurde BL24 als mögliches Transkriptionsregulator-Gen annotiert, BL21 zeigte Ähnlichkeiten zu Phosphatidylserin-Synthase-Genen, und BL63 könnte ein methylierendes Protein kodieren. Auffällig waren zudem die ORFs BL25 – BL27, die alle Teilen von verschiedenen Transposase-Genen ähnelten. Dass diese drei Fragmente die Überreste eines ehemals funktionellen Transposase-Gens darstellen, kann nicht ausgeschlossen werden; allerdings sind die durch die Datenbankvergleiche angezeigten ähnlichen Transposase-Gene alle größer als der Sequenzabschnitt von BL25 – BL27.

#### 4.2.6 Vergleich der beiden PAGI-2(C)-homologen Bereiche in der SpB-Insertion

Wie schon in den Beschreibungen der beiden SpB-Contigs 1 und 2 ausgeführt, finden sich in zwei Regionen der SpB-Insertionen ähnliche ORFs wie in der Geninsel PAGI-2(C).

Im SpB-Contig 1 wurden 49 konservierte ORFs identifiziert. Dieses "Set" konservierter ORFs war bis auf wenige Ausnahmen identisch mit den 47 ORFs, die zwischen den Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) konserviert waren (siehe Kapitel 4.2.1 und 4.2.5), auch die Anordnung innerhalb der Geninseln war in allen drei Fällen sehr ähnlich. Die Geninseln besaßen damit eine vergleichbare Struktur; die kaum variierenden "Sets" konservierter ORFs wurden als typische Bausteine der offensichtlich verwandten Geninseln angesehen, von den der größte Teil auch im Plasmid pKLC102 auftrat (siehe Kapitel 3.3.2).

Beim Vergleich der konservierten ORFs aus dem SpB-Contig 1 mit PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) fiel zunächst auf, dass in SpB die Blöcke konservierter ORFs seltener durch spezifische ORFs unterbrochen wurden. Der Grad der Konservierung schien zwischen SpB-Contig 1 und PAGI-2(C) etwas höher zu liegen als zwischen PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) (etwas höhere Anzahl konservierter ORFs, höhere Konservierung der Aminosäuresequenzen,), obwohl auch zwischen PAGI-3(SG) und SpB-Contig 1 zwei ORFs konserviert waren, die keine Homologen in PAGI-2(C) aufwiesen (ORFs BR22 – SG44, BR23 – SG45).

Die in den drei Geninseln identifizierten Homologen ORFs sind in Tabelle 4.10 aufgelistet.

Auffallend war im SpB-Contig 1 die Position des Phagen-ähnlichen Integrase-Gens im Vergleich zu den übrigen konservierten ORFs, das nach dem letzen konservierten DNA-Block (Homologe zu ORFs C101 – C110) folgte, während das Integrase-Gen in PAGI-2(C) und -3(SG) auf der anderen Seite der Geninsel weit entfernt vom betreffenden DNA-Block lokalisiert war. Außerdem fehlte im SpB-Contig 1 ein Homologes zum ORF C4 (ein putatives Regulatorgen). Dieser ORF war im vorderen Teil von PAGI-2(C) neben dem Integrase-Gen der einzige konservierte ORF, in PAGI-3(SG) war das Homologe dagegen hinter den letzten konservierten DNA-Blöcken am Ende der Geninsel zu finden (ORF SG105). Die Position dieses ORFs war demnach variabel und konnte sich auch außerhalb des SpB-Contigs 1 in der Insertion befinden.

Α	В	С	Α	В	С	Α	В	С
C1	BR76		C53	BR38		C83		BL44
C4		BL9, BL28	C54	BR39		C89	BR60	BL43
C36	BR21		C55	BR40		C90	BR61	
C39	BR24		C64	BR46	BL58	C91	BR62	BL42
C40	BR25		C65	BR47	BL57	C93	BR63	BL41
C41	BR26		C66	BR48	BL56	C94	BR64	
C42	BR27		C67	BR49	BL55	C95	BR65	
C43	BR28		C68	BR50	BL54	C101	BR66	BL40
C44	BR29		C69	BR51	BL53	C102	BR67	BL39
C45	BR30		C70	BR52	BL52	C103	BR68	BL38
C46	BR31		C71	BR53	BL51	C104	BR69	BL37
C47	BR32		C72	BR54	BL50	C105	BR70	BL35
C48	BR33		C74	BR55	BL49	C106	BR71	BL34
C49	BR34		C75	BR56	BL48	C107	BR72	BL33
C50	BR35		C77	BR57	BL47	C108	BR73	BL31
C51	BR36		C79	BR58	BL46	C109	BR74	BL30
C52	BR37		C81	BR59	BL45	C110	BR75	BL29

**Tabelle 4.10:** Homologe ORFs in den beiden SpB-Contigs und PAGI-2(C). An Spalten A sind jeweils die PAGI-2(C)-ORFs aufgelistet, in Spalten B die ORFs aus SpB-Contig 1 und in Spalten C die ORFs aus SpB-Contig 2. Die SpB-ORFs sind entsprechend der Annotationstabellen in 4.2.5 bezeichnet. Grau unterlegte ORFs haben nur ein Homologes in der SpB-Insertion. Der ORF C4 und die beiden im SpB-Contig 2 liegenden Homologe sind durch einen gesonderten Rahmen markiert.

Im SpB-Contig 2 wurden dementsprechend zwei C4-Homologe ORFs und ein weiteres "Set" der konservierten ORFs identifiziert. Das eine C4-Homologe müsste demnach dem "Set" konservierter ORFs im SpB-Contig 1 zugeordnet werden, ist aber innerhalb der komplexen Struktur der SpB-Insertion von diesem getrennt lokalisiert.

Das zweite "Set" konservierter ORFs war, soweit im Contig vorhanden, dem "Set" im Contig 1 am ähnlichsten. Auch hier waren die Blöcke konservierter ORFs weniger durch spezifische Abschnitte unterbrochen als in PAGI-2(C) oder PAGI-3(SG). Bis auf drei Ausnahmen war Konservierung zu PAGI-2(C) immer für beide "Sets" in der SpB-Insertion gleichzeitig festzustellen (Ausnahmen siehe Tabelle 4.10).

Das zweite "Set" konservierter ORFs in der SpB-Insertion schien im Vergleich zu den anderen "Sets" noch nicht vollständig zu sein, so dass weitere PAGI-2(C)-Homologe in der bestehenden Lücke zwischen den Contigs vermutet wurden (siehe Abbildung 4.13). Aufgrund der Konservierung zwischen PAGI-2(C) und SpB-Contig 1 wurde die Hypothese aufgestellt, dass in der Lücke noch Homologe zu folgenden ORFs lokalisiert sein müssten:



C1 (Integrase-Gen), C36, C40 - C46, C47 - C55

**Abbildung 4.13:** Vergleich der konservierten ORFs in PAGI-2(C) und der SpB-Insertion. Dargestellt sind für PAGI-2(C) die einzelnen ORFs und die Blöcke, die in einem (weiße Kästen) oder in beiden Teilen (graue Kästen) der SpB-Insel konserviert sind. Für die SpB-Contigs sind die jeweiligen homologen ORFs angegeben und mit dem entsprechenden PAGI-2(C)-ORF verbunden. Die Größen der ORFs und die Abstände sind nicht maßstabsgerecht dargestellt. Die Reihenfolge der BL-ORFs (aus dem Contig 2) wurde umgekehrt um sie an die Abfolge der Homologen aus den beiden anderen Sequenzen anzupassen. Gestreifte Kästen kennzeichen ORFs, für die noch keine Homologen im SpB-Contig 2 gefunden wurden, aber in der verbliebenen Sequenzierungslücke vermutet werden.

Ausgehend von dieser Hypothese wurde per PCR versucht, Teile der in der Lücke lokalisierten DNA-Abschnitte zu amplifizieren. Dazu wurde ein *Primer* identisch zur Sequenz am Ende von SpB-Contig 2 generiert (*Primer* 1078endf; Position 66187 – 66206 in SpB-

Contig 2) und mit einem *Primer* gapC55r kombiniert. Dieser *Primer* war anhand der Sequenz des PAGI-2(C)-ORFs C55 generiert worden und sollte auf dem in der Lücke vermuteten C55-homologen ORF binden. Der letzte konservierte ORF im Contig 2 war C64-homolog, gefolgt von fünf nicht konservierten ORFs. C55 stellte in den anderen Geninseln den nächsten konservierten ORF jenseits eines spezifischen Abschnittes dar.

Mit dieser *Primer*-Kombination wurde demnach versucht, spezifisch den DNA-Abschnitt der SpB-Insertion zwischen dem Ende des Contigs 2 und dem nächsten in der Lücke vermuteten konservierten ORF zu amplifizieren. Dabei konnte ein PCR-Produkt mit einer Größe von 4,8 - 5 kb generiert werden.



In der Contig-Lücke schien es demnach tatsächlich C55-homologe DNA zu geben. Dies bekräftigte die Hypothese, dass sich das noch unvollständige zweite "Set" konservierter ORFs der SpB-Insertion in der noch nicht bekannten Lückensequenz fortsetzt und insgesamt aus fast denselben "Bausteinen" (aus konservierten DNA-Blöcken) besteht, die im SpB-Contig 1 und in PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) gefunden werden. Endgültig ließe sich dies aber erst nach Schließen der Lücke und Vervollständigen der Insertionssequenz belegen.

#### 4.2.7 Zusammenfassung des aktuellen Status der Analyse der SpB-Insertion

Zur Zeit existieren zwei große Sequenzcontigs, die zusammen ca. 144 kb der SpB-Insertion abdecken. Bei Anordnung analog zur Richtung der PAO1-Genomsequenz umfasst der auf der linken Seite der Insertion liegende SpB-Contig 2 bei einer Größe von insgesamt 66,9 kb 5,4 kb flankierende PAO1-konservierte Sequenz, den Übergang zur SpB-Insertion (3'-Ende eines tRNA<sup>Gly</sup>-Gens als ehem. *attP*-Sequenz) und 61,5 kb zur Geninsel gehörende DNA.

Der die rechte Seite der Insertion abdeckende SpB-Contig 1 ist insgesamt 86,3 kb groß. Zur SpB-Insertion gehören 83,2 kb der DNA, auf die ein vollständiges tRNA<sup>Gly</sup>-Gen (mit der ehem. *attB*-Sequenz) und bis zum Contig-Ende noch 3,1 kb PAO1-konservierte DNA folgen. Die vor der Insertion lokalisierte PAO1-konservierte DNA umfasst Homologe zu den ORFs PA0706 – PA0714. Das tRNA<sup>Gly</sup>-Gen, das in Stamm C die SpB-Insertion auf der anderen Seite flankiert, entspricht dem in der PAO1-Sequenz zwischen den ORFs PA0729 und PA0730 gelegenen tRNA<sup>Gly</sup>-Gen. Die darauf noch im Contig folgende PAO1-konservierte DNA enthält Homologe zu den ORFs PA0730 – PA0730.

Zwischen den beiden Contigs besteht noch eine Lücke, für deren Bereich die Sequenz der SpB-Insertion noch nicht ermittelt werden konnte. Vor der Erweiterung des SpB-Contigs 2 war für diese Lücke eine Größe von ca. 65 kb ermittelt worden. Durch die Erweiterung des Contigs 2 konnte davon ein Abschnitt von 30,3 kb sequenziert und analysiert werden, so dass noch eine Lücke von ca. 35 kb verblieben ist. Für die Größe der SpB-Insertion ergab sich daher insgesamt ein Wert von ca. 180 kb. Durch Sequenzanalyse der inserierten DNA wurde an der linken Seite der Insertion ein 7,3 kb großer Phagen-ähnlicher Abschnitt identifiziert.

#### Abbildung 4.15 (folgende Seite): Übersicht über die gesamte SpB-Insertion.

In der Übersicht wurden der Contig 2, die verbliebene Lücke und der Contig 1 zusammengesetzt. Für die Lücke wurde eine Größe von 35 kb angenommen. Die Insertion ist in Kolinearität mit der umgebenden Sequenz des Kerngenoms dargestellt. Die Zählung der Basen beginnt am Übergang von chromosomaler zu inserierter DNA. Annotierte ORFs und ihre Transkriptionsrichtung sind durch Pfeile gekennzeichnet und tragen die Bezeichnungen aus den Tabellen 4.8 und 4.9: Vergebene Gennamen und homologe ORFs in PAGI-2(C) oder PAGI-3(SG) sind unter diesen Bezeichnungen angegeben. In PAGI-2(C) und/oder PAGI-3(SG) konservierte ORFs sind durch graue Pfeile dargestellt. Die vermutlich separat integrierte Phagen-DNA ist durch einen Doppelpfeil gekennzeichnet, die ORFs aus dieser Region sind durch schwarze Pfeile dargestellt. Für ORFs in den flankierenden Bereichen des Kerngenoms sind die Bezeichnungen der entsprechenden PAO1-ORFs angegeben. Anfang und Ende der bestehenden Seguenzcontigs und die Übergänge der Insertion zum Kerngenom sind durch vertikale schwarze Balken angegeben. Die an den Übergängen identifizierten att-Sequenzen sind durch Fähnchen dargestellt. Die noch unbekannte Sequenz in der physikalischen Lücke ist durch eine gepunktete Linie symbolisiert. Im Bereich dieser Lücke vermutete PAGI-2(C) homologe ORFs sind durch gestreifte Pfeile dargestellt (siehe Kapitel 4.2.6). Für solche ORFs ist als Bezeichnung "???" und dazu der entsprechende PAGI-2(C)-Homologe angegeben. Zusätzlich sind für die ganze Region die Schnittstellen für die in der Kartierung verwendeten Enzyme Notl, SnaBI, Hpal und Xbal angegeben. Die mit \* gekennzeichneten ORFs BL63 und BR1 ragen über die Contig-Enden in die Lücke hinein, ihre Sequenz ist noch nicht vollständig bekannt.



Abbildung 4.15: Übersicht über die SpB-Insertion in P. aeruginosa C (hypervariable Region 3).

Sowohl im SpB-Contig 1 als auch im Contig 2 liegen eine große Anzahl potentieller Gene mit Homologien zu PAGI-2(C) in fast komplett konservierter Reihenfolge. Dieses "Set" konservierter Gene umfasst 49 ORFs im Contig 1. Im Contig 2 sind 30 Gene gegenüber PAGI-2(C) konserviert. In diesem Bereich scheint das "Set" konservierter ORFs noch nicht vollständig, in der verbliebenen Sequenzlücke könnten weitere folgen.

Durch diese charakteristischen DNA-Abschnitte erscheint die SpB-Insertion insgesamt als eine Kombination zweier PAGI-2(C)-ähnlicher Geninseln und einem inserierten Phagen.

Um die verbliebene Lücke zwischen den Contigs zu schließen, könnte zunächst wieder mit einer Sonde, die das Ende des pKSCC1078-Inserts repräsentiert, die bestehende Genombibliothek durchsucht werden, um auf diese Weise den Contig 2 zu erweitern. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist aber fraglich, ob geeignete Cosmide identifiziert werden könnten. Eine Lücke von 30 - 35 kb könnte zwar durch die Inserts von ein oder zwei Cosmiden überspannt werden, die Hybridisierungsergebnisse mit der Sonde 610end (siehe Kapitel 4.2.4) und vor allem mit der Sonde 186end (siehe Kapitel 4.2.1) deuten aber daraufhin, dass der mittlere Bereich der SpB-Insertion in der Genombibliothek in ihrem bisherigen Umfang unterrepräsentiert sein könnte. Mit der Sonde 186end konnten z. B. keine an die Sequenz von pKSCC186 anschließenden Cosmide detektiert werden.

Möglich wäre es, die Genombibliothek bzw. ihren geordneten Teil von 1536 Cosmiden zu erweitern. Von der Generierung der Bibliothek her stehen noch weitere Transformationsansätze mit Cosmid-tragenden *E. coli* Stämmen zur Verfügung (K. D. Larbig, Dissertation 2001). Aus diesen Ansätzen müssten die Bakterien vereinzelt werden ("Ordnen der Cosmidbank"), um die Cosmide individuell untersuchen zu können.

Alternativ könnte versucht werden, den fehlenden Bereich der Insertion aus dem Restriktionsfragment SpB herauszuschneiden und partiell in geeignete Vektoren subzuklonieren, so dass dann ausreichende DNA-Mengen zur Analyse zur Verfügung stünden. Dazu müsste eventuell vorher die verbliebene Lücke feinkartiert werden, um die bestehende Restriktionskarte zu verbessern und eine genauere Abfolge von Schnittstellen für diesen Bereich festzulegen.

Eine dritte Möglichkeit wäre, per *long range* PCR (PCR-Systeme zur Generierung langer Produkte) Teilabschnitte der DNA in der Lücke zu amplifizieren, die zwischen den vermuteten konservierten Genen liegen und so die fehlende Sequenz stückweise zu ermitteln. Nach diesem Prinzip konnte bereits ein PCR-Produkt generiert werden, das die DNA vom Ende des Contigs 2 bis hin zu einem C55-homologen ORF in der Lücke repräsentiert (siehe Kapitel 4.2.6).

# 5 Epidemiologie konservierter Geninseln in P. aeruginosa

Nach PAGI-2(C) und PAGI-3C(SG) waren mit der pKLC102-Plasmid-DNA und der SpB-Insertion (siehe Kapitel 3 und 4) weitere scheinbar verwandte, partiell konservierte Geninseln identifiziert worden. Dies legte die Vermutung nahe, dass solche Geninseln nicht nur in den *P. aeruginosa* Stämmen C und SG17M, sondern auch in anderen Stämmen dieser Spezies auftreten konnten. In den Genomen dieser Stämme sollten dann ähnliche DNA-Abschnitte konserviert sein wie zwischen PAGI-2(C) und den anderen sequenzierten Inseln (siehe Kapitel 1.3; 3.3.2; 4.2.5), was als kennzeichnend für die Präsenz von Geninseln dieses Typs angesehen wurde.

Diese Hypothese der Präsenz in weiteren Stämmen wurde durch die Sequenzanalyse eines Gens aus *P. aeruginosa* TB (Tümmler et al., 1991) bestärkt, einem weiteren CF-Lungenisolat, das nicht zu den Klon C Stämmen gehört. Dieses Gen (analysiert von Dr. Lutz Wiehlmann) wies signifikante Ähnlichkeiten mit dem ORF C47 aus der PAGI-2(C) auf. C47 gehörte zu den ORFs mit Homologen in den anderen sequenzierten Inseln (ORF SG57 in PAGI-3(SG), BR32 in der SpB-Insertion, CP81 in pKLC102), und war darüber hinaus Bestandteil einer signifikanten Folge von neun ORFs (C47 – C55), die immer als unveränderter Block in den anderen Inseln konserviert waren. Daher konnte vermutet werden, dass auch im Genom von Stamm TB größere Abschnitte PAGI-2(C)-ähnlicher DNA und damit vermutlich (mindestens) eine ähnliche Geninsel enthalten sein sollte.

Um die generelle Verbreitung von PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln in der Spezies *Pseudomonas aeruginosa* zu charakterisieren, sollte eine Auswahl von 71 Stämmen analysiert werden. Diese Auswahl bestand aus ausgesuchten Stämmen mit nicht verwandten *SpeI*-Genotypen aus den über 3000 *P. aeruginosa* Isolaten einer vorhandenen Stammsammlung (Stammsammlung der Medizinischen Hochschule Hannover). Die Auswahl enthielt sowohl Umweltisolate als auch Klinik- und Patientenisolate aus verschiedenen Ländern und Regionen (siehe Tabelle 5.1) und repräsentierte die verschiedenen in Europa detektierten Klone/Subgruppen der Spezies. Die Stämme PAO, C und SG17M waren in dieser Auswahl vertreten; der Stamm TB selbst fehlte, wurde aber durch die fast identische klonale Variante 892 (Nr. 62) vertreten.

Die Identifizierung von partiell konservierten Geninseln in diesen Stämmen erfolgte durch Hybridisierungsexperimente, in denen das Vorkommen von DNA-Abschnitten mit Homologien zur Referenzinsel PAGI-2(C) detektiert werden sollte.

		Auswahl von 71 P. aeruginosa Stämmen
Nr.	Stamm	Beschreibung und Angaben zur Herkunft
1	ATCC 10145	Neotyn Typenstamm: Prag. Tschechische Republik (<1960)
2	ATCC 14886	Pseudomonas aeruginosa (Schroeter) Migula Bodenisolat
3	ATCC 15522	Pseudomonas aeruginosa (Schroeter) Migula, Bodenisolat
4	ATCC 15691	Wundisolat: Melbourne, Australien (1952) ATCC15691 = PAT
5	ATCC 21472	Pseudomonas aeruginosa (Schroeter) Migula Bodenisolat von einem Ölfeld
6	ATCC 21176	Bodenisolat, Japan (1974)
7	ATCC 33348	Pseudomonas aeruginosa (Schroeter) Migula, serotype 1
8	ATCC 33356	Internationaler Serotyp 9, Stuhlprobe; Heidelberg, Deutschland (1965)
9	ATCC 33364	Pseudomonas aeruginosa (Schroeter) Migula, serotype 17
10	ATCC 33818	Isolat vom Pilz Agaricus bisporus
11	ATCC 33988	Pseudomonas aeruginosa (Schroeter) Migula, Isolat aus einem Benzintank;
		Ponca City, Oklahoma, USA
12	63741	Wundisolat
13	A 5670	Wundisolat; Heidelberg, Deutschland (1992)
14	A 5803	Luftröhrenisolat; Heidelberg, Deutschland (1992)
15	AL 5846	Wundisolat; Heidelberg, Deutschland (1992)
16	2733/92	CF-Patient, Sputum-Probe; Kopenhagen, Dänemark (1992)
17	2813 A/92	CF-Patient, Sputum-Probe; Kopenhagen, Dänemark (1992)
18	BST 1	CF-Patient, Rachenabstrich; Hannover, Deutschland (1985)
19	KB 1	CF-Patient, Rachenabstrich; Sarstedt, Deutschland (1985)
20	SS I	CF-Patient, Rachenabstrich; Lüneburg, Deutschland (1985)
21	MF 6	CF-Patient, Rachenabstrich; Bremen, Deutschland (1987)
22	PD I	CF-Patient, Rachenabstrich; Hannover, Deutschland (1985)
23	RN 4	CF-Patient, Rachenabstrich; Oldenburg, Deutschland (1986)
24	KP I V- 24427	CF Patient, Rachenabstrich; Hannover, Deutschland (1985)
25	Va 24437 Va 26222	CF-Patient, Sputum-Probe; Halle, Deutschland (1992)
20	Va 20232	CF Patient, Sputum-Probe; Halle, Deutschland (1992)
27	Va 27081 Va 27260	CF Patient, Sputum Probe; Halle, Deutschland (1992)
20	Va 27200 DM	CE Patient, Sputum Probe: Hamburg, Deutschland (1992)
30	$\overline{ZW}$ 30	CE Patient, Bachenabstrich: Innsbruck, Österraich (1904)
31	ZW 30 ZW 31	CE-Patient, Rachenabstrich: Innsbruck, Österreich (1997)
32	ZW 31 ZW 41	CF-Patient Rachenabstrich: Verona Italien (1997)
32	ZW41	CE-Patient Rachenabstrich: Genua Italien (1997)
34	ZW 49	CF-Patient Rachenabstrich: Verona Italien (1997)
35	ZW 54	CF-Patient Rachenabstrich Mailand Italien (1997)
36	ZW 64	CF-Patient, Rachenabstrich: Lund, Schweden (1997)
37	ZW 77	CF-Patient, Rachenabstrich; London, Großbritannien (1997)
38	ZW 79	CF-Patient, Rachenabstrich; Galway, Irland (1997)
39	ZW 81	CF-Patient, Rachenabstrich; London, Großbritannien (1997)
40	ZW 83	CF-Patient, Rachenabstrich; London, Großbritannien (1997)
41	ZW 85	CF-Patient, Rachenabstrich; Aberdeen, Großbritannien (1997)
42	ZW 88	CF-Patient, Rachenabstrich; London, Großbritannien (1997)
43	ZW 92	CF-Patient, Rachenabstrich; Marseille, Frankreich (1997)
44	ZW 98	CF-Patient, Rachenabstrich; Den Haag, Niederlande (1997)
45	ZW 102	CF-Patient, Rachenabstrich; Leuven, Belgien (1997)
46	ZW 113	CF-Patient, Rachenabstrich; Rotterdam, Niederlande (1997)
47	ZW 117	CF-Patient, Rachenabstrich; Wien, Österreich (1997)
48	ZW 119	CF-Patient, Rachenabstrich; Posen, Polen (1997)
49	SG1 (= C)	CF-Patient, Rachenabstrich; Bückeburg, Deutschland (1986); (Klon C Typenstamm)
50	SG31	Flusswasser-Isolat; Mülheim, Deutschland (1993); SG31 = SG17M
51	PT 2	Wasser-Isolat, Mühlheim, Deutschland (1992)

52	PT 6	Wasser-Isolat, Mühlheim, Deutschland (1992)
53	PT 12	Wasser-Isolat, Mühlheim, Deutschland (1992)
54	PT 20	Wasser-Isolat, Mühlheim, Deutschland (1992)
55	PT 22	Wasser-Isolat, Mühlheim, Deutschland (1992)
56	PT 36	Wasser-Isolat, Mühlheim, Deutschland (1992)
57	641 HD 11/m1	Wasser-Isolat, Mühlheim, Deutschland (1992)
58	Gr 2052	Klinikisolat; Athen, Griechenland (1995)
59	Gr 2057	Klinikisolat; Athen, Griechenland (1995)
60	Gr 2248	Klinikisolat; Athen, Griechenland (1995)
61	PAO	Referenzstamm DSM 1707
62	892	CF-Patient, Sputum-Probe; Hannover, Deutschland (1983)
63	PAK	Laborstamm; Japan (<1960)
64	HJ2	Sputum-Probe; Köln, Deutschland (1990)
65	G7	CF-Patient, Sputum-Probe; Stade, Deutschland (1986)
66	H2	Klinikisolat aus einen Katheter
67	K9	CF-Patient, Sputum-Probe; Husum, Deutschland (1985)
68	DSM 288	unbekannt
69	DSM 939	Wasser-Isolat
70	DSM 1128	Patientenisolat, Ohrinfektion; USA (1980)
71	DSM 1253	unbekannt

**Tabelle 5.1:** Auswahl von 71 *Pseudomonas aeruginosa* Stämmen. Alle Stämme wurden auf das Vorkommen von PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln hin analysiert. Angegeben sind die Bezeichnungen der einzelnen Stämme, die bei der Beschreibung der Analysen verwendeten Nummern innerhalb der Auswahl und - soweit bekannt - Angaben zu Art und Herkunft der Isolate.

# 5.1 Detektion eines "Geninsel-Indikators" in P. aeruginosa Stämmen

Aufgrund der Vergleiche der sequenzierten Geninseln wurde angenommen, dass homologe DNA zu bestimmten Abschnitten aus PAGI-2(C) in allen partiell konservierten Inseln dieses Typs auftreten und diese somit kennzeichnen würden. Einer dieser Abschnitte beinhaltete die ORFs C47 – C55. Nach der Detektion eines Homologen zu ORF C47 aus PAGI-2(C) im Stamm TB (s. o.) wurde dieser ORF als eine Art "Indikator" ausgewählt. Die 71 *P. aeruginosa* Stämme wurden daher zunächst auf C47-ähnliche DNA hin untersucht, um eine Präselektion vornehmen zu können und die Stämme auszuwählen, die detaillierter auf das Vorkommen von konservierten Geninseln hin untersucht werden sollten.

Für diese Analysen wurde jeweils  $1,5 - 3,5 \mu g$  genomische DNA der 71 Stämme restriktionsverdaut und auf Nylonmembranen übertragen. Diese Membranen wurden mit C47-spezifischen Sonden hybridisiert.

Die Hybridisierungen erfolgten mit zwei verschiedenen Sonden - C47c und C47d. Beide wurden aus PCR-Produkten generiert. Das PCR-Produkt C47c (*Primer* C47cf und C47cr) repräsentierte einen 636 bp großen Abschnitt aus dem vorderen Bereich des ORFs, C47d (*Primer* C47df und C47dr) 522 bp aus dessen C-terminalem Bereich.



**Abbildung 5.1:** *Xhol*-Verdaue genomischer DNA von *P. aeruginosa* Stämmen, hybridisiert mit Sonde C47c. Dargestellt sind 6 Membranen mit Restriktionsverdauen der 71 Stämme aus der *P. aeruginosa* Auswahl. Markiert ist die Spur mit der DNA aus Stamm PAO, in der wie erwartet kein Hybridisierungssignal auftrat.

Zunächst erfolgten Hybridisierungen von Membranen mit *Xho*I-Verdauen der genomischen DNAs. Dabei konnten für mehr als 35 Stämme Hybridisierungssignale detektiert werden (siehe Abbildung 5.1). Trotz einiger falsch positiver Signale deutete dies auf C47-ähnliche DNA in vielen der analysierten *P. aeruginosa* Stämme hin. Der Referenzstamm PAO, dessen Genomsequenz keine PAGI-2(C)-ähnliche Geninsel aufweist, wurde als Negativkontrolle zur Überprüfung der Sonden herangezogen. Den Erwartungen entsprechend konnten für diesen Stamm auch keine Hybridisierungssignale detektiert werden.

Für genauere Untersuchungen wurden weitere Membranen für die Hybridisierungen hergestellt, darauf fixiert wurden *Bcl*I- und *Nco*I-Verdaue der genomischen DNAs. Zusätzlich wurden auch Verdaue von drei Cosmiden mit auf die Membranen transferiert. Diese Cosmide stammten aus den genomweiten Bibliotheken für die Stämme C und SG17M (K. D. Larbig, Dissertation, 2001; siehe auch Kapitel 2.1.5), auf den Inserts waren der ORF C47 bzw. dessen Homologe in der Insel PAGI-3(SG) und der SpB-Insertion lokalisiert:

Cosmid pKSCC1064 $\rightarrow$	ORF C47
Cosmid pKSCC1005 $\rightarrow$	ORF BR32
Cosmid pKSCS427 $\rightarrow$	ORF SG57

(kein Cosmid für ORF CP81, da die Sequenz des Plasmides pKLC102 zu dem Zeitpunkt noch nicht vorlag)

Anhand der bekannten Sequenzen der Cosmide wurden deren erwartete Restriktionsmuster errechnet und bestimmt, auf welchen Fragmenten die C47-Sonden binden sollten. Die entsprechenden Signale wurden nach den Hybridisierungen markiert und mit den Signalmustern der 71 P. aeruginosa Stämme verglichen. Auf diese Weise konnte zugeordnet werden, in welchen Stämmen die durch die Sonden detektierte homologe DNA bzw. ihre Umgebung Ähnlichkeiten zu der aus den Cosmiden aufwies (siehe Abbildung 5.2). Gleiche Signalmuster wiesen auf hochkonservierte Restriktionsmuster hin, wodurch zugeordnet werden konnte, ob die konservierte DNA größere Homologien zur C47-Umgebung, zur SG57-Umgebung oder zu der von ORF BR32 aufwies, oder ob sie einen eigenständigen Typ darstellte. Hieraus ergaben sich erste Hinweise, ob die bereits bekannten Geninseln in weiteren Stämmen komplett oder zumindest mit so hoher Sequenzidentität konserviert sind, dass sie innerhalb der "Familie" der PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln verschiedenen Untergruppen zugeordnet werden können. Allerdings war so nur eine recht grobe und fehlerbehaftete Einteilung möglich, da ein bestimmter Grad der Konservierung von DNA-Abschnitten nicht automatisch die Konservierung einzelner Restriktionsschnittstellen in gleichem Maße bedeuten muss und sich trotz sehr großer Ähnlichkeit unterschiedliche Restriktionsmuster ergeben können.

Die Ergebnisse der Hybridisierungen von *Bcl*I- bzw. *Nco*I-verdauter DNA mit den Sonden C47c und C47d ergaben, dass C47-ähnliche DNA in 31 der 71 Stämme aus der *P. aeruginosa* Auswahl detektiert worden war (siehe Tabelle 5.2). Für diese Stämme wurde die Vorhersage getroffen, dass in deren Genomen PAGI-2(C)-ähnliche Geninseln integriert waren, was ein Vorkommen solcher (partiell) konservierter Geninseln in über 40 % der analysierten Stämme bedeuten würde. Dabei war das Auftreten von C47-homologer DNA weder auf Stämme aus ähnlichen Habitaten noch auf Isolate bestimmter regionaler Herkunft beschränkt (vergleiche Tabelle 5.1).



**Abbildung 5.2:** Membranen mit *Nco*I-verdauter genomischer DNA, hybridisiert mit C47-Sonden. Auf beiden Membranen war genomische DNA verschiedener *P. aeruginosa* Stämme und Cosmid-DNA mit ORF C47 bzw. C47-Homologen nach Verdau mit *Nco*I-fixiert. *Bst*EII-verdaute  $\lambda$ -DNA diente als Größenstandard. Membran A war mit der Sonde C47c hybridisiert worden, Membran B mit C47d. Die mit "X" markierten Banden in den Cosmid-Spuren repräsentieren Restriktionsfragmente mit C47-DNA bzw. mit DNA von homologen ORFs (errechnet anhand der Cosmid-Sequenzen). Die Größe dieser Banden ist jeweils auf der linken Seite angegeben. Die Spuren mit Cosmid-DNA wiesen vor allem in Membran A deutliche Partialverdaubanden auf, an die die Sonden ebenfalls gebunden hatten.

Anhand der Signalmuster in den verschiedenen Experimenten wurde für die 31 positiven Stämme die Anzahl der detektierten C47-Homologen und damit der vermeintlichen Geninseln im Genom bestimmt. Für 12 Stämme wurde eine Insel vorhergesagt, für weitere 11 Stämme zwei Inseln und für die übrigen 8 Stämme drei Inseln oder mehr. Die Hybridisierungssignale ließen sich dabei anhand ihrer Position auf den Membranen in mehrere Typen einteilen: Für viele Stämme wurden Signale detektiert, deren Muster dem des ORFs C47 entsprach ("C-Typ"), andere Signale ähnelten dem des ORFs BR32 ("B-Typ") oder (in wenigen Fällen) dem des ORFs SG57 ("SG-Typ"). Von den anderen Signalen konnten einige identische oder ähnliche einer vierten Kategorie zugewiesen werden ("Typ 3", da u. a. in Stamm 3 identifiziert), die übrigen wurden nicht eingeordnet. Die jeweiligen Ergebnisse dieser Auswertung für die 31 *P. aeruginosa* Stämme sind in der Tabelle 5.2 zusammengefasst.
Stamm	Bezeichnung	Anzahl C47- Homologe	Signaltypen
3	ATCC 15522	1	Typ 3
7	ATCC 33348	1	Typ C
9	ATCC33364	1	Typ C
14	A 5803	2	Typ C, 2. Signal nicht einzuordnen
15	AL5846	1	Тур В
16	2733/92	2	Typ C, 2. Signal nicht einzuordnen
21	MF 6	1	Тур С
22	PD 1	1	Typ C
23	RN 4	1	Typ 3
24	RP 1	2	Typ C, 2. Signal evtl. Typ SG
25	Va 24437	3	Typ C, 2 x Typ 3
26	Va 26232	1	Тур С
29	DM	3	Typ C, Typ 3, 3. Signal evtl. Typ B
33	ZW 43	3	Typ C, Typ 3, 3. Signal evtl. Type SG
35	ZW 54	3	Typ C, 2 x Typ 3
45	ZW 102	3	Тур С, 2 х Тур 3
46	ZW 113	2	Тур С, Тур 3
48	ZW 119	2	Тур С, Тур 3
49	SG1 (C)	4? (evtl. mehr)	Typ C, Typ B, Type SG, 4. Signal nicht einzuordnen
50	SG31 (SG17M)	3 (evtl. mehr)	Typ C, 2x Typ SG
52	PT 6	3	Typ C, Typ SG, 3. Signal nicht einzuordnen
53	PT 12	2	Typ C, 2. Signal nicht einzuordnen
54	PT 20	1	Тур 3
55	PT 22	2	Typ C, 2. Signal nicht zuzuordnen
56	PT 36	1	Тур 3
60	Gr 2248	2	Тур С, Тур В
62	892	2	Typ C, 2. Signal evtl Typ 3
63	PAK	1	Signal nicht einzuordnen
64	HJ2	2	Typ C, 2. Signal nicht einzuordnen
67	К9	2	Typ C, 2. Signal nicht einzuordnen
70	DSM1128	1	Тур С

**Tabelle 5.2:** Auswertung der Hybridisierungen verdauter genomischer DNA mit den Sonden C47c und C47d. Angegeben ist die Anzahl detektierter C47-Homologer in den einzelnen Stämmen und die Zuordnung der Signalmuster zu verschiedenen Typen.

Auffallend war, dass die im Cosmid pKSCC1064 detektierten Signale, die zum ORF C47 selbst gehören, in den Mustern der meisten Stämme ebenfalls auftraten (Signaltyp C).

Bei komplizierteren Hybridisierungsmustern gestaltete sich die Zuordnung der verschiedenen Signaltypen schwieriger, vor allem für die Stämmen 49 und 50 (Stämme C und SG17M) war zudem auch die Anzahl der detektierten C47-homologen Abschnitte nicht eindeutig zu bestimmen. Anhand der Signalmuster könnte bei beiden Stämmen auch noch ein weiterer konservierter Bereich vorliegen.

Generell könnte bei der Suche nach konservierten Bereichen mit Hilfe von Hybridisierungen auch methodenbedingt homologe DNA übersehen werden. Mit den Sonden konnten nur DNA-Abschnitte detektiert werden, deren Sequenzidentität hoch genug war, um eine DNA-DNA-Bindung zwischen Sonde und genomischer DNA bei den gewählten Reaktionsbedingungen zu ermöglichen. An DNA mit zu geringer Sequenzidentität konnten die Sonden nicht binden, so dass konservierte Abschnitte mit schwächerer Homologie eventuell nicht detektiert worden waren.

Die Bindung von Sonden auf homologer DNA ist dabei nicht allein von der Sequenzidentität im gesamten ähnlichen Abschnitt abhängig, sondern auch von der Verteilung der identischen Nukleotide innerhalb der Sequenz, da zur Initiierung einer DNA-DNA-Bindung 10 - 20 bp Bereiche mit übereinstimmender Sequenz ohne Basenfehlpaarungen nötig sind.

Einen Eindruck über die Abhängigkeit der Signalintensitäten vom Grad der Konservierung der homologen DNA lieferte eine Betrachtung der Signale auf den verdauten Cosmid-DNAs mit den verwendeten C47c- und C47d-Sonden. Dabei wurde die abgeschätzte Intensität der Signale mit den Sequenzidentitäten der Sonden-DNA zu den C47-homologen ORFs verglichen:

Cosmid	C47- homologer ORF	Sequenzidentität mit Sonde C47c (636 bp)	rel. Intensität des C47c- Signals	Sequenzidentität mit Sonde C47d (522 bp)	rel. Intensität des C47d- Signals
pKSCC1064	C47	100%	1	100%	1
pKSCC1005	BR32	86%	0,2	89%	0,5
pKSCS427	SG57	73%	0,02	80%	0,4

**Tabelle 5.3:** Relative Intensitäten der Signale auf den C47-homolgen ORFs nach Hybridisierungen mit C47c und C47d im Verhältnis zur Intensität der Signale auf ORF C47 selbst (Sequenzidentität 100 %).

Schon anhand dieser abgeschätzten Werte ließ sich ersehen, dass die Signalintensitäten mit fallender Sequenzidentität deutlich geringer wurden. DNA-Abschnitte mit Sequenzidentitäten deutlich unter 70 % wären unter diesen Reaktionsbedingungen kaum noch mit den Sonden detektiert worden.

# 5.2 Generierung eines PAGI-2(C) repräsentierenden Makroarrays

Um nicht nur die Konservierung des ORFs C47, sondern homologe DNA zu allen Bereichen der Geninsel PAGI-2(C) in anderen Stämmen nachweisen zu können, wurde für Hybridisierungsexperimente ein "Makroarray" generiert, der die meisten ORFs der Geninsel

repräsentierte. Dieser Makroarray umfasste 96 PCR-Produkte, die mit Hilfe einer *Dot-Blot*-Apparatur (siehe Kapitel 2.4.1) auf Nylonmembranen übertragen und dort fixiert wurden. Diese Membranen wurden mit DIG-markierter genomischer DNA der zu analysierenden P. aeruginosa Stämme hybridisiert.

Von den 96 möglichen Positionen auf dem Makroarray waren fünf für Positiv- und Negativ-Kontrollen reserviert worden. Auf die restlichen Positionen wurden 91 PCR-Produkte verteilt, deren Amplifikate definierten Abschnitten einzelner potentiellen Gene aus PAGI-2(C) entsprachen. Für kleine ORFs wurden vereinzelt auch PCR-Produkte generiert, die zwei benachbarte ORFs abdeckten. Dementsprechend repräsentierten einige Punkte des Arrays zwei ORFs (C54/C55; C76/C77; C82/C83). Für den ORF C47 wurden beide PCR-Produkte aufgetragen, die in den vorherigen Untersuchungen als Sonden eingesetzt wurden (C47c, C47d, siehe Kapitel 5.1). 20 ORFs aus der Geninsel waren nicht auf dem Makroarray repräsentiert, da nicht genügend Positionen zur Verfügung standen. Weggelassen wurde dabei möglichst solche ORFs, die laut Annotation zu putativen Operons oder laut Sequenzvergleichen mit anderen Inseln immer zu größeren konservierten Blöcken gehörten. Auf die Konservierung dieser ORFs konnte dann aus den Ergebnissen für die benachbarten potentiellen Gene geschlossen werden.

Durch die aufgetragenen 91 PCR-Produkte waren 93 verschiedene ORFs auf dem Makroarray repräsentiert. Die PCR-Produkte wurden mit ORF-spezifischen *Primern* generiert:

PCR-Produkt C1: *Primer* C1for und C1rev; PCR-Produkt C2: *Primer* C2for und C2rev; usw.

Ausnahmen:	PCR-Produkt C54/C55:	Primer C55for/C54rev
	PCR-Produkt C76/C77:	Primer C77for/C76rev
	PCR-Produkt C82/C83:	Primer C83for/C82rev
	PCR-Produkt C47c:	Primer C47cf/C47cr
	PCR-Produkt C47d:	Primer C47df/C47dr

Welche Positionen des Arrays mit PCR-Produkten welcher ORFs belegt wurden, ist zusammen mit der variierenden Länge der einzelnen PCR-Produkte in Abbildung 5.3 (Teil A und B dargestellt. In den fünf Kontrollpositionen (Positivkontrollen P1, P2a, P2b; Negativkontrollen N1, N2) sind folgende PCR-Produkte aufgetragen:

P1: "cit2/3"; 650 bp aus Gen *gltA* (Citrat-Synthase), amplifiziert auf genomischer DNA von *P. aeruginosa* C (*Primer* cit2 und cit3).

P2a: "fliCa"; 530 bp aus Gen *fliCa* (Flagellin-Filament-Protein Typ a), amplifiziert auf DNA von *P. aeruginosa* C (*Primer* fla3a und fla4a)

P2b: "fliCb"; 800 bp aus Gen *fliCc* (Flagellin-Filament-Protein Typ b), amplifiziert auf DNA von *P. aeruginosa* TB (*Primer* fla3b und fla4b)

N1: "PP5"; 1289 bp aus dem Genom von *P. putida* KT2440, aus intergenischer Region zwischen ORFs PP5238 und PP5239 (Genom-Position 5974091 – 5975379)

N2: hobI"; 300 bp Abschnitt des humanen Gens *hob (human obese gene)*, generiert mit *Primern* hob1 und hob2 auf humaner DNA (Präparation erhalten von Dr. Frauke Stanke)



**Abbildung 5.3:** Schema des PAGI-2(C)-Makroarrays und erste Kontrollhybridisierungen. A: Belegung des Makroarrays mit ORF-repräsentierenden PCR-Produkten. Die Positionen der Positiv- und Negativkontrollen sind grau markiert. B: Länge der in den einzelen Positionen aufgetragenen PCR-Produkte. C: Hybridisierung mit genomischer DNA von *P. aeruginosa* PAO (Negativkontrolle). Pfeile markieren falsch positive Signale, die in allen Experimenten mit Arrays der ersten Generation auftraten. D: Hybridisierung mit *P. aeruginosa* C (Positivkontrolle). Signale (z. T. nur sehr schwache) in allen 91 Positionen mit PAGI-2(C)-DNA.

Bei paralleler Herstellung mehrerer Makroarrays aus den gleichen PCR-Produkten wurde gleiche Aliquots auf die Membranen aufgetragen. Dadurch waren zwar die DNA-Mengen in den einzelnen Positionen eines Arrays verschieden, für gleiche Positionen in verschiedenen Arrays aber konstant.

Bei der Herstellung weiterer Makroarrays wurden dann neue PCR-Ansätze verwendet. Diese Makroarrays der "2. Generation" unterschieden sich von den älteren:

Ausbeuten und Qualität der PCR-Produkte konnten nicht als konstant angesehen werden, was bei gleicher Hybridisierung zu veränderten Verhältnissen der relativen Signalintensitäten innerhalb der 91 Werte eines Makroarrays führt. Makroarrays aus der ersten und zweiten Generation wurden daher parallel mit gleichen genomischen DNA-Proben hybridisiert, um aus den relativen Signalintensitäten Umrechnungsfaktoren für den Vergleich von Hybridisierungen von älteren und neueren Makroarrays zu bestimmen.

An den Positionen der Punkte C2 und C10 traten bei allen Experimenten mit älteren Arrays intensive Signale auf (siehe Abbildung 5.3), nicht jedoch mit neueren Arrays. Daher wurde davon angenommen, dass in Position C2 und C10 auf den älteren Membranen falsch positive Signale detektiert wurden, vielleicht hervorgerufen durch Kontamination der aufgetragenen PCR-Produkte.

Während der Generierung der neueren Makroarrays gelang keine Amplifikation des PCR-Produkts C69 mehr. Anstelle dessen wurde an dieser Position das PCR-Produkt C68 aufgetragen, das den benachbarten ORF repräsentierte. Hybridisierungssignale in dieser Position durften also bei Experimente mit neuen und alten Arrays nicht miteinander verglichen werden.

Als Positivkontrolle wurde ein Makroarray mit genomischer DNA von *P. aeruginosa* C hybridisiert. Wie erwartet, wurden Signale in allen 91 PAGI-2(C)-Positionen und den Positivkontrollen des Arrays detektiert (siehe Abbildung 5.3., Teil D). Als Negativkontrolle erfolgte die Hybridisierung mit Stamm PAO, der laut Genomsequenz keine PAGI-2(C)-ähnliche Geninsel enthielt. Durch diese Hybridisierung wurde überprüft, ob andere Abschnitte der genomischen DNA auf den Makroarrays binden konnten und falsch positive Signale verursachten. Außer auf den Positivkontrollen und in den Positionen C2 und C10 (bei verwendetem älteren Makroarray immer falsch positiv, s. o.) wurden aber nur ein Signal in Position C1 und zwei sehr schwache in den Positionen C5 und C97 detektiert (siehe Abbildung 5.3, Teil C). Auf der DNA, die das Integrase-Gen C1 von PAGI-2(C) besitzt, waren demnach falsch positive Signale möglich, verursacht möglicherweise durch andere ähnliche Integrase-Gene im PAO-Genom. Für C5 und C97, das laut Annotation Homologie zum PAO-ORF PA3690 aufwies, schienen schwächere falsch positive Signale möglich zu sein, die sich nur leicht vom Hintergrund abhoben.

### 5.3 Hybridisierungen der Makroarrays mit P. aeruginosa-DNA

Weitere Hybridisierungen der Makroarrays wurden zunächst mit DIG-markierter genomischer DNA von P. aeruginosa SG17M und TB durchgeführt. Für SG17M wurde ein Hybridisierungsmuster erwartet, dass sich die partielle Konservierung der PAGI-2(C)-DNA in der Geninsel PAGI-3(SG) und im Plasmid pKLC102, das in diesem Stamm ebenfalls vorkommt, widerspiegelt. Es sollte sich also ein Muster mit einem Gemisch aus Signalen und signalfreien Bereichen auf dem Makroarray ergeben. Die signalfreien Bereiche sollten vor allem im oberen Teil der Membran, in dem die vermeintlichen spezifischen ORFs von PAGI-2(C) repräsentiert waren, zu finden sein. Das tatsächlich detektierte Signalmuster zeigte in etwa dieses erwartete Bild (siehe Abbildung 5.4, Teil A). Allerdings waren im unteren Bereich Signale in allen Positionen zu finden, auch in denen mit DNA, die nicht in PAGI-3(SG) konserviert sein sollte (siehe Abbildung 5.4, Teil C). Signale in Positionen für signifikante ORFs, z. B. C56 - C63, C96 - C100 oder C110 und C111, konnten auch nicht aus Homologien zur pKLC102-DNA resultieren (vgl. Kapitel 3.3.2). Daher scheint in SG17M eine dritte partiell konservierte Geninsel vorzuliegen, in der noch größere Abschnitte Homologien zu PAGI-2(C) aufweisen als in den bereits bekannten Geninseln dieses Stammes. Für den Stamm TB ergab sich nach der Hybridisierung ein ähnliches Signalmuster wie für SG17M (siehe Abbildung 5.4, Teil B). Im Genom von TB schien demnach ebenfalls mindestens eine PAGI-2(C)-ähnliche Geninsel integriert zu sein, wie nach der Identifizierung C47-homologer DNA vorausgesagt worden war (siehe Kapitel 5.1). Zumindest für diesen Stamm hatte sich damit bestätigt, dass die Konservierung von ORF C47 als Indikator für die Präsenz von PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln geeignet war.



C: Signalmuster für SG17M, verglichen mit dem Muster konservierter ORFs in PAGI-2(C) und PAGI-3(SG). Die Positionen erwarteter Homologien sind grau markiert.

## 5:4 Makroarray-Analyse von Stämmen aus der P. aeruginosa Auswahl

۲

0

Mit Hilfe der Makroarrays wurden die 31 Stämme der *P. aeruginosa* Auswahl untersucht, in deren Genom durch Hybridisierungsexperimente Homologe zum Indikator-ORF C47 nachgewiesen worden waren (siehe Kapitel 5.1). Dabei wurden für alle 31 Stämme Signalmuster detektiert, die auf größere PAGI-2(C)-ähnliche Abschnitte und damit auf vergleichbare (partiell) konservierte Geninseln im jeweiligen Genom hinwiesen. Beispiele der Hybridisierungsergebnisse sind in Abbildung 5.5 dargestellt.

Viele Signalmuster ähnelten denen, die für die Stämme SG17M oder TB detektiert worden waren und wiesen außer in den Positionen C1 und C4 (und eventuell den falsch positiven Signalen in C2 und C10) keine Signale im oberen Bereich des Makroarrays auf. Im unteren Bereich variierten die Muster:







Dargestellt sind die Signalmuster für sechs Stämme aus der *P. aeruginosa* Auswahl. A: Stamm 3 B: Stamm 15 C: Stamm 33 D: Stamm 54 E: Stamm 55 F: Stamm 63 Die Pfeile in A markieren die Positionen C2 und C10, in denen falsch positive Signale auf den älteren Membranen auftraten.

Für viele Stämme wurden Signale in allen Positionen detektiert, bei anderen fehlten Signale auf einzelnen oder mehreren benachbarten DNA-Punkten der Membran, auch die relativen Signalintensitäten in den einzelnen Punkten variierten von Stamm zu Stamm.

Eine detaillierte Übersicht der Hybridisierungsergebnisse bzw., daraus abgeleitet, der Konservierung von PAGI-2(C)-ORFs in den 31 Stämmen ist in Tabelle 5.4 dargestellt.

ORF	Stäi	mme	e der	<sup>-</sup> Р. а	aeru	gind	osa .	Aus	vahl																						
in PAGI-2(C)	3	7	9	14	15	16	21	22	23	24	25	26	29	33	35	45	46	48	49	50	52	53	54	55	56	60	62	63	64	67	70
C1 C2	x	x	x	x		x	x	x	x	x	?	x	x	x	x	x	x	x	x x	х	?	x x	? ?	x x	x	?	x	x	x	x	x x
C4 C5 C6 C7					x				x	?			?	x	?	x	?	?	x x x x			x x x x	x x x x	x x x x				x	?		x x x x
C10																			x			x	x	x							x
C12																			x			x	x	x							x
C13 C14																			x x			x x	x x	x x							x x
C18																			x			x	x	x							x
C20 C21 C22 C23																			x x x x			x x x x	x x x x	x x x x							x x x x
C25 C26																			x x			x x	x x	x x							x x
C27																			x			x	x	x							x
C30 C31 C32 C33 C34 C35 C36 C37 C38 C39 C40	¥	X X X X X	X X X X	? x x x x	x x x	x x x x	X X X X	? x x x x	? x ? x	x x x x x	x x x x	? x ? x	X X X X X	X X X X X	? x ? x	X X X X X	? x x x x	? x x x x	x x x x x x x x x x x x x x	? ? X	X X ?	x x x x x x x x x x x x x	x x x x x x x x	x x x x x x x x x x x x	X X X X X	? x ?	? x x x x	? x x ?	? x x x x	? x x x x	x x x x x x x x x x x x x x x x
C42	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	?	x	x	x
C43 C44 C45 C46	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x ? x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	X X X X	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x	?	x ? x	x x x x	x x x x
C47 C49	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x x
C50 C51 C52	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	?	x x x	x x x	x x x
C54 C55 C56 C57 C58 C59	x x ?	x x x x x x	x x x x x x	x x x x x x	x x	x x x x x x	x x x x x x	x x x x x x	x x	x x x x x x	x x ?	x x x x x x	x x x x x x	x x x x x x	x x x x x x	x x x x x x	x x	x x x x x x	x x	x x x x x x	x x x x x x		x x	x x x x x x	x x x x x x						
C61 C62 C63 C64 C65	x	x x x x	x x x x	x x x x	x	x x x x	x x x x	x x x x x	x	x x x x	x x ? x	X X X X X	x x x x	x x x x	x x x x	x x x x x	? x	x x ? x	x x x x	x x ? x	x x ? x	x x x x	x	X X X X X	x	x x ? x	x x x x	? X	x	x x x x	x x x x
C66 C67	? x	x x	x x	x x	? ?	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x ?	x x	x ?	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	? ?	x x	x x	? ?	x x	^	? ?	x x	x x
C70 C71 C72	x x x	x x x	x x x	x x x	x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x ?	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x x	x x ?	x x x	x x x	x x x	x x x	x x ?	x x x	x x	x x x	x x x	x x x
C73 C74	x x	x x	x x	x x	x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x
C75 C76	x	x x	x	x ?	x x	x x	x x	x	x x	x	x x	x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x
C78	x	x	x	x	×	x	x	x	x	x	x x	x	x	x	x	x ?	2 2	x	x	x	x	x	x	x	x	x ?	x	x	x	x	x
C80 C81	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	×	×	x	x	x	x	x	×	x	x	x	x	x	x	x	?	x	× ×	x	x	x
C82 C83	x	x	^	?	Ŷ	x	x	~	x	x	^	^	?	^	?	x	x	Ŷ	x	x	x	x	x	x	?	Ŷ	?	^	^	x	x
C84 C85	x x	x x	x x	? x	x x	x x	x x	? x	? x	x x	x x	? x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x ?	x x	? ?	x ?	x x	x x
C89 C90	x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x ?	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x	x x	x x
C91 C92	x x	x x	x	x ?	x	x x	x x	x	x x	x x	x ?	x	x x	x x	x x	x x	x x	x	x x	x x	x	x x	x x	x x	x x	x ?	x x	x ?	x	x x	x x
C93 C94	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x
C95 C96	x x	x x	x x	x x	х	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	? x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	х	?	x x	x x
C97 C98	x x	x x	x x	x x		x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	? ?	x x	x x	x x	x x	x ?	x x	x x	x ?		x x	x x
C99 C100	x ?	x x	x x	x x	x	x x	x x	x x	?	x x	? x	x x	x x	? x	x x	x x	x x	x x	?	x x	x x	x	?	x x	x x						
C101 C102	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x
C103 C104	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x
C105 C106	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	х	x x	x x	x x	x x	x x
C107 C108	x x	x x	x x	x x	? x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x	x x	x x	x x	x x	x x
C110 C111	x x	x x	x x	x x		x x	x x	x x	? x	x x	x x	x x	x x	x x	x x	x x		x x	? ?	? ?	x x	?		x x	x x						

Tabelle 5.4: Ergebnisse der Makroarray-Analysen von Stämmen der P. aeruginosa Auswahl.

#### zu Tabelle 5.4 (vorige Seite):

x: ORF in diesem Stamm konserviert ?: Konservierung fraglich, kein eindeutiges Hybridisierungssignal.

Wenn zwei ORFs in einem DNA-Punkt des Arrays repräsentiert waren (C54 und C55, C76 und C77, C82 und C83), wurden Hybridisierungssignale nicht weiter differenziert und beide ORFs als konserviert bewertet. Die jeweils nur auf einigen Makroarrays repräsentierten C68 und C69 sind in der Tabelle nicht dargestellt, da kein Konservierungsvergleich für alle Stämme möglich war.

Die Stämme 53, 55 und 70 wiesen ebenso wie die Positivkontrolle Stamm 49 ( = Stamm C) Signale in allen 91 Positionen des Makroarrays auf. In diesen Stämmen lag demnach eine Kopie der kompletten PAGI-2(C)-Geninsel mitsamt des großen vermeintlichen spezifischen Bereichs vor. Dieser spezifische Bereich war auch in Stamm 54 konserviert, die komplette Geninsel schien in dessen Genom aber nicht integriert zu sein, da für einige Bereiche keine homologe DNA detektiert werden konnte. In Stamm 54 schien demnach eine Sonderform der Insel PAGI-2(C) vorzuliegen.

Die wenigsten Signale wurden für Stamm 63 detektiert. In diesem Stamm fehlten scheinbar mehrere ORFs, die in allen anderen Stämmen konserviert waren (C50 – C55, C70, C89), zudem waren in vielen Positionen des Makroarrays nur sehr schwache Signale aufgetreten, was auf einen geringeren Konservierungsgrad einiger homologer ORFs hindeutete. Im Genom von Stamm 63 schien demnach eine PAGI-2(C)-ähnliche Insel enthalten sein, die entweder weniger konservierte Abschnitte als anderer Beispiele aufwies, oder in der konservierte Abschnitte vorlagen, die aufgrund von zu geringerer Ähnlichkeit der DNA-Sequenzen mit dem angewandten Hybridisierungsverfahren nur teilweise detektiert werden konnten.

Durch Vergleich der Konservierungsmuster der verschiedenen Stämme konnten auch einzelne ORFs und größere Abschnitte von PAGI-2(C) bestimmt werden, die in allen analysierten Stämmen konserviert zu sein schienen, so z. B. die ORFs C40, C42 – C55 (Ausnahme: Stamm 63), C71, C74/C75, C81, C91, C94 oder C101 – C108 (Ausnahme: Stamm 60). Homologe zu diesen ORFs waren auch in der sequenzierten Geninsel PAGI-3(SG) und in der SpB-Insertion identifiziert worden (siehe Kapitel 1.3; 4.2.1).

Für andere Bereiche variierte das Vorkommen homologer DNA von Stamm zu Stamm. Zu diesen Abschnitten gehörten z. B. die ORFs C56 – C63, C82/C83, C92 und C110/C111. Entsprechende Homologe zu C56 – C63 oder C92 fehlten auch in PAGI-3(SG) und der SpB-Insertion. Auch Signale für C4 und C36 – C39 fehlten für einige Stämme, für andere waren nur schwache oder sogar fragliche Signale aufgetreten. Homologe zu diesen ORFs schienen daher häufig variablere Sequenzen mit geringeren Ähnlichkeiten aufzuweisen.

Eine Besonderheit zeigte noch das Signalmuster für Stamm 15, da kein Signal in der Position des Integrase-Gens C1 detektiert werden konnte. Dies deutete daraufhin, dass in der Geninsel von Stamm 15 vermutlich ein Integrase-Gen anderen Typs ohne Sequenzhomologien zu C1

lokalisiert war. Ein vergleichbarer Fall lag im Plasmid pKLC102 vor, dessen Integrase-Gen *xerC* ebenfalls keine Homologien zu Sequenz von C1 aufwies.

Diese Ergebnisse bestätigten das Bild von PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln, das sich schon nach den Vergleichen der sequenzierten Beispiele angedeutet hatte. Die Geninseln scheinen zu einer weitverzweigten "Familie" zu gehören, deren Vertreter unterschiedlich viele Gemeinsamkeiten aufweisen können. Der Umfang der zwischen zwei verwandten Geninseln konservierten Bereiche ist variabel, einige Abschnitte scheinen aber obligatorisch konserviert zu sein. Diese könnten eine Art Grundgerüst dieser "Familie" von Geninseln darzustellen, das auf einen möglichen gemeinsamen Vorläufer hinweist. Andere Bereiche wären dann während der Entwicklung verschiedener Subgruppen mosaikartig integriert worden und treten daher nur in einem Teil der Geninseln auf. Diese Abschnitte sind dann nur in den Genomen von Bakterien detektierbar, in die näher verwandte Geninseln integriert worden sind.

Die Hybridisierungsergebnisse zeigten, dass zu den obligat oder potentiell konservierten Bereichen der gesamte hintere Abschnitt der PAGI-2(C)-Geninsel mit den ORFs C36 – C111 gehörte, außerdem noch der ORF C4 und das Integrase-Gen C1. Als spezifisch für PAGI-2(C) und damit als vermeintliches "Cargo" dieser Insel (siehe Kapitel 1.3) konnten daher nur noch der vordere Bereich mit den ORFs C5 – C35 und eventuell die ORFs C2 und C3 definiert werden.

Generell sind Vertreter der "Familie" PAGI-2(C)-ähnlicher Geninseln in Stämmen der Spezies *Pseudomonas aeruginosa* offensichtlich weit verbreitet. Durch die Makroarray-Hybridisierungen konnten solche Geninseln in über 40 % der analysierten Stämme detektiert werden, wobei alle Stämme mit C47-homologer DNA am Ende auch (mindestens) eine Geninsel aufwiesen. Ob dieser Zusammenhang allerdings verbindlich ist, bleibt unklar, da das Auftreten von partiell konservierten PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln ohne einen C47-homologen ORF nicht generell ausgeschlossen werden kann.

# 5.5 Quantitative Analyse der Makroarray-Hybridisierungen

#### 5.5.1 Standardisierung und Differenzierbarkeit der Makroarray-Signale:

Die Intensitäten der einzelnen Signale, die nach den Hybridisierungen der Makroarrays detektiert wurden (siehe voriges Kapitel), waren, außer von experimentell bedingten Einflüssen, von zwei Eigenschaften der analysierten genomischen DNA abhängig: zum einen von der Anzahl homologer Abschnitte in dieser DNA, zum anderen vom Grad der Sequenzidentität zwischen den homologen Abschnitten und der auf den Makroarrays fixierten DNA. Eine quantitative Analyse der Signalintensitäten könnte demnach Rückschlüsse auf die Anzahl der PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln in den untersuchten Stämmen, die in den einzelnen Inseln vorliegenden homologen ORFs und deren Konservierungsgrad ermöglichen. Voraussetzung für solche Analyse war zunächst eine Editierung der gemessenen Werte zur Berücksichtigung der experimentellen Einflüsse auf die Signalintensitäten (siehe Material und Methoden, Kapitel 2.4.7). Von den gemessenen Absolutwerten wurden daher zunächst Hintergrundwerte subtrahiert, bevor sie dann in relative Signalintensitäten umgerechnet wurden. Für diese Werte war eine weitere Standardisierung erforderlich, um die Einflüsse der unterschiedlichen Mengen und Qualitäten der PCR-Produkte in den einzelnen Makroarrayberücksichtigen. Positionen zu Diese Standardisierung erfolgte anhand der Hybridisierungsergebnisse für Ralstonia metallidurans CH34 (siehe Abbildung 5.6). Im Genom dieses Stammes war eine Kopie der kompletten PAGI-2(C)-Insel mit nahezu 100 % Sequenzidentität detektiert worden (siehe Kapitel 6.1), so dass bei Hybridisierungen Unterschiede in den Signalintensitäten allein auf die auf den Arrays fixierte DNA zurückzuführen waren. Die relativen Signalintensitäten für R. metallidurans CH34 wurden daher als "Standardisierungsfaktoren" in die Auswertung der Ergebnisse für die P. aeruginosa Stämme eingesetzt.

В Α 00000000 ........ 60 60 6 ......... .......... 00 000000 ........... 60 6 ......... ....... 6 6 .......... 0 0 6 ......... 0 0.6 60 6 . 0.0 .... 000000000000 60 6 6 (B) ........... 0 0.0 .

**Abbildung 5.6:** Makroarrays hybridisiert mit genomischer DNA von *R. metallidurans* CH34. A: Hybridisierung mit Wildtyp B: Hybridisierung mit Derivat AE3

Für die Berechnung dieser Faktoren wurden die Ergebnisse mehrerer Makroarray-Hybridisierungen mit dem Stamm CH34 herangezogen (mit dem Wildtyp und mit mehreren Derivaten, die ebenfalls die komplette Geninsel aufwiesen, siehe Kapitel 6.1). Für die relativen Signalintensitäten aus diesen Experimenten (Verhältnis gegen das Signal in Position

Nr. der	PCR-	"Std	Nr. der	PCR-	"Std	Nr. der	PCR-	"Std
Position	Produkt	faktor"	Position	Produkt	faktor"	Position	Produkt	faktor"
1	C1	0,357	32	C42	0,665	62	C76/77	0,691
2	C2	0,251	33	C43	0,672	63	C78	0,380
3	C4	0,411	34	C44	0,975	64	C79	0,467
4	C5	0,224	35	C45	0,238	65	C80	0,810
5	C6	0,247	36	C46	0,392	66	C81	1,111
6	C7	0,548	37	C47c	0,484	67	C82/83	0,200
7	C8	0,397	38	C47d	0,584	68	C89	0,840
8	C10	0,120	39	C49	0,335	69	C90	0,422
9	C12	0,893	40	C50	0,220	70	C91	0,552
10	C13	0,584	41	C51	0,401	71	C92	1,000
11	C14	1,968	42	C52	0,258	72	C93	0,557
12	C18	1,175	43	C54/55	0,176	73	C94	0,611
13	C20	1,071	44	C56	1,023	74	C95	0,846
14	C21	0,816	45	C57	0,825	75	C96	0,560
15	C22	0,867	46	C58	0,616	76	C97	0,461
16	C23	0,851	47	C59	0,638	77	C98	0,866
17	C25	0,684	48	C61	0,805	78	C99	0,900
18	C26	0,776	49	C62	0,775	79	C100	0,839
19	C27	0,924	50	C63	0,064	80	C101	0,719
20	C29	0,620	51	C64	0,307	81	C102	0,515
21	C30	0,834	52	C65	0,670	82	C103	0,514
22	C31	0,569	53	C66	0,089	83	C104	0,739
23	C32	0,752	54	C67	0,086	84	C105	0,899
24	C33	0,874	55	C68	0,262	85	C106	0,375
25	C34	0,574	56	C70	0,442	86	C107	0,274
26	C35	0,821	57	C71	0,842	87	C108	0,847
27	C36	0,938	58	C72	0,191	88	C110	0,729
28	C37	0,545	59	C73	0,279	89	C111	0,931
29	C38	0,947	60	C74	0,584	90	C84	1,771
30	C39	0,805	61	C75	0,189	91	C85	0,941
21	C10	1 1 1 1	1			1		

C92) wurden Mittelwerte errechnet. Dadurch ergaben sich folgende "Standardisierungsfaktoren" für die 91 Positionen auf dem PAGI-2(C)-Makroarray:

**Tabelle 5.5:** Standardisierungsfaktoren (Std.-faktor) für quantitative Analysen der Makroarray-Ergebnisse, ermittelt aus Hybridisierungen mit *Ralstonia metallidurans* CH34. Die Werte geben relative Signalintensitäten im Verhältnis zum Signal in Position 71 (C92) an. Niedrige Standards, die aus sehr schwachen Hybridisierungssignalen resultierten, sind grau hervorgehoben. Den einzelnen Positionen im Array wurden für die weiteren Analysen fortlaufende Nummern zugeordnet.

Aufgrund schwacher Hybridisierungssignale ergaben sich für einige Positionen sehr niedrige und ungenaue Standardisierungsfaktoren (siehe Tabelle 5.5). Für die Analysen der Signalintensitäten aus Hybridisierungen mit *P. aeruginosa* Stämmen wurden deren Werte durch diese Faktoren dividiert, so dass die Resultate für die bezeichneten Positionen sehr stark fehlerbehaftet waren.

Bei der Bestimmung der Standardisierungsfaktoren hatten sich außerdem Schwankungen der relativen Signalintensitäten in den verschiedenen *Ralstonia*-Experimenten gezeigt. Diese wiesen zum einen auf generelle Ungenauigkeiten der Faktoren hin, verdeutlichten aber vor allem, dass die Fehlerbreite bei der Detektion und Quantifizierung der Hybridisierungssignale zu groß sein würde, um anhand der Signalintensitäten letztendlich verlässliche Werte für unterschiedliche Sequenzidentitäten der hybridisierten DNA errechnen zu können. Die zu

erwartenden Unterschiede in den Signalintensitäten würden zumindest teilweise von den experimentell bedingten Fehlern überlagert werden.

Die Hybridisierungen von Makroarrays mit markierter DNA des Klon C Plasmids pKLC102 und des Klon K Plasmids pKLK106 bestätigten diese Annahme. In pKLC102 waren nach den Annotationsergebnissen 36 ORFs mit Homologien zu PAGI-2(C)-ORFs lokalisiert (siehe Tabelle 3.3). Diese homologen Abschnitte waren in 35 Positionen des Makroarrays repräsentiert. Dieselben Bereiche sollten auch in pKLK106 konserviert sein, wenn auch dort eventuell mit unterschiedlich hohen Homologien. Am Beispiel von pKLC102 konnte damit der Zusammenhang zwischen Sequenzidentität und der Signalstärke betrachtet werden.

Plasmid pKLC102

C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44
	C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57
	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70
	C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83
	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111

Plasmid pKLK106

C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44
	C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57
	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70
	C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83
	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111

Abbildung 5.7: Übersicht der Makroarray-Hybridisierungsergebnisse für pKLC102 und pKLK106.

Dunkelgraue Positionen: Deutliche Hybridisierungssignale Hellgraue Positionen : schwache und fragliche Signale

Für pKLC102 konnten nur in 26 Positionen mit homologer DNA Signale detektiert werden (siehe Abbildung 5.7). In den übrigen neun Positionen schien die Homologie zwischen der DNA auf der Membran und den entsprechenden Abschnitte auf pKLC102 nicht hoch genug zu sein, so dass keine Hybridisierung erfolgte. Für das ähnliche Plasmid pKLK106 schien der Grad der Homologie im Durchschnitt sogar noch geringer zu sein, da nur 12 Hybridisierungssignale detektiert wurden.

Für die Sequenzidentitäten zwischen der pKLC102-DNA und den betreffenden auf dem Makroarray fixierten PCR-Produkten wurden dann genaue Werte ermittelt. Eine Auftragung dieser Werte gegen die relativen (standardisierten) Makroarray-Signale von pKLC102 ergab folgendes Bild:



Abbildung 5.8: Vergleich der Signalintensitäten für pKLC102 mit der Sequenzidentität der homologen DNA.

Auf der Ordinate sind die (standardisierten) relativen Signalintensitäte aus der Makroarray-Hbridisierung mit pKLC102 aufgetragen, auf der Abzisse der Grad der Sequenzhomologie zwischen pKLC102 und der DNA auf dem Array. Für die Homologie wurde ein "*score*" angegeben, der einen Absolutwert für die Länge und die Identität ähnlicher Sequenzen darstellt (siehe Material und Methoden, Kapitel 2.7).

Die Signalintensitäten stiegen nicht kontinuierlich mit steigendem Konservierungsgrad der DNA, sondern schwankten bei geringerer Homologie (*"score"* unter 1000, siehe Abbildung 5.8) in einem niedrigen Intensitätsbereich. Eine Zuordnung zu bestimmten Graden der DNA-Konservierung war nicht möglich. Bei höherer Homologie stiegen die Signalintensitäten stark an, konnten aber auch in diesem Bereich nicht genauer nach Sequenzidentität differenziert werden. Der Übergang von schwächeren zu stärkeren Signalen schien ab einer Identität der Sequenzen von 70-75% zu erfolgen. Dies entsprach den Erfahrungen aus den Hybridisierungsexperimenten mit den Sonden C47c und C47d, bei denen ein sehr starker Rückgang der Signalintensitäten für homologe Sequenzen mit einer Identität von unter 80 % beobachtet worden war (siehe Tabelle 5.3).

Eine detaillierte quantitative Analyse der Signale zur Bestimmung des Konservierungsgrades und der Kopienzahl der auf den einzelnen Positionen des Arrays hybridisierten DNA war demnach nicht möglich.

## 5.5.2 Klassifizierung von Inseltypen anhand der Makroarray-Ergebnisse:

Anstelle der detaillierten quantitativen Analyse einzelner Signale aus den Makroarray-Experimenten erfolgte eine semi-quantitative Betrachtung der gemessenen Intensitäten. Mit dieser Analyse sollten die einzelnen PAGI-2(C)-artigen Geninseln, die in den 31 *P. aeruginosa* Stämmen enthalten waren, näher charakterisiert und verschiedenen Typen von Geninseln zugeordnet werden.

Die ermittelten absoluten Signalintensitäten aus den einzelnen Experimenten wurden dafür, wie für die quantitative Analyse beschrieben, editiert:

- Subtraktion der Hintergrundwerte aus einzelnen Experimenten (siehe Kapitel 2.4.7)
- für alle als positiv gewerteten und fraglichen Signale Errechnung von relativen Signalintensitäten (Verhältnis zur mittleren Signalintensität des jeweiligen Experiments)
- bei Hybridisierungen, die mit älteren Makroarrays hybridisiert wurden, Umrechnung der relativen Signalintensitäten mit Korrekturfaktoren, um die auf älteren und neueren Arrays gemessenen Werte vergleichen zu können (siehe Kapitel 5.2)
- für die einzelnen Positionen im Array Division der relativen Signalintensitäten durch die "Standardisierungsfaktoren" (siehe Tabelle 5.5)

Diese editierten relativen Signalintensitäten wurden gegen die einzelnen Positionen im Makroarray aufgetragen. Dadurch ergaben sich für jedes Experiment derartige Kurven:



**Abbildung 5.9:** Auftragung der editierten relativen Signalintensitäten gegen die Positionen im Makroarray. Als Beispiel ist die Auftragung der Ergebnisse für *P. aeruginosa* Stamm 62 dargestellt.

Auch wenn die aufgetragen Werte aufgrund der verwendeten Methode zur Bestimmung der Signalintensitäten und der Verwendung ungenauer Korrekturfaktoren bei der Editierung fehlerbehaftet waren (siehe Kapitel 5.5.1), repräsentierte die Form dieser Kurven doch die Charakteristika der Geninseln in den analysierten Stämmen. Diese Form unterschied sich für die verschiedenen Inseln je nachdem, welche ORFs aus PAGI-2(C) gar nicht oder nur mit geringerer Sequenzidentität konserviert waren, und sollte für die verschiedenen Geninseln jeweils charakteristische Bereiche mit niedrigen Werten bzw. Nullwerten für die relativen Signalintensitäten aufweisen.

Beim Vergleich der Kurven für die 31 analysierten *P. aeruginosa* Stämme wurden die Werte für bestimmte Positionen des Makroarrays nicht beachtet:

- Position 1 (C1), da auch DNA, die nicht aus PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln stammte, in dieser Position hybridisieren könnte und die gemessen Signalintensitäten dann nicht spezifisch wären (siehe Kapitel 5.3)
- Positionen 90 und 91 (C84 und C85), da zu den entsprechenden ORFs mehrere Homologe in *R. metallidurans* CH34 existierten und somit f
  ür die Editierung dieser Signale keine geeigneten Standardisierungsfaktoren vorlagen

- Positionen 43, 50, 53, 54, 58, 61 und 67 aufgrund sehr niedriger Standardisierungsfaktoren (siehe Tabelle 5.5), die zu überhöhten Werten für die editierten Signalintensitäten führen könnten (vgl. Abbildung 5.9, Maximum der Kurve in Position 61)
- Positionen 2 und 8 (C2 und C10), wenn f
  ür die Experimente 
  ältere Makroarrays verwendet worden waren, da in diesen Positionen falsch positive Signale auftraten (siehe Kapitel 5.2)

Für die Bewertung der Kurven wurden die Ergebnisse der Hybridisierungen mit den Sonden C47c und C47d (siehe Kapitel 5.1) zugrunde gelegt. Durch Hybridisierungen restriktionsverdauter genomischer DNA mit diesen Sonden war für die *P. aeruginosa* Stämme die Anzahl der C47-Homologen bestimmt worden. Diese wurde mit der Anzahl PAGI-2(C)-ähnlicher Geninseln gleichgesetzt. Demnach lagen in den 31 Stämmen folgende Anzahlen (partiell) konservierter Geninseln vor, deren kombinierte Charakteristika den Verlauf der Intensitätskurven bestimmten:

Anzahl der Geninseln	P. aeruginosa Stämme
1	3, 7, 9, 15, 21, 22, 23, 26, 54, 56, 63, 70
2	14, 16, 24, 46, 48, 53, 55, 60, 62, 64, 67
3	25, 29, 33, 35, 45, 52,
5	50 ( = SG17M, evtl. mehr als 3 Inseln)
4	49 ( = C, evtl. mehr als vier Inseln)

Tabelle 5.6: Vorhergesagte Anzahl PAGI-2(C)-artiger Geninseln in den P. aeruginosa Stämmen.

Für die in 12 Stämmen einzelnen vorliegenden Geninseln wurden anhand der Signalintensitätskurven die Konservierungsmuster bestimmt (siehe Abbildung 5.10). Anhand signifikanter Unterschiede in diesen Mustern wurden vier verschiedene Inseltypen definiert und die 11 verschiedenen Geninseln (das Muster für die Inseln in den Stämmen 23 und 56 war identisch) diesen als Subtypen zugeordnet (siehe Tabelle 5.7).

	C1 C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18			C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
Tunda	384 C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32	π.		C84	C20	C21	C.22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
<u>Typ 1a</u>	01 020	02.	022	020	020	020	02.	010	040	042	002	<u>1</u>	<u>p1p</u>	007	020	02.	022	010	010	020	020	010	000	001	001
$(\operatorname{Stamm} 70)$		034	035	030	037	030	0.55	040	042	5	044	(อเล	mm r	005	035	034	035	0.00	0.57	030	039	040	042	C45	044
_	C45	C46	G4/C	C4/0	649	C50	651	652	654 /55	C56	657				645	C46	C4/C	C4/0	C49	C50	051	052	C54/55	C56	057
_	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70				C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C69	C70
	C71	C72	C73	C74	C75	C76 /77	C78	C79	C80	C81	C82 /83				C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83
	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99				C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111				C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111
_					-																				
_	C1 C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18			C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
<u>Typ1c</u>	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32	Ту	<u>o 1 d</u>	C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
(Stamm 9)	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44	(Stam	1m 21)	C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44
	C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57				C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57
	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70				C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C69	C70
	C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83				C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83
	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99				C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	0111				C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111
L	0100	CIUI	0102	0103	0104	0105	0100	0107	0108	CIIU	un				0100	CIUI	0102	0103	0104	0105	0100	0107	0108	CTIU	UIII
	C1 C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18			C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
	284 C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32	Τv	p 1f	C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
(Stamm 22)	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44	(Starr	1 m 26	C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44
(000000022)	C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57	(010			C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57
	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70				C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70
_	030	033	077	074	000	070 /77	000	000	007	000	010				000	000	070	002	000	070/77	000	000	007	000	010
-	0/1	072	075	074	075	016111	0/8	0/9	000	601	62/63				6/1	0/2	073	6/4	0/5	010/11	078	0/9	000	601	02/03
_	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99				C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111				C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111
	C1 C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18			C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
Тур За	C1 C2 C84 C20	C4 C21	C5 C22	C6 C23	C7 C25	C8 C26	C10 C27	C12 C29	C13 C30	C14 C31	C18 C32	Ту	o 3b	C1 C84	C2 C20	C4 C21	C5 C22	C6 C23	C7 C25	C8 C26	C10 C27	C12 C29	C13 C30	C14 C31	C18 C32
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1 C2 284 C20 285 C33	C4 C21 C34	C5 C22 C35	C6 C23 C36	C7 C25 C37	C8 C26 C38	C10 C27 C39	C12 C29 C40	C13 C30 C42	C14 C31 C43	C18 C32 C44	<u>Ty</u> (Starr	<b>p 3b</b> 1m 23	C1 C84 C85	C2 C20 C33	C4 C21 C34	C5 C22 C35	C6 C23 C36	C7 C25 C37	C8 C26 C38	C10 C27 C39	C12 C29 C40	C13 C30 C42	C14 C31 C43	C18 C32 C44
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1 C2 C84 C20 C85 C33 C45	C4 C21 C34 C46	C5 C22 C35 C47c	C6 C23 C36 C47d	C7 C25 C37 C49	C8 C26 C38 C50	C10 C27 C39 C51	C12 C29 C40 C52	C13 C30 C42 C54/55	C14 C31 C43 C56	C18 C32 C44 C57	<u>דע</u> (Stam	<u>o 3b</u> 1m 23j	C1 C84 C85	C2 C20 C33 C45	C4 C21 C34 C46	C5 C22 C35 C47c	C6 C23 C36 C47d	C7 C25 C37 C49	C8 C26 C38 C50	C10 C27 C39 C51	C12 C29 C40 C52	C13 C30 C42 C54/55	C14 C31 C43 C56	C18 C32 C44 C57
<b>Typ 3a</b> (Stamm 3)	C1 C2 C24 C20 C255 C33 C45 C55	C4 C21 C34 C46 C59	C5 C22 C35 C47c C61	C6 C23 C36 C47d C62	C7 C25 C37 C49 C63	C8 C26 C38 C50 C64	C10 C27 C39 C51 C65	C12 C29 C40 C52 C66	C13 C30 C42 C54/55 C67	C14 C31 C43 C56 C69	C18 C32 C44 C57 C70	<u>Ty</u> (Starr	<b>o 3b</b> 1m 23j	C1 C84 C85	C2 C20 C33 C45 C58	C4 C21 C34 C46 C59	C5 C22 C35 C47c C61	C6 C23 C36 C47d C62	C7 C25 C37 C49 C63	C8 C26 C38 C50 C64	C10 C27 C39 C51 C65	C12 C29 C40 C52 C66	C13 C30 C42 C54/55 C67	C14 C31 C43 C56 C69	C18 C32 C44 C57 C70
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1 C2 C45 C45 C58 C71	C4 C21 C34 C46 C59 C72	C5 C22 C35 C47c C61 C73	C6 C23 C36 C47d C62 C74	C7 C25 C37 C49 C63 C75	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77	C10 C27 C39 C51 C65 C78	C12 C29 C40 C52 C66 C79	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80	C14 C31 C43 C56 C69 C81	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83	<u>Tyı</u> (Starr	<mark>p 3b</mark> 1m 23j	C1 C84 C85	C2 C20 C33 C45 C58 C71	C4 C21 C34 C46 C59	C5 C22 C35 C47c C61	C6 C23 C36 C47d C62 C74	C7 C25 C37 C49 C63 C75	C8 C26 C38 C50 C64	C10 C27 C39 C51 C65 C78	C12 C29 C40 C52 C66 C79	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80	C14 C31 C43 C56 C69 C81	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1 C2 284 C20 285 C33 C45 C58 C71 C89	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C90	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91	C6 C23 C36 C47d C62 C74	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77	C10 C27 C39 C51 C65 C78	C12 C29 C40 C52 C66 C79	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80	C14 C31 C43 C56 C69 C81	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83	<u>Ту</u> (Stam	<u>p 3b</u> 1m 23)	C1 C84 C85	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C90	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91	C6 C23 C36 C47d C62 C74	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           284         C20           285         C33           C45         C45           C58         C71           C89         C400	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C90	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99	<u>Ty</u> (Stam	<mark>o 3b</mark> 1m 23j	C1 C84 C85	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C90	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           :84         C20           :85         C33           C45         C58           C71         C89           C100         C100	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C92	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111	<u>Ty</u> (Starr	<u>o 3b</u> 1m 23)	C1 C84 C85	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           284         C20           285         C33           C45         C45           C58         C71           C89         C100	C4           C21           C34           C59           C72           C90           C101	C5         C22         C35         C47c         C61         C73         C91         C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C38 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111	Ty (Starr	o <u>3b</u> 1m 23;	C1 C84 C85	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           :84         C20           :85         C33           :C45         C45           :C58         C71           :C89         C100	C4 C21 C34 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C56 C79 C96 C107 C1 C1	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108 C20	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98 C110 C4	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C1111 C5 C22	Ty (Starr	o 3b 1m 23; cs c10 c25 c27	C1 C84 C85 	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100	C4 C21 C34 C59 C72 C90 C101 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C55 C79 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           :84         C20           :85         C33           :86         C45           :671         C89           :0100         C100	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104	C3 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96 C107 C107 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C110 C110 C110 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C5 C22 C35	<b>Tyr</b> (Starr 222 C25 236 C37	p 3b       1 m 23;       cs       cs       cs       cs       cs       cs       cs       cs	C1 C84 C85 C85 C85 C85 C12 C12 C12 C29 C40	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100 C13 C30 C42	C21 C24 C34 C46 C59 C72 C101 C101 C14 C31	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C192 C192 C192 C192 C192 C192 C192 C192	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           184         C20           185         C33           186         C45           187         C58           187         C71           188         C100	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104 Ty Star	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106 C106	C12 C29 C40 C52 C56 C79 C96 C107 C107 C107 C14 C84	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C37 C108 C27 C20 C33 C45	C14 C31 C43 C556 C69 C81 C98 C10 C41 C21 C21 C34	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C5 C22 C35 C47c	<b>Ty</b> (Starr (Starr 223 C25 C36 C37 C474 C49	cs     C10       cs     C10       cs     C27       cs     C39       cs     C39       cs     cs       cs     cs	C1 C84 C85 C85 C85 C12 C29 C29 C40 C52	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100 C13 C30 C42 C54(55	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C30 C101 C14 C14 C31 C55	C5 C22 C35 C47C C61 C91 C102 C102 C18 C32 C44 C57	C6 C23 C36 C47d C52 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C33 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C55 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C82/83 C99 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1 C2 384 C20 385 C33 C45 C58 C71 C89 C100	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104 <b>Ty</b>	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C107 C107 C107 C107 C107 C107 C107 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108 C97 C108 C20 C20 C33 C45	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C38 C10 C4 C4 C4 C4 C34	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C39 C111 C5 C22 C35 C47c	C6         C7           C23         C25           C36         C37           C47         C49	p 3b       1 m 23;       1 m 23;       2 c c c c c c c c c c c c c c c c c c c	C1 C84 C85 C85 C85 C85 C85 C12 C29 C40 C40 C52 C55 C55	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100 C13 C30 C42 C54/55	C4 C21 C34 C59 C72 C90 C101 C14 C14 C43 C55	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102 C102 C18 C18 C18 C18 C18 C18	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C55 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C55 C79 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1     C2       :84     C20       :85     C33       C45     C58       C71     C89       C100	C4           C21           C34           C46           C59           C72           C90           C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C63 C63 C75 C93 C104 <b>Ty</b>	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C55 C79 C96 C107 C86 C85	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C37 C108 C37 C20 C20 C33 C45 C58	C14 C31 C43 C56 C69 C31 C38 C10 C38 C10 C38 C4 C4 C4 C34 C34 C35 C59	C18 C32 C44 C57 C82/83 C99 C111 C5 C22 C35 C47c C47c C61	Ty           (Starr           66         67           62         62           636         637           642         663	c8       C10         c26       C27         c38       C39         c50       C51         c54       C56	C1 C84 C85 C85 C85 C85 C85 C12 C29 C29 C40 C52 C66	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C59 C100 C13 C30 C54/55 C67	C4 C21 C34 C59 C72 C90 C101 C14 C31 C43 C56 C68	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102 C18 C32 C44 C57 C70	C6 C23 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C33 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C38 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1 C2 C2 C3 C3 C3 C45 C45 C45 C45 C45 C45 C45 C45 C45 C45	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	с7 с25 С37 С49 С63 С75 С93 С104 Ту	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C56 C79 C96 C107 C84 C85	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108 C27 C20 C33 C45 C58 C58	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C38 C110 C41 C21 C21 C34 C46 C59 C72	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C22 C35 C47c C47c C47c C47c	Ty           (Starr           06         07           023         029           036         037           047         049           052         053           054         053	0         3 b           1 m         2 3;           1 m         2 3;           2 m         3 1;           2 m         3 1;           2 m         3 1;           2 m         3 1;           3 m         3 1;	C1 C84 C85 C85 C85 C85 C85 C85 C29 C29 C29 C29 C29 C29 C29 C29 C29 C29	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100 C13 C30 C42 C54/55 C67 C54/55	C4 C21 C34 C59 C72 C90 C101 C14 C31 C31 C35 C56 C56 C68	C5 C22 C35 C47c C61 C31 C102 C102 C18 C32 C44 C57 C70 C82/83	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C32 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C33 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C36 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           C20         C20           C33         C33           C45         C33           C45         C39           C100         C100	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C30 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	ст с25 с37 с49 с63 с75 с93 с104 <b>Ту</b>	C8 C25 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C52 C79 C96 C107 C107 C107 C84 C85 C85	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108 C20 C20 C22 C23 C45 C45 C58 C71 C89	C14 C31 C43 C56 C81 C81 C38 C10 C21 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C52 C35 C47c C47c C47c C47c C47c	Ty           (Starr           C23         C25           C36         C37           C47d         C49           C52         C53           C74         C75           C92         C93	0         3 b           1 m         2 3;           1 m         2 3;           2 m         2 1;           2 m         2 1;           2 m         2 1;           2 m         3 1;           3 m         3 1;           3 m         3 1;           3 m         3 1;	C1 C84 C85 C85 C85 C79 C29 C29 C29 C29 C29 C29 C29 C29 C29 C2	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100 C13 C30 C42 C54/55 C67 C54/55	C4 C21 C34 C46 C39 C72 C39 C12 C31 C31 C31 C31 C35 C56 C56 C58 C38	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102 C102 C102 C102 C102 C102 C102 C10	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C33 C104	C8 C26 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1 C2 C2 C3 C3 C45 C58 C71 C89 C100	C4 C21 C34 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	ст с25 с37 с49 с63 с75 с93 с104 <b>Ту</b>	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10           C27           C39           C51           C65           C78           C95           C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96 C107 C84 C85 C85	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108 C20 C33 C45 C58 C58 C71 C58	C14 C31 C55 C59 C38 C10 C38 C10 C38 C38 C38 C38 C38 C38 C39 C39 C39 C30 C30 C30 C30 C30 C30 C30 C30 C30 C30	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C22 C35 C47 C61 C61 C73 C31 C102	C6         C7           C23         C25           C36         C37           C47d         C49           C62         C63           C72         C33           C42         C63           C74         C78           C92         C93           C103         C104	0         3 b           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         23           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33           1         33	C1 C84 C85 C85 C85 C85 C12 C29 C29 C29 C29 C52 C52 C52 C52 C52 C52 C52 C52 C52 C52	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100 C13 C30 C42 C54/55 C67 C67 C80 C97 C108	C4 C21 C34 C46 C99 C72 C90 C101 C31 C31 C31 C43 C68 C68 C81 C98 C110	C5 C22 C35 C47C C81 C31 C32 C32 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C33 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C55 C79 C95 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C63 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1 C2 C2 C3 C3 C45 C58 C74 C58 C74 C58 C74 C58 C74 C58 C74 C59 C74 C70	C4           C21           C34           C46           C59           C72           C90           C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	с7 С25 С37 С49 С63 С75 С93 С104 Ту	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C56 C79 C96 C107 C84 C84 C84	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C37 C45 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100	C14 C31 C56 C56 C38 C38 C10 C38 C38 C38 C38 C38 C39 C39 C72 C39 C39 C101	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C59 C35 C47 C35 C47 C61 C73 C91 C102	Ty I           (Starr           23         25           36         37           247         243           252         263           274         275           252         233           210         210	C8         C10           C26         C27           C36         C39           C50         C51           C54         C55           C76/77         C78           C34         C55           C105         C106	C1 C84 C85 C85 C79 C12 C29 C66 C52 C66 C79 C66 C79 C96 C107	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100 C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C67 C80 C97	C4 C21 C34 C46 C59 C72 C30 C101 C14 C31 C43 C43 C43 C43 C56 C88 C81 C88 C81	C5 C22 C35 C47c C172 C102 C102 C102 C102 C102 C102 C102 C10	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C95 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C65 C65 C81 C88 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C39 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1 C2 C2 C3 C45 C58 C71 C69 C100	C4 C21 C34 C59 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	C6 C23 C36 C47d C62 C74 C32 C103	ст с25 с37 с63 с104 <b>Ту</b>	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C19 C96 C107 C10 C84 C85 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C37 C108 C37 C20 C33 C45 C33 C45 C58 C71 C58 C71 C39 C100	C14 C31 C55 C59 C81 C38 C110 C34 C34 C34 C34 C34 C39 C39 C101	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C5 C22 C35 C47c C81 C73 C91 C102	Ty I           (Starr           223         225           236         237           C470         C49           262         263           274         275           252         233           2103         2104	C8       C10         C26       C27         C38       C39         C50       C51         C64       C65         C76/77       C78         C94       C55         C105       C106	C1 C84 C85 C12 C12 C29 C29 C29 C20 C20 C20 C20 C20 C20 C20 C20 C20 C20	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100 C100 C100 C42 C54/55 C67 C67 C67 C67 C69 C97	C4 C21 C34 C59 C72 C90 C101 C101 C101 C31 C31 C43 C68 C68 C68 C68 C68 C68	C5 C22 C35 C47c C61 C102 C102 C102 C102 C102 C102 C102 C10	C6 C23 C36 C47d C62 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C33 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C56 C69 C81 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C70 C82/83 C39 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1 C2 C2 C3 C45 C33 C45 C58 C71 C69 C100 C100 C2 C100 C2	C4 C21 C34 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47C C61 C102 C102	С6 С23 С36 С47d С62 С103 С103 С103	ст с25 с37 с49 с63 с75 с33 с104 <b>Ту</b> Star	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96 C107 C107 C34 C84 C85 C12	C13 C30 C42 C54/55 C67 C67 C108 C20 C33 C45 C33 C45 C58 C71 C89 C100	C14 C31 C55 C59 C89 C30 C10 C10 C10 C10	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C51 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102 C18	Ty I           (Starr           0	C8       C10         C26       C27         C38       C39         C50       C51         C44       C65         C76/177       C78         C94       C95         C105       C106	C1 C84 C85 C12 C12 C29 C40 C52 C52 C52 C52 C52 C52 C107	C2           C20           C33           C45           C58           C71           C89           C100           C13           C30           C42           C54/55           C67           C80           C97           C108	C4 C21 C34 C59 C72 C30 C101 C101 C43 C56 C68 C68 C68 C68 C68 C68 C68 C68	C5 C22 C35 C47c C61 C102 C102 C102 C102 C44 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111	C6 C23 C36 C47d C92 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C33 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C55 C79 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C81 C38 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C39 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           C4         C20           C45         C33           C45         C34           C47         C45           C47         C49           C70         C49           C10         C49	C4 C21 C34 C59 C72 C90 C101	C5 C22 C35 C47c C61 C73 C91 C102	Сб С23 С36 С47d С62 С103 С103 С103	с7 С25 С37 С49 С63 С75 С93 С104 Ту Бtar	C8 C26 C38 C50 C64 C105 C94 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106 C106 C106 C10 C10 C10 C27	C12 C29 C40 C52 C66 C19 C96 C107 C84 C85 C107 C84 C85 C107 C14 C85	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108 C27 C20 C20 C20 C20 C20 C20 C20 C20 C20 C20	C14 C31 C69 C81 C88 C10 C4 C34 C4 C34 C59 C10 C101 C101	C18 C32 C44 C57 C70 C8283 C99 C111 C5 C22 C35 C47c C61 C73 C61 C102 C102	Tyr           (Starr           06         07           02         02           036         037           0474         049           052         033           0103         0104	cs       C10         czc       C27         czc       C27         czc       C31         czc       C32         czc       C31         czc       C32         czc       C31         czc       C32         czc       C32         czc       C31         czc       C32         czc       C32         czc       C32         czc       C32         czc       C32         czc       C32         czc       C33         czc       C34         czc       C35         c105       C105	C1 C84 C85 C12 C12 C29 C29 C29 C29 C26 C66 C107 C96 C107	C2           C20           C33           C45           C58           C71           C89           C100           C13           C30           C42           C54/55           C67           C80           C97           C108           C97           C108	C4           C21           C34           C59           C72           C90           C101           C14           C31           C43           C56           C68           C68           C110	C5 C22 C35 C47 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C57 C70 C52 C111	C6 C23 C474 C62 C103 C103	C7 C25 C37 C49 C63 C33 C104 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C105 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C19 C96 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108	C14 C31 C43 C56 C69 C31 C98 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C39 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           C4         C20           C45         C33           C45         C34           C46         C45           C47         C49           C49         C40           C40         C45           C41         C49           C41         C49           C42         C40           C43         C40           C44         C40           C45         C30           C46         C40	C4           C21           C34           C46           C59           C72           C90           C101	C5           C22           C35           C47c           C61           C73           C91           C102	С6 С23 С36 С47d С52 С103 С103 С103	ст с25 с37 с49 с63 с75 с93 с104 <b>Ту</b> Бtаг	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105 C94 C105 C94 C105 C105 C105 C105 C105 C105 C105 C105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106 C106 C27 C10 C27 C39	C12 C29 C40 C52 C66 C107 C16 C64 C64 C65 C107 C14 C64 C65 C107 C14 C65 C12 C12 C29	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108 C22 C20 C33 C45 C58 C71 C58 C71 C89 C100 C100	C14 C31 C69 C81 C86 C98 C98 C10 C40 C40 C34 C40 C59 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C11 C14 C31	C18 C32 C44 C57 C70 C2283 C99 C111 C5 C22 C35 C47c C61 C73 C81 C102 C18 C32 C32 C32 C32 C32 C32 C32 C32 C32 C32	Tyr           (Starr           06         07           02         02           036         037           047         049           052         053           0703         0104           0104         0104	cs       C10         cs       C10         cs       cs         cs       cs      cs       cs	C1 C84 C85 C85 C12 C29 C40 C29 C40 C52 C66 C66 C107 C10 C10 C11 C12 C12 C12 C12 C12 C12 C12 C12 C12	C2           C20           C33           C45           C58           C71           C89           C100           C13           C30           C42           C54/55           C67           C80           C97           C108           C20           C21           C20           C31	C4           C21           C34           C59           C72           C90           C101           C14           C31           C43           C56           C68           C68           C100	C5 C22 C35 C47 C91 C91 C102 C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111	С6 С23 С36 С47d С62 С74 С92 С103	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C93 C104 C104	С8 С26 С30 С64 С76/77 С94 С105	C10 C27 C39 C51 C78 C95 C106 C106	C12 C29 C40 C52 C66 C79 C96 C107 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C97 C108 C108	C14 C31 C43 C56 C81 C98 C110 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/B3 C39 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           C4         C20           C45         C33           C45         C43           C46         C45           C47         C49           C1         C29           C1         C2           C4         C20           C4         C31	C4           C21           C34           C46           C59           C72           C90           C101	C5           C22           C35           C47c           C61           C73           C91           C102	С6 С23 С47d С62 С103 С103 С103 С103 С103 С103 С103 С103	ст с25 с37 с49 с63 с75 с33 с104 <b>Ту</b> С104	C8 C26 C38 C50 C64 C76/77 C94 C105 C94 C105 C94 C105 C94 C105 C94 C105 C94 C105 C94 C105 C94 C105 C105 C105 C105 C105 C105 C105 C105	С10 С27 С39 С51 С55 С78 С95 С106 С95 С106 С95 С106 С10 С27 С27 С39 С51	C12 C29 C40 C52 C66 C107 C16 C54 C55 C107 C12 C55 C12 C12 C29 C40 C52	C13 C30 C42 C54/55 C67 C37 C108 C22 C33 C45 C58 C71 C58 C71 C58 C71 C58 C71 C58 C71 C58 C71 C58 C71 C58 C71 C58 C71 C58 C71 C72 C72 C72 C72 C72 C72 C72 C72 C72 C72	C14 C31 C69 C81 C86 C10 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4 C4	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C57 C57 C47 C102 C102 C112 C112 C112 C112 C112 C12 C12 C12 C	Tyr           (Starr           66         C7           C22         C28           C36         C37           C47d         C49           C52         C53           C74         C75           C92         C33           C103         C104	cs       C10         cs       C10         cs       cs         cs       cs      cs       cs	C1 C84 C85 C85 C85 C85 C29 C40 C29 C40 C29 C40 C107 C107 C11 C84 C85	C2 C33 C45 C58 C71 C89 C100 C100 C42 C54/55 C67 C67 C80 C97 C108 C97 C108	C4           C21           C34           C59           C72           C30           C101           C14           C31           C43           C56           C68           C68           C68           C100	C5 C22 C35 C47 C102 C102 C102 C102 C44 C57 C32 C44 C57 C44 C57 C32 C44 C57 C32 C32 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C44 C57 C57 C44 C57 C57 C57 C57 C57 C57 C57 C57	С6 С23 С36 С47 С92 С10 С92 С10 С92 С92 С92 С92 С92 С92 С92 С92 С92 С92	C7 C25 C37 C49 C63 C75 C33 C104 C104	С8 С26 С33 С50 С64 С76/77 С94 С105	C10 C27 C39 C51 C55 C105 C105 C105 C105 C10 C27 C39 C51	C12 C29 C40 C52 C95 C107 C107 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C108 C108	C14 C31 C43 C56 C99 C81 C98 C110 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           C4         C20           C45         C33           C45         C34           C46         C45           C47         C45           C10         C45           C10         C45           C10         C45           C10         C45           C2         C45           C3         C10           C45         C33           C45         C33           C45         C33           C45         C45	C4           C21           C34           C46           C59           C72           C90           C101           C101	C5           C22           C35           C47c           C61           C73           C91           C102	С6 С23 С36 С47d С92 С103 С103 С103 С103 С103 С103 С103 С6 С23 С23 С26 С23 С26 С23	ст с25 с37 с49 с63 с75 с93 с104 Тұ Стат	C3 C26 C38 C50 C64 C7677 C94 C105 C94 C105 C94 C105 C94 C105 C38 C26 C38 C26 C38 C50 C64	С10 С27 С39 С51 С55 С78 С55 С106 С55 С106	C12 C29 C40 C52 C56 C107 C107 C107 C35 C35 C35 C35 C35 C35 C35 C35 C35 C35	C13 C30 C42 C54/55 C67 C30 C108 C33 C40 C33 C41 C30 C42 C54/55 C67	C14 C31 C43 C43 C43 C4 C4 C34 C4 C4 C34 C34 C34	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C32 C35 C47c C47c C47c C47c C102 C102 C102 C102 C102 C102 C102 C102	Ty I           (Starr           66         C7           C22         C28           C36         C37           C47d         C49           C52         C53           C74         C75           C92         C33           C103         C104	cs       C10         cs       C10         cs       cs         cs       cs      cs       cs	C1 C84 C85 C85 C85 C85 C29 C40 C29 C40 C29 C40 C32 C40 C107 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C10	C2 C20 C33 C45 C58 C71 C89 C100 C100 C42 C54/55 C67 C67 C60 C97 C108 C97 C108	C4           C21           C34           C4           C34           C4           C37           C90           C101           C31           C40           C31           C43           C40           C40           C41           C31           C43           C43           C44           C45           C410           C410           C410           C410           C410           C410           C411           C42           C41           C42           C44           C45           C46	C5           C22           C35           C47           C102           C102           C102           C102           C44           C57           C58           C47           C47	С6 (23 (47 (47 (47 (47)	C7 C25 C37 C49 C33 C104 C104 C104 C104 C104 C104 C104 C105 C104 C105 C105 C105 C105 C105 C105 C105 C105	С8 С26 С38 С64 С76/77 С94 С105 С105 С105 С105 С105 С105 С105 С105	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106 C106 C295 C10 C27 C39 C51 C55	C12 C29 C40 C52 C96 C107 C107 C107 C107 C107 C107 C107 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C108 C108	C14 C31 C43 C56 C99 C81 C98 C110 C110	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C111 C111 C111 C111 C111 C111
<u>Typ 3a</u> (Stamm 3)	C1         C2           C4         C20           C45         C33           C45         C43           C47         C49           C10         C49           C11         C58           C11         C49           C11         C49           C11         C49           C11         C49           C11         C49	C4           C21           C34           C46           C59           C72           C90           C101           C46           C20           C101           C34           C47           C101           C47           C20           C48           C21           C34           C46           C59           C72	C5           C22           C35           C47c           C61           C73           C91           C102	С6 С23 С36 С47d С52 С103 С103 С103 С103 С103 С103 С103 С103	ст с25 с37 с49 с63 с75 с93 с104 Ту С104 Ту С104	C3 C26 C38 C50 C64 C7677 C94 C105 C94 C105 C94 C105 C94 C38 C26 C26 C26 C26 C38 C26 C26 C26 C26 C26 C26 C26 C26 C38 C38 C38 C38 C38 C38 C38 C38 C38 C38	C10 C27 C39 C51 C55 C78 C95 C106 C55 C106 C54)	C12 C29 C40 C52 C56 C107 C107 C107 C35 C35 C35 C35 C35 C35 C35 C35 C35 C35	C13 C30 C42 C54/55 C67 C80 C108 C20 C33 C45 C33 C45 C33 C45 C39 C100 C34 C30 C54/55 C67 C50 C50	C14 C31 C43 C43 C43 C4 C34 C34 C4 C4 C34 C34 C3	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C99 C111 C35 C47c C35 C47c C35 C47c C35 C47c C35 C47c C35 C47c C35 C47c C35 C47c C35 C47c C35 C47 C102 C102 C102 C102 C102 C102 C102 C102	Tyr           (Starr           66         C7           C22         C25           C33         C37           C476         C49           C62         C63           C74         C75           C92         C93           C103         C104	0       3 b         1 m       2 3;         1 m       6 3;         1 m       6 3;	C1 C84 C85 C85 C85 C12 C29 C40 C29 C40 C29 C40 C29 C40 C36 C107 C10 C84 C85 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C10 C10	C2 C20 C33 C45 C58 C100 C100 C100 C13 C54/55 C54/55 C54/55 C57 C58 C97 C108 C97 C108 C20 C20 C33 C42 C54 C54 C54 C54 C54 C54 C54 C54 C54 C54	C4           C21           C34           C4           C34           C4           C34           C4           C39           C40           C4           C31           C40           C40           C40           C40           C40           C41           C41           C43           C43           C44           C45           C46           C47           C48           C49           C410	C5           C22           C35           C47c           C31           C31           C102           C18           C44           C57           C44           C57           C70           C82/83           C91           C111           C52           C35           C47c           C35           C47c           C35           C47c           C35	С6 С23 С36 С47d С52 С103 С103	C7 C25 C37 C33 C104 C104 C104 C104 C104 C104 C104 C104	C8 C26 C38 C50 C64 C105 C105 C105 C105 C38 C26 C38 C38 C38 C38 C38 C38 C38 C38 C38 C38	C10 C27 C39 C51 C65 C78 C95 C106 C106 C106 C27 C39 C51 C39 C51 C55 C78	C12 C29 C40 C52 C96 C107 C107 C107 C107 C107 C107 C107 C107	C13 C30 C42 C54/55 C67 C108 C108 C108 C108 C13 C54/55 C67 C54/55	C14 C31 C43 C56 C89 C41 C38 C110 C110 C110 C110 C114 C31 C43 C56 C68 C68 C68 C68 C68	C18 C32 C44 C57 C70 C82/83 C111 C111 C111 C111 C111 C111 C111 C1

**Abbildung 5.10:** Konservierungsmuster der definierten Inseltypen im Vergleich zu PAGI-2(C)-ORFs. Orange: Homologer ORF Gelb: schwächere Homologie. Weiß: keine Homologie detektiert.

 C100
 C101
 C102
 C103
 C104
 C105
 C106
 C107
 C108
 C110
 C111

C100 C101 C102 C103 C104 C105 C106 C107 C108 C110 C111

Inseltyp	Subtyp	Stamm	Anmerkungen
1	1a	70	scheinbar identisch mit PAGI-2(C)
1	1b	7	fast wie 1d
1	1c	9	fast wie 1e
1	1d	21	fast wie 1b
1	1e	22	fast wie 1c
1	1f	26	
3	3a	3	
3	3b	23, 56	
3	3c	54	
4		15	
5		63	

**Tabelle 5.7:** Definierte Typen PAGI-2(C)-artiger Geninseln in *P. aeruginosa* Stämmen.

 Im Genom der jeweiligen Stämme lag keine weitere ähnliche Geninsel vor.

Für Stämme mit mehr als einer Insel repräsentierte die Form der Signalintensitätskurve eine Kombination der einzelnen Konservierungsmuster, bei homologer DNA in den verschiedenen Inseln setzten sich die Signale in den einzelnen Positionen des Makroarrays additiv zusammen. Für die Bewertung dieser Kurven und die Zuordnung von Inseltypen wurde versucht, Merkmale der bereits bekannten Konservierungsmuster innerhalb der Kurvenverläufe zu identifizieren. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tabelle 5.8 aufgeführt.

Bei zwei Geninseln konnten zumeist ein oder zwei der bereits beschriebenen Muster innerhalb dieser Kombination identifiziert werden, dem jeweiligen Stamm wurden die entsprechenden Inselsubtypen zugeordnet. Die nicht identifizierbaren Muster wiesen alle Ähnlichkeiten zu charakteristischen Punkten der Muster von Typ 1 Geninseln auf, daher wurden für diese Fälle neue Subtypen (1g – 1k, siehe Tabelle 5.8) definiert. Genaue Konservierungsmuster wie für die Subtypen 1a – 1f konnten aus den additiv zusammengesetzten Signalen nicht erstellt werden.

Bei drei oder mehr Geninseln wurden die Kombinationen der Konservierungsmuster so komplex, dass darin nur noch vereinzelt die Muster von definierten Subtypen identifiziert werden konnten. Die meisten Inseln in diesen Stämmen konnten nur grob zugeordnet oder nicht näher klassifiziert werden.

Stammname	Stamm-Nr.	Anzahl (partiell) konservierter Geninseln	Inseltypen bzwsubtypen
ATCC 15522	3	1	3a
ATCC 33348	7	1	1b
ATCC33364	9	1	10
AI 5846	15	1	4
ME 6	21	1	
PD 1	22	1	1e
RN 4	23	1	3b
Va 26232	26	1	1f
PT 20	54	1	30
PT 36	56	1	3b
PAK	63	1	5
DSM1128	70	1	1a
A 5803	14	2	1c, 1e
2733/92	16	2	1b, 1d
RP 1	24	2	1b, 1b
ZW 113	46	2	3a, 3b
ZW 119	48	2	1e, 1e
PT 12	53	2	1a, 3b
PT 22	55	2	1a, 1h
Gr 2248	60	2	1i, 1j
892	62	2	1b, 1e
HJ2	64	2	3b, 4
K9	67	2	1e, 1k
Va 24437	25	3	(3 Inseln unklassifiziert)
DM	29	3	1e, 1g (eine weitere unklassifiziert)
ZW 43	33	3	3b (zwei weitere unklassifiziert)
ZW 54	35	3	1b (zwei weitere ähnlich Typ 1)
ZW 102	45	3	(3 Inseln ähnlich Typ 1)
SG31 (SG17M)	50	3?	2a, 2b, 3a
PT 6	52	3	(3 Inseln ähnlich Typ 1)
SG1 (C)	49	4?	1a, 4 (zwei weitere unklassifiziert)

**Tabelle 5.8:** Klassifizierung der PAGI-2(C)-artigen Geninseln in den Genomen von 31 *P. aeruginosa* Stämmen. Die Klassifizierung erfolgte durch Analyse der Hybridisierungsmuster auf PAGI-2(C)-Makroarrays.

Bei den Stämmen 49 und 50 (C und SG17M) flossen in die Zuordnung der Inseltypen die Kenntnisse über bereits sequenzierte Geninseln mit ein: Für Stamm 50 wurde einmal der Subtyp 3a identifiziert, andere bereits bekannte Konservierungsmuster waren nicht zu erkennen. Die beiden nicht definierten Geninseln schienen sehr ähnliche Muster aufzuweisen. Eines dieser Muster wurde der im Genom von Stamm 50 lokalisierten Insel PAGI-3(SG) zugewiesen, deren konservierte Abschnitte auf dem Makroarray detektiert werden sollten. PAGI-3(SG) wurde daher als neuer Subtyp 2a unter den partiell konservierten Geninseln

definiert, die dritte Insel aus Stamm 50 aufgrund des vermeintlich ähnlichen Konservierungsmusters als Subtyp 2b.

Für Stamm 49 wurde neben der Insel PAGI-2(C) selbst (Subtyp 1a) das Muster einer Typ 4 Insel identifiziert. Diese Insel lag einzeln im Stamm 15 vor. Für diesen Stamm waren in den Hybridisierungsexperimenten mit der C47c- und der C47d-Sonde die gleichen Signalmuster wie für den ORF BR32 aus der SpB-Insertion in Stamm C (aus SpB-Contig 1, siehe Kapitel 4.2.5) detektiert worden (siehe Tabelle 5.2). Dies deutete darauf hin, dass mit dem Konservierungsmuster des Typs 4 in Stamm 49 der eine konservierte Abschnitt der SpB-Insertion identifiziert worden war. Für zwei weitere vorhergesagte Geninseln in Stamm 49 konnte anhand der Signalintensitätskurve keine Aussagen über deren Konservierungsmuster getroffen werden. Möglich wäre, dass der zweite konservierte Bereich in der SpB-Insertion (linker Teil) und die integrierte Plasmid-DNA pKLC102 diese beiden Inseln darstellen. Bei Hybridisierung eines Makroarrays mit pKLC102-DNA waren allerdings zumeist nur schwache Signale detektiert worden, für einige homologe Abschnitte auch gar keine Signale (siehe Abbildungen 5.7 und 5.8). Das Konservierungsmuster eines solchen Inseltyps würde daher in der Signalintensitätskurve von denen der anderen Inseln im Genom von Stamm C leicht überlagert werden.

Insgesamt betrachtet gehörten von den PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln in den analysierten Stämmen die meisten zum Typ 1 (siehe Tabelle 5.8). Inseln dieses Typs, dem auch PAGI-2(C) selbst als Subtyp 1a zugeordnet wurde, schienen demnach innerhalb der Spezies *P. aeruginosa* weit verbreitet zu sein. Ebenfalls häufiger identifiziert wurden auch Inseln des Typs 3. Beim Vergleich der Konservierungsmuster der verschieden Inseltypen und –subtypen wiesen die Vertreter des Typs 3 auch die größten Ähnlichkeiten zu den verschiedenen Typ 1 Inseln auf (siehe Abbildung 5.11). Als signifikanter Unterschied war in den Typ 3 Geninseln nur ein Block von 8 ORFs (C56 – C63, siehe Abbildung 5.10) gegenüber den Vertretern des Typs 1 nicht konserviert. Eine Besonderheit stellte dabei die Typ 3 Geninsel aus Stamm 54 dar (Klassifiziert als Subtyp 3c), in der scheinbar auch der große spezifische Bereich von PAGI-2(C) mit den ORFs C5 – C35 konserviert war.





Die Länge der Verzweigungen gibt die Unterschiede in der Anzahl PAGI-2(C)-homologer ORFs an, die mit Hilfe der Makroarrays detektiert wurden. Verglichen wurden die Hybridisierungsmuster der 11 genau definierten Subtypen (siehe Tabelle 5.7 und Abbildung 5.10) und der Plasmide pKLC102 und pKLK106 (Typen P1 und P2; siehe Abbildung 5.7).

Die Konservierungsmuster der Inseltypen 4 und 5 wiesen, ebenso wie die der Plasmide pKLC102 und pKLK106, weniger konservierte ORFs gegenüber PAGI-2(C) auf. Innerhalb der Stämme mit einer oder zwei Geninseln, für die Konservierungsmuster gut zu identifizieren waren, konnte nur in Stamm 63 eine Typ 5 Insel detektiert werden, der Inseltyp 4 nur in den Stämmen 15 und 64 (sowie im Stamm 49 (vier Inseln)). Die verschiedenen definierten Inseltypen waren demnach in den 31 *P. aeruginosa* Stämmen nicht mit gleicher Häufigkeit vertreten. Es bestand scheinbar eine Präferenz für die Typen 1 und 3.

# 6 PAGI-2(C)-artige Geninseln in anderen Stämmen und Spezies

Bereits bei der Annotation der ORFs aus den Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) hatten sich erste Hinweise darauf ergeben, dass zu konservierten ORFs aus diesen beiden Inseln auch Homologe in anderen Spezies existieren können. Zu einigen der konservierten ORFs waren Homologe im Genom des Pflanzenpathogens *Xylella fastidiosa* 9a5c gefunden worden (Larbig et al., 2002). Zu vielen der konservierten ORFs aus den Geninseln fehlten aber Homologe in dieser Spezies (s. u.). Als im Laufe der letzten Jahre immer mehr Sequenzdaten bakterieller DNA in den Datenbanken verfügbar wurden, zeigte sich, dass auch in anderen Stämmen und Spezies ähnliche DNA-Abschnitte bzw. putative Gene wie in PAGI-2(C), PAGI-3(SG), pKLC102 oder in der SpB-Insertion von *P. aeruginosa* konserviert waren.

Durch Analyse von Sequenzen aus der Datenbank, Vergleiche mit den *P. aeruginosa* Geninseln und Detektion konservierter DNA mit Hilfe der Makroarrays (siehe Kapitel 5.4) konnte nachgewiesen werden, dass in anderen Spezies nicht nur wenige DNA-Abschnitte aus PAGI-2(C) konserviert sind, sondern dass auch dort vergleichbare teilkonservierte Geninseln in den Genomen vorliegen. Die verschiedenen identifizierten Beispiele sind in den folgenden Abschnitten beschrieben. Als Grundlage für die Darstellungen konservierter DNA-Abschnitte und Gene wurde dabei die Ähnlichkeit mit der PAGI-2(C)-Sequenz bzw. mit den darin lokalisierten ORFs gewählt.

# 6.1 PAGI-2(C)-artige Geninseln in Ralstonia

Bei Datenbankvergleichen der Nukleotidsequenzen von einigen PAGI-2(C) ORFs wurden Abschnitte mit 100 % Sequenzidentität im Genom des Bakteriums *Ralstonia metallidurans* CH34 detektiert. Durch Vergleiche mit der Sequenz der gesamten Geninsel wurde dann überraschend festgestellt, dass im Genom dieses *Ralstonia* Stammes eine nahezu identische Kopie der PAGI-2(C)-Geninsel vorlag. Diese Kopie war ebenfalls neben einem tRNA<sup>Gly</sup>-Gen lokalisiert und wies über die gesamte Länge von 104954 bp lediglich 29 Abweichungen in der Basensequenz auf; die Sequenzidentität auf Nukleotidebene lag damit bei 99,97 % (Larbig et al., 2002). Weitere PAGI-2(C)-ähnliche DNA konnte nicht identifiziert werden.

Das Auftreten einer identischen Kopie in *Ralstonia (R.) metallidurans* CH34 unterstützte die Hypothese, dass Geninseln wie PAGI-2(C) auf andere Stämme, auch über Spezies-Grenzen hinweg, übertragen werden können. Von der Taxonomie her gehört die Spezies *Ralstonia* 

*metallidurans* zwar zur Gruppe der β-Proteobakterien, weist metabolisch aber Ähnlichkeiten zu Pseudomonaden auf. Trotzdem war das Vorkommen identischer Geninseln in den zwei Stämmen ungewöhnlich, da diese zu unterschiedlichen Zeiten aus sehr verschiedenen Lebensräumen isoliert worden waren. *P. aeruginosa* C war 1986 in Deutschland aus den Atemwegen eines Mukoviszidose-Patienten isoliert worden (Römling et al., 1994(B)), *R. metallidurans* CH34 im Jahr 1976 aus einem Wassertank einer Zink-Fabrik in Belgien (Mergeay et al., 1978).

Der *Ralstonia* Stamm war resistent gegen eine Reihe verschiedener Schwermetallionen, unter anderem z. B. gegen Zn<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup> oder Pb<sup>2+</sup>. Die Gencluster, die die beteiligten Proteine kodieren, waren auf zwei sog. "Megaplasmiden" lokalisiert worden (Taghavi et al., 1997). Ob auch PAGI-2(C)-Genprodukte zu solchen Resistenzen beitragen konnten, blieb nach der Annotation unklar. Allerdings wiesen einige ORFs Ähnlichkeiten zu Schwermetallresistenz-Genen auf (Larbig et al., 2002, siehe Einleitung, Kapitel 1.3; Mergeay et al., 2003).

Zum damaligen Zeitpunkt war auch die Lokalisierung der PAGI-2(C)-Kopie im Genom von *R. metallidurans* LB34 noch nicht bekannt. Vermutet wurde, dass die Geninsel wie die diversen Resistenz-Gencluster auf einem der beiden Megaplasmide pMOL28 oder pMOL30 lag. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden PAGI-2(C)-Makroarrays mit DIG-markierter genomischer DNA des Stammes CH34 und dreier Derivate überprüft. In diesen drei Derivaten fehlten pMOL28 und/oder pMOL30 (Mergeay et al., 1985):

Derivat AE126:	pMOL30 fehlt
Derivat AE128:	pMOL28 fehlt
Derivat AE104:	pMOL28 und pMOL30 fehlen

Die Hybridisierungsergebnisse auf den Makroarrays (siehe Kapitel 5.5.1, Abbildung 5.6) waren aber in allen Fällen gleich. Für alle 91 Punkte des Arrays, die PAGI-2(C)-ORFs repräsentierten, konnten Signale mit ähnlichen Intensitätsverhältnissen in allen vier Experimenten detektiert werden. Das Vorkommen von PAGI-2(C)-DNA in *R. metallidurans* CH34 war demnach nicht von der Anwesenheit der Megaplasmide abhängig. Die Hypothese der Lokalisation der PAGI-2(C)-Geninsel auf einem der beiden Megaplasmide war widerlegt, die Geninsel müsste demnach im Chromosom des Stammes vorliegen.

Parallel dazu wurde auch ein weiteres Derivat von *R. metallidurans* CH34 mit Hilfe eines PAGI-2(C)-Makroarrays analysiert. Dieses Derivat AE3 wies gegenüber dem CH34-Wildtyp einige Genomrearrangements auf, darunter Deletionen größerer DNA-Abschnitte (Taghavi et al., 1997). Auch nach Hybridisierung mit markierter genomischer DNA dieses Derivats

wurden auf dem Array vergleichbare Signale wie für den CH34-Wildtyp detektiert. Von den Deletionen war also die PAGI-2(C)-Geninsel weder vollständig noch teilweise betroffen.

Die Intensitäten Hybridisierungssignale, die markierter der mit DNA vom R. metallidurans CH34-Wildtyp und von den Derivaten auf den Makroarrays erzielt wurden, wurden für die quantitative Auswertung von Makroarray-Analysen als Standardwerte verwendet (siehe Kapitel 5.5.1, Epidemiologie-Analysen). Aufgrund der (nahezu) identischen Sequenz der PAGI-2(C)-Kopien in P. aeruginosa C und R. metallidurans CH34 sollten in diesen markierten DNAs für alle auf den Makroarrays fixierten Sonden passende Gegenstücke in gleichen Mengen mit 100 % Sequenzidentität vorliegen. Variationen in den gemessenen Signalintensitäten sollten somit allein auf Unterschiede in den DNA-Punkten zurückzuführen sein, die auf den Membranen fixiert sind.

Um zu untersuchen, ob das Auftreten von PAGI-2(C)-artiger DNA in *Ralstonia* Stämmen auf *R. metallidurans* CH34 beschränkt ist oder weiter verbreitet ist, wurden noch 7 weitere *Ralstonia* Isolate mit den Makroarrays analysiert. Bei diesen Stämmen handelte es sich um drei in Deutschland (KT01, KT02, KT21) und zwei in Belgien (CH42, CH79) isolierte *Ralstonia metallidurans* Stämme (Goris et al., 2001), sowie um zwei amerikanische *Ralstonia* Isolate (AE2700, AE2701), die vermutlich zur Spezies *R. campiniensis* gehören (nicht veröffentlicht). KT01, KT02 und KT21 waren dabei aus Abwasser bzw. Klärwerksanlagen isoliert worden, CH42 und CH79 zusammen mit CH34 aus einer Zink-Fabrik (s. o.). Die Isolate wurden, ebenso wie der Stamm *R. metallidurans* CH34 und dessen vier Derivate,

zur Verfügung gestellt von Dr. Max Mergeay (Laboratory for Microbiology, Division Waste & Clean-up & Section of Radiobiology, Division Radioprotection, Belgian Nuclear Research Centre SKC/CEN, Mol, Belgien).

Die Hybridisierungen zeigten für KT01, KT02, KT21, AE2700 und AE2701 vergleichbare Ergebnisse wie für CH34 (siehe Abbildung 6.1). Auf allen 91 PAGI-2(C)-Punkten konnten Signale detektiert werden, was auf eine vollständig konservierte PAGI-2(C)-Insel in diesen Stämmen hindeutete. Auch die ermittelten relativen Signalintensitäten waren vergleichbar, lediglich beim Stamm KT02 waren Abweichungen gegenüber den Werten aus den anderen Experimenten zu erkennen. Solche Abweichungen könnten mit einem unterschiedlichen Konservierungsgrad der PAGI-2(C)-DNA in diesem Stamm zu erklären sein. Demnach wäre die Sequenzidentität im Vergleich zur Geninsel in *R. metallidurans* CH34 in den Stämmen KT01, KT21, AE2700 und AE2701 wahrscheinlich sehr hoch, in der Sequenz der Geninsel im Stamm KT02 sollte der Anteil ausgetauschter Basen etwas größer sein.

Für Stamm CH42 konnten auf dem hybridisierten Makroarray CH42 nur zwei eindeutige Signale identifiziert werden, und zwar auf den DNA-Punkten für die ORFs C84 und C85, die in PAGI-2(C) zu einem putativen Quecksilberresistenz-Operon gehören. Im Stamm CH42 könnte demnach ein ähnliches Operon vorliegen, das aber nicht innerhalb einer PAGI-2(C)-artigen Geninsel lokalisiert ist. Eine solche konservierte Geninsel liegt nach den Hybridisierungsergebnissen im Genom dieses Stammes nicht vor.



**Abbildung 6.1:** Beispiele für PAGI-2(C)-Makroarrays, hybridisiert mit markierter genomischer DNA von verschiedenen *Ralstonia* Stämmen. A: *R. campiniensis (?)* AE2701 B: *R. metallidurans* CH79. Stamm AE2701 enthält anscheinend eine nahezu identische Kopie der Geninsel PAGI-2(C). In Stamm CH79 scheint eine hochkonservierte Geninsel mit großer Ähnlichkeit zu PAGI-2(C) vorzuliegen, ein signifikanter Gencluster (ORFs C56 - C63, Array-Positionen schwarz umrandet) fehlt aber.

In Stamm CH79 scheint es eine Geninsel zu geben, die zu PAGI-2(C) sehr große Ähnlichkeiten aufweist. Im Vergleich zu Stamm CH34 fehlten bei CH79 im Makroarray Hybridisierungssignale für 7 DNA-Punkte, die die ORFs C56 – C59 und C61 – C63 repräsentieren (siehe Abbildung 6.1). Auf allen anderen PAGI-2(C)-DNA-Punkten konnten Hybridisierungssignale detektiert werden, deren relative Intensitäten unterschieden sich aber für einige Signale von denen, die für CH34 oder z. B. KT01 oder AE2701 ermittelt worden waren. Dies deutete auf eine hochkonservierte Geninsel in Stamm CH79 hin, bei der der Konservierungsgrad der einzelnen ORFs aber zu variieren scheint. Im Verhältnis zur Geninsel PAGI-2(C) ist fehlt CH79 der DNA-Abschnitt mit den ORFs C56 – C63 (C60 nicht auf dem Makroarray repräsentiert). Diese ORFs scheinen einen der Mosaiksteine darzustellen, aus denen die PAGI-2(C)-Geninsel zusammengesetzt ist. Der entsprechende DNA-Abschnitt ist in der Struktur der Insel zwischen zwei konservierten Abschnitten positioniert und in keiner der anderen sequenzierten *P. aeruginosa* Geninseln konserviert (siehe Kapitel 1.3 und 4.2.5).

					Rals	tonia								Rals	tonia			
	Spezies	met.	met.	met.	met.	met.	met.	camp.?	camp.?		met.	met.	met.	met.	met.	met.	camp.?	camp.?
	Stamm	CH34	KT01	KT02	KT21	CH42	CH79	AE2700	AE2701		CH34	KT01	KT02	KT21	CH42	CH79	AE2700	AE2701
_																		
	C1	х	х	х	х		х	х	х	C56	х	х	х	х			х	х
	C2	х	х	х	х		х	х	х	C57	х	х	х	х			х	х
										C58	х	х	х	х			х	х
	C4	х	х	х	х		х	х	х	C59	х	х	х	х			х	х
	C5	х	х	х	х		х	х	х									
	C6	х	х	х	х		х	х	х	C61	х	х	х	х			х	х
	C7	х	х	х	х		х	х	х	C62	х	х	х	х			х	х
	C8	х	х	х	х		х	х	х	C63	х	х	х	х			х	х
										C64	х	х	x	х		x	x	х
	C10	х	х	х	х		х	х	х	C65	x	x	x	x		x	x	x
	-									C66	х	х	x	х		x	x	х
	C12	х	х	х	х		х	х	х	C67	x	x	x	x		x	x	x
	C13	х	х	x	x		x	x	x	C68	х	х	x	х		x	x	х
	C14	х	х	х	х		х	х	х									
										C70	х	х	х	х		х	х	х
	C18	х	х	х	х		х	х	х	C71	х	х	х	х		х	х	х
	-									C72	х	х	х	х		?	х	х
	C20	x	x	x	x		x	x	x	C73	x	x	x	x		x	x	x
	C21	x	x	x	x		x	x	x	C74	x	x	x	x		x	x	x
	C22	x	x	x	x		x	x	x	C75	х	x	x	x		x	x	x
	C23	x	x	x	x		x	x	x	C76	x	x	x	x		x	x	x
	-									C77	х	х	х	х		х	х	х
	C25	х	х	х	х		х	х	х	C78	x	x	x	x		x	x	x
	C26	х	х	х	х		х	х	х	C79	х	х	х	х		х	х	х
	C27	x	x	x	x	2	x	x	x	C80	x	x	x	x		x	x	x
		~	~	~	~	•	~	A	~	C81	x	x	x	x		x	x	x
	C29	x	x	x	x		x	x	x	C82	x	x	x	x		x	x	x
	C30	x	x	x	x		x	x	x	C83	x	x	x	x		x	x	x
	C31	x	x	x	x		x	x	x	C84	x	x	x	x	x	x	x	x
	C32	x	x	x	x		x	x	x	C85	x	x	x	x	x	x	x	x
	C33	х	х	x	x		x	x	x									
	C34	x	x	x	x		x	x	x	C89	х	х	х	х		х	х	х
	C35	х	х	х	х		х	х	х	C90	х	х	х	х		х	х	х
	C36	х	х	x	x		x	x	x	C91	х	х	x	х		x	x	х
	C37	х	х	х	х		х	х	х	C92	х	х	х	х		х	х	х
	C38	х	х	х	х		х	х	х	C93	х	х	х	х		х	х	х
	C39	х	х	х	х		х	х	х	C94	х	х	х	х		х	х	х
	C40	х	х	х	х		х	х	х	C95	х	х	х	х		х	х	х
										C96	х	х	х	х		х	х	х
	C42	х	х	х	х		х	х	х	C97	х	х	х	х		х	х	х
	C43	х	х	х	х		х	х	х	C98	х	х	х	х	?	х	х	х
	C44	х	х	х	х		х	х	х	C99	х	х	х	х		х	х	х
	C45	х	х	х	х		х	х	х	C100	х	х	х	х		?	х	х
	C46	х	х	х	х		х	х	х	C101	х	х	х	х		х	х	х
	C47	х	х	х	х		х	х	х	C102	х	х	х	х		х	х	х
										C103	х	х	х	х		х	х	х
	C49	х	х	х	х		х	х	х	C104	х	х	х	х		х	х	х
	C50	х	x	х	х		х	х	х	C105	х	х	х	х		х	х	х
	C51	х	х	х	х		х	х	х	C106	х	х	х	х		х	х	х
	C52	х	х	х	х		х	х	х	C107	х	х	х	х		х	х	х
										C108	х	х	х	х		х	х	х
	C54	х	х	х	х		х	х	х									
	C55	х	х	х	х		х	х	х	C110	х	х	х	х		х	х	х
										C111	х	x	х	x		х	х	х

**Tabelle 6.1:** Konservierte PAGI-2(C)-ORFs in *Ralstonia* Stämmen, identifiziert durch Hybridisierungen von Makroarrays. Angegeben sind die Konservierungen für die 93 auf den Makroarrays repräsentierten ORFs.

x = Homologe/identische DNA zum jeweiligen ORF detektiert Hybridisierungssignal zweifelhaft met. = *R. metallidurans* 

? = Konservierung nicht eindeutig, camp. = *R. campiniensis* 

Insgesamt ergaben die Makroarray-Hybridisierungen (siehe Zusammenfassung in Tabelle 6.1), dass die PAGI-2(C)-Geninsel außer im sequenzierten Stamm *R. metallidurans* CH34 auch in 6 weiteren von 7 analysierten *Ralstonia* Stämmen konserviert zu sein schien. Dabei

waren in 5 Stämmen scheinbar alle DNA-Abschnitte von PAGI-2(C) konserviert, im sechsten Stamm (CH79) fehlte ein DNA-Abschnitt mit acht ORFs, die eventuell ein separates Operon darstellen.

Kopien der Geninsel PAGI-2(C) oder hochkonservierte Varianten könnten demnach in Bakterienstämmen des Genus *Ralstonia* ebenso wie in *Pseudomonas aeruginosa* weitverbreitet sein, zur Bestätigung dieser Hypothese müssten aber noch weitere Stämme epidemiologisch untersucht werden. Das Auftreten scheint nach den bisherigen Erkenntnissen aber weder auf die Spezies *R. metallidurans*, noch auf Isolate aus nur einer Quelle beschränkt zu sein.

Unklar ist, ob es in *Ralstonia* Stämmen ähnlich wie in *P. aeruginosa* viele lediglich teilkonservierte Geninseln gibt, die gegenüber PAGI-2(C) unterschiedliche "Cargo"-ORFs beinhalten, und ob das Auftreten einer zu 100 % identischen Kopie in *R. metallidurans* CH34 eine Ausnahme darstellt. Offen bleibt auch die Frage, ob weitere Geninseln aus *Pseudomonas* Stämmen mit allen DNA-Abschnitten in *Ralstonia* konserviert sind, oder ob dies nur für PAGI-2(C) der Fall ist.

# 6.2 Homologie der *clc*-Geninsel zu PAGI-2(C)

Die *clc*-Geninsel ist ein 105 kb großes konjugatives DNA-Element, auf dem Genprodukte zum Abbau von Chlorocatechol kodiert sind (Ravatn et al., 1998(A)). Dieses DNA-Element ist in *Pseudomonas sp.* B13 an einem tRNA<sup>Gly</sup>-Gen ins Genom integriert, kann aber auch ausgeschnitten werden und ein circuläres Intermediat bilden (Sentchilo et al., 2003 (A) u. 2003(B)).

Erste verfügbare Sequenzabschnitte des *clc*-Elements in den Datenbanken wiesen bei Vergleichen mit den Sequenzen von pKLC102 und PAGI-2(C) signifikante Ähnlichkeiten auf. So konnte auch im *clc*-Element ein Phagen-ähnliches Integrase-Gen neben dem tRNA<sup>Gly</sup>-Gen identifiziert werden, am anderen Ende der Geninsel befand sich eine Kopie der letzten 18 bp der tRNA<sup>Gly</sup>. Außerdem wies die *clc*-Sequenz Homologien zu dem Abschnitt aus PAGI-2(C) auf, der die ORFs C101 – C108 umfasst. Diese ORFs waren auch in den anderen sequenzierten *P. aeruginosa* Geninseln hochkonserviert.

Um zu überprüfen, ob das *clc*-Element weitere PAGI-2(C)-ähnliche DNA beinhaltete und möglicherweise einen weiteren Vertreter aus der Familie teilkonservierter, PAGI-2(C)-ähnlicher Geninseln darstellte, erfolgte die Hybridisierung eines PAGI-2(C)-Makroarrays mit

markierter genomischer DNA von *Pseudomonas sp.* B13. Zur Kontrolle des erhaltenen Hybridisierungsmusters wurde ein weiterer Makroarray mit genomischer DNA des Stammes *Ralstonia sp.* JS705 hybridisiert, in dessen Genom eine *clc*-ähnliche Geninsel integriert ist. Im Stamm JS705 enthält das *clc*-Element noch einen zusätzlichen 5 kb großen DNA-Abschnitt (Müller et al., 2003). Durch diese zweite Hybridisierung mit einem *Ralstonia* Stamm sollte außerdem verhindert werden, dass PAGI-2(C)-ORFs mit eventuellen Homologien zu anderen Genomregionen von *Pseudomonas sp.* B13 irrtümlich als im *clc*-Element konserviert interpretiert werden könnten. Beide analysierten Stämme wurden von Dr. Jan Roelof van der Meer zur Verfügung gestellt (*Swiss Federal Institute for Environmental Science and Technology* EAWAG, Dübendorf, Schweiz).

In beiden Experimenten konnten vergleichbare Hybridisierungsmuster detektiert werden, die nur geringe Abweichungen aufwiesen (siehe Abbildung 6.2). Unterschiede in den relativen Intensitäten einiger Signale wurden auf verschieden hohe Sequenzidentitäten der konservierten DNA-Abschnitte zurückgeführt.

Pseudomonas. sp. B13

Ralstonia. sp. JS705

C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18	C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32	C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44	C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44
	C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57		C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57
	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70		C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70
	C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83		C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83
	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99		C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111		C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111

**Abbildung 6.2:** Schematische Darstellung der Makroarray-Signale nach Hybridisierung mit *Pseudomonas sp.* B13 und *Ralstonia sp.* JS705. Die Positionen der detektierten Signale nach der Hybridisierung mit genomischer DNA sind dunkelgrau unterlegt. Hellgraue Flächen kennzeichnen Positionen mit zweifelhaften Signalen.

In mehr als vierzig Positionen des Arrays konnten übereinstimmend für beide Stämme eindeutige Signale festgestellt werden. Zusätzlich gab es einige weitere Positionen, in denen für einen Stamm ein eindeutiges und für den anderen Stamm ein recht schwaches Signal auftrat. Aus diesen übereinstimmenden Signalen wurde dann abgeleitet, welche PAGI-2(C)-ORFs in der *clc*-Geninsel konserviert sind (siehe Abbildung 6.3).

Für Stamm JS705 wurden eindeutige Signale in den Positionen detektiert, die den ORFs C84 und C85 aus dem putativen Quecksilber-Resistenz-Operon von PAGI-2(C) entsprechen (siehe Kapitel 1.3). In Stamm B13 fehlten solche Signale. Daher wurde angenommen, dass C84 und C85 (und der übrige Teil des Operons) im *clc*-Element nicht konserviert waren. Im Genom

C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44
	C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57
	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70
	C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83
	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111

von *Ralstonia sp.* JS705 muss in einer anderen Region des Genoms ein ähnliches Operon lokalisiert sein, das diese Hybridisierungssignale hervorrufen konnte.

Abbildung 6.3: Vorhersage PAGI-2(C)-homologer ORFs in der clc-Geninsel.

PAGI-2(C)-ORFs, die laut Makroarray-Analyse im *clc*-Element konserviert sind, sind grau hervorgehoben. Für die durch schraffierte Flächen gekennzeichneten ORFs war nach der Analyse keine genaue Aussage über die Konservierung möglich.

Die PAGI-2(C)-ORFs, die im *clc*-Element konserviert waren, entsprachen bis auf wenige Abweichungen denen, die auch in Geninseln wie PAGI-3(SG) oder der SpB-Insertion (Contig 1) Homologe aufwiesen (siehe Kapitel 1.3, 4.2.1). Ebenso wie in diesen wurden im *clc*-Element z. B. Homologe zu den ORFs C42 – C44, C47 – C55 oder C101 – C108 detektiert, die signifikante Blöcke in den konservierten Teilen von PAGI-2(C)-artigen Geninseln darzustellen scheinen, oder auch Homologe zu den ORFs C36, C40 und C81 gefunden.

Die typischen als "Cargo"-Bereiche beschriebenen Abschnitte aus PAGI-2(C) mit den ORFs C5 - C35 und C56 - C63 waren im *clc*-Element nicht konserviert.

Das *clc*-Element konnte somit ebenfalls in die Familie PAGI-2(C)-ähnlicher Geninseln eingeordnet werden. Innerhalb dieser Familie war dabei offensichtlich die Ähnlichkeit zu PAGI-2(C) selbst oder auch zu PAGI-3(SG) und der SpB-Insertion größer als zum Plasmid pKLC102. Hierfür sprach die Konservierung von PAGI-2(C)-ORFs, die keine Homologe im Plasmid aufweisen (z. B. C4, C39, C89, C90, C92, C93, C95), die Ähnlichkeit des *clc*-Integrase-Gens zu C1 und die chromosomale Integration in ein tRNA<sup>Gly</sup>-Gen.

Von den beschriebenen *P. aeruginosa* Geninseln unterschied sich das *clc*-Element vor allem dadurch, dass mit der gezeigten Beteiligung am Abbau aromatischer Komponenten genaue experimentelle Daten zur Funktion von Genprodukten aus dem spezifischen Bereich einer Geninsel vorhanden waren. Andere Kenntnisse über das *clc*-Element erwiesen sich insofern als interessant, als dass sie eventuell charakteristisch nicht nur für diese spezielle Geninsel, sondern auch für die beschriebenen Inseln aus *P. aeruginosa* sein könnten. So wurde zum

einen gezeigt, dass durch die Integration eines zusätzlichen katabolen Genblocks in das *clc*-Element aus *Ralstonia sp.* JS705 der Wirtsstamm zusätzlich zu Chlorocatechol auch das ähnliche Substrat Chlorbenzol abbauen konnte. Somit hatte eine Art Evolution des kodierten Abbauweges für Aromaten im *clc*-Element stattgefunden (Müller et al., 2003).

Dieses Beispiel könnte verdeutlichen, wie die spezifischen Abschnitte der Geninseln durch Zusammensetzen mehrerer Mosaiksteine entstanden sind (und sich eventuell auch weiter verändern). Demnach hätten sich die Fähigkeiten, die dem Wirtsgenom durch die "Cargo"-Abschnitte der Inseln vermittelt werden, schrittweise entwickelt und könnten weiter ausgebaut werden.

Zum anderen war für *Pseudomonas sp.* B13 unter definierten Stressbedingungen die Expression des Integrase-Gens im *clc*-Element und eine Mobilisierung der gesamten Geninsel aus dem Chromosom nachgewiesen worden (Sentchilo et al., 2003 (A)). Grundsätzlich scheint damit eine Mobilisierung von PAGI-2(C) und den anderen tRNA<sup>Gly</sup>-gebundenen Geninseln möglich zu sein. Um dies zu bestätigen, müssten zunächst aber die Identitäten aller beteiligten Komponenten gegenüber dem *clc*-Element detailliert untersucht werden. Außerdem müssten noch geeignete Bedingungen für die Mobilisation in *P. aeruginosa* ermittelt werden.

# 6.3 PAGI-2(C)-ähnliche Geninseln, entdeckt durch Datenbankvergleiche

Durch Datenbankvergleiche der Nukleotid- und Proteinsequenzen aus PAGI-2(C) konnten noch weitere partiell konservierte Geninseln in den Genomen anderer Stämme und Spezies detektiert werden. Im folgenden sind die entsprechenden Inseln kurz beschrieben, darunter auch der DNA-Abschnitt aus *Xylella fastidiosa* 9a5c mit den bereits bekannten konservierten ORFs (Larbig et al., 2002). Die identifizierten PAGI-2(C)-ähnlichen ORFs in diesen Geninseln sind in der Tabelle 6.2 zusammengefasst.

#### 6.3.1 Burkholderia fungorum LB400:

Das Sequenzierprojekt für dieses Bodenbakterium ist noch nicht abgeschlossen. PAGI-2(C)homologe DNA wurde in mehreren in den Datenbanken verfügbaren Teilsequenzen der Genomsequenz identifiziert. Die Bestimmung der PAGI-2(C)-ORFs, die auf den konservierten Sequenzabschnitten lagen, ergab, dass in aufeinanderfolgenden Teilsequenzen von *Burkholderia (B.) fungorum* LB400 insgesamt 53 ORFs konserviert waren. Diese 53 ORFs lagen in den typischen Bereichen von PAGI-2(C), die auch in den *P. aeruginosa* Geninseln konserviert waren. Für die vermeintlichen "Cargo" Abschnitte von PAGI-2(C) (C5 - C35, C56 - C63, C96 - C100) konnte keine homologe DNA identifiziert werden (siehe Tabelle 6.2), stattdessen lagen *Burkholderia*-spezifische DNA-Abschnitte zwischen den konservierten Blöcken. Ein mögliches Phagen-artiges Integrase-Gen (C1-homologe DNA) war auch in *B. fungorum* LB400 neben einem tRNA<sup>Gly</sup>-Gen positioniert. Daraus wurde gefolgert, dass auch in diesem *Burkholderia* Isolat eine partiell konservierte Geninsel vorliegt, in der noch mehr ORFs aus PAGI-2(C) konserviert sind als in PAGI-2(C).

### 6.3.2 Xylella fastidiosa 9a5c:

Homologien zwischen PAGI-2(C)-ORFs und Genen des Pflanzenpathogens *Xylella fastidiosa* 9a5c waren schon bei der Annotation der Geninsel festgestellt worden. In diesem Genom (GenBank *acc. no.* NC\_002488) waren 28 PAGI-2(C)-ORFs konserviert, darunter die ORFs C1 – C4 und C101 – C110, signifikante Genblöcke wie C42 – C44, C47 – C55 oder C64 – C68 fehlten jedoch. In *Xylella* waren die konservierten Gene in einem 66 kb großen DNA-Abschnitt des Genoms lokalisiert, der insgesamt die ORFs XF1718 – XF1787 beinhaltete. Vor der putativen Integrase XF1718 konnte in der Genomsequenz ein tRNA<sup>Gly</sup>-Gen identifiziert werden.

Daher ergab sich die Hypothese, dass dieser Abschnitt des Genoms von *Xylella fastidiosa* 9a5c eine integrierte Geninsel mit Ähnlichkeiten zu PAGI-2(C) darstellte. Diese mögliche Geninsel war allerdings deutlich kleiner als die *P. aeruginosa* Inseln, und große Blöcke der typischen konservierten Struktur fehlten.

Der Inselcharakter dieser Region aus Stamm 9a5c wurde später durch genomweite Microarray-Analysen von insgesamt 12 *Xylella fastidiosa* Stämmen nachgewiesen (Nunes et al., 2003). Der beschriebene DNA-Abschnitt, nun als *genome island* GI<sub>2</sub> bezeichnet, war außer in 9a5c nur noch in zwei weiteren Stämmen konserviert. Nach den Ergebnissen dieser Analysen ist die Insel etwas größer als erwartet (ca. 68 kb), auf der entsprechenden Sequenz sind die ORFs XF1718 – XF1792 lokalisiert.

## 6.3.3 Pathogenitätsinsel SPI-7 in Salmonella enterica:

In *Salmonella enterica* serovar Typhi (*S. typhi*) wurde die Pathogenitätsinsel SPI-7 als PAGI-2(C)-ähnliche, partiell konservierte Geninsel identifiziert. Im sequenzierten Stamm *S. typhi* CT18 (GenBank *acc. no.* AL62783) beinhaltete die 134 kb große Insel die ORFs STY4521 – STY4680 (Pickard et al., 2003). Abzüglich eines integrierten Bakteriophagen SopE und eines weiteren separat integrierten DNA-Blocks verblieb noch ein mit PAGI-2(C) vergleichbarer Bereich von ca. 84 kb. Die Insel SPI-7 war neben einem tRNA<sup>Phe</sup>-Gen in das Genom

integriert und wies in dem 84 kb großen Abschnitt Homologe zu 29 PAGI-2(C)-ORFs auf (siehe Tabelle 6.2). Die Ähnlichkeit zu PAGI-2(C) war damit nicht hoch wie z. B. wie PAGI-3(SG) oder dem clc-Element (siehe Kapitel 6.2). Die identifizierten Homologen und ihre Anordnung innerhalb der Geninsel wiesen auf eine etwas größere Ähnlichkeit zur Plasmid-DNA pKLC102 hin. Hierfür sprach auch, dass das identifizierte Integrase-Gen STY4666 homolog zum Integrase-Gen *xerC* aus pKLC102 war.

Im Gegensatz zu den anderen beschriebenen Geninseln konnte SPI-7 aufgrund seiner "Cargo"-Regionen eindeutig als Pathogenitätsinsel klassifiziert werden. In den nicht konservierten Abschnitten waren ein Operon, das Typ IVb Pili zur Adhärenz an eukaryotische Zellen kodiert, und ein *viaB*-Operon lokalisiert (Pickard et al., 2003). Das *viaB*-Operon kodiert Proteine für die Produktion von Exopolysaccharid-Kapseln (Vi-Antigen) (Robbins u. Robbins, 1984; Liu et al., 1995). Damit waren mit der Geninsel SPI-7 gleich zwei Gencluster zur Expression von Pathogenitätsfaktoren in das *S. typhi* Wirtsgenom inseriert worden.

Eine ähnlich angeordnete Abfolge konservierter PAGI-2(C)-ORFs wie in SPI-7 wurde auch im Genom von *Xanthomonas (X.) axonopodis* pathovar Citri gefunden. Im Genom dieses Stammes (GenBank *acc. no.* AE011859) waren innerhalb eines 91 ORFs beinhaltenden DNA-Abschnitts 26 Homologe zu PAGI-2(C)-ORFs identifiziert worden. Dieser Bereich könnte eine mögliche Geninsel darstellen, erworben durch horizontalen Gentransfer; eine Bestimmung der Grenzen war jedoch nicht möglich (Kommunikation mit Derek Pickard, *Centre for Microbiology and Infection, Department of Biological Sciences, Imperial College of Science, Technology and Medicine*, London, Großbritannien). In der Nähe der homologen ORFs konnte kein tRNA-Gen identifiziert werden.

In der Tabelle 6.2 sind die homologen ORFs in *Xanthomonas* zum Vergleich der Konservierungen mit aufgeführt. Die übrigen ORFs aus der betreffenden Region wurden nicht näher betrachtet.

Stamm		XF 9a5c	BF LB400	ST CT18	XA306		PA14	XF 9a5c	BF LB400	ST CT18	XA306
insei	PAPI-I			5PI-7			PAPI-I			5PI-7	
C1		XF1718	x			C56					
C2		XF1719	~			C57					
C3		XF1720				C58					
C4		XF1721/22	х			C59					
C5						C60					
C6						C61					
C7						C62					
C8						C63					
C9						C64	RL046		х	STY4563	XAC2260
C10						C65	RL047		х	STY4562	XAC2259
C11						C66	RL049		х	STY4560	XAC2257
C12						C67	RL050		x	STY4559	XAC2256
C13						C68	RL051		x	STY4558	XAC2255
C14 C15						C70	RL052		×	STV4530	XAC2253
C15h						C70	RI 063		×	3114339	7402233
C16						C72	RI 064		~		
C17						C73	RL064				
C18						C74			x		
C19						C75	RL065		х		
C20						C76	RL066	XF1757	х		
C21						C77	RL067	XF1758	х		
C22						C78		XF1759			
C23						C79	RL069	XF1760	х		
C24						C80					
C25						C81	RL074	XF1761	х	071/150/	XAC2236
C26						C82		XF1762	X	STY4534	
C27						C83		XF1/64	х		
C20						C04					
C29						C86					
C31						C87					
C32						C88					
C33						C89			x		
C34						C90			х		
C35						C91	RL071		х		
C36	RL003	XF1753	х	STY4665	XAC2196	C92			х		
C37		XF1754				C93		XF1771	х		
C38		XF1755				C94	(RL072)	XF1772	х	STY4535	XAC2217
C39	DI 014	XF1756	х	071/1570	VA 00000	C95		XF1773	х		
C40	RL014		x	5144579	XAC2286	C96					
C41	DI 016		x	STV4577	XAC2284	C97					
C42	RI 017		X Y	STY4576	XAC2204	C00					
C44	RI 018		x	STY4575	XAC2282	C100					
C45			x	2	XAC2281	C101	RL092	XF1776	х	STY4530	XAC2212
C46	RL020		х			C102	RL095	XF1778	х		_
C47	RL022		х	STY4572/73	XAC2274	C103	RL096	XF1779	х		
C48	RL023		х	STY4571		C104	RL097	XF1780	х	STY4529	XAC2209
C49	RL024		х	SYT4570	XAC2273	C105	ori-like*	XF1781	х	STY4528	XAC2208
C50	RL025		х	STY4569	XAC2272	C106	RL101	XF1782	х	STY4526	XAC2207
C51	RL026		х	STY4568		C107	RL102	XF1783/84	х	STY4523	XAC2206
C52	RL027		х	STY4567	XAC2271	C108	RL115	XF1785	х	STY4521	XAC2205
C53	RL028		х	STY4566	XAC2270	C109		XF1786	х		
C54	RL029		x	STY4565	VA 00000	C110		XF1787	х		
C55	RL030		х	5114564	XAC2269	C111					

**Tabelle 6.2:** PAGI-2(C)-ORFs und Homologe in anderen partiell konservierten Geninseln.

Angegeben sind die konservierten ORFs der beschriebenen PAGI-2(C)-ähnlichen DNA-Abschnitte. Die verwendeten ORF-Bezeichnungen wurden aus den dazugehörigen Datenbankeinträgen übernommen.

PA14 - PAPI-1: Pathogenitätsinsel PAPI-1 aus P. aeruginosa PA14

XF 9a5c: Putative 68 kb große Geninsel aus Xylella fastidiosa 9a5c (ORFs XF1718 – 1792)

BF LB400: Genomregion mit Sequenzhomologien zu PAGI-2(C) in *Burkholderia fungorum* LB400 ST CT18 - SPI7: Pathogenitätsinsel SPI-7 aus *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18 XA306: Block put. ORFs (XAC2196 – XAC2286) aus *Xanthomonas axonopodis* pathovar Citri 306

ori-like\*: entsprechende Sequenz in PAPI-1 weist einige repeats auf; in pKLC102 dort oriV-Struktur

#### 6.3.4 Geninsel PAPI-1 aus P. aeruginosa PA14:

Eine PAGI-2(C)-ähnliche Geninsel wurde auch im Genom eines weiteren *P. aeruginosa* Stammes identifiziert. Der als Pathogenitätsinsel PAPI-1 beschriebene DNA-Abschnitt aus dem hochvirulenten Klinik-Isolat PA14 aus den USA wies eine Größe von 108 kb auf (He et al., 2004; Sequenz abgelegt unter GenBank, *acc. no.* AY273869). In dieser Geninsel waren unter anderem ein *Cup*-Gencluster zur Fimbrien-Biogenese bzw. Assemblierung von Pili-Strukturen, *rcs*-Gene zur Regulation der Synthese von Kapsel-Strukturen und ein putatives Pyocin S5-Gen lokalisiert.

In PAPI-1 existierten Homologe zu 38 ORFs aus PAGI-2(C), wodurch auch diese Insel aus PA14 in die Familie teilkonservierter, PAGI-2(C)-ähnlicher Geninseln eingeordnet werden konnte. PAPI-1 wies dabei aber größere Ähnlichkeiten zum Plasmid pKLC102 auf als zu PAGI-2(C) selbst. Zwischen diesen beiden Inseln waren nicht nur nahezu dieselben ORFs wie zwischen PAPI-1 und PAGI-2(C) konserviert, sondern noch 32 weitere (siehe Tabelle 6.3). Wie in pKLC102 war auch in PAPI-1 die Position des C81-homologen ORFs gegenüber der Reihenfolge in PAGI-2(C) verändert.

pKLC102	PAPI-1	PAGI-2(C)	pKLC102	PAPI-1	PAGI-2(C)
CP103a	RL002		CP56-55	RL063-064	C71-C72/73
CP102	RL003	C36	CP54-52	RL065-067	C75-73
CP93	RL011		CP51	RL069	C79
CP92	RL013		CP50	RL070	
CP91	RL014	C40	CP49	RL071	C91
CP90	RL015		CP47	(RL072)	C94
CP89-87	RL016-018	C42-44	CP46	RL074	C81
CP83	RL020	C46	CP42-33	RL077-86	
CP82	RL021		CP30-31	RL089-90	
CP81-73	RL022-030	C47-55	CP27	RL092	C101
CP72	RL031		CP22,CP20-19	RL095-97	C102-104
CP69	RL034		CP18-17	RL101-102	C106-107
CP68	RL035	C64	CP16-11	RL103-108	
CP68-67	RL046-047	C64-65	CP9, CP7-5, CP3-2	RL109-114	
CP66-64	RL049-051	C66-68	CP1	RL115	C108
	RL052	C69			

**Tabelle 6.3:** Auflistung von PAPI-1-ORFs mit Homologen in pKLC102 und PAGI2(C).

Parallel zu den ORFs aus der Geninsel PAPI-1 (Bezeichnungen RL002, RL003 usw.) sind die jeweiligen Homologen in pKLC102 und PAGI-2(C) dargestellt. Blockweise konservierte PAPI-1-ORFs sind in einer Reihe zusammengefasst. Grau gekennzeichnet ist der ORF C81 aus PAGI-2(C), dessen Homologe CP46 und RL074 innerhalb der jeweiligen Geninsel in veränderter Position detektiert worden waren.

PAPI-1 war im Genom von PA14 neben dem gleichen tRNA<sup>Lys</sup>-Gen lokalisiert, das in *P. aeruginosa C* als Integrationssequenz für pKLC102 identifiziert wurde (zwischen ORFs
PA4541 und PA4542, siehe Kapitel 3.2), besaß ein *xerC*-ähnliches Integrase-Gen und wies einen *Pil*-Gencluster auf. Laut Annotation von PAPI-1 sollte dieser Cluster ein Typ IVb Pilus zur Adhäsion kodieren. Die Abfolge der einzelnen Gene im Operon entsprach aber der im *Pil*-Operon von pKLC102, das Typ IV Sex-Pili zu kodieren scheint.

PA14 weist also sehr viele Merkmale auf, die aus pKLC102 bekannt waren. Die komplexe *oriV*-Struktur aus pKLC102 ist aber nicht konserviert, lediglich einige *repeats* konnten in der vergleichbaren Region der Pathogenitätsinsel identifiziert werden. PAPI-1 könnte daher ein ehemals freies Plasmid darstellen, dass nach chromosomaler Integration zu einer fest fixierten Geninsel in *P. aeruginosa* PA14 geworden ist.

#### 6.4 Zusammenfassung:

Außer in den analysierten europäischen *P. aeruginosa* Isolaten (siehe Kapitel 5.4) konnten PAGI-2(C)-ähnliche Geninseln auch noch im Stamm *P. aeruginosa* PA14 und in diversen anderen Spezies identifiziert werden. Unter diesen Spezies waren sowohl  $\gamma$ - (X. fastidiosa, S. typhi) als auch  $\beta$ -Proteobakterien (*Ralstonia, B. fungorum*). Soweit bestimmbar, weisen die meisten dieser Geninseln Größen von 100 – 110 kb auf, identifiziert wurden aber auch kleinere Inseln (S. typhi oder X. fastidiosa).

Die spezifischen Abschnitte, die mit den Geninseln in die Wirtsgenome integriert wurden, scheinen mosaikartig zusammengesetzt zu sein. Anhand der bisherigen Beispiele lässt sich keine Beschränkung dafür erkennen, was für "Cargo" in verschiedenen partiell konservierten Inseln auftreten kann. Identifiziert wurden u. a. sowohl Pathogenitätsfaktoren (SPI-7, PAPI-1) als auch Gencluster für spezielle metabolische Funktionen (Aromaten-Degradation im *clc*-Element). Ebenso wurde gezeigt, dass das Vorkommen von PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln nicht auf Bakterienstämme aus einem bestimmten Habitat beschränkt ist, sondern sich auf Umwelt- und Bodenbakterien (*Ralstonia, Burkholderia, P. aeruginosa*), Pflanzenpathogene (*Xylella*) und auch humanpathogene Isolate (*P. aeruginosa, S. Typhi*) erstreckt.

Als Zielsequenzen für die Integration der Geninseln in die Bakterienchromosomen wurden verschiedene tRNA-Gene identifiziert (tRNA<sup>Gly</sup>, tRNA<sup>Lys</sup>, tRNA<sup>Phe</sup>). Welche PAGI-2(C)-ORFs in den verschiedenen Geninseln konserviert sind, variiert mit den verschiedenen analysierten Beispielen. Für einige signifikante Blöcke und auch einzelne ORFs (z. B. C36, C40, C47 – C55, C64 – C68, C101 – C104. C106 – C108) sind aber sowohl in allen analysierten Geninseln aus *P. aeruginosa* als auch in den identifizierten Beispielen aus

Anhand des Vergleichs der jeweiligen konservierten Abschnitte lässt sich eine Art Gruppierung der einzelnen Inseln vornehmen. Das *clc*-Element und der homologe Bereich im Genom von *Burkholderia fungorum* LB400 weisen dabei ebenso wie PAGI-3(SG) größere Ähnlichkeiten und mehr konservierte ORFs gegenüber PAGI-2(C) auf als die anderen Beispiele. Für alle diese Inseln sind tRNA<sup>Gly</sup>-Gene als Integrationssequenzen identifiziert worden. Diese Beispiele scheinen somit eine Art Subgruppe innerhalb der "Familie" der partiell konservierten Geninseln darzustellen. Von den anderen Beispielen wiederum zeigen pKLC102, PAPI-1 und zum Teil auch SPI-7 gemeinsame Charakteristika und könnten eine andere Subgruppe repräsentieren.

Neben den diversen Beispielen partiell konservierter Geninseln konnte als Sonderfall auch die Konservierung der kompletten PAGI-2(C)-Geninsel in Stämmen detektiert werden, die einem anderen Bakteriengenus angehören. In *Ralstonia metallidurans* CH34 ist eine identische Kopie von PAGI-2(C) identifiziert worden. Die Ergebnisse der Hybridisierungsexperimente deuten darauf hin, dass das Vorkommen speziell dieser Geninsel mitsamt den vermeintlich spezifischen ORFs, ins Genom vieler *Ralstonia* Stämme inseriert ist und sich auch nicht nur auf eine Spezies beschränkt.

## 7 Transkriptionsanalyse für PAGI-2(C)-ORFs

Für viele der in den partiell konservierten Geninseln kodierten Genprodukte existieren nach der Annotation keine oder nur wenige Hinweise auf die tatsächliche Funktion, viele Genprodukte aus den konservierten und den spezifischen Abschnitten sind als hypothetische oder konservierte hypothetische Proteine beschrieben. Generell bestand die Hypothese, dass Genprodukte der konservierten ORFs vornehmlich zur DNA-Organisation der Geninsel, zur Integration und Stabilisierung im Genom sowie eventuell zu deren Mobilisierung beitragen, spezifische Cargo-ORFs dagegen Proteine mit speziellen Funktionen kodieren, die den Phänotyp des Wirtsstammes beeinflussen (siehe Kapitel 1.1).

Von den 113 in PAGI-2(C) kodierten Genprodukten gehören über 60 % in die Kategorie der (konservierten) hypothetischen Proteine. Für die übrigen Genprodukte war meist nur eine grobe Zuordnung zu verschiedenen Enzymkategorien möglich. Eindeutige Funktionen (und eventuell damit phänotypische Eigenschaften des Bakterienstammes) konnten aufgrund der Datenbankvergleiche nur für wenige Proteine vorhergesagt werden. Ein größeres Operon aus dem spezifischen Bereich (C11 – C18) scheint Proteine zur Cytochrom Typ C – Biogenese zu kodieren und ein integriertes Transposon (C84 – C88) eine Quecksilberresistenz zu vermitteln (siehe Annotationstabelle, Kapitel 1.3).

Zur Generierung funktioneller Daten für PAGI-2(C)-Genprodukte wurden im Rahmen dieser Arbeit erste Transkriptionsanalysen für die annotierten ORFs durchgeführt. Die Analysen erfolgten durch DNA-DNA-Hybridisierungen, wobei DNA, die ORFs aus der Geninsel repräsentierte, als Sonde auf Nylonmembranen fixiert wurde. Bakterielle RNA wurde in cDNA umgeschrieben und diese dann für die Hybridisierungen mit Digoxigenin (DIG) markiert. Auf diese Weise konnte die Transkription vieler Gene parallel betrachtet werden. Die Hybridisierungen wurden dabei zunächst mit Membranen mit restriktionsverdauter Cosmid-DNA durchgeführt, später mit dot blot Membranen, auf denen PCR-Produkte fixiert worden waren ("Makroarrays", siehe Kapitel 5.2).

#### 7.1 cDNA-Hybridisierungen auf restriktionsverdauter Cosmid-DNA

Bei dieser Methode wurden pKSCC-Cosmide aus der Genombibliothek von Stamm C restriktionsverdaut und auf Nylonmembranen transferiert. Die Geninsel PAGI-2(C) wird

durch den folgenden Contig von fünf Cosmid-Inserts vollständig abgedeckt (K. D. Larbig, Dissertation 2001):

pKSCC323 - pKSCC022 - pKSCC1064 - pKSCC1065 - pKSCC273

Die Transkriptionsanalyse erfolgte jeweils separat für einzelne Cosmide. So konnten immer ORFs, die auf demselben Cosmid lokalisiert waren, parallel betrachtet werden. Die einzelnen Cosmide umfassten dabei Abschnitte mit bis zu 50 ORFs. Aus den Sequenzen wurden die zu erwarteten Fragmentmuster für Einzel- und Doppelverdaue der Cosmide mit verschiedenen Restriktionsenzymen errechnet und bestimmt, welche ORFs vollständig oder partiell auf welchen Restriktionsfragmenten lokalisiert sein würden. Durch parallele Verdaue mit verschiedenen Enzymen sollten so informative Restriktionsmuster entstehen, bei denen die einzelnen ORFs in individuellen Kombinationen von Fragmenten lokalisiert waren. Für transkribierte ORFs sollten diese Muster dann auch im Ergebnis der Hybridisierung zu identifizieren sein.

Die cDNA, die in diesen Analysen DIG-markiert wurde, war mit ORF-spezifischen *Primern* generiert worden (siehe Material und Methoden, Kapitel 2.6.5). Solche *Primer* waren für jeden PAGI-2(C)-ORF anhand der zum kodierenden Strang komplementären Sequenz konstruiert worden (*Primer* C1rev, C2rev, usw., siehe Anhang). Die reverse Transkription erfolgte mit einem Gemisch aus *Primern* für die ORFs, die innerhalb eines Cosmid-Inserts lokalisiert waren. Bei cDNAs für die durchgeführten Hybridisierungen auf Cosmid-DNA von pKSCC022 und pKSCC273 waren dies:

cDNA 022:	Primer	C10rev	—	C47rev (39 Primer)
cDNA 273:	Primer	C101rev	_	C111rev (11 Primer)

Im Insert von pKSCC022 sind viele der spezifischen ORFs der PAGI-2(C)-Geninsel (ORFs C10 – C35) und die ersten konservierten DNA-Abschnitte (mit ORFs C36 – C47) lokalisiert. Die ORFs C101 - C111 aus pKSCC273 stellen den hochkonservierten Gencluster am Ende der Geninsel dar.

In die Ansätze zur cDNA-Synthese wurden jeweils die gleichen Mengen Gesamt-RNA aus *P. aeruginosa* Stamm C eingesetzt. Untersucht wurde die Transkription der oben genannten ORFs bei planktonischen Zellen, die bis in die logarithmische Wachstumsphase hinein in Vollmedium kultiviert wurden. Dazu waren 20 ml LB-Medium mit Bakterien aus einer Stamm C Vorkultur auf eine optische Dichte ( $OD_{600 nm}$ ) von 0,05 angeimpft worden. Nach

4,5-5 h Inkubation bei 37°C erfolgte die Ernte der Bakterienzellen bei OD<sub>600 nm</sub>  $\approx 1$  und anschließend die RNA-Isolation wie in Kapitel 2.6.2 beschrieben.

Bei Hybridisierungen mit DIG-markierter cDNA 273 konnten auf den entsprechenden pKSCC273-Membranen keine Restriktionsfragmente detektiert werden. Nach Hybridisierung der pKSCC022-Membran mit markierter cDNA 022 konnten für die meisten Verdaue ein oder zwei Signale identifiziert werden:



Doppelverdaue:A) Smal-EcoRI B) Smal-Bsp68I C) Smal-PagI D) Smal-Alw44I E) Bsp68I-PagIG) Eco72I-Bsp68I H) Eco72I-PagI I) Eco72I-Alw44I J) Alw44I-Bsp68I K) Alw44I-PagIGrößenstandards:F) φX174-DNA, Haell-verdaut L) λ-DNA, BstEl-verdaut

**Abbildung 7.1:** Teil I: Agarosegel mit Doppelverdauen des Cosmides pKSCC022; Teil II: dazugehörige DNA-Membran nach Hybridisierung mit markierter cDNA 022. Die Ziffern 1 - 10 kennzeichnen die Restriktionsfragmente, die nach der Hybridisierung detektiert werden konnten.

Alle Signale konnten Fragmenten zugeordnet werden, die vollständig oder partial den ORF C14 aus dem spezifischen Teil der Geninsel repräsentierten. C14 kodiert für ein an der Cytochrom C – Biogenese beteiligtes Protein *CcmF*. Dieser ORF war demnach der einzige der 50 analysierten ORFs aus PAGI-2(C), für den Transkription unter den angewandten Kulturbedingungen detektiert werden konnte. Alle anderen Gene wurden also entweder gar nicht oder nur in nicht detektierbarem Maße transkribiert.

Beim Hybridisierungssignal von C14 bestanden zudem Zweifel, ob dadurch wirklich eine Transkription von ORF C14 aus der Geninsel angezeigt wurde, oder ob es durch homologe cDNA hervorgerufen worden war. Im PAO1-Genom existiert ein C14-homologes Gen, das ebenfalls ein *CcmF* Protein kodiert (ORF PA1480). Der Vergleich von C14 und PA1480 ergab allerdings nur für einen kleineren Bereich der Nukleotidsequenzen eine signifikante Ähnlichkeit. Bei Konservierung des ORFs PA1480 in Stamm C und dessen Expression unter den angewandten Kulturbedingungen wäre ein falsch positives Signal auf C14 in der oben beschriebenen Analyse demnach eher unwahrscheinlich, aber nicht völlig auszuschließen.

Eine schwache Sequenzähnlichkeit bestand allerdings auch zwischen den umliegenden ORFs des Cytochrom C-Biogenese Operons in PAGI-2(C) und PAO1 (z. B. zwischen C15 und PA1479 oder C16 und PA1477). Für diese war kein Hybridisierungssignal detektiert worden. Fraglich blieb, ob diese Sequenzähnlichkeiten bei Expression des PAO1-Operons nur zu einem falsch positiven Signal für C14 oder auch für C15 und C16 führen würden.

Aber selbst wenn die C14-Signale nicht auf eine solche "Kreuzhybridisierung" zurückzuführen waren, ist unter den angewandten Kulturbedingungen scheinbar nur ein einziger der 50 analysierten PAGI-2(C)-ORFs transkribiert worden. Für keinen konservierten ORF der Geninsel konnte dessen Transkription nachgewiesen werden, und auch die analysierten spezifischen ORFs ("Cargo") wurden bis auf C14 nicht exprimiert, selbst die übrigen Gene des C14 umgebenden Operons nicht.

### 7.2 cDNA-Hybridisierungen auf PAGI-2(C)-"Makroarrays"

Für eine weitere Transkriptionsanalyse wurden die gleichen PAGI-2(C)-"Makroarrays" verwendet, die auch für Untersuchungen zur Epidemiologie von PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln eingesetzt wurden (siehe Kapitel 5.4). Da auf diesen Membranen insgesamt 93 (siehe Abbildung 7.2) PAGI-2(C)-ORFs durch PCR-Produkte repräsentiert waren, konnte durch Hybridisierung mit entsprechender cDNA die Transkription nahezu der gesamten Geninsel analysiert werden. Diese Analysen folgten daher einem ähnlichen Prinzip wie Expressionsanalysen mit Hilfe von DNA *microarrays*, z. B. mit dem "*P. aeruginosa* Genome Array", einem genomweiten DNA-Chip der Firma Affymetrix für *P. aeruginosa* PAO1. Auf solchen DNA-Chips sind die Gene durch verschiedene Oligonukleotide repräsentiert.

Im Gegensatz zu Arbeiten mit *microarrays* wurden die Makroarray-Membranen mit DIGmarkierten cDNA-Fragmenten hybridisiert. Die Detektion erfolgte nach dem gleichen Protokoll wie für andere DNA-DNA-Hybridisierungen auch (siehe Kapitel 2.4.5).

C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44
P1	C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57
P2a	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70
P2b	C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83
N1	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
N2	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111

#### Abbildung 7.2: Macroarray für die Geninsel PAGI-2(C).

PCR-Produkte, die 93 von 113 ORFs der Geninsel PAGI-2(C) repräsentieren, wurden auf Nylonmembranen transferiert. Die Positionen von Positivkontrollen (P1, P2a und P2b) und Negativkontrollen (N1, N2) sind grau unterlegt (Details siehe Kapitel 5.2)

#### 7.2.1 Wachstum von P. aeruginosa C in Gegenwart von Quecksilber-Ionen

Mit Hilfe der Makroarrays sollte die Expression von PAGI-2(C)-ORFs bei Wachstum des Stammes C unter möglichen Stressbedingungen analysiert werden.

Die Annotation der Geninsel hatte ergeben, dass die ORFs C84 – C88 zu einem integrierten Transposon gehören. Dabei kodiert das Operon C85 – C88 vier Proteine *MerA*, *MerP*, *MerT*, *MerR* (*merRTPA*-Operon, siehe Einleitung, Tabelle 1.3), die in der gleichen Abfolge in zwei integrierten Transposons im Genom von *Ralstonia metallidurans* CH34 konserviert sind. In diesem Genom sind die beiden Transposons Tn4378 und Tn4380 auf sogenannten "Megaplasmiden" lokalisiert (Mergeay et al., 2003). Außerdem konnte im Genom von *R. metallidurans* CH34 eine nahezu 100 % identische Kopie der Geninsel PAGI-2(C) (Larbig et al., 2002; siehe auch Kapitel 6.1) und somit auch ein weiteres *merRTPA*-Operon detektiert werden; ein viertes *mer*-Operon in diesem Genom besteht aus Homologen zu drei Genen (*merR*, *merT*, *merP*).

Für die in Tn4378 und Tn4380 kodierten *Mer*-Proteine war gezeigt worden, dass sie eine Quecksilber-Resistenz vermitteln (Diels et al., 1985; Mergeay et al., 2003). Ein Wachstum von *R. metallidurans* CH34 war auch bei einer  $Hg^{2+}$ -Konzentration von 0,5 mM im Medium möglich (Mergeay et al., 1985). Möglicherweise trägt zu dieser Resistenz auch das *merRTPA*-Operon aus der PAGI-2(C)-identischen Geninsel bei, allerdings fehlen in diesem Operon im Vergleich zu denen aus Tn4378 und Tn4380 die Gene *merE* und *merD* (Mergeay et al., 2003). Aufgrund dieser Hinweise war also eine Resistenz gegen Quecksilber-Ionen ein möglicher Phänotyp, der durch ORFs aus der Geninsel PAGI-2(C) vermittelt werden könnte. Allerdings

war für *P. aeruginosa* C keine Resistenz gegen ähnlich hohe  $Hg^{2+}$ -Konzentrationen zu erwarten wie für *R. metallidurans* CH34.

Um zu überprüfen, ob *P. aeruginosa* C im Beisein von Quecksilber-Ionen wachsen kann, wurden Kulturen dieses Stammes und parallel dazu Kulturen von *P. aeruginosa* PAO1 und *R. metallidurans* CH34 in VB-Medium angelegt, das mit unterschiedlichen Konzentrationen Quecksilber-(II)-chlorid versetzt worden war. Die Kulturen wurden über Nacht bei 37°C inkubiert. Die drei Stämme zeigten dabei unterschiedliche Quecksilbertoleranz (siehe Tabelle 7.1).

c(HgCl <sub>2</sub> ) [µM]	0	2,5	5	7,5	12,5	20	25	50	100	250
P. aeruginosa PAO1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P. aeruginosa C	+	+	+	+	(+)	-	-	-	-	-
<i>R. metallidurans</i> CH34	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Tabelle 7.1:** Wachstum von *P. aeruginosa* PAO1, *P. aeruginosa* C und *R. metallidurans* CH34 in VB-Medium mit HgCl<sub>2</sub>.

*R. metallidurans* CH34 wuchs wie erwartet bei allen HgCl<sub>2</sub>-Konzentrationen, während PAO1 keinerlei Quecksilber-(II)-Resistenz zeigte. *P. aeruginosa* C konnte bis hin zu einer Konzentration von 12,5  $\mu$ M HgCl<sub>2</sub> wachsen. Gegenüber PAO1 schien C also Mechanismen für eine Quecksilber-(II)-Resistenz zu besitzen. Die Größenordnung dieser Resistenz war allerdings nicht mit der von *R. metallidurans* CH34 zu vergleichen, die laut Literatur (Resistenz gegen 0,5 mM Hg<sup>2+</sup>, s. o.) mindestens um den Faktor 40 höher liegt.

Für Stamm C wurde daraufhin das Wachstum in reinem VB-Medium und in VB-Medium mit 7,5  $\mu$ M HgCl<sub>2</sub> miteinander verglichen. Entsprechende Kulturen wurden mit Stamm C auf eine optische Dichte (OD<sub>600 nm</sub>) von 0,05 inokuliert und bei 37°C inkubiert. Im Verlauf von 24 h wurden dann zu verschiedenen Zeitpunkten wieder die OD<sub>600 nm</sub>-Werte der Kulturen bestimmt.

Bei der Betrachtung der Wachstumskurven (siehe Abbildung 7.3) fiel auf, dass bei beiden Bedingungen eine typische sigmoide Kurve zu beobachten war. Diese Kurven waren aber signifikant gegeneinander verschoben. In reinem VB-Medium traten die Bakterien nach ca. 3,5 Stunden in die exponentielle Wachstumsphase ein. Bei Zusatz von 7,5  $\mu$ M HgCl<sub>2</sub> verblieb die Stamm C Kultur viel länger in der *lag*-Phase. Die optische Dichte nahm sogar ab (auf Werte um 0,035), bevor die Bakterien sehr viel später als in reinem VB-Medium zu replizieren begannen und nach ca. 9 – 9,5 h in die exponentielle Wachstumsphase eintraten. Das Wachstum verlief von da an ähnlich, die VB + Hg<sup>2+</sup> -Kultur lag gleichsam im Wachstum 5,5 - 6 h gegenüber der VB-Kultur zurück. So erreichte die VB-Kultur einen  $OD_{600nm}$ -Wert von 1 nach 6 - 6,5 h, die VB+HgCl<sub>2</sub>-Kultur erst nach 12 - 12,5 h Für beide Kulturen wurden am Ende in der stationären Phase optische Dichten von 4 - 4,4 gemessen.

Der Verlauf der Kurven deutete darauf hin, dass eventuelle Resistenzmechanismen gegen Hg<sup>2+</sup>-Ionen zu Beginn der Kultivierung in Stamm C noch nicht aktiv waren und die



Abbildung 7.3: Wachstumskurven von Stamm C in Vogel-Bonner-Medium (VB) und in Vogel-Bonner-Medium mit Zusatz von 7,5  $\mu$ M HgCl<sub>2</sub>.

Replikation der Bakterien zunächst gehemmt ist. Erst nach einigen Stunden war die Replikation möglich, dann aber mit vergleichbaren Verdopplungsraten wie im Quecksilberfreien Medium. Dies könnte sowohl durch nach einer Anlaufzeit konstant aktive Resistenzmechanismen in C ermöglicht werden, als auch durch Mechanismen, die die Quecksilber-Ionen in den ersten Stunden neutralisieren und dann ein Wachstum wie in reinem VB-Medium erlauben.

Ob während dieses Wachstums ORFs aus PAGI-2(C) exprimiert werden und eventuell zu der beobachteten Hg<sup>2+</sup>-Resistenz von *P. aeruginosa* C beitragen, sollte durch Expressionsanalysen mit Hilfe der PAGI-2(C)-Makroarrays untersucht werden. Von den putativen Quecksilber-Resistenz-Genen in PAGI-2(C) war auf den Makroarrays der ORF C85 (*merA*, putatives Hg<sup>2+</sup>-Reduktase Gen) repräsentiert (s. o.).

#### 7.2.2 Transkriptionsanalyse mit PAGI-2(C)-Makroarrays

Analysiert werden sollte die Transkription von PAGI-2(C)-ORFs bei Wachstum in  $Hg^{2+}$ -haltigem und bei Wachstum in  $Hg^{2+}$ -freiem VB-Medium, um durch den Vergleich einen möglichen Einfluss der Quecksilberionen auf die Expression der ORFs detektieren zu können. Für das  $Hg^{2+}$ -haltige Medium wurden dem VB-Medium 7,5 µM HgCl<sub>2</sub> zugesetzt. Die Bakterien wurden jeweils bis in die logarithmische Wachstumsphase hinein kultiviert und bei  $OD_{600 \text{ nm}} \approx 1$  für die RNA-Isolation geerntet.

Für die Expressionsanalyse wurde ein ähnlicher Ablauf befolgt, wie er innerhalb der Arbeitsgruppe für Expressionsanalysen mit genomweiten *P. aeruginosa* DNA-Chips (Affymetrix) etabliert worden war (F. von Götz, Dissertation 2003). Dabei wurden für jede Wachstumsbedingung immer drei Bakterien-Kulturen zur RNA-Isolation parallel inkubiert. Durch geringe Abweichungen bei der Anzucht und der RNA-Präparation konnten die Mengen der mRNAs innerhalb der Gesamt-RNA leicht variieren. In die anschließende cDNA-Synthese wurden gleiche Mengen RNA aus jeder der drei Präparationen eingesetzt, um solche Abweichungen möglichst auszugleichen.

Aus den Aliquots der Gesamt-RNAs wurde dann, wie im Abschnitt Material und Methoden beschrieben (siehe Kapitel 2.6.5), cDNA nach der *"random priming"* Methode erzeugt, diese fragmentiert und mit Hilfe des *"Terminal Transferase Kit"* (Roche) DIG-markiert. Mit den markierten cDNAs *"VB1"* (Kultur in reinem VB-Medium) und *"Hg1"* (Kultur in VB-Medium mit 7,5 µM HgCl<sub>2</sub>) erfolgte dann die Hybridisierung der PAGI-2(C)-Makroarrays.

Da Variationen in der Generierung der cDNA und der Hybridisierung auftreten konnten, wurden für beide Wachstumsbedingungen aus jeweils drei weiteren Kulturen erneut RNA isoliert und daraus eine zweite markierte cDNA-Probe ("VB2" und "Hg2") generiert. Auch mit diesen zweiten Proben wurden Makroarrays hybridisiert.

So konnten pro Wachstumsbedingung zwei Transkriptionsmuster für PAGI-2(C)-ORFs untereinander auf leichte Variationen hin abgeglichen werden, bevor der Vergleich zwischen den verschiedenen Wachstumsbedingungen erfolgte. Für diesen Vergleich standen somit insgesamt vier Hybridisierungsmuster zur Verfügung.

Parallel zu den Makroarrays wurde mit jeder markierten cDNA auch ein sogenannter Kontrollstreifen hybridisiert. Auf diesen Membranen waren jeweils die folgenden sechs PCR-Produkte fixiert (als *dot blot*), die Positiv- und Negativkontrollen für die Transkriptionsanalyse darstellten.

- PCR-Produkt ,,cit2/3"; 650 bp Abschnitt des Gens *gltA* (Citrat-Synthase), amplifiziert auf genomischer DNA von *P. aeruginosa* C mit den *Primern* cit2 und cit3
- 2) PCR-Produkt "rpoN"; 833 bp Abschnitt des Gens *rpoN* (RNA Polymerase Sigma-54 Faktor), amplifiziert auf genomischer DNA von *P. aeruginosa* C mit den *Primern* rpoNf und rpoNr
- 3) PCR-Produkt "rpsL"; 339 bp Abschnitt des Gens rpsL (30S ribosomales Protein S12), amplifiziert auf genomischer DNA von *P. aeruginosa* C mit den *Primern* rpsLf und rpsLr
- PCR-Produkt "PA16S1"; 626 bp Abschnitt der 16S rDNA, amplifiziert auf genomischer DNA von *P. aeruginosa* C mit den *Primern*PA16Sf1 und PA16Sr1
- PCR-Produkt "PA16S2"; 562 bp Abschnitt der 16S rDNA, amplifiziert auf genomischer DNA von *P. aeruginosa* C mit den *Primern*PA16Sf2 und PA16Sr2
- PCR-Produkt "hobI"; 300 bp Abschnitt des humanen Gens hob (human obese gene), generiert mit Primern hob1 und hob2 auf humaner DNA (Präparation erhalten von Dr. Frauke Stanke)

Die PCR-Produkte 1 – 5 stellten Positivkontrollen dar, da die dazugehörigen Gene bei hochregulierter Proteinbiosynthese in Zellen in exponentieller Wachstumsphase konstant exprimiert werden sollten. Die mittleren Signalintensitäten auf einer Membran konnten sich auch in parallelen Experimenten aufgrund von leicht variierenden Mengen markierter cDNA oder Schwankungen im Detektionsprozess unterscheiden. Daher sollten die Signale auf den Makroarrays gegen die der Positivkontrollen verrechnet werden, um die Ergebnisse aus verschiedenen Experimenten vergleichen zu können. PCR-Produkt 6 diente als Negativkontrolle, die durch die markierte cDNA nicht detektiert werden sollte (siehe Abbildung 7.4). "cit2/3" und "hobl" waren ebenfalls als Kontrollpunkte auf den PAGI-2(C) Makroarrays aufgetragen (siehe Kapitel 5.2).



**Abbildung 7.4:** Hybridisierter Kontrollstreifen für Expressionsanalysen. PCR-Produkte generiert auf: 1) *gltA*, 2) *rpoN*, 3) *rpsL*, 4) und 5) *16S rDNA*, 6) *hOBI* (Negativkontrolle)

Mit den cDNA Sonden VB1, VB2, Hg1 und Hg2 ergaben sich auf Makroarrays und Kontrollstreifen folgende Hybridisierungsmuster:



**Abbildung 7.5:** Hybridisierungen von PAGI-2(C)-Makroarrays und Kontrollstreifen mit markierter cDNA. A: cDNA VB1 B: cDNA VB2 (jeweils generiert aus *P. aeruginosa* C, Kultur in VB-Medium) C: cDNA Hg1 D: cDNA Hg2 (jeweils generiert aus *P. aeruginosa* C, Kultur in VB-Medium + 7,5 μM HgCl<sub>2</sub>)

Auf den ersten Blick war kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Hybridisierungsmustern zu erkennen. Dies deutete daraufhin, das der Zusatz von 7,5  $\mu$ M Hg<sup>2+</sup>-Ionen unter den hier überprüften Kulturbedingungen keinen Einfluss auf die Expression der PAGI-2(C)-ORFs hatte.

Dies wurde durch einen quantitativen Vergleich der Signalintensitäten bestätigt: Von den Positivkontrollen konnten nur die Intensitäten der Signale auf dem PCR-Produkt "rpoN" anhand der Schwärzung des Punktes unterschieden werden, die Signale auf den anderen Punkten waren meist zu intensiv (siehe Abbildung 7.5, Kontrollstreifen). Um die Signalintensitäten aus den verschiedenen Experimenten vergleichen zu können, wurden daher die Verhältnisse der Intensitäten der rpoN-Signale bestimmt. Mit diesen Faktoren konnten dann die Signalintensitäten der Punkte auf den dazugehörigen Makroarrays verrechnet werden. Beim Vergleich dieser verrechneten Signalintensitäten fielen für keinen Punkt signifikante Abweichungen der Werte auf (siehe Abbildung 7.6). Leichte Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der Signalintensitäten aus den Hybridisierungen mit den "gleichen" markierten cDNAs VB1 und VB2 sowie Hg1 und Hg2, genauso wie beim Vergleich zwischen Werten aus den VB- und Hg-Experimenten. Demnach wurde die Transkription keines PAGI-2(C)-ORFs während des logarithmischen Wachstums von *P. aeruginosa* C in Vogel-Bonner-Medium durch die Zugabe von 7,5 μM HgCl<sub>2</sub> zum Medium beeinflusst. Auch die Signalintensitäten für den ORF C85 (Punkt in Position 91 auf dem Makroarray, siehe Abbildung 7.6), dessen Genprodukt als Quecksilber-(II)-Reduktase *MerA* annotiert worden war, wichen nur wenig voneinander ab und waren in allen vier Experimenten kaum vom Hintergrund zu unterscheiden.



Abbildung 7.6: Vergleich der absoluten Signalintensitäten aus den vier Experimenten (nach Verrechnung mit den Intensitätsverhältnissen der Positivkontrolle *rpoN*). Hg1, Hg2, VB1, VB2: verrechnete Signale nach Makroarray-Hybridisierung mit den entprechenden markierten cDNAs. Die Werte auf der Ordinate geben die jeweilige Signalintensität als Absolutwert entsprechend der PCBAS-Auswertung mit Editierung an (siehe Kapitel 2.4.7). Auf der Abszisse sind die Positionen der einzelnen ORFs bzw. DNA-Punkte auf den Makroarrays angegeben (siehe Tabelle 5.5).

Eine Vermittlung der für *P. aeruginosa* C beobachteten Resistenz gegen geringe Mengen Hg<sup>2+</sup>-Ionen durch Expression von ORFs aus der PAGI-2(C)-Geninsel konnte demzufolge nicht gezeigt werden. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Genprodukte, die die Resistenz vermitteln, in anderen Regionen des Genoms kodiert sind. Wenn Genprodukte der PAGI-2(C)-ORFs trotzdem zu dieser Resistenz beitragen sollten, müssten sie während der *lag*-Phase exprimiert werden. Eine durch Hg<sup>2+</sup>-Ionen induzierte Transkription findet in der exponentiellen Wachstumsphase nicht mehr statt. Nicht auszuschließen ist aber eine Beteiligung von PAGI-2(C)-Genprodukten an Resistenzmechanismen, die die Quecksilber-

Ionen in nicht toxische oder weniger toxische Formen überführen, bevor die Replikation der Bakterienzellen einsetzen kann.

Unter der Voraussetzung, dass alle vier Hybridisierungsmuster unabhängig von der HgCl<sub>2</sub>-Zugabe zum Medium den gleichen Transkriptionsstatus der Bakterien wiedergeben, wurden die Signale der einzelnen DNA-Punkte auf den Makroarrays weiter quantitativ verglichen. Dadurch sollte der Transkriptionsstatus der einzelnen PAGI-2(C)-ORFs bei Wachstum in Minimalmedium (VB-Medium) miteinander verglichen werden. Außerdem wurde versucht, die Transkription der ORFs zahlenmäßig mit der des Gens *rpoN* aus der Positivkontrolle zu vergleichen.

Durch Vergleich der Ergebnisse aller vier Experimente wurden zunächst die Signale auf den einzelnen Punkten des Makroarrays als eindeutig oder schwach positive (nur wenig intensiver als der Hintergrund) eingeordnet. Positiv wurden insgesamt 36 Signale bewertet, 15 davon als schwach positiv (siehe Abbildung 7.7). Auf 55 Punkten war kein Hybridisierungssignal und damit für die darin repräsentierten PAGI-2(C)-ORFs keine Transkription detektiert worden.

-											
C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44
	C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57
	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70
	C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83
	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111

**Abbildung 7.7:** Schema des PAGI-2(C)-Makroarrays mit Hybridisierungsignalen aus der Expressionanalyse. Dunkelgraue Flächen markieren Punkte mit eindeutigen Signalen in allen vier Experimenten, hellgraue Flächen Punkte mit schwächeren Signalen. Insgesamt wurden Signale für 36 Punkte detektiert. Weiße Flachen kennzeichnen Punkte ohne Hybridisierungssignale.

Die meisten der nicht exprimierten Gene gehörten zu den konservierten Abschnitten der Geninsel (siehe Kapitel 1.3). Dies bestätigte wiederum die Hypothese, dass im konservierten Teil vornehmlich Genprodukte für die DNA-Stabilisation, chromosomale Integration und eventuell für die Mobilisierung der Geninsel kodiert sind und die entsprechenden ORFs unter gewöhnlichen Wachstumsbedingungen nicht exprimiert werden.

Die meisten der scheinbar exprimierten Gene gehörten zu den spezifischen "Cargo"-ORFs der Insel. Unter diesen befand sich auch der ORF C14, der als einziger in der früheren Expressionsanalyse (siehe Kapitel 7.1, cDNA-Hybridisierungen auf restriktionsverdauter Cosmid-DNA) detektiert werden konnte. Wie bei dieser Analyse konnte auch jetzt für einige direkt neben C14 lokalisierte ORFs (C12, C13), die zum selben Cytochrom C-Biogenese Operon gehören, keine Transkription nachgewiesen werden.

Die detektierten Transkriptionslevel der zu den 36 positiven Signalen gehörenden ORFs wurden dann mit der Expression von *rpoN* verglichen.

Aus genomweiten Expressionsanalysen mit dem "*P. aeruginosa* Genome Array" (Affymetrix) war der Transkriptionsstatus des Gens *rpoN* aus *P. aeruginosa* bekannt. Bei Wachstum in Minimalmedien gehörte *rpoN* während der logarithmischen Wachstumsphase zu den weniger stark exprimierten Genen, die detektierte Menge des Transkripts war um den Faktor 5 - 6 geringer als für das Citratsynthase-Gen *gltA* (Daten generiert von Mario Juhas).

Auf den Kontrollstreifen konnte das Signalverhältnis von *rpoN* zu *gltA* in den Hybridisierungen bestimmt werden. Da das *gltA*-PCR-Produkt auch auf dem Makroarray aufgetragen war, wurde mit diesem Signalverhältnis ein "theoretisches *rpoN*-Signal" für die Makroarrays errechnet. Dieses sollte näherungsweise die Signalintensität beschreiben, die im Makroarray ermittelt werden könnte, wenn Gene in ähnlichen Mengen transkribiert werden wie *rpoN*.

Für die 36 Punkte mit Hybridisierungssignalen wurden die mittleren Intensitäten der Signale aus den vier Experimenten errechnet. Auf diese wurden dann zur Standardisierung die Korrekturfaktoren angewandt, durch die die unterschiedlichen Hybridisierungseigenschaften der DNA-Punkte auf den Makroarrays berücksichtigt wurden. Diese Korrekturfaktoren wurden aus den Auswertungen der Makroarray-Analysen zur Epidemiologie der PAGI-2(C)-Geninsel übernommen (siehe Kapitel 5.5.1). Abschließend erfolgte die Umwandlung der Absolutwerte in relative Signalintensitäten, die das Verhältnis der Signale zum oben beschrieben "theoretischen *rpoN*-Signal" angaben.

Diese Werte gaben nun, wenn auch nur ziemlich ungenau aufgrund der Umrechnungen der Signalintensitäten und der Bestimmung des "theoretischen *rpoN*-Signals", die Transkriptionslevel der 36 exprimierten PAGI-2(C)-ORFs im Vergleich zu *rpoN* an.

Transkriptionslevel im Vergleich zu <i>rpoN</i>	ORFs
höher (rel. Signale $> 1,5$ )	C98 (rel. Signal 2,06)
	C34 (rel. Signal 1,53)
ähnlich (rel. Signale $0,7 - 1,5$ )	C61 (rel. Signal 1,04)
	C37 (rel. Signal 0,92)
	C59 (rel. Signal 0,74)
niedriger (rel. Signal < 0,7)	C14, C18, C10, C21, C22, C23, C25, C26,
	C27, C29, C30, C31, C32, C33, C35, C36,
	C38, C39, C40, C42, C43, C44, C56, C57,
	C62, C64, C91, C97, C99, C105, C108

Die 36 ORFs wurden anhand dieser Werte in drei Kategorien eingeteilt:

Tabelle 7.2: Vergleich der Transkriptionslevel von PAGI-2(C)-ORFs mit rpoN.

Da *rpoN* in *P. aeruginosa* während der exponentiellen Wachstumsphase in Minimalmedien auf einem eher niedrigen Level exprimiert wird, musste für die meisten dieser PAGI-2(C)-ORFs auch auf eine eher geringe Transkription geschlossen werden. Dies galt auch für die meisten ORFs aus dem vermeintlichen "Cargo"-Bereich der Geninsel (ORFs C14 – C35) (siehe Abbildung 7.8). Einen etwas höheren Transkriptionslevel wiesen C34 aus dem "Cargo"-Bereich und C98 auf. C98 liegt in einem Abschnitt von PAGI-2(C), der nur in einem Teil der in anderen *P. aeruginosa* Stämmen detektierten Geninseln konserviert ist (siehe Kapitel 5.5.2). In PAGI-3(SG) oder in der SpB-Insertion ist dieser ORF nicht konserviert (siehe Kapitel 1.3 u. 4.2.5)

C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44
	C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57
	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68	C70
	C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83
	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111

**Abbildung 7.8:** Schema des PAGI-2(C)-Makroarrays mit Transkriptionsstatus der ORFs im Vergleich zu *rpoN*. Schwarze Flächen markieren ORFs mit höherer Transkription als *rpoN*, dunkelgraue Flächen ORFs mit ähnlicher und hellgraue Flächen ORFs mit niedrigerer TranskriptionI. Für ORFs in weißen Flächen konnte keine Transkription nachgewiesen werden.

Für C34 und C98 existierten funktionelle Hinweise, ein direkter Zusammenhang zur Expression unter den gewählten Kulturbedingungen ergab sich daraus aber nicht. C34 kodiert eine putative Hydroxybutyryl-Dehydratase *FenO*, C98 einen putativen

Transkriptionsregulator. C98 könnte laut Annotation mit den ORFs C96 und C97 ein Operon darstellen. Für C97 konnte aber nur ein sehr niedriger Transkriptionslevel ermittelt werden, C96 wurde gar nicht exprimiert. Ähnlich wie für die putativen  $Hg^{2+}$ -Resistenzgene (C85 – C88) existiert auch für diese drei ORFs ein zweiter homologer Gencluster in *R. metallidurans* CH34 (Mergeay et al., 2003). Der betreffende *pbr*-Gencluster, der Resistenz gegen Blei-Ionen vermittelt, umfasst in *R. metallidurans* allerdings drei zusätzliche Gene.

Eine Erklärung für die Expression von C98 während des Wachstums in Minimalmedium lieferte diese Homologie der Operons nicht. Möglich wäre auch, dass das C98-Genprodukt die Transkription von Genen reguliert, die nicht neben dem Regulatorgen selbst, sondern in anderen Regionen lokalisiert sind, eventuell sogar außerhalb der Insel PAGI-2(C).

Zusammenfassend ergab sich aus den durchgeführten Expressionsanalysen das Bild, dass während exponentiellem Wachstums von *P. aeruginosa* C die konservierten ORFs aus PAGI-2(C) nicht exprimiert werden. Nur für wenige Ausnahmen wurden mit Hilfe der Makroarrays geringe Transkriptionslevel detektiert. Für viele spezifische ORFs konnten durch die Makroarray-Analysen geringe Transkriptionslevel detektiert werden, C98 oder C34 wurden auch in einem etwas höheren Maße exprimiert. Eine Beteiligung von PAGI-2(C)-Genprodukten an der beobachteten Quecksilber-Resistenz konnte nicht nachgewiesen werden. Grundsätzlich scheint aber eine vergleichende Expressionsanalyse für PAGI-2(C)-ORFs mit Hilfe der Makroarrays möglich. Auch scheinbar geringe Transkriptionslevel wurden detektiert, so dass Änderungen in der Transkription von ORFs bei verschiedenen Wachstumsbedingungen nachgewiesen werden könnten. Wenn Wachstumsbedingungen gefunden werden, bei denen die Transkription von PAGI-2(C)-ORFs gegenüber den Standardbedingungen variiert, könnten mit weiteren Analysen Transkriptionsdaten für die ORFs gesammelt werden, aus denen sich Rückschlüsse auf die Expressionsbedingungen und funktionelle Hinweise für die dazugehörigen Genprodukte gewinnen ließen.

# 8 Sequenzvariation zwischen P. aeruginosa C und PAO1

Bei den Sequenzierungen der verschiedenen Geninseln von *P. aeruginosa* C beinhalteten die Ergebnisse auch jedes Mal Abschnitte, die nicht zur eigentlichen Geninsel gehörten. Diese die Inseln flankierenden Abschnitte waren gegenüber der Sequenz des Stammes PAO1 hoch konserviert und stellten spezies-typische DNA dar. Die bekannte flankierende DNA der Geninseln PAGI-2(C), pKLC102 und PAGI-4(C) sowie der SpB-Insertion umfasste zusammen 84578 bp. Für diese Sequenzen wurden die Nukleotidsubstitutionen zwischen der PAO1- und der C-Sequenz bestimmt, um die Sequenzvariation zwischen diesen beiden Stämmen zu beschreiben.

Die DNA-Sequenzen aller analysierten Bereiche aus *P. aeruginosa* C wurden im Anhang (Abschnitt "flankierende Sequenzen") abgelegt. In Tabelle 8.1 sind die entsprechenden Sequenzen beschrieben und die identifizierten Nukleotidsubstitutionen dargestellt.

	PAGI-2(C) links	- PAGI-2(C) · rechts	· SpB-Insel · links	SpB-Insel - rechts	pKLC102 - links	pKLC102 - rechts	PAGI-4(C) links	- PAGI-4(C) - rechts	Gesamt
Größe des flankierenden Bereichs [bp]	19080	27284	5404	3126	8500	10181	298	10705	84578
PAO1-homologer Bereich	3152452 - 3171531	3173600 - 3200883	779907 - 785310	797721 - 800846	5078371 - 5086925	5086926 - 5097106	1060134 - 1060431	1077011 - 1087715	
Sequenz-identität	99,53%	99,65%	98,83%	99,26%	99,60%	99,67%	99,33%	99,77%	99,57%
Basen- substitutionen									
$A \rightarrow G$	19	25	9	4	6	8	-	2	73
$\mathbf{G} \rightarrow \mathbf{A}$	17	19	13	4	1	9	-	2	65
$C \rightarrow T$	19	17	20	2	7	4	-	3	72
$T \rightarrow C$	19	11	9	8	10	4	1	11	73
$A \rightarrow C$	4	4	1	-	-	1	-	4	14
$A \rightarrow T$	-	1	1	-	-	-	-	2	4
$\mathbf{G} \to \mathbf{C}$	1	7	1	-	1	2	-	-	12
$\mathbf{G} \to \mathbf{T}$	2	5	2	-	1	1	1	1	13
$\mathbf{C}  ightarrow \mathbf{A}$	-	2	2	-	4	-	-	-	8
$\mathbf{C} \to \mathbf{G}$	4	1	1	2	1	3	-	-	12
$\mathbf{T}  ightarrow \mathbf{A}$	1	-	3	-	1	1	-	-	6
T  ightarrow G	3	3	1	3	2	1	-	-	13
Transitionen	74	72	51	18	24	25	1	18	283
Transversionen	15	23	12	5	10	9	1	7	82
Gesamt	89	95	63	23	34	34	2	25	365

**Tabelle 8.1:** Geninseln flankierende Sequenzen von *P. aeruginosa* C und Nukleotidsubstitutionen gegenüber PAO1. Die Bezeichnungen "links" und "rechts" der flankierenden Sequenzen beschreiben die Lage neben der integrierten Geninsel, ausgerichtet in Kolinearität mit dem PAO1-Genom. Die Nukleotidsubstitutionen sind als Austausch von PAO1 nach C dargestellt.



**Abbildung 8.1:** Basensubstitutionen von Stamm PAO1 zu Stamm C in der Umgebung der analysierten Geninseln in Stamm C. Die Substitutionen wurden in Teil A für alle acht flankierenden Sequenzen aufsummiert, in Teil B für die einzelnen Sequenzen dargestellt. Für den Bereich "PAGI-4(C) links" wurde kein separates Diagramm erstellt, da in der kurzen Sequenz nur zwei Basensubstitutionen vorlagen (1x T  $\rightarrow$  C; 1x G  $\rightarrow$  T).

Die Sequenzidentität zwischen PAO1 und C variierte in den verschiedenen Sequenzbereichen nur leicht und betrug insgesamt 99,57 %. Die entsprechende Sequenzdiversität von 0,43 % lag damit in dem für *P. aeruginosa* Stämme üblichen Bereich von 0,3 - 0,5 % (Kiewitz u. Tümmler, 2000; Spencer et al., 2003). Bei den 365 Nukleotidsubstitutionen überwogen deutlich die Transitionen (siehe Abbildung 8.1, blaue Segmente), das Verhältnis von

Transitionen zu Transversionen betrug 3,5: 1. Dieser Wert lag noch über denen, die bei Stammvergleichen von *P. aeruginosa* (2,5:1 (Spencer et al., 2003)) und *E. coli* (3:1 (Perna et al., 2001) oder bei Vergleichen von Markergenen in *P. aeruginosa* und *Salmonella* (3:1 (Kiewitz u. Tümmler, 2002)) beobachtet worden waren.

Die vier möglichen Transitionen wurden nahezu gleich häufig detektiert. Innerhalb der möglichen Transversionen waren die Substitutionen A  $\rightarrow$  T und T  $\rightarrow$  A deutlich unterrepräsentiert. Die Zahl der Austausche von A oder T nach G oder C glich in etwa der der umgekehrten Substitutionen (173 bzw. 158). Dies entsprach in etwa den Daten aus Stammvergleichen von *P. aeruginosa*, die auf einen Mechanismus zur Aufrechterhaltung des hohen GC-Gehalts hindeuteten (Spencer et al., 2003). Auf eine gezielte Steuerung wies auch ein Vergleich der detektierten Substitutionen mit den Zahlen hin, die bei einer statistischen Verteilung der Basenaustausche auf der Grundlage eines GC-Gehalts im Genom von 66,6 % zu erwarten gewesen wären (siehe Tabelle 8.2). Laut durchgeführter Analyse waren die Abweichungen zwischen den detektierten und den erwarteten Werten hoch signifikant (hohe  $\chi^2$ - Werte, sehr niedrige *P*-Werte). Sowohl die Zahlen der einzelnen Nukleotidsubstitutionen als auch das Verhältnis von Transitionen und Transversionen wichen eindeutig von einer statistischen Verteilung ab. Die Validierung der Signifikanz der Abweichungen wurde mit dem Programm "Clump.c" durchgeführt (Sham u. Curtis, 1995)

Basen- substitutionen (n = 365)	detektierte Anzahl	erwartete Anzahl	$\chi^2$	Р
Transitionen	283	122	310 1	< 0.00001
Transversionen	82	243	010,1	< 0,0000 I
$\textbf{A} \rightarrow \textbf{G}$	73	21		
$\mathbf{G} \to \mathbf{A}$	65	41		
$\textbf{C} \rightarrow \textbf{T}$	72	40		
$\mathbf{T} \to \mathbf{C}$	73	21		
$\textbf{A} \rightarrow \textbf{C}$	14	20		
$A \rightarrow T$	4	20	409.0	< 0.00001
$\mathbf{G} \to \mathbf{C}$	12	41	406,9	< 0,00001
$\textbf{G} \rightarrow \textbf{T}$	13	40		
$\textbf{C} \rightarrow \textbf{A}$	8	41		
$\textbf{C} \rightarrow \textbf{G}$	12	40		
$\mathbf{T}  ightarrow \mathbf{A}$	6	20		
$T \rightarrow G$	13	20		

**Tabelle 8.2:** Vergleich der Anzahl tatsächlich detektierter Nukleotidsubstitutionen mit den zu erwartenden Zahlen bei statistischer Verteilung. Die Signifikanz der Abweichungen ist durch die Werte  $\chi^2$  und *P* angegeben.

### 9 Geninseln als Quelle der Genomdiversität in P. aeruginosa

Die bakterielle Spezies *Pseudomonas aeruginosa* zeichnet sich durch ein breites Spektrum an Morphotypen, metabolische Diversität und ubiquitäre Verbreitung in der Natur aus. Damit einher geht ein hohes Maß an genomischer Variabilität, in *P. aeruginosa* Stämmen kann über 20 % des genetischen Materials individuell unterschiedlich sein.

Die Identifizierung und Analyse klon- und stammspezifischer DNA ermöglicht eine Beschreibung des individuellen genetischen Repertoires und potentieller Charakteristika einzelner Stämme. Gleichzeitig werden dadurch Rückschlüsse auf die grundlegenden Rekombinationsereignisse ermöglicht, aus denen die beobachtete Genomdiversität resultiert. In den Genomen von Stämmen des Klons C, eines in Mitteleuropa bei Mukoviszidose-Patienten dominierend auftretenden Klon, waren drei sogenannte hypervariable Regionen detektiert worden, auf die sich entsprechende Insertions- und Deletionsereignisse im Genom konzentrierten (Römling et al., 1997). In einer dieser Regionen waren in den Stämmen C (CF-Lungenisolat) und SG17M (Umweltisolat) die partiell konservierte Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG) identifiziert, sequenziert und analysiert worden (Larbig et al., 2002).

Für Stamm C konnten auch in den beiden anderen hypervariablen Regionen des Genoms Geninseln nachgewiesen werden, die vermutlich über einen Phagen-ähnlichen Mechanismus in tRNA-Gene inseriert worden waren.

In der hypervariablen Region 2 wird diese Geninsel durch chromosomal integrierte Plasmid-DNA gebildet. In anderen Klon C Stämmen liegt dieses 103,5 kb große Plasmid pKLC102 zusätzlich in episomaler Form vor. In Stamm C wurden an den Übergängen zwischen chromosomaler und Plasmid-DNA auf der einen Seite ein komplettes tRNA<sup>Lys</sup>-Gen, auf der anderen Seite eine Kopie von dessen 3'-Ende (45 bp) identifiziert. Diese wurden in Analogie zur Terminologie von Phagen-Integrationen als attL- und attR-Sequenzen bezeichnet. Die chromosomale Integrationssequenz attB war also in einem tRNA<sup>Lys</sup>-Gen lokalisiert, das bei der Rekombination mit der attP-Sequenz der Plasmid-DNA vollständig rekonstruiert wurde (siehe Kapitel 3.2). Die gleichen attL- und attR-Sequenzen wurden in Klon K nach reversibler chromosomaler Integration des Plasmids identifiziert. Außer dem identischen Integrationsmechanismus konnte für dieses Plasmid auch eine Konservierung des größten Teils des genetischen Materials aus pKLC102 festgestellt werden (siehe Kapitel 3.6). In den P. aeruginosa Klonen C und K liegen demnach hoch homologe Plasmide vor.

In Klon K Stämmen konnte die Plasmid-Integration alternativ auch in einem anderem tRNA<sup>Lys</sup>-Gen stattfinden, nicht aber in Klon C. In der vergleichbaren Position im Stamm C

wurde neben dem tRNA<sup>Lys</sup>-Gen stattdessen eine kleinere Geninsel PAGI-4(C) identifiziert. Deren Sequenzanalyse ergab, dass diese Insel aus einem hochkonservierten Fragment des Plasmides pKLC102 und einem vermutlich nachträglich inserierten Transposon besteht (siehe Kapitel 3.5). Diese Insel ist vermutlich durch Rekombinationsereignisse nach einer früherer pKLC102-Integration entstanden, bei der die integrierte DNA vollkommen umgestaltet worden ist. Die Insel PAGI-4(C) stellte das Produkt dieser Rekombinationen dar. Ihre Präsenz scheint eine (erneute) Integration des Plasmides in dieses tRNA<sup>Lys</sup>-Gen zu blockieren.

Auch die in der hypervariablen Region inserierte pKLC102-DNA war in weiterführende Rekombinationsereignisse involviert. In Stamm C und anderen Stämmen aus der gleichen Subgruppe wurde innerhalb dieser DNA ein nachträglich inseriertes, 23 kb großes Integron TNCP23 identifiziert, in dem unter anderem ein Integron mit einer Gentamicin-Resistenzkassette lokalisiert ist (siehe Kapitel 3.4). Durch diese Transposon-Insertion scheint die Integration von pKLC102 irreversibel geworden zu sein, da in diesem Stamm kein episomales Plasmid mehr auftrat. In mehreren Stämmen der Subgruppe waren außerdem die Bruchpunkte von chromosomalen Inversionen in TNCP23 lokalisiert worden.

Das Plasmid pKLC102 stellt somit das Kernelement eines Genomevolutionsprozesses in *P. aeruginosa* Klon C Stämmen dar (siehe Kapitel 3.7), durch den die intraklonale Genomdiversität weiter zunimmt und mit der eventuell die Adaptation an individuelle Habitate einhergeht. Im Verlauf dieses Prozesses ist das ursprünglich reversibel integrierte Plasmid zunächst im Genom fixiert worden. Weitere DNA wurde in die pKLC102-DNA inseriert und schließlich die ursprüngliche Struktur des mobilen DNA-Elements durch Genomrearrangements vollkommen verändert. Auf diese Weise ist aus einem mobilen Element eine chromosomal fixierte Geninsel geworden.

Die Sequenzanalyse der pKLC102-DNA (siehe Kapitel 3.3.2) zeigte einen mosaikartigen Aufbau. Auffällige Bausteine sind vor allem ein 8,5 kb großes Gen, das eine putative cyclo-β-(1,2)-Glucan-Synthetase kodiert und einen potentiellen Virulenzfaktor darstellt, so wie ein Operon zur Synthese von Typ IV Pili. Anhand des Aufbaus des Operons und der Identifikation von Genen, die Konjugationsfaktoren kodieren, wurden die Typ IV Pili als Sex-Pili klassifiziert. Die episomale Form von pKLC102 z. B. in Stamm SG17M stellt demnach ein konjugatives Plasmid dar. Außerdem zeigte die pKLC102-Sequenz auffällige Ähnlichkeiten zu den Geninseln PAGI-2(C) und PAGI-3(SG). In pKLC102 wurden 36 ORFs mit Homologien zu PAGI-2(C) identifiziert. Diese partielle Konservierung und der jeweils verwendete Phagen-ähnliche Integrationsmechanismus deuten auf eine Verwandtschaft dieser DNA-Elemente und die Entwicklung aus gemeinsamen Vorläufern hin. Gegenüber PAGI-2(C) ist die Ähnlichkeit von pKLC102 nicht so hoch wie die von PAGI-3(SG). Die Anzahl

homologer ORFs ist geringer, die Integrationssequenz ist innerhalb eines tRNA<sup>Lys-</sup>Gens anstelle eines tRNA<sup>Gly</sup>-Gens lokalisiert und das neben der *att*-Sequenz lokalisierte Integrase-Gen kodiert für einen unterschiedlichen Integrase-Typ (*XerC*). Außerdem wurde auf pKLC102 eine *oriV*-Region identifiziert. In PAGI-2(C) fehlt eine entsprechende Sequenz.

In der dritten hypervariablen Region des Stamm C Genoms wurde eine weitere zu PAGI-2(C) verwandte Geninsel detektiert (siehe Kapitel 4). Für diese vorläufig als SpB-Insertion bezeichnete Insel wurden wie bei PAGI-2(C) an den Übergängen zur chromosomalen DNA ein tRNA<sup>Gly</sup>-Gen und eine Kopie von dessen 3'-Ende identifiziert. Die DNA-Sequenz der ca. 180 kb großen Insertion konnte noch nicht vollständig bestimmt werden, da eine physikalische Lücke im Contig von ca. 35 kb noch nicht geschlossen werden konnte. In den bekannten Sequenzabschnitten wurden erneut Homologe zu nahezu den gleichen PAGI-2(C)-ORFs identifiziert, die auch in PAGI-3(SG) konserviert waren. Ein solches "Set" konservierter ORFs war in der SpB-Insertion zweimal vorhanden. Dazwischen waren spezifische DNA-Abschnitte positioniert. Die gesamte Insertion besteht demnach aus zwei kombinierten PAGI-2(C)-ähnlichen Geninseln und einem scheinbar separat integrierten Phagen (siehe Kapitel 4.2.7).

Der spezifische Anteil der SpB-Insertion ist zum Teil modulartig aus Abschnitten mit Homologien zu bestimmten Spezies zusammengesetzt. Dies weist erneut auf den mosaikartigen Aufbau der Geninseln auch in den spezifischen Abschnitten hin, wobei die einzelnen Bausteine scheinbar aus unterschiedlichen Quellen akquiriert worden sind. Welche phänotypischen Eigenschaften dem Stamm C durch diese Geninsel vermittelt werden, war anhand der Annotationsergebnisse für die Genprodukte nicht ersichtlich. Auffallend war lediglich eine größere Anzahl kodierter putativer Chaperone und anderer Proteinstrukturen modifizierender Proteine, durch die dem Wirtsstamm eventuell Selektionsvorteile unter extremen Wachstumsbedingungen zukommen können.

Für eine genaue Charakterisierung solcher durch die verschiedenen Geninseln vermittelten phänotypischen Eigenschaften fehlen funktionelle Daten zu den kodierten Genprodukten. Daher wurden erste Transkriptionsanalysen für die ORFs aus der Insel PAGI-2(C) durchgeführt. Während des exponentiellen Wachstums von Stamm C wurde dabei keine signifikante Expression dieser ORFs detektiert (siehe Kapitel 7). Dies bestätigte die Vorstellung, dass Proteine, die in Geninseln kodiert sind, nur unter speziellen Wachstumsbedingungen exprimiert werden, unter denen die von ihnen vermittelten Eigenschaften zum Tragen kommen. Eine dementsprechende Expression von ORFs aus PAGI-2(C), die als

Quecksilberresistenzgene annotiert worden waren, konnte bei Wachstum in Gegenwart mikromolarer Mengen Hg<sup>2+</sup>-Ionen allerdings nicht nachgewiesen werden.

Insgesamt waren in allen drei hypervariablen Regionen des Genoms von *P. aeruginosa* C partiell konservierte, in tRNA-Gene inserierte Geninseln identifiziert worden. Diese drei Geninseln weisen zusammen eine Größe von fast 400 kb auf und stellen damit einen großen Teil der stamm- und klon-spezifischen DNA des Stammes C dar. Dies unterstreicht die Bedeutung der chromosomalen Integration von Geninseln in tRNA-Gene als eine der Hauptursachen für die hohe Genomdiversität innerhalb der Spezies *P. aeruginosa*.

Darüber hinaus scheinen die drei Geninseln aus Stamm C und die Insel PAGI-3(SG) durch die Integration verwandter mobiler DNA-Elemente entstanden zu sein. Charakteristisch sind jeweils der Phagen-artige Integrationsmechanismus und große Abschnitte mit homologen ORFs.

Funktionelle Hinweise für einige Genprodukte in den konservierten Bereichen (Protein zur Chromosomenaufteilung (*Soj*), DNA-Topoisomerase, DNA-Einzelstrang-bindendes Protein (*Ssb*)) deuten an, dass die homologen ORFs Proteine für die Stabilisierung und strukturelle Organisation der DNA in den Geninseln und zum DNA-Transfer kodieren könnten und somit eine Art Grundgerüst einer solchen "Familie" mobiler Elemente bzw. der nach der Integration vorliegenden Geninseln darstellen. In die konservierten Grundgerüste ist individuell unterschiedliches "Cargo" inseriert, das mit diesen mobilen Elementen transferiert und in das Wirtsgenom integriert werden kann. Das "Cargo", das für verschiedene Funktionen kodieren kann, ist in den spezifischen Teilen der einzelnen Geninseln lokalisiert.

Durch epidemiologische Untersuchungen wurde eine weite Verbreitung dieser Geninsel-Familie in der Spezies *P. aeruginosa* nachgewiesen. Durch Hybridisierungen eines Makroarrays, auf dem DNA aus der als Referenz gewählten Insel PAGI-2(C) fixiert war, konnten homologe Abschnitte in den Genomen von 31 Stämmen aus einer Auswahl von 71 repräsentativen *P. aeruginosa* Isolaten detektiert werden (siehe Kapitel 5.4). Diese homologen Abschnitte zeigten die Präsenz einer oder mehrerer (partiell) konservierter Geninseln in diesen Stämmen an. Für diese Geninseln konnten jeweils die gegenüber PAGI-2(C) konservierten ORFs detektiert werden und anhand derer eine Zuordnung zu verschiedenen Subtypen innerhalb der Familie erfolgen. Die Geninseln stellten sich so als weitverzweigte Familie dar, in denen je nach dem Grad der Verwandtschaft unterschiedlich viele ORFs aus PAGI-2(C) konserviert waren (siehe Kapitel 5.5.2). Durch einen Vergleich der Konservierungsmuster der verschiedenen Subtypen wurden die auf dem Makroarray repräsentierten PAGI-2(C)-ORFs als obligat oder potentiell konserviert klassifiziert (siehe Abbildung 9). Die obligat konservierten ORFs ließen dabei Rückschlüsse auf den Umfang des Grundgerüsts an Genen zu, das diese Familie verwandter Geninseln charakterisiert und kennzeichnend für diese Familie mobiler DNA-Elemente ist.

Hervorgegangen sein könnten diese DNA-Elemente aus einem Plasmid-ähnlichen Vorläufer, aus dem durch divergente Entwicklung (Aufnahme verschiedener DNA-Bausteine?) die verschiedenen Subtypen entstanden sind. pKLC102 (und das hoch homologe pKLK106) würde dann eine Form dieser Elemente darstellen, bei der im Laufe der Entwicklung aus dem Vorläufer heraus der Plasmid-Charakter erhalten geblieben ist.

C1	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C10	C12	C13	C14	C18
C84	C20	C21	C22	C23	C25	C26	C27	C29	C30	C31	C32
C85	C33	C34	C35	C36	C37	C38	C39	C40	C42	C43	C44
	C45	C46	C47c	C47d	C49	C50	C51	C52	C54/55	C56	C57
	C58	C59	C61	C62	C63	C64	C65	C66	C67	C68/69	C70
	C71	C72	C73	C74	C75	C76/77	C78	C79	C80	C81	C82/83
	C89	C90	C91	C92	C93	C94	C95	C96	C97	C98	C99
	C100	C101	C102	C103	C104	C105	C106	C107	C108	C110	C111
	C1 C84 C85	C1     C2       C84     C20       C85     C33       C45     C58       C71     C79       C89     C100	C1         C2         C4           C84         C20         C21           C85         C33         C34           C45         C46         C46           C58         C58         C59           C71         C72         C30           C89         C90         C100         C101	C1         C2         C4         C5           C84         C20         C21         C22           C85         C33         C34         C35           C45         C45         C46         C47c           C58         C58         C59         C61           C71         C72         C73           C89         C90         C91           C100         C101         C102	C1         C2         C4         C5         C6           C84         C20         C21         C22         C23           C85         C33         C34         C35         C36           C45         C46         C47         C47d           C45         C58         C59         C61         C62           C47         C72         C73         C74           C49         C90         C91         C92           C49         C10         C102         C103	C1         C2         C4         C5         C6         C7           C84         C20         C21         C22         C23         C25           C85         C33         C34         C35         C36         C37           C85         C33         C34         C35         C36         C37           C45         C46         C47         C47d         C49           C58         C59         C61         C62         C63           C40         C472         C73         C74         C75           C89         C90         C91         C92         C93           C100         C101         C102         C103         C104	C1         C2         C4         C5         C6         C7         C8           C84         C20         C21         C22         C23         C25         C26           C85         C33         C34         C35         C36         C37         C38           C45         C46         C47c         C47d         C49         C50           C45         C58         C59         C61         C62         C63         C64           C70         C72         C73         C74         C75         C76/77           C89         C90         C91         C92         C93         C94           C100         C101         C102         C103         C104         C105	C1         C2         C4         C5         C6         C7         C8         C10           C84         C20         C21         C22         C23         C25         C26         C27           C85         C33         C34         C35         C36         C37         C38         C39           C85         C33         C34         C35         C36         C37         C38         C39           C45         C46         C47c         C47d         C49         C50         C51           C45         C45         C46         C47c         C47d         C49         C50         C51           C45         C45         C46         C47c         C47d         C49         C50         C51           C45         C59         C61         C62         C63         C64         C65           C47         C72         C73         C74         C75         C76/77         C78           C49         C90         C91         C92         C93         C94         C95           C49         C100         C101         C102         C103         C104         C105         C106	C1         C2         C4         C5         C6         C7         C8         C10         C12           C84         C20         C21         C22         C23         C25         C26         C27         C29           C85         C33         C34         C35         C36         C37         C38         C39         C40           C85         C33         C34         C35         C36         C37         C38         C39         C40           C45         C46         C47         C47         C49         C50         C51         C52           C45         C46         C47         C47         C49         C50         C51         C52           C47         C48         C59         C61         C62         C63         C64         C65         C66           C70         C72         C73         C74         C75         C76/77         C78         C79           C80         C90         C91         C92         C93         C94         C95         C96           C100         C101         C102         C103         C104         C105         C106         C107	C1         C2         C4         C5         C6         C7         C8         C10         C12         C13           C84         C20         C21         C22         C23         C25         C26         C27         C29         C30           C85         C33         C34         C35         C36         C37         C38         C39         C40         C42           C45         C43         C46         C47         C47         C49         C50         C51         C52         C54/55           C45         C46         C47         C47         C49         C50         C51         C52         C54/55           C58         C59         C61         C62         C63         C64         C65         C66         C67           C71         C72         C73         C74         C75         C76/77         C78         C79         C80           C710         C70         C90         C91         C92         C93         C94         C95         C96         C97           C100         C101         C102         C103         C104         C105         C106         C107         C108	C1         C2         C4         C5         C6         C7         C8         C10         C12         C13         C14           C84         C20         C21         C22         C23         C25         C26         C27         C29         C30         C31           C85         C33         C34         C35         C36         C37         C38         C39         C40         C42         C43           C85         C33         C34         C35         C36         C37         C38         C39         C40         C42         C43           C45         C46         C47         C47d         C49         C50         C51         C52         C54/55         C56           C45         C45         C46         C47         C47d         C49         C50         C51         C52         C54/55         C56           C45         C58         C59         C61         C62         C63         C64         C65         C66         C67         C68/69           C47         C72         C73         C74         C75         C76/77         C78         C79         C80         C81           C400         C101         C102

Abbildung 9.1: Konservierung von PAGI-2(C)-ORFs in den verschiedenen Subtypen verwandter Geninseln.

Schwarze Felder repräsentieren obligat konservierte ORFs. Dunkelgrau dargestellte ORFs weisen Homologe in den meisten Subtypen auf, hellgrau dargestellte nur in einigen. Weiße Felder zeigen spzifische "Cargo"- ORFs in PAGI-2(C) an.

Durch Datenbankvergleiche wurden weitere partiell konservierte Geninseln auch in Stämmen anderer bakterieller Spezies entdeckt, z. B. in *Burkholderia fungorum* LB400, *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18, *Xylella fastidiosa* 9a5c oder in *Xanthomonas axonopodis* (siehe Kapitel 6.3). Als PAGI-2(C)-ähnlich wurden außerdem das *clc*-Element aus verschiedenen *Pseudomonas* und *Ralstonia* Stämmen und die Pathogenitätsinsel PAPI-1 aus *P. aeruginosa* PA14 identifiziert. In mehreren Stämmen von *Ralstonia metallidurans* war die komplette Geninsel mitsamt dem spezifischen "Cargo" konserviert, im sequenzierten Stamm *R. metallidurans* CH34 mit nahezu 100 % Sequenzidentität.

PAGI-2(C)-ähnliche Geninseln können demnach in verschiedenen bakteriellen Spezies auftreten, sind dabei wie in *P. aeruginosa* nicht auf Stämme aus bestimmten Habitaten beschränkt und treten nicht nur in Isolaten aus lokal begrenzten Regionen auf.

Vertreter der hier beschriebenen Familie mobiler Elemente, aus denen die partiell konservierten Geninseln hervorgehen, können in ein breites Spektrum an Wirtsgenomen inserieren. Die DNA-Elemente können dabei eventuell als universelles Vehikel für die Integration unterschiedlichsten "Cargos" dienen. So wurden beispielsweise Geninseln mit spezifischen Bereichen identifiziert, in denen Cluster für die Synthese von Pathogenitätsfaktoren (Vi-Kapsel, Insel SPI-7 in *Salmonella enterica* serovar Typhi) oder Gene zur Degradation aromatischer Verbindungen (Gene zum Chlorocatechol-Abbau, *clc*-Element aus *Pseudomonas sp.* B13) lokalisiert waren.

Dementsprechend können weitere bakterielle Spezies auf die Vertreter dieser Familie von Geninseln hin untersucht werden, um so die Verbreitung dieser DNA-Elemente zu charakterisieren. Bei weiteren Analysen sollte jedoch das Hauptaugenmerk auf der Generierung funktioneller Daten für die Genprodukte in den verschiedenen Inseln liegen, um die von den Geninseln vermittelten Eigenschaften charakterisieren zu können. Konkrete Aussagen könnten z. B. durch die Analyse von Mutanten mit einzelnen ausgeschalteten ORFs aus den Geninseln und damit einhergehenden, veränderten Phänotypen getroffen werden. Eine weitere Möglichkeit wäre die Fortsetzung der für PAGI-2(C) begonnenen Expressionsanalysen. Konkrete funktionelle Hinweise zu den ORFs ergäben sich aber nur bei Variationen in deren Transkriptionsstatus unter veränderten Umweltbedingungen für den Bakterienstamm. Dementsprechende Kulturbedingungen müssten zunächst identifiziert werden.

Insgesamt zeigt diese Arbeit, dass die chromosomale Integration von Geninseln neben der Aufnahme von Plasmiden und Phagen eine der Hauptursachen für die beobachtete Genomdiversität von *P. aeruginosa* ist, da die in Geninseln lokalisierte DNA einen bedeutenden Anteil der variablen DNA der Genome einzelner Stämme darstellt. Für den Stamm C sind bisher über 350 kb solcher DNA sequenziert und analysiert worden.

Die analysierten Beispiele gehören alle zu einer Familie von partiell konservierten Geninseln, die vermutlich aus verwandten Plasmid-ähnlichen Vorläufern hervorgehen. Geninseln dieses Typs sind in *P. aeruginosa* weit verbreitet und kommen auch in anderen Spezies aus unterschiedlichen Habitaten vor. Somit wurde ein neuer Typ mobiler DNA-Elemente charakterisiert, dessen Vertreter "Cargo"-DNA mit verschiedensten kodierten Funktionen beinhalten und durch horizontalen Gentransfer auch über Spezies-Grenzen hinweg auf andere Bakterienstämme übertragen werden können.

# 10 Abkürzungsverzeichnis

aa	Aminosäuren	mind.	mindestens
AP	alkalische Phosphatase	MOPS	Morpholinopropan-
bp	Basenpaare		sulfonsäure
BSA	Rinderserumalbumin	OD	Optische Dichte
bzw.	beziehungsweise	ORF	"open reading frame";
ca.	circa		mögliches Gen
CF	zystische Fibrose	PCR	Polymerase-Kettenreaktion
d. h.	das heißt	pot.	potentiell
dATP	Desoxyadenosin-Triphosphat	put.	putativ
dCTP	Desoxycytidin-Triphosphat	rel.	relativ
ddUTP	Didesoxyuridin-Triphosphat	rpm	Umdrehungen pro Minute
dGTP	Desoxyguanidin-Triphosphat	RT	Raumtemperatur
DIG	Digoxigenin	S. O.	siehe oben:
dNTP	Desoxynucleosid-Triphosphat	sp.	Spezies
dTTP	Desoxythymidin-Triphosphat	s. u.	siehe unten
dUTP	Desoxyuridin-Triphosphat	sog.	sogenannt
EDTA	Ethylendiamintetracetat	Std.	Standard/Standardisierung
et al.	und andere (et a)	Tris	2-Amino-2-(hydroxymehtyl)
EtBr	Ethidiumbromid		-aminomethan
EtOH	Ethanol	U	"Unit" (Einheit für enzymatische
evtl.	eventuell		Aktivität)
g	Erdbeschleunigung $(9,81 \text{ m/s}^2)$	u.	und
GC	Guanosin u. Cytosin	u. a.	unter anderem
kb	Kilobasenpaare	usw.	und so weiter
kons.	konserviert	vgl.	vergleiche
М	molar (mol/l)	z. B.	zum Beispiel
Mb	Megabasenpaare		
min	Minute		

## Abkürzungen für Bakteriengattungen:

В.	Burkholderia
Е.	Escherichia
Р.	Pseudomonas
<i>R</i> .	Ralstonia
<i>S</i> .	Salmonella
Х.	Xylella

# 11 Literaturverzeichnis

ABREMSKI K, GOTTESMAN S. Site-specific recombination Xis-independent excisive recombination of bacteriophage lambda. *J Mol Biol.* 1981 Nov 25;153(1): 67-78.

ALLEFS JJ, SALENTIJN EM, KRENS FA, ROUWENDAL GJ. Optimization of non-radioactive Southern blot hybridization: single copy detection and reuse of blots. *Nucleic Acids Res.* 1990 May 25;18(10): 3099-100.

ALTSCHUL SF, GISH W, MILLER W, MYERS EW, LIPMAN DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol*. 1990 Oct 5;215(3): 403-10.

AUSUBEL FM, BRENT R, KINGSTON RE, MOORE DD, SEIDMANN JG, SMITH JA, STRUHL K. Current Potocols in molecular biology (3 Bände). 1987 – 1995. JohnWiley & Sons, Inc

AUVRAY F, CODDEVILLE M, ORDONEZ RC, RITZENTHALER P. Unusual structure of the attB site of the sitespecific recombination system of *Lactobacillus delbrueckii* bacteriophage mv4. *J Bacteriol*. 1999 Dec;181(23): 7385-9.

AUVRAY F, CODDEVILLE M, RITZENTHALER P, DUPONT L. Plasmid integration in a wide range of bacteria mediated by the integrase of *Lactobacillus delbrueckii* bacteriophage mv4. *J Bacteriol*. 1997 Mar;179(6): 1837-45.

BAAR C, EPPINGER M, RADDATZ G, SIMON J, LANZ C, KLIMMEK O, NANDAKUMAR R, GROSS R, ROSINUS A, KELLER H, JAGTAP P, LINKE B, MEYER F, LEDERER H, SCHUSTER SC. Complete genome sequence and analysis of *Wolinella succinogenes*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 30;100(20): 11690-5.

BAGDASARIAN M, LURZ R, RUCKERT B, FRANKLIN FC, BAGDASARIAN MM, FREY J, TIMMIS KN. Specificpurpose plasmid cloning vectors. II. Broad host range, high copy number, RSF1010-derived vectors, and a hostvector system for gene cloning in *Pseudomonas. Gene.* 1981 Dec;16(1-3): 237-47.

BALL CA, DOLINSKI K, DWIGHT SS, HARRIS MA, ISSEL-TARVER L, KASARSKIS A, SCAFE CR, SHERLOCK G, BINKLEY G, JIN H, KALOPER M, ORR SD, SCHROEDER M, WENG S, ZHU Y, BOTSTEIN D, CHERRY JM. Integrating functional genomic information into the *Saccharomyces* genome database. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jan 1;28(1): 77-80.

BEABER JW, HOCHHUT B, WALDOR MK. Genomic and functional analyses of SXT, an integrating antibiotic resistance gene transfer element derived from *Vibrio cholerae*. *J Bacteriol*. 2002 Aug;184(15): 4259-69.

BESEMER J, BORODOVSKY M. Heuristic approach to deriving models for gene finding. *Nucleic Acids Res.* 1999 Oct 1;27(19): 3911-20.

BETTER M, LU C, WILLIAMS RC, ECHOLS H. Site-specific DNA condensation and pairing mediated by the int protein of bacteriophage lambda. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982 Oct;79(19): 5837-41.

BIRNBOIM HC, DOLY J. A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. *Nucleic Acids Res.* 1979 Nov 24;7(6): 1513-23.

BIRREN BW, LAI E, CLARK SM, HOOD L, SIMON MI. Optimized conditions for pulsed field gel electrophoretic separations of DNA. Nucleic Acids Res. 1988 Aug 11;16(15): 7563-82.

BOLTNER D, MACMAHON C, PEMBROKE JT, STRIKE P, OSBORN AM. R391: a conjugative integrating mosaic comprised of phage, plasmid, and transposon elements. *J Bacteriol*. 2002 Sep;184(18): 5158-69.

BOTZENHARDT K, DÖRING G. Etiology and epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*, 1-18. In: Campa M, Bendinalli M, Friedmann H (eds.). *Pseudomonas aeruginosa* as an opportunistic pathogen, 1993; Plenum Press New York.

BRAVENY I, KRUMP-SCHMIDT W. Pseudomonas aeroginosa 1985, W Zuckschwerdt Verlag München

BRIONES G, INON DE IANNINO N, ROSET M, VIGLIOCCO A, PAULO PS, UGALDE RA. *Brucella abortus* cyclic beta-1,2-glucan mutants have reduced virulence in mice and are defective in intracellular replication in HeLa cells. *Infect Immun*. 2001 Jul;69(7): 4528-35.

BROWN DP, IDLER KB, BACKER DM, DONADIO S, KATZ L. Characterization of the genes and attachment sites for site-specific integration of plasmid pSE101 in *Saccharopolyspora erythraea* and *Streptomyces lividans*. *Mol Gen Genet*. 1994 Jan;242(2): 185-93.

BRUTTIN A, FOLEY S, BRUSSOW H. The site-specific integration system of the temperate *Streptococcus thermophilus* bacteriophage phiSfi21. *Virology*. 1997 Oct 13;237(1): 148-58.

BURRUS V, PAVLOVIC G, DECARIS B, GUEDON G. conjugative transposons: the tip of the iceberg. *Mol Microbiol*. 2002 Nov;46(3): 601-10.

CAMPBELL AM Bacteriophages. *In Escherischia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology* 2nd edn., 2325 - 2338. Edited by F.C. Neidhardt & others, 1996, Washington, DC: American society for Microbiology

CAMPBELL AM. Chromosomal insertion sites for phages and plasmids. J Bacteriol. 1992 Dec;174(23): 7495-9.

CASTRO OA, ZORREGUIETA A, IELMINI V, VEGA G, IELPI L. Cyclic beta-(1,2)-glucan synthesis in Rhizobiaceae: roles of the 319-kilodalton protein intermediate. *J Bacteriol*. 1996 Oct;178(20): 6043-8.

CHO JJ, PANOPOULOS NJ, SCHROTH MN. Genetic transfer of Pseudomonas aeruginosa R factors to plant pathogenic *Erwinia* species. *J Bacteriol*. 1975 Apr;122(1): 192-8.

COSTERTON JW: Psedomonas aeruginosa in nature and disease, 15-24. In: SABATH CD (ed.). Pseudomonas aeruginosa: the organism, diseases it causes, and their treatment, 1980; Hans Huber Publishers, Bern.

DEL SOLAR G, GIRALDO R, RUIZ-ECHEVARRIA MJ, ESPINOSA M, DIAZ-OREJAS R. Replication and control of circular bacterial plasmids. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998 Jun;62(2): 434-64.

DERETIC V, SCHURR MJ, YU H. *Pseudomonas aeruginosa*, mucoidy and the chronic infection phenotype in cystic fibrosis. *Trends Microbiol*. 1995 Sep;3(9): 351-6.

DIELS L, DONG Q, VAN DER LELIE D, BAEYENS W, MERGEAY M. The czc operon of *Alcaligenes eutrophus* CH34: from resistance mechanism to the removal of heavy metals. *J Ind Microbiol*. 1995 Feb;14(2): 142-53.

DIELS L, FAELEN M, NIES D. Mercury transposons from plasmids governing multiple resistance to heavy metals in *Alcaligenes eutrophus* CH34 *Arch Intern Physiol Bioch*. 1985;93: 27-28

DIMOPOULOU ID, RUSSELL JE, MOHD-ZAIN Z, HERBERT R, CROOK DW. Site-specific recombination with the chromosomal tRNA(Leu) gene by the large conjugative *Haemophilus* resistance plasmid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 May;46(5): 1602-3.

DOBRINDT U, HOCHHUT B, HENTSCHEL U, HACKER J. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. Nat Rev Microbiol. 2004 May;2(5): 414-24.

DORING G, MAIER M, MÜLLER E, BIBI Z, TÜMMLER B, KHARAZMI A. Virulence factors of *Pseudomonas* aeruginosa. Antibiot Chemother. 1987;39: 136-48.

DOUGLAS CJ, HALPERIN W, NESTER EW. *Agrobacterium tumefaciens* mutants affected in attachment to plant cells. *J Bacteriol*. 1982 Dec;152(3): 1265-75.

DUBNAU D. DNA uptake in bacteria. Annu Rev Microbiol. 1999;53: 217-44.

ECHOLS, H., AND G. GUARNEROS. Control of integration and excision, p. 75-92. In: *R. W. Hendrix, J. W. Roberts, F. W. Stahl, and R. A. Weisberg (ed.), Lambda II.* 1983; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.

ERNST RK, YI EC, GUO L, LIM KB, BURNS JL, HACKETT M, MILLER SI. Specific lipopolysaccharide found in cystic fibrosis airway *Pseudomonas aeruginosa*. *Science*. 1999 Nov 19;286(5444): 1561-5.

EVANS GA, LEWIS K, ROTHENBERG BE. High efficiency vectors for cosmid microcloning and genomic analysis. *Gene*. 1989 Jun 30;79(1): 9-20.

FEINBERG AP, VOGELSTEIN B. A technique for radiolabeling DNA restriction endonuclease fragments to high specific activity. *Anal Biochem.* 1983 Jul 1;132(1): 6-13.

FIGGE RM, EASTER J, GOBER JW. Productive interaction between the chromosome partitioning proteins, ParA and ParB, is required for the progression of the cell cycle in *Caulobacter crescentus*. *Mol Microbiol*. 2003 Mar;47(5): 1225-37.

FIGGE RM, GOBER JW. Cell shape, division and development: the 2002 American Society for Microbiology (ASM) conference on prokaryotic development. *Mol Microbiol*. 2003 Mar;47(5): 1475-83.

FITZGERALD JR, STURDEVANT DE, MACKIE SM, GILL SR, MUSSER JM. Evolutionary genomics of *Staphylococcus aureus*: insights into the origin of methicillin-resistant strains and the toxic shock syndrome epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jul 17;98(15): 8821-6.

FLUIT AC, SCHMITZ FJ. Class 1 integrons, gene cassettes, mobility, and epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999 Nov;18(11): 761-70.

FRANK DW. The exoenzyme S regulon of Pseudomonas aeruginosa. Mol Microbiol. 1997 Nov;26(4): 621-9.

GEREMIA RA, CAVAIGNAC S, ZORREGUIETA A, TORO N, OLIVARES J, UGALDE RA. A *Rhizobium meliloti* mutant that forms ineffective pseudonodules in alfalfa produces exopolysaccharide but fails to form beta-(1----2) glucan. *J Bacteriol*. 1987 Feb;169(2): 880-4.

VON GÖTZ F. Transkriptomanalyse verschiedener Morphotypen von Pseudomonas aeruginosa, isoliert von Patienten mit Cystischer Fibrose/ von Franz von Götz Hochschulschrift: Hannover, Univ., Diss., 2003

GOLDBERG JB, PIER GB. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharides and pathogenesis. *Trends Microbiol*. 1996 Dec;4(12): 490-4.

GORIS J, DE VOS P, COENYE T, HOSTE B, JANSSENS D, BRIM H, DIELS L, MERGEAY M, KERSTERS K, VANDAMME P. Classification of metal-resistant bacteria from industrial biotopes as *Ralstonia campinensis sp. nov., Ralstonia metallidurans sp. nov.* and *Ralstonia basilensis.* Steinle et al. 1998 emnd. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001 Sep;51(Pt 5): 1773-82.

GOVAN JR, DERETIC V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev.* 1996 Sep;60(3): 539-74.

GOVAN JR, NELSON JW. Microbiology of lung infection in cystic fibrosis. Br Med Bull. 1992 Oct;48(4): 912-30.

GROTHUES D, TÜMMLER B. Genome analysis of *Pseudomonas aeroginosa* by field inversion gel electrophoresis *FEMS Microbiol*. Lett. 48: 419-422.

HACKER, J. & KAPER, J. B. (eds) *Pathogenicity Islands and the Evolution of Pathogenic Microbes* 2002; Springer, Berlin.

HANAHAN D. Studies on transformation of *Escherichia coli* with plasmids. *J Mol Biol*. 1983 Jun 5;166(4): 557-80.

HANSSON K, SUNDSTROM L, PELLETIER A, ROY PH. Intl2 integron integrase in Tn7. *J Bacteriol*. 2002 Mar;184(6): 1712-21.

HARDALO C, EDBERG SC. *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk from drinking water. *Crit Rev Microbiol*. 1997;23(1):47-75.

HAUG I, WEISSENBORN A, BROLLE D, BENTLEY S, KIESER T, ALTENBUCHNER J. *Streptomyces coelicolor* A3(2) plasmid SCP2\*: deductions from the complete sequence. *Microbiology*. 2003 Feb;149(Pt 2): 505-13.

HAUSSLER S, TÜMMLER B, WEISSBRODT H, ROHDE M, STEINMETZ I. Small-colony variants of *Pseudomonas* aeruginosa in cystic fibrosis. *Clin Infect Dis*. 1999 Sep;29(3): 621-5.

HE J, BALDINI RL, DEZIEL E, SAUCIER M, ZHANG Q, LIBERATI NT, LEE D, URBACH J, GOODMAN HM, RAHME LG. The broad host range pathogen *Pseudomonas aeruginosa* strain PA14 carries two pathogenicity islands harboring plant and animal virulence genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Feb 24;101(8): 2530-5.

HOCHHUT B, JAHREIS K, LENGELER JW, SCHMID K. CTnscr94, a conjugative transposon found in enterobacteria. *J Bacteriol*. 1997 Apr;179(7): 2097-102.

HOLLOWAY BW. Genetic recombination in Pseudomonas aeruginosa. J Gen Microbiol. 1955 Dec;13(3): 572-81.

HORAK R, KIVISAAR M. Expression of the transposase gene tnpA of Tn4652 is positively affected by integration host factor. *J Bacteriol*. 1998 Jun;180(11): 2822-9.

HORAN TC, WHITE JW, JARVIS WR, EMORI TG, CULVER DH, MUNN VP, THORNSBERRY C, OLSON DR, HUGHES JM. Nosocomial infection surveillance, 1984. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1986;35(1): 17SS-29SS

INON DE IANNINO N, BRIONES G, TOLMASKY M, UGALDE RA. Molecular cloning and characterization of cgs, the *Brucella abortus* cyclic beta(1-2) glucan synthetase gene: genetic complementation of *Rhizobium meliloti* ndvB and *Agrobacterium tumefaciens* chvB mutants. *J Bacteriol*. 1998 Sep;180(17): 4392-400.

ITO T, KATAYAMA Y, HIRAMATSU K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire mec DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Jun;43(6): 1449-58.

KAWARABAYASI Y, HINO Y, HORIKAWA H, JIN-NO K, TAKAHASHI M, SEKINE M, BABA S, ANKAI A, KOSUGI H, HOSOYAMA A, FUKUI S, NAGAI Y, NISHIJIMA K, OTSUKA R, NAKAZAWA H, TAKAMIYA M, KATO Y, YOSHIZAWA T, TANAKA T, KUDOH Y, YAMAZAKI J, KUSHIDA N, OGUCHI A, AOKI K, MASUDA S, YANAGII M, NISHIMURA M, YAMAGISHI A, OSHIMA T, KIKUCHI H. Complete genome sequence of an aerobic thermoacidophilic crenarchaeon, *Sulfolobus tokodaii* strain7. *DNA Res.* 2001 Aug 31;8(4): 123-40.

KIEWITZ C, LARBIG K, KLOCKGETHER J, WEINEL C, TÜMMLER B. Monitoring genome evolution ex vivo: reversible chromosomal integration of a 106 kb plasmid at two tRNA(Lys) gene loci in sequential *Pseudomonas aeruginosa* airway isolates. *Microbiology*. 2000 Oct;146 (Pt 10): 2365-73.

KIEWITZ C, TÜMMLER B. Sequence diversity of *Pseudomonas aeruginosa*: impact on population structure and genome evolution. *J Bacteriol*. 2000 Jun;182(11): 3125-35.

KIEWITZ C, TÜMMLER B. Similar profile of single nucleotide substitution types in bacteria and human genetic diseases. *Genome Letters*. 2002; 3: 111-114

KIM, S.-H., AND A. LANDY. Lambda Int protein bridges between higher order complexes at two distant chromosomal loci attL and attR. *Science* 1992; 276: 198-203.

KOMANO T. SHUFFLONS: multiple inversion systems and integrons. Annu Rev Genet. 1999;33: 171-91.

KRESSE AU, DINESH SD, LARBIG K, RÖMLING U. Impact of large chromosomal inversions on the adaptation and evolution of *Pseudomonas aeruginosa* chronically colonizing cystic fibrosis lungs. *Mol Microbiol*. 2003 Jan;47(1): 145-58.

LARBIG KD. Intraklonale Genomdiversität in *Pseudomonas aeruginosa /* von Karen D. Larbig Hochschulschrift: Hannover, Univ., Diss., 2001

LARBIG KD, CHRISTMANN A, JOHANN A, KLOCKGETHER J, HARTSCH T, MERKL R, WIEHLMANN L, FRITZ HJ, TÜMMLER B. Gene islands integrated into tRNA(Gly) genes confer genome diversity on a *Pseudomonas aeruginosa* clone. *J Bacteriol*. 2002 Dec;184(23): 6665-80.

LAWRENCE JG, ROTH JR. Selfish operons: horizontal transfer may drive the evolution of gene clusters. *Genetics*. 1996 Aug;143(4): 1843-60.

LIU PV. Extracellular toxins of Pseudomonas aeruginosa. J Infect Dis. 1974 Nov;130 Suppl(0): S94-9

LIU SL, SANDERSON KE. Genomic cleavage map of *Salmonella typhi* Ty2. J Bacteriol. 1995 Sep;177(17): 5099-107.

LLOSA M, ZAMBRYSKI P. On the origin and function of pili. Trends Microbiol. 1998 Mar;6(3): 98-9.

LUKASHIN AV, BORODOVSKY M. GeneMark.hmm: new solutions for gene finding. *Nucleic Acids Res.* 1998 Feb 15;26(4): 1107-15.

LYCZAK JB, CANNON CL, PIER GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Apr;15(2): 194-222.

MAHENTHIRALINGAM E, CAMPBELL ME, SPEERT DP. Nonmotility and phagocytic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically colonized patients with cystic fibrosis. *Infect Immun.* 1994 Feb;62(2): 596-605.

MATTICK JS. Type IV pili and twitching motility. Annu Rev Microbiol. 2002;56: 289-314.

MAURELLI AT, FERNANDEZ RE, BLOCH CA, RODE CK, FASANO A. "Black holes" and bacterial pathogenicity: a large genomic deletion that enhances the virulence of *Shigella spp.* and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 31;95(7): 3943-8.

MERGEAY M, HOUBA C, GERITS J. Extrachromosomal inheritance controlling resistance to cadmium, cobalt, copper and zinc ions: evidence from curing in a *Pseudomonas*. *Arch Int Physiol Biochim*. 1978 May;86(2): 440-2.

MERGEAY M, MONCHY S, VALLAEYS T, AUQUIER V, BENOTMANE A, BERTIN P, TAGHAVI S, DUNN J, VAN DER LELIE D, WATTIEZ R. *Ralstonia metallidurans*, a bacterium specifically adapted to toxic metals: towards a catalogue of metal-responsive genes. *FEMS Microbiol Rev.* 2003 Jun;27(2-3): 385-410.

MERGEAY M, NIES D, SCHLEGEL HG, GERITS J, CHARLES P, VAN GIJSEGEM F. *Alcaligenes eutrophus* CH34 is a facultative chemolithotroph with plasmid-bound resistance to heavy metals. *J Bacteriol*. 1985 Apr;162(1): 328-34.

MORAN NA. Microbial minimalism: genome reduction in bacterial pathogens. Cell. 2002 Mar 8;108(5): 583-6.

MULLER TA, WERLEN C, SPAIN J, VAN DER MEER JR. Evolution of a chlorobenzene degradative pathway among bacteria in a contaminated groundwater mediated by a genomic island in *Ralstonia*. *Environ Microbiol*. 2003 Mar;5(3): 163-73.

NESVERA J, HOCHMANNOVA J, PATEK M. An integron of class 1 is present on the plasmid pCG4 from grampositive bacterium *Corynebacterium glutamicum*. *FEMS Microbiol Lett.* 1998 Dec 15;169(2): 391-5.

NICAS TI, IGLEWSKI BH. Production of elastase and other exoproducts by environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. J Clin Microbiol. 1986 May;23(5): 967-9.

NUNES LR, ROSATO YB, MUTO NH, YANAI GM, DA SILVA VS, LEITE DB, GONCALVES ER, DE SOUZA AA, COLETTA-FILHO HD, MACHADO MA, LOPES SA, DE OLIVEIRA RC. Microarray analyses of *Xylella fastidiosa* provide evidence of coordinated transcription control of laterally transferred elements. *Genome Res.* 2003 Apr;13(4): 570-8.

OLSEN GJ, WOESE CR, OVERBEEK R. The winds of (evolutionary) change: breathing new life into microbiology. *J Bacteriol*. 1994 Jan;176(1): 1-6.

PALLERONI NJ. Pseudomonas classification. Antonie Leeuwenhoek, 1993; 64: 231-251.

PALLERONI NJ. Taxonomy of *Pseudomonads*, In: Sokatch JR (ed.): The Bacteria, Volume X; The biology of *Pseudomonas*. 1986; 3-25.

PEDERSEN SS, HOIBY N, ESPERSEN F, KOCH C. Role of alginate in infection with mucoid *Pseudomonas* aeruginosa in cystic fibrosis. *Thorax*. 1992 Jan;47(1): 6-13.

PELLET S, BIGLEY DV, GRIMES DJ. Distribution of *Pseudomonas aeruginosa* in a riverine ecosystem. *Appl. Environ. Microbiol.* 1983; 45: 328-332.

PENG X, HOLZ I, ZILLIG W, GARRETT RA, SHE Q. Evolution of the family of pRN plasmids and their integrasemediated insertion into the chromosome of the crenarchaeon *Sulfolobus solfataricus*. *J Mol Biol*. 2000 Nov 3;303(4): 449-54.

PERNA NT, PLUNKETT G 3RD, BURLAND V, MAU B, GLASNER JD, ROSE DJ, MAYHEW GF, EVANS PS, GREGOR J, KIRKPATRICK HA, POSFAI G, HACKETT J, KLINK S, BOUTIN A, SHAO Y, MILLER L, GROTBECK EJ, DAVIS NW, LIM A, DIMALANTA ET, POTAMOUSIS KD, APODACA J, ANANTHARAMAN TS, LIN J, YEN G, SCHWARTZ DC, WELCH RA, BLATTNER FR. Genome sequence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Nature*. 2001 Jan 25;409(6819): 529-33. Erratum in: Nature 2001 Mar 8;410(6825): 240.

PETERS JE, GALLOWAY DR. Purification and characterization of an active fragment of the LasA protein from *Pseudomonas aeruginosa*: enhancement of elastase activity. *J Bacteriol*. 1990 May;172(5): 2236-40.

QUINN JP. Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram-negative pathogens. *Clin Infect Dis.* 1998 Aug;27 Suppl 1: S117-24.

QUISEL JD, GROSSMAN AD. Control of sporulation gene expression in *Bacillus subtilis* by the chromosome partitioning proteins Soj (ParA) and Spo0J (ParB). *J Bacteriol*. 2000 Jun;182(12): 3446-51.

RAHME LG, STEVENS EJ, WOLFORT SF, SHAO J, TOMPKINS RG, AUSUBEL FM. Common virulence factors for bacterial pathogenicity in plants and animals. *Science*. 1995 Jun 30;268(5219): 1899-902.

RAVATN R, STUDER S, SPRINGAEL D, ZEHNDER AJ, VAN DER MEER JR. Chromosomal integration, tandem amplification, and deamplification in *Pseudomonas putida* F1 of a 105-kilobase genetic element containing the chlorocatechol degradative genes from *Pseudomonas sp*. Strain B13. *J Bacteriol*. 1998(A) Sep;180(17): 4360-9.

RAVATN R, STUDER S, ZEHNDER AJ, VAN DER MEER JR. Int-B13, an unusual site-specific recombinase of the bacteriophage P4 integrase family, is responsible for chromosomal insertion of the 105-kilobase clc element of *Pseudomonas sp.* Strain B13. *J Bacteriol.* 1998(B) Nov;180(21): 5505-14.

RAVATN R, ZEHNDER AJ, VAN DER MEER JR. Low-frequency horizontal transfer of an element containing the chlorocatechol degradation genes from *Pseudomonas sp.* strain B13 to *Pseudomonas putida* F1 and to indigenous bacteria in laboratory-scale activated-sludge microcosms. *Appl Environ Microbiol.* 1998 (C) Jun;64(6): 2126-32.

RAYNAL A, TUPHILE K, GERBAUD C, LUTHER T, GUERINEAU M, PERNODET JL. Structure of the chromosomal insertion site for pSAM2: functional analysis in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol*. 1998 Apr;28(2): 333-42.

RHAME FS. The ecology and epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*, 31-54. In: *SABATH CD (ed.) Pseudomonas aeruginosa: the organism, diseases it causes, and their treatment.* 1980; Hans Huber Publishers, Bern.

RIDGWAY HF, SAFARIK J, PHIPPS D, CARL P, CLARK D. Identification and catabolic activity of well-derived gasoline-degrading bacteria from a contaminated aquifer. *Appl Environ Microbiol.* 1990 Nov;56(11): 3565-75.

ROBBINS JD, ROBBINS JB. Reexamination of the protective role of the capsular polysaccharide (Vi antigen) of *Salmonella typhi. J Infect Dis.* 1984 Sep;150(3): 436-49.

RÖMLING U, FIEDLER B, BOSSHAMMER J, GROTHUES D, GREIPEL J, VON DER HARDT H, TÜMMLER B. Epidemiology of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *J Infect Dis.* 1994(A) Dec;170(6): 1616-21.

RÖMLING U, SCHMIDT KD, TÜMMLER B. Large genome rearrangements discovered by the detailed analysis of 21 *Pseudomonas aeruginosa* clone C isolates found in environment and disease habitats. *J Mol Biol.* 1997 Aug 22;271(3): 386-404.

RÖMLING U, WINGENDER J, MÜLLER H, TÜMMLER B. A major *Pseudomonas aeruginosa* clone common to patients and aquatic habitats. *Appl Environ Microbiol*. 1994(B) Jun;60(6): 1734-8.

SAHA, S., HAGGÅRD-LJUNGQUIST E., NORDSTRÖM K. The cox protein of bacteriophage P2 inhibits the formation of the repressor protein and autoregulates the early operon. *EMBO J.* 1987; 6:3191-3199.

SAIKI RK, GELFAND DH, STOFFEL S, SCHARF SJ, HIGUCHI R, HORN GT, MULLIS KB, ERLICH HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988 Jan 29;239(4839): 487-91.

SARKAR, D., M. RADMAN-LIVAJA, AND A. LANDY. The small DNA binding domain of integrase is a context-sensitive modulator of recombinase functions. *EMBO J*. 2001; 20: 1203-1212.

SCHAAL KP. Die Gattung *Pseudomonas*, 464-471. In: BRANDIS H, KÖHLER W, EGGERS HJ, PULVERER G (eds.) *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie*, 7. Auflage, 1994; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.

SCHMIDT KD, TÜMMLER B, RÖMLING U. Comparative genome mapping of *Pseudomonas aeruginosa* PAO with *P. aeruginosa* C, which belongs to a major clone in cystic fibrosis patients and aquatic habitats. *J Bacteriol*. 1996 Jan;178(1): 85-93.

SCHMIDT, H. & HENSEL, M. Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis. *Clin. Microbiol. Rev.* 17, 14–56 (2004).

SCHWARTZ DC, CANTOR CR. Separation of yeast chromosome-sized DNAs by pulsed field gradient gel electrophoresis. *Cell*. 1984 May;37(1): 67-75.

SENTCHILO V, RAVATN R, WERLEN C, ZEHNDER AJ, VAN DER MEER JR. Unusual integrase gene expression on the clc genomic island in Pseudomonas sp. strain B13. *J Bacteriol*. 2003(A) Aug;185(15): 4530-8.

SENTCHILO, V., A. J. ZEHNDER, AND J. R. VAN DER MEER. Characterization of two alternative promoters for integrase expression in the clc genomic island of Pseudomonas sp. strain B13. *Mol. Microbiol.* 2003(B); 49:93-104.

SHAM PC, CURTIS D. Monte Carlo tests for associations between disease and alleles at highly polymorphic loci. *Ann Hum Genet.* 1995 Jan;59 (Pt 1): 97-105.

SMITH B, DYSON P. Inducible transposition in *Streptomyces lividans* of insertion sequence IS6100 from *Mycobacterium fortuitum*. *Mol Microbiol*. 1995 Dec;18(5): 933-41.

SMITH CL, ECONOME JG, SCHUTT A, KLCO S, CANTOR CR. A physical map of the Escherichia coli K12 genome. *Science*. 1987 Jun 12;236(4807): 1448-53.

SMITH HO, BIRNSTIEL ML. A simple method for DNA restriction site mapping. *Nucleic Acids Res.* 1976 Sep;3(9): 2387-98.

SOUTHERN EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol.* 1975 Nov 5;98(3): 503-17.

SPENCER DH, KAS A, SMITH EE, RAYMOND CK, SIMS EH, HASTINGS M, BURNS JL, KAUL R, OLSON MV. Whole-genome sequence variation among multiple isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*. 2003 Feb;185(4): 1316-25.

STOVER CK, PHAM XQ, ERWIN AL, MIZOGUCHI SD, WARRENER P, HICKEY MJ, BRINKMAN FS, HUFNAGLE WO, KOWALIK DJ, LAGROU M, GARBER RL, GOLTRY L, TOLENTINO E, WESTBROCK-WADMAN S, YUAN Y, BRODY LL, COULTER SN, FOLGER KR, KAS A, LARBIG K, LIM R, SMITH K, SPENCER D, WONG GK, WU Z, PAULSEN IT, REIZER J, SAIER MH, HANCOCK RE, LORY S, OLSON MV. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen. *Nature*. 2000 Aug 31;406(6799): 959-64.

TAGHAVI S, MERGEAY M, VAN DER LELIE D. Genetic and physical maps of the *Alcaligenes eutrophus* CH34 megaplasmid pMOL28 and its derivative pMOL50 obtained after temperature-induced mutagenesis and mortality. *Plasmid*. 1997;37(1): 22-34.

THOMPSON JD, HIGGINS DG, GIBSON TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 1994 Nov 11;22(22): 4673-80.

TOUSSAINT A, MERLIN C, MONCHY S, BENOTMANE MA, LEPLAE R, MERGEAY M, SPRINGAEL D. The biphenyland 4-chlorobiphenyl-catabolic transposon Tn4371, a member of a new family of genomic islands related to IncP and Ti plasmids. *Appl Environ Microbiol*. 2003 Aug;69(8): 4837-45.

TÜMMLER B, KIEWITZ C. Cystic fibrosis: an inherited susceptibility to bacterial respiratory infections. *Mol Med Today*. 1999 Aug;5(8): 351-8.

TÜMMLER B, KOOPMANN U, GROTHUES D, WEISSBRODT H, STEINKAMP G, VON DER HARDT H. Nosocomial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* by cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 1991 Jun;29(6): 1265-7.

VALLET I, OLSON JW, LORY S, LAZDUNSKI A, FILLOUX A. The chaperone/usher pathways of *Pseudomonas aeruginosa*: identification of fimbrial gene clusters (cup) and their involvement in biofilm formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jun 5;98(12):6911-6

VAN DELDEN C, IGLEWSKI BH. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Emerg Infect Dis*. 1998 Oct-Dec;4(4): 551-60.

VAN HAM RC, KAMERBEEK J, PALACIOS C, RAUSELL C, ABASCAL F, BASTOLLA U, FERNANDEZ JM, JIMENEZ L, POSTIGO M, SILVA FJ, TAMAMES J, VIGUERA E, LATORRE A, VALENCIA A, MORAN F, MOYA A. Reductive genome evolution in *Buchnera aphidicola*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jan 21;100(2): 581-6.

VAN MELLAERT L, MEI L, LAMMERTYN E, SCHACHT S, ANNE J. Site-specific integration of bacteriophage VWB genome into *Streptomyces venezuelae* and construction of a VWB-based integrative vector. *Microbiology*. 1998 Dec;144 (Pt 12): 3351-8.

WALKER JM. In: Methods in Molekular Biology, Bd. 2 Nucleis Acids, Humana Press, Clifton New Jersey

WICK MJ, HAMOOD AN, IGLEWSKI BH. Analysis of the structure-function relationship of *Pseudomonas* aeruginosa exotoxin A. *Mol Microbiol*. 1990 Apr;4(4): 527-35.

WOLFGANG MC, KULASEKARA BR, LIANG X, BOYD D, WU K, YANG Q, MIYADA CG, LORY S. Conservation of genome content and virulence determinants among clinical and environmental isolates *of Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14): 8484-9.

YOSHIDA T, KIM SR, KOMANO T. Twelve pil genes are required for biogenesis of the R64 thin pilus. *J Bacteriol*. 1999 Apr;181(7): 2038-43.

ZHANG XL, TSUI IS, YIP CM, FUNG AW, WONG DK, DAI X, YANG Y, HACKETT J, MORRIS C. *Salmonella enterica* serovar typhi uses type IVB pili to enter human intestinal epithelial cells. *Infect Immun.* 2000 Jun;68(6): 3067-73.

# 12 Anhang

### 12.1 Verzeichnis wissenschaftlicher Publikationen

- KIEWITZ C, LARBIG K, <u>KLOCKGETHER J</u>, WEINEL C, TÜMMLER B (2000): Monitoring genome evolution *ex vivo*: reversible chromosomal integration of a 106 kb plasmid at two tRNA(Lys) gene loci in sequential *Pseudomonas aeruginosa* airway isolates. *Microbiology*, 146 (10): 2365-2373.
- LARBIG KD, CHRISTMANN A, JOHANN A, <u>Klockgether J</u>, Hartsch T, Merkl R, Wiehlmann L, Fritz HJ, Tümmler B (2002):

Gene islands integrated into *tRNA(Gly)* genes confer genome diversity on a *Pseudomonas aeruginosa* clone. *Journal of Bacteriology*, **184** (23): 6665-6680.

<u>KLOCKGETHER J</u>, REVA O, LARBIG K, TÜMMLER B (2004):
 Sequence analysis of the mobile genome island pKLC102 of *Pseudomonas aeruginosa* C.
 *Journal of Bacteriology*, 186 (2), 518-534.
# 12.2 Lebenslauf

Name:	Klockgether
Vorname:	Jens
Adresse:	Einemstr. 1, 30163 Hannover Tel.: 0511 / 3940064 email: klockgether.jens@mh-hannover.de
Geburtsdatum:	05.10.1973
Geburtsort:	Oldenburg (Oldb.)
Eltern:	Helmut Klockgether und Anneliese Klockgether, geb. Saathoff
Nationalität:	Deutsch
Schulbesuch:	1980 – 1984 Grundschule Wardenburg
	1984 – 1986 Orientierungsstufe Wardenburg
	1986 – 1993 Graf-Anton-Günther-Schule Oldenburg (Gymnasium)
Schulabschluss:	Abitur, 10.05.1993
Wehrdienst:	Grundwehrdienst bei der Bundesmarine, 01.07.1993 – 30.06.1994
Studium:	Diplom-Biochemie, Oktober 1994 – Dezember 1999 an der Universität Hannover;
	Diplomarbeit im Institut für Medizinische Mikrobiologie an der
	Medizinischen Hochschule Hannover
Promotion:	von April 2000 bis Mai 2004 in der Klinischen Forschergruppe "Molekulare
	Pathologie der Mukoviszidose" an der Medizinischen Hochschule Hannover
	(Tag der Disputation: 13. Juli 2004)
	von Oktober 2000 bis September 2003 als Stipendiat Mitglied im
	europäischen Graduiertenkolleg "Pseudomonas: pathogenicity and
	biotechnology"

# 12.3 Primärdaten

# 12.3.1 Geninsel PAGI-2(C)

# Gesamtsequenz von PAGI-2(C), 104954 bp (Pos. 49109 (T) aus altem Contig ausgeblendet)

AGTTTTGATCTACAGACTTCCACTGACGTCTGTAAGTCATTGAAATTAGGGGGCTTCGGCCCCTTTTTTCATTCCAGCCAA AGCCACGGAAATCCACCGACAGCCAGCGTTTTTGAGGCCAAAATTGAGGCCAGAGAATGCGGGTGGTGCCGGTTCCGGGT TGTTGCTGGGGTTGGATCGGGATGACCAGCAGCATTGAGCCTAAGTCTCACGACTTAGGAGTTTGATGATGGCACTCTCT GATCTGACCGTGCGGCAAGCCAAGGCCGCCAAGAAAACCTACAGCATCCCCGATACCGATGGCCTCGGCCTGGTGGTCGC AGATCGGCCTGCGCGAAGCCCGCACCTTGCGCGACGAAGCCAGGGCGCTCCTGGCCCAAGGCATCAACCCCCACACCGAC CGCAAGCAGAAACGGCATGCGGTCAAGCTGGCCTCGGACTACACATTCAAGGCAGTCTTCGATGCTTGGGTCGAGCACCG CGCCAAGGAACTCAAGGAAGGCCGGAACAGCACACTGTCGCAGATCAAGCGGATCTTCGAGAAAGACGTGCTGCCCAGCC TCAAGCAGATGTCGATCTATGACATTCGCAGGCCGCAACTCCTGGGCGTCCTGGCGCGGATCGAGAAGCGCGAGGCCTTC ACCACTGCCGAAAAGGTCCGGACCTGGCTGGGGCAGCTATTCCGCTATGCGCTCGTCATCGTCGAGGGCATGGAGGCCAA TCCGGCCACGGACCTGGACGTAGTGGCCGAGCCCAAGCCCGCGGTGACCCATAACCCCTACCTGCACCTGCCCGAGCTTC  ${\tt CCGAGTTCCTCCAGAAGCTCAGGCTCTACAACCCGCGCGGCTGGCAAACCCAGCTCGGTATCCGCCTGCTGTTCTTGACC}$ GGCGTGCGCACCGGCGAACTGCGGCTGGCGACCCCGGATCAGTTCGACCTCGACCGTGGGCTTTGGATCATCCCCCCGCA GATCGTCAAGCAGCTTCAGGACGAGATGCGCCAAAGCGGGGAAGCGGCCGCAGGACGTACCGCCCTACATCGTGCCGCTGT GAACTCAAGAAGCGCATCAGCGAGAACACGCTCAACGCCGCCTTGAAGCGGATGGGCTACGAGGACAAACTGACCGGCCA  ${\tt CGGTATTCGTGGAACCATCTCGACGGCACTCAACGAGATCGGCTATCCCAAGATTTGGGTGGACGCGCAGCTTTCGCATT}$ CCGACCCAAACAAGGTGAGTTCGGCCTACAACCACGCCAAGTACGTGGAACCGCGCCGCCGGATGATGCAGGACTGGGCC GACCGCCTCGACTTGCTCGAACAGGGCCAAGTCGAAGCGGCCAGCGCGCACCTCACTATCCACATCGAGGGCGTACCGGC CATGGCGGAGGAGGACAAGCCCGACGCCATCGTTGCAGCTTCCTCTGCGCCTCCCGTTCCGCCGGTGGTGGCCACCCCCA TCGTCGTGACGCCGAACGAAGGGGGGCATCACCTTCCAACGGTTGTCGCAGGTGCCGCCATCCCCGACTCATGCGCCAGAA CCCGAGGTGTCGGCCATCCAGCGCGAGCGCGAGGAAATGCTGGCCATCTACGAATCGCCGAGCAGTCTGCCGGTGCCCCT GTTCGGCAAGTTGGCTGGAAAGTCCAAGGACCAGATCAACCGCGAGTTGAAGGCGGGCAAGCTGCTCTCCATCAGCCTGG GCAACCGGGGGCAGCGAGTTCCCCGATTGGCAACTGGTGCCGCTCAAACACAAGCTGGCCCAGGTGCTCATGCGCCAGTAC CCCCAGGCGGATTCATGGGAGCTTTACCGCATGCTGACCCAGCCACATCCCGACCTGGGTGACCGCGGCGGCCATCGACAT CGCCGCGGCCTATCTCCGAAGAGGTGCGCCAGAGTGTTCGCCGGCTGATGGAGGGCGCTGTCGCCTTGGACGGCGCATAG GGTTACAGCCCTCGCGGGGGGCCTTACGGCCCCCGCGCTACATCTGCACCGCCTGCATGAGTTCGCTCAGCACGCTGTGCG GGAGCGAAGGACACGGCGGCCGGTATGCGCCGTCGAGAAATCGAGCAGACGATCATGCCATGTCCAGCAGATCGCCGGACGC GCATCGCTCTGCGCTCGAACCGCTCAGAAACCGCGTTAGTTCGTCCTTTGAGGCGCTGCAGATGAGTCACGACCTCGTAG GGCCCCTCGGCCAGCGGCCGGGCGGTGATCCCCCATGCATCAGCGCGCTCGATGCGCGGTGATCCCGACACC ATAGCCAGCGCCGACCCATAGCGCCAACATGTCGAACGAGGTCACATGCTGGACGCTCTGCCGGCTTAAAGACGGGAGGG ATGACAGCCGCTGATCCAGTAGTGAGCAGCTTTCTGCCGGCCAGCGAAACACGGGGTAGTCCAAAAGTTCGGCGATCGTA AGCTTTGTCTGGGCGAGCAAGGGGGGACCACAATGGCATGGCAACAGCGATGTTCTCGATCCACAAGGGTTGGCTTTTCAG AGACGGAGCGCTTACGGCCCGAAGCGACATTCCTGCGTCGTAACGACCTTCATCAATGCCCGTCACCAGGTCGTCACTTG ATGTCTCAAAGAACGCGATAGTGATTTCCGGCTCTTCCGCGCGTTGCAGGGCGAGAAGCGAGGAGAAGCATGAGGATGGC  ${\tt CCGAGTAGGTGAACTTGCATCGTGGTCAAGAGTGAAGTTTAACGCCGTTATCTTTAACGTGGTTAATTTTGGCAGATTGT$ TTGACGCTTCTGCTAATGCAGAAATCAACCATTCAGCCAGGCCGTCCTTCTGGCACAACAACGTATGAATCCGCAGCGGC TTTCGCGCTCGCACATGGGCAAGATCGAGCGTGGAGAGCACGTGCCCACGCTGCCCCTCATACTGAAAATTTCAGTAGCA  ${\tt CTTGGGATAAGCGCGGCTGAATTGATGGCGGCCACCGAGCGCAATCTTCGTGCCGAAACCGATCTTTGAGGGTGTCTGCC$ AGCGGGGGCCTTCAGCCGCTCGCAGAGTCACGTAGGCGAACGATGAACCGCTCCAGCGAAGCCGACAAATCACTGCTGTCG GCCCGCAGCAAGTAAGTCGTGATGACGGCTGAATCGATGGCCAGGGGACGGATCACCACGTCCGGGCGTTGGCAAACCGG AATCTTGCTCGCCGCGAGAAAGCCGATACCGTAACCAGCACCGACCAAGGTGAGCATCATGTCCAGCGAGGACACCTCCT AATGACCAATGGATCTCGCCAGATGGGCTCAGCCCGTATGTCGTCGCCGACGTCGGCCGTATGCGCCGAATCCGATCATGA AATCCCCGGACCGCAGGCCGCGCAACTGCTCGGCCAGCGGAACCTCGGACAGCCGTATCTCGATCTCCGGCTCCTCCGCG CGGCACCGGGCCAGAAATGCCGACAGGCGAGCATCGATTGCCCCGTCGGAAATCGCGATGCGCAGACTGCCTCGCAAACC CCGCCGACGTCAGCACGGTTCCACGGCGGTTCCGGTCGAACAGCACCGACCCCTAGCTCGTCCTCCAGTTCTTTGATGGCA

GCGCAGATGTCGTAATTCCATGGTCTCAGCCCCCCATGCCGAACCGGCAGTCGCGTGCTACGCCCGTATGTAGATCCAT CCCGCTTGCTGCATGCGCGCCATCTCGATAACAGCAGGCCCGTCCAGTACTTCGAGCGGCTCTCTGTTGTCCCTGCCGAT  $\tt CCGCGAAAGTGTGTTCGGGCATACCCAGGTGAGCGCGTCGAGGTCGGAAGGTGCCGTGTCCAGGGCGGCGGCGACGGCTT$ TCAGAAGGGTTGTTCACGGGCGCATCTGCTGGGATGCGGATTTCAAGGCGCTTTGCAGCATCTCCTCGATGGAGGGGTGG TAGTACGGCATGGCCAGCAGATCGTTGACGGTCTGCTTCGCCTGGATCGCCCAAGCGATCAGGTGCGCCAGGTGCTCGCC TTGCGTCAGGAGCATGCTGGCACCGAGCAAGGCGCCTGAGCCGGGGTCGGCATAGATGTGCAGCAGGTTTTCCGGAGCAC CAAGAATCTTGGAGCGCCCGTTGCCGCTGCCTTCCGCGGTGCCGACGACCGCCCTCCTGCACCGCCGCCTCGTAGGTC ATGCCGACTGCGCACGCATCCGGGTCGGTGAACAGGATCGTGATCGGCACGCCGGGATGCGCCCGGCCAACTTTCGCC GCGCAAGCTCGCCAGTGCGGCTTGCGCTGCCATCTGACCCTCGTCCGCGGCCTCGTGCATCAGAGGGCGATCCGGCTGCA TGATCCAAGGAGATGCCGGCCGCGGCGAGATCGAGCGCCTCGGTATTGGGTTGTCGTCCCGTCACGACGAGAAGCCGATC CACGAGCGCGTCGCCGCCGCGCGCGCGCGCATGCGCACCTGGTCGCCTTCAAGGCTGACTTCGACGGCGGCGCCCCAACCACA TCGGCAACTCGGTCTCGAACCTGGCGATCGCCCGCTCCAGGACATCGGGGTCCTGGATGCCGCCGATGGCGTCTTTCTGG TCTGCCGCGACCACCTGCACATCCAAGCGAGACAGGGCCAGGCCGAGTTCCAGCCCGATGGCGCCCAGTCCCAGGATTCC CATCCGTGCGGGCAGGACGCCCAGGTCGAACAGGGTATCGGTGGTCAGGATGCGGGAGGCAACGCCGTCGAGCGCTTTGG GCGACGAAGCGCGCTTCGGCCATGATCAGGCTCTCGCCAGCCGCCTTGCGCGTGCGCTCCGCGGCGGCGCCGGCCAGCGC  $\tt CCCCGATCGATCAGAACCACCTGTTTGCCTGTCGCTTTCAGCGCATGGAATGCGGTGCTGCCAGCGGTTCCCGCGCCAAT$ CATTGCGCATGAGCATGAGGGCCGCCACGGCCACGCAGGTGATCGAAAACACCCCGCTGGAGCATCTTTGAGGGAATCCTG CGTGCCAGAACACGGCCGAGCGACATGCCCACGAGCGCCGTGAGAACGAATGTCCAGGCGGGGCGCGGTGAGCGTCATGCC ATGACTCCACGCGATGAACACGGTTACAGCGGGACAGCGCGCGATCACCATGAGCGAGGTCGCGACGATGCTGTGCATGC GCAGCTCGCTGAAATGCGCCAGAGCCGGGACGATGATGAATCCGCCGCCCACCCCCAACATGCCCGTGGCCAAACCGGAG ACGATGCCGATGCTCCCCAGCGTGGTCGCTGTTCGCACGTTCCAGACGAAGCGGCCGGTGTCCTTGGAGATCTTGCAGAC CCGGGCTGGCTCGTCAGCCAGATCGTCCTGCGTCTGGCTGCCGCGAGATGACATGAACATCCGGTAGGCCACCACGAGCA TGATGGCGACGAAGATCAGGTTCAGCCATCGAGGCGAAAGCCAGTGGGCAAACTGCACGCCCAGCGGAGCCGTCACGGCG CCGGCAGCCGCCAACATCATCGCTGCCTTGTACCGAACTACCCCCTGGCGCAAGCCCTGCAAAGCGCCCAGGGTCGCCGC TGCTCCCACGGCGAGCAGCGCCACGGGCGCGGCCTGACGGATGTCCATGCCCAGGCCGAACACCAGCGCCGGCACCGCGA AGATGCCGCCGCCGGCGCCAGTCAATCCCAGCACGGCTCCGATGATGAGGCCCAGCACTCCACCCGTCAGCGAGAGCATA GTGAATGATCCTTTGTGCAATTTCCGTTGAGCAGCCTGAGATGCGGGCTGAGAGAAGCGGCCATCAGGTTCGGCGCCTGG GCGGCTGGTTCAGCGCGGCCCCAGCACTTCACCCAATTGCGCCCCTCGCGGCATGCCGTTGTACTTCTTGAGGATCCCAT TGGGGCCGCGTACAACGATGCCGGGCGTCCCCCGGAAGCCGGTGCTCGCCATGAGTGCCAGGTTGTCATCGAGGATCTTG  ${\tt CCGGTCAGGCGCCCAAGAATGGCCGCGGCTTTGGCCGGGCTGTCATCCTTGATGATGCCTACCAGAATGTGCCGCAACT}$ GGACCTTGCCGGAATCCACCCAGGGGCGTGCAGCTTCCCAGAAGGCGTTGCAATAGGGGCAGTTGGCATCGCTGAAGGTG TAGATGACGCGCGCGCGCATCTGCCTTGCCGTCCAGCACCCAGGTGGACGACTGCAGCTGCGACCATTCCTTGTCGCTGAC CGGCTTGGCGGCCAGCTTTTCCAGGTCCGCTTCGTCCATTGGCTCGCCCTTGGCGTTCAGGCGAGTTCCCACGATGGCAT TGCCATCGCTCGTGATGTACACGGCAATGGGCCGGTCACCCGCGACGGCAGCGAAGGCGCGCAGACCGCCGCCGACCTTG GCCGGTGACCACCATGAAGCTGGCGGCCAGCAGGAACGAAATGTGCGAGCGTTGTGCAAACATGGTTACTCCTTGTCTGT CTTGATCTGTTGGGCTGGCGCGAATCGGCGCGACACCGTGTGTTTGAGGCTGGCCATCGTGAGTTCGCCCAGATGGGTAT CCACCAGGCGTCCTTGCTCATCGAAGAACAAGGTGGTGGGCAGGCCTCGCGATGCGACGGCCTGCATGGTCTGGGAAGCG GGGTCGAGCAGCACATCCTTGAGATGCAGGCGTTCGCTCTCAAGAAAGGCGCGGGCTTGCTGGGCGCTCTCTCCCTGGTT GACCATGACAAAAGCGATATCGGGATACTGCGCTTGTGCCTGCTCGAACACCGGCATCTCGCGACGGCATGGTGGACACC ACGACGCCCAGAGGTTGAGCACGACGGGCCGCCCAGCATAGGAATTCAGGACGACTGGCTGTTCATCGAGCGTTGCGAGC GTCAACGCTGGCAACGGCGGTGCCGAGCGCTGCAGCAGAGCCAGTACGCCCCCGGTAGCAAACCAGGCTGCGAGTCCGAC CGCAACTCCCGCCAATACAGGCCGGCGCAATGCCCGAACCGCACGGGTGCGCCACCAGATGAGCGCCAGCGCTGCCAGGA CACCGACCCACCACGAAAAAGCCTTGGTCGCCAATGGAAATCATGGACATCGGCGACTGCGCGTACTCTTCCCACCATTGC GTCGGGCAACCGCTTGGCAACCATGCGCGCCACCGCCCAGGCCAGGACGGCCAGGAAGACGGCAACGACTTGGACGG AGAACGGACCTACGCTGATCATCAGGAACCTGCCTTGTCCAAGCGCACCAGGAAGGCGCGGGCATCGATCTCACCGACGA CGCGCAGGTCCCGGCGTTCCGTACCGTCCGGGCCAACCAGAATGAGCGTGGGCGGCCCCATGACACCCCAATGCTTGAGC GTCGCCGAATACGTTGCGTTCGATCACATGGCAACTGACGCACCAGTCGGCGTAGAAGTCGATCAGGGTCCATTGGCCGC GCGAAGCGGCCTGTGCCAAATGCGCATCCACGTCCTCGACCGATTTCGCCTGCAGGTAAGCGACGCCGCCGCCGCCGCCGCTGT GCTGGCGAAGTCGAACCACCGCGCAGGTGGGCCAGCGGCTGCAATGCCGATTCGCCGCCAGAGGCCGCCGCCGACCAGCAT CAGGATGGACCACAAGCCGGCGAAGACGGCGCCGGACCGCAGCGACCATGCCAGCCGATGCTTCGCTGCCACGGCCTGGC CCCACGCGATCAGGCCAATCGCCACCGACAAGACCCATGCGCCCCACAGAACCAGGCTGACCGTGCCGGGCAGGAAGCGC

CAGGACCCGGGCACCGAACACGGCGATGGCCAGCAGGGGCAGTCCCATGCCCAAACCCAGCGCGAACAAGGCCATGCCAC CGTAGACCGCGCTGCCGGTCTGCCCGATGTACAGCAATGCGCCTGCCAATGGAGCGGTCATGCAAGGCCCGACCAGAAGC CAGCGCCGAGGGCATCTGCAGCTCGAACAGGCCGAACAGTGAACTCGCCAGGACCAGGAACAAGGCTGCAAACGCTCCGA GCAGCCAAGGCGATTGCAGTGTGGCTTGCAGGTTGGCCCCGGCCAAGCCAGCGGCCACGCCACCGCGGCGTAGGTGCCC GCCATCGCCAGGACATAGGACAGAGAGAGAGAAGAAGCCCGCCGCGGCTTGGCCTGGCCGACGACCATGGTGGAGAC GATGGGGATCATCGGGAGCGAGCATGGTGTGAAAGCGAGCAGCCAAGCCGAAGCCAAAAAACAGCAGTGTTCCCCACACGG GGCCCAATGCTGCTAGGCGCTGCGCTGCCGCTTGATCCTCTGCCACCTCGGTAGCTCCGCCCAAGCTGACTGTGTTGGTG GAGGTCAAAGCCGAACTCCGCTGTACGGAGTCATTGCCGGTCGGGGATGTGCCGGCCACCACTGCCGGCAATGCCACATT GAAAGCGCAGATTGAGGGCATCGCCCGTATAGATTTCCGTATCGCCAAAGAATTCGTCGTGTTTGGCTGTTCCTGCCGGA AGCGTCAGGCTGACTTCATGGCCCTGCGCATCGACCAACTTGATGGCATGGCGATAAACGTAGTAGCCATCGGCAACGTG TCCAGCGGCCGAGAACGAATCGCCCTGCTGCTGCACAGCGTCCAGCTTGAGAACTTCGGCAACGTCCAGAAATTGCCGCT CGCTGCGGCCCCAGGAGGGAAAAAGGCCGTCCGCCCACGCACTGCCGACCGCACAACCACAGGAGAAAGATCGCTACG ATGCGCCGATAAAAAGCCAAATCCGAGTCCTCCAAGCAAAGCTGCCTGGATCATGCGATGACCCGATTAAGCGAAACTAA TCCGCCTGCTCCGTCCGGGCCCGTTCAATCCCGGCCGCGACGACTTTCGCCGCCTCGGAATCGGGGGGGCATCATCCCCGAG CAGCTTCTCCCAGTGCGCGATGGCCGTTTGATAGTCCCGGCGCTGCACCGCAGCGCCGGCCAGAGTCAGAGGCAGGG CTGCATTGGGATCGAGCGACAAGGCGCGCTCAAGCAGACGAGTGGGCTCTCCCTCAAAACCGGAGCCACGGATTCTGGAC AGCGACTCCGCGTACTCCGCCAACGCCTGTGGATCGTTCTGGACCAGCTCATTGGCGTGGGTGAAGGCATTGACGGCTTG GCCGGATTTCCCAGGTACGAATAGGTGAGCGCTGTCGCGATCGGCAGCAGAATGGCGACAGTGATCGCTGCCCGCTTGCT CACGAGCACCGACGCCAGAGTCAGGAAAACGATGCTCATGTTTCGTCCAGTACATTGTGTGGCGGAGCCAGCAGCGCGTC CGCGTGTCTGCGCTCCTCTTCATTGAGTGCAGCATGCTTCGGCTTGCGGTTTCGGCTGCGCAGATTCATGACCAAGACCA AAATCGCCGTATCGCTCGACCATATAAGTCCGGATGTCGTCATCGCTCTTGCCGGCACGGATCTGCTCGCGGATCTGTTG CAGAGAATCATTTCTCAAGCTCCCGCACCAGCGGCAGCAGCTCGCCGCGCATTTCCCCCCGCGTCAATCGCCCCGGTGTGC TTGTAGCGAATGATGCCTGCCTTATCGATCACATAGGTTTCCGGCACGCCGTACACCCCCGAAGTCGATGCCGACCGCCCC ATGCGCATCGGAGACCGTCGTTTCAAAGGCATTGCCATTGCGCCGTAGCCAGGCGATGGCGTTCTGGGGCGTGTCCTTGT AGTTCATGCCGACCACCGAAACAGCATGCCTGCTGGCCAATTCGGTGATGACAGGATGCTCCTCAAGACAGGGCGCGCAC CAGGAAGCCCACACGTTCAGTACCCAAACTTTCCCGATCATGCTCTCGGATGAGAAGGTCAGGTCCGGAGCTTGCAGTTG CGGAAGGCTGAAGCGCGGCGCGGGCTTGTTGATCAAGGGCGATGGCACCTCGCTGGGCTTGAGCGTCAGGCCCACTGCGA GGAACGACCAAGACAAGGAATCCGAGCAGCGGCCATAGGAAACGGTTCATGATGCGGCCTCGGGCAATGGCGGAGCGA CGTGTTGACGGCGAGGCTTCAGACGGTATCGACGATCGCTGATGGCCAAGCCACCGCCAAGCGCCATCAGGATGCAGCCG ATCCAGATCCAGTCAACGAATGGCTTGTGGTAGACACGAACGCTCCAAACACCGTCGCCGAGCGGTTCGCCGAGCGCCGC GTAGACGTGGCGCAGTCCGTTTGCATCGCCACCTCGGTCATCGGCATCTGCGAGGCCGGGTAATTGCGCTTTTCCG GATGCAGCCGACGCAAGACCTTGCCGTCGCGCGACAGTTCGATATCGCCTATCTGCGCCACGTAGTTGGGCCCCCGCGTG CTCATACCCACTGACGATGGTCACGCCAGTCACGAATACCGCGATGCCCCAGATGCGCCATATGCATCCCAAGCCAACTGC GTGGCTGGGCACGCAACCCGCCGCGGGTGGCGCGCATTCGGCCGAAGATGCCCGTCACCACCGCAATCCACGTG GCGAGCATCAAGCCCAACGCCGCAGAAGCTGACCAGTGCCCCAGCACGAACGGGGCGGTCAGGCCCACCAGGGGTGCAGC AATCATCGGCACGCGCAACTGCCTGAAGATGGCACCGAACTGGGCGGCCTTCCAATTGGCGGCGGGTCCTACCGCAATCA GAAGCAACGCGGGGATCATCAATGGCACGAACACCGCATTGAAGTATGGCGGCCCCACGGAGAGCTTGCCCAGGCCCAGC GCATCGACGAGCAGTGGGTACAGCGTACCGAGCGCGACAGCGCCGGCAGTGACGACCAACAGCACATTGTTGACCAGCAG ACGCCCGAGCGCACCAGAAAGGCACCCAAAAGCGAGCAAGAAAATGCGCCGATCGAGAGCAGCACCGTCCAGTTCTTGAA CCGGGTCCCAAAACCACCAGCCCCAGCCCAACTCGTAGTAGGCCCACCAACTCCCCAAGGCGATTCCGACCGTCAGA CGCGAATGCGAAGGCCACCGAAAATCCGACGTACCCCATGTAAAGCAGCGGTGGATGAAAGATCAAGCCGATATCCTGCA GGAGCGGATTCAGATCCCATCCTTGCGGTACCGGGAAAAGTCGCTCGAAGGGATTGGAGGTCAACAGGACGAACAGC AGGAAGCCGGCCGTCACCAGGCCGAGCACGCCCAGAACGCGCGCCACCATGGCATCCGGAAGCTGTTTCGACAACCGGCT GACCGCATAGGCCCAGCCGGTCTGCATCAGCAGCCAGAGCAGGAGCGAACCCTCATGTCCGCCCCAGACCGCGGCCATTC TGTAGCCCAGCGGGAGCTGAGAATTGGAGTTTTGAGCGACGTAGGCGACCGAGTAGTCCTTCGCGACAAAGGCCCAGGTG 

TCGCGCCGCGCCGGCCAGGGCAAGAACACCTTGAGCGAGTGCCACGAACAAGGCAGCGATGAGGGCGAGGTGGCCGATTT CTGGAATCATGGGTCAAGGCTTCCTTGAAGCCGGCTTCTTCTGGACTTCGTCCAGCGCATGCTGGGCCTCGGGCGCATG TAGTTCTCGTCGTGCTTGGCCAGCACCTCCTCGGCGCGAAAGAGGCCGGCACTGTCCAGCCGTCCTTGAACAACCACCCC TTTTCCTTCACTGAACAGGTCAGGCAAGATGCCCGAATACGTGACCGGGATTGCTTTGACCGTATCGGTGATGACGAACT GCACGGCAAGCTCACCACGCTGGCGCTTCAGACTACCTCGTTCCACCATGCCGCCGACTCGAAAGGTGCGCTCCAGTGGT GCCTCCCCGGCACTGACCTGCGAGGGCGTGAAGAAGAACAACAAGGTTGCTCTGAAAGGCATTGAGCACCAGCGCGGTGGC GATGCCGAGGGCGGATAGCCCGGCGACGATGAGTGCGATGCGTCTATTTCGTGGCTTCACGCCGCGCCTCCTTGCCCAGC AATTCCGACTGGATGCGCCATAGCGCTGCTCGGCGCCGGCGCCGGAGCATTCGGCATTCAGTCCAGAGCAACACCACCGT CGTCAGGACGGATCCCCAAACGTACACGCCATATCCGCCCATCGCCAGGAACTCACCCACACTGGCCCAGTTCATCGCTT CACCTCCTCGATGTCCTGCAGCCAGCCGGCGTGATGTTCGCGTTCCAGGATGATGCAGCGCACACGCGCCAGCGCCGCCG CAGCCGTGTAAGCCCAGGCCGCAAGAACCATGATCAGCATGCCCAACAACATGACCGTCGCCATGGAGGGCGAACGAGTC AGCGATACCGAGGCGCCCTGGTGCAAGGTGTTCCACCACTGCACGGAGAAATAGATCACAGGGATGTTCACCACGCCGAC CAGTGCCAGCACGGCGCCTGCCCGGTCGGCACGGCGACGATCTTCGATCGCCGACTGGAGTGCGATGAAACCGATGTACA GAAACAGCAGGACTAGTTCAGAGGTCAGCCGCGCATCCCAGACCCACCAGGTTCCCCACATCGGCTTTCCCCACAAGGCG CCGGTCCACAGAGAAAGGAAGGTGAACAGTGCACCCGTGGGGGCCAGCGCCGAGGCCATCATTGCCGACAGGCGGCTGTT GCCGCGGCGGTCACGCCGAGCCAAGGGACGAGCTTCCCCCGCGAGTGGGTAGAACGCCTTGGGAGATGAAAACTTGAACCA GTTGACCATACGCTTCGCTCCTCAGTACTCCAGTGCGATGCGCAGCGATGCACTCGCTGCGAATGGCGTGAAGAACGCCG CCAAGACGAACACGGCGGCGAGCAAAGAGAGGTTGGCCGACGCTCCCTGACCGATGATCGACGCATCGACCGCCGCCGCA CCGAAGATCAGCACCGGGATGTAGAGCGGCAGCACCAGCACAGCAACGAGGACACCCCCTGCGCGTACGCCCAGCGTCAG CCCCGCGCCGACGGCGCCGATGAGGCTGAGCACCGGCGTACCGATAACGAGCGATGCGGTCAAAATCCAGAGGGACAAGG TTGCCGACGACCAACATGGCCAACGGCGCTGGCGACAGCATCATCTGCTCCAGCGTGCCATCGGCGTGATCCTGCTCGAA CAGGCGATTGAGCGAAAGCATGCTGGCCAGCAACGCCGATACCCACAGGACGCCCGGAGCGATCCGTCGGAGCATTTCGC GCTCGGGGCCGATACCCAATGGAAACAGACTGACGACCACGACAAAGAAGCAAAGAGGTATCAGCGCGTCTGACCTTCGG AGCAAGGCGAGCTTCAAGTCCCGGCGCATCACGACAAATACCGGATTGGCAACGAGGGGCCCGGCTCATGCCCCCATCCGG ACGGTCTGAGAAGTTTTCAAGGCCAGCTCCTGGTGACTCGTCAGAACGACCATGCCGCCGCGTGACTGGTGCCGATGGAT CAGTTCACCAAGCCATCGCGCACCGAATTGGTCCAGCGCTGTGGAGGGCTCATCGAGAATCCACAACTTCCTCCTGTAGA GGAGCAATCGAGCCAGGCTTGCACGACGCTTTTGGCCTTGTGACAACATCCGGAACGGCAAGTGCCTGTGCTCGGCCAAG CCAACTTCGTCCAACGCTGATTCCACGCATTCCGTGGTGACCGGCTCACCAGCGATGGCGGCCGCGGCAAGCAGGTTGTC  ${\tt CAAGGCATTCAGGTCTTCTTTGAGTCCAATGCCATGGCCGTTGTAAACCAGTTCGCGTTGGTATTCACTCCACTGGTTGC$ GCAGCGGCTTTCCTTTCCACAAGACTCTGCCAGCAGCAGCGTAGCGAACCCTGCAAGCGTTCGCAATAGCGTGGTCTTC CCGCTGCCGTTCTCGCCGTGCACCGACAGGCACTCGCCCGGCACGATCCGGAAAGTCAAATGGTCAAACAGGCGGCGCTC CCCGCGAACGCCCGCGAGATCGAGAGCTTCAAGCATGGGCCGGGTCATAGTTCATGCACATGGGCATCCCTGGAAGGTGC GCCCTCAAGGGGCAATCTTCAAAATCATGTCTTCTCCCGATTAACTGAGAATTAGCGGGAACTTGCGTCCTACCTTGCTG TCATTTCTGGCCTAACATGAGCGTGTCAAACAAGCAAATTCAGGTTGGTAGGCGCCATGCGAATACTGTTGGTGGAAGAC GACAAACTGATCGGACGGGGGATCGTGGCCGGTCTGCACAAGCACGGCATCGCGGTGCATCACGTCGGCACCGCAGAAGA AGCCGAAGCCACGCATGCGGAAGACACCTTCCATGCCCTGGTGCTCGATCTCGGGCTGCCTGACCGGGACGGCATGGAGT TGCTGGCCAGCATGCGGGCCGTCGAACCTCAATTGCCCGTCCTGATCCTCACGGCGCGGGACGCCATCGAACACAGGCTC AAAGGGCTGCATGAAGGTGCCGACGACTACATGATCAAACCGTTCGACCTGCGTGAACTCGCAGCCCGGTTGCATGCGCT GGTCAGACGCACGCAAGGCCGTGCGGCCCAGGTCATCTCGGCCGGTCCCCTGCGGCTGGAGCCGGAGAGCGGGCTGGCCT GGTTCCAGGGCGAGCCCGTCTCCTTGTCGCGCGCGAGGTCGATCTGCTGGCCCATCTCGCCAACGCCGATGGCCGGTGG GTCCCGCCCGACATGCTCAACGAGCGCTTGTACGGCCTCGGGGAAGAGATCGGCAGCAACGCGCTGAATGTGCATATCCA CAACATCCGCCGCAAGCTCGGCGCCGAAGCCATCGAGACGGTCCGTGGGCTCGGCTATCGGCTGGGCTGGAGGCTTGCAT TGCGCGGCGTTCATTCCAATCTCGACCGGACCCTCGACGGTCGTCTTGCCATGTCGGCACGCATGGTGTCGGGGCTTCTT GAACGCGCCGCGCTGGCTCCGAATGCAGCGTCCAACGACTTCACCGAGGCGGTGCGCGTCAGCGGCAAGGAGGGCATCGC  ${\tt CCGGCTTCAGCACGCGGGACGTTTTGGGACATCAGTGGAGGGTCTACGTTCTTCGTGCCAATGGCTACCAGATCACGACG$ GGGCGGCCTGGCTGCCCTTTGGATCGGCATCGGACGGGGGCTCGCCCCCTGGAGGCTCTGTCGCAGCAATTGCGCGACA CTTCTCAAGCGCCTGGCACGGACACTCGCCAGCCAACGGGCATTCACCGACGCCGCGCGCACGAGCTGCGCACGCCGTT GACCGTGATCGATACGCACCTGCAGGTGGCCCCGGATCAGTGAAGGCGACGAGGTGGCGTCCTCTCTTTCCAGTGCAGAGG AAGGCGTGAAGCGGCTGAGGCGCACCTTGGACCAGATGATGATACTGGCCCGCGCGAGACGTCTGCCGACAAGGCGGAT GGTTGCACTTCGGTGGTCGCTTCCGTCGGCGGCGTGCTGGAACAGTGGAAGGCCCGCAGAAAAAGAGCGCTTGTCGTTGAA CGTCAGCGGCGAGGACATCGGAACCCCGGTGCCCAAGTCGATGCTGGAAACGGCGGTTCGCAATCTGGTTGACAACGCGA TGCGCTATTCGCCGCGAGATACGGCCATCGAGGTGGGCGTGTTCCTGGATCCGAATGCACAGCAGTGTGTGATTAGCGTG TCGGACCGTGGCCCCGGGCTGACTGCCGAGCAGGCATGCCAAATTGGCCAACGTTTCTGGCGCGGTGATCAGGGCCGAAA GAGCAAGGACGGGGCGGGCCTGGGCATTTCGATCGTTCGGGCCATTGCAGAGAGATTTGGTGGGGCCCTGAATCTCGAAC CCCGGGAAGGCGGAGGCCTGGTTGCGAAATTTCTCGTGCCCACCGACCCGCACCCAAAAAAGGTCAAGCTAGGCCTGCA GGGCGTGGCTTGGATTCAAAACCGTAGGTTCGGACCCTGCCAGGGATAGCGCGGTCACAGCCAATGGACGCAGGCGTGCT

GATGTGGTTCGCCTTCGTTCGATCCAGCGCCTGACTTCGGAGTAGGCATCCGCCAGGGATCAGGCGCATGGCGGTGCTCG TGCGGCTGCCGCTCTTGCGACTACCGTGGGGTCGGGCCCCGTACGAGAGCAGCCAATACTATCCCTACCAGCAACAGGAC CGGCTGGTCGCCATAGCGAACATACGGCGTCAGGCCGCTCATGCCTTGTACGGTCGCGGACAACACGCCCGGCCGATGTG GCGGTCTCGATGCTGCGCAACCGCCCGATCTGCAGATGCTGGCGAAGCGCCCAGGTCTGGCCGAACCAAGCGAGGTTGCT CAAGTTCACGAGCACGCTCGCGCCGGGTCCTGCGCCTGGGGTCGGCAGGAGCGGCAGCAGCTCGGAACCGAAAACAT CCTCGTAGCAAATGTTGAACGCCAAATGCTGATCATTCACCGAGAATGGTCTCTGGACCGGGGCTCCACGATCGAAGTCA  $\tt CCCAGCGGCATTTTCAGCATCCGCGTGAACCACTCGAACCCAGCCGGTACATATTCGCCCCAGGGCACGAGGTGGTGCTT$ GTCGTAGCGTAGCGGCACGGAGGCGTCGACAAGCTGCTGCAACGGCGTGCCGGAGTCGAAGCCGATGGCGCTGTTGGTGT AGCGCGAACTGCCGTCGGCCGCCATGCTGTGCAAAGGGACGCCCATCGCGATCGTGCTGCGCTGGTTCGCCGCTACGTCG AGCCAGGTTTTCCAAATCATCGGGTCGAGCTGGTCTTGGAATACGGGCACGACGGTCTCTGGCAAGACGATCAGGTCCGG ATGCGGCTCTCCGGGGCCCGGTGGCTGTGCGGCCAGCCGCAAGTGACTGGCGATGCCGTCTTCAAGCAGGGTCGGGTCGA ACTTCTGCGATTGATCGATGTTTCCCTGCACTAGCCTCAGATGCAGCGGCTCGCCTTCGGCCGTCGACCAATCGAGGCGA GTAAGTGTCCATCCCGTGGCGATCAGGATCAGCACCGTCGCCAGCAAAGACACGTTCGAGCGCATGGAAGCCGCGGCCGG ACGCGACAGGAACGCCACGGTCCCCGAGGCGCACGCCGCGAGCACGCCATGCACGCCCAGCAACGGCGCCCAGC CGACCAAGGGGCTGTCCACATGGGCGTAGCCAATGTTCAGCCACGGAAAGCCCGAGAACAGCACGCCGCGCGCAGCCATTCC GAGGCGGCCCAGACAGCTGACCAGACCAGCACTTGTGACAGCGCTGCTCCCCGCCGAGTGCGAGACTGCAGCCACTTGCT AACCACCGTAGTCATGGATGCTGATGAACAGCCAGTACAAGCCGGACCGCAAAATTGACGAAGCCGAACGCCCATCCGCGA AGGAATGCCTGCCGGCCGCGCCGCGGCAAAGCTGGCGCGTGCCAGCACCGCCAGCGCGAGGATTTGAACGATGGGCAG CGACCACTGGGGCAACGGATCCGGGGCGAACGTCAACGCATGTGCGCTACCGGCAAACGCCAAGGTCGCGGCATTTCGCC ACCGCGCAAGCCTGCTCACAGCCTGAGCATTCCAGTGCTCCTTTCAGGACGCAGCCGGCTTGGCCTGCATCGACTTGTCA CAGACGACGCGGCCCTGCAGCAGCCTGCAGGTGTTCAGGAGCACCGACGCGCTGCTGGCCAGCATGGCGAGCGCGGCGGC AAAGGGCGTCACGCCTGCTTCGAACAGCACGACGACCACCGGCGAGGTTGTACACGACGGAAAATGCGAGATTCTGCCGGA CGATGCGATCAAACTTGCGAGCCAACTCACGGGTCTCGACGACAGCGCCCACGCTGCCGTGCGCGATCACCACCCCGGCT GCGGAAACAGCCACGGAACTCGATCCTGGGATGGCGATTCCGCAGGCTGGCCTGGGCCAGGACCAGGCCATCGTTGGCGCC GTCGCCCACGAATGCGACAGGCGCTGGGCTCTTTGCCACGATGTCGGCTTTTTCTTCCGGAGAGCAATCGGCCTCGACCC GGTCGAAGTCTATGCCCAGGTCAGCCGTCAGGCGTTCGGACGCTGCGCTGGAATCCCCCGGTCAGCAACCAGAGTTTCAAT CCCTGCGCACGTAACCGCTGCAGTGACGAACGGGCGTCGTCGCGAGGGGCATCCTGCAGACGCAAGGAGCCGAGCCAATC CCGGCCATTGGCTACGTGTACCAGCCCTGGCAGGCCATCTTCCGGCGGCATGCCCTCGACTCCCGCGGCGAGCAGCCAAT GCCTTTCACCCACCCGCGGGTCTCGCCGCCGGGGGACATGCATCGTCACGCCTTTCGCGCACGCCGTCACCTGGCATCCG CGCACGTCAATGTGCCGGTCTTGTCGAACGCCATGATCCTTGCCCTGGCGAGCGCTTCGACGCTCGCGGAGTCTCTCAGG TGCGACCAGAAGGCTCAGCGCACCGAGCAACGCCTGGTCTGCGCCTTGAGCCGTTCCACAGGTAATGGACGAAGGCGAGCA AGCTCAAGCATGCGCAGGCCGAGCACGTCCAATCGTCGGTCCCCCGCACCGGCGGTCACGTGGACCGTCAGAGGTCCGCG CAGGTTCACGGACCCGGCGAAGACCCGTTCGCCAGGCTGAACGCTGCGAGGCGCGGACTCGCCTTGCAGCAGCGAGAGAT CGACGGCCGACTGTCCCGCTACGACGATGCCATCGACCGCGATGCGCTCGTTGGCGCGCGTATCAAAACGGTATCACCGGGC GCGAGCTCTGCCAGCAGGACGGTGCTCTCGGCCTTTTCGCCGCCGGCAGAAGTCAGCTTCGTCGCGGGTTTCCGGCGCAAG GCTGCGCAATGCTTGTACGGCAAGTCCGCTCTCCTGCCGGGCATGGATTTCGATCAATCTTCCGATCAGCAGAAAAGTGA CGAATATCCGACGACGGGAAGGCTTGCTACGACGCTGGCCCAGGCGATGACGAGCGCCGCCGCCGCCGCGGCGTCAGGT AAAGCACCCATGAGCCCAGCATGCTCCACATCCCGAAGACGACCGCGACGGTCAACTGCAAGCGGATCTTCCTGGCCTGC CGCTGCAGGGCCGCTTCCAGCTCGTCGCTGCCTTTCAACGGGGACAGTGCGTAGCCCAGACCCTCGGCCTTTCGCAGCAG CAAGGGGAAGTCGATCGACTCCGGGACCCAGGTCACCAGCGCCGAACCGGAGGTGAAATTCACCGTCGCCGAGACCACGC CGGGCACACGCTGCAGGACGCGCTGCAAGGCCATCGCACAGCTCACGCACCAAAGCCCGTCTACGAAAAACACCATCCGG CCCGCCACACGGGCCTGCTCATAGTCGAAATCCCCACCGGAACTACGGTCCGCTCTTGGCATCCGTTCCAACCCCAAGCA GTTTTCCGCCCACGACCTTCCCGTAGTAGCTTTGCTCACCTTCGTGGTATTTCTCCAGCGCCTCAGCCACGGTTCCGGTC TGGCGTGTCCTTGGGGCGTTCGTGGCTGTTGATGAATGCCGCCACGTCCCAGGCCTCCTGTTCTGTCAGACTGTATGG CTTTCCAAGCGGCATGTTCGCCCAGATAAAGCCCGCTGCAGTATCGATGCGGGCCATGCCGGCGCCCCAGTTGTACGACT CGGGTCCCCAAAGCGGGGGAAATCTCATCTTGCCGTTTTCCTCCCGCGTGCCCTGTCCATCAGGACCATGGCACAGTGCG CAATTTTGTTGATAGACCGCCAGACCTCGGCCCACGTCGTAGTCGTCCTTTGGTTTCGGCACCTTGGGATAGAGCGCTCC GCGCGGCTTGTTGCCGGCGGCAGCCCATCGGCCATCCAGGCCATATAGGTCATGAGATCGCGGTACACATCGCTGCCAG CGGGCGGCGGTTTCCCGGAGGACGACGCCTGGGCGTTCATCGAATAGGTGAAACAGCCCATGATCCGGTCTTCGAGCGTG CTGATGGTCCCGGTCTTGCTGCGAAAAGCGGGGTAGGACGCATAGGCCGCCCACATCGGTGCGGCATTCTCTCGCCGTCC CGAGTCGAGGTGGCAGTTCGCGCAGGCCAGCGAATTGCCCACGTGGTCTTTGACCATGGCGCCAGTGTCGGTGAAGATTT TCATTCCTCGCCGGATGGCATCGCCATAGGGTCCTTTCGGAATGTCATCCTCCGCAGGCGGGAGGTAGTAGCCGTCCGCA  $\tt CCGACGGGCATACCGGGCGGAGACGCCTTGGCGTCTTTTGCGTAGGCCTTGCGAGCAGCTTCCATATCTGCTCTCGAATA$ GGGCGCGGCCGAAGGAATCGTGACCGTTTTGCCGCTGATCGCGCTGTACAGATACCCCCATCACGCCGCTCTCGTAGACGC CGTAACCTGCCGAAAACAGCAGGAGACCCAGCGCCGCAGCATAACCGGCACGCCGGAGTGTCCCCCGTGTGCGCAGAGCGG

CGATCACCGTTGTTCGTCATGATTGCCTCCTTTGCTGCCCGGACGCAAAGATCCGAAATACTGAGCCACATCGCGCATGT AACTGGTGGAAGATGTACTCGGGCTGCTGACCCGCCAGCGCAGGGAAATGGCCGCCGACACCCTCACCCTGCTGGCCATG GATCGACGGGCGGCCCGGCAACGTGCGGCAGCGCAGCGTAATAGGCCGAGACTTGCCCGATCTCCTCGGCGCTCATTGCA  ${\tt CTGGCCACGTACCGCATGGACTCGTTGGGGGCGGCTTCCGGTAGCGAAGTCGTGGAGTTGCTTCGCGATGTAGGCTTCGGA$ CAGGCCGGCCAGCGCGGGCGTCAGCCCGCGCGCCAGCACCGTGGTCGCCGTGACATGACGCGCAGGCCCAGACGATGTCGT TGCCCTGAAAGACGAGCACCGGCGCGTCATCGGGAACTGCGGGCGCCTGCTGCTTCGGCGCAACGGTCCCGCCAATCGCC GCCCCGCGATTCGGCGCCAGGTCGGCGATGTAGCTCAAAGCGCCCCAGATCGCCAGCGCCAGGAAGATGGCCAGCACAAA CAAGGGAATGGGACGCGATTGCTCCCAGGGGTCGAATGTCGGGTCTACGTCTTGAACACGACGCCCCTTGCCGCTCAGCT  ${\tt CGGATTTCATCTCGCCCCTCATTGACGCGGGCCCTTCTGAGTTTTCGGATCGTAGCCACGATCACGCAATGTCGCCTCTT}$ TGGCGCTGACGGGGTAGGAACGGTCCAGGCTCAACAGGTACGCGACCAGGTCGAGCGCCTCCTGTCGGGCCACCACCACT TTCCCGTCCGCGGGACGGTACTCCTGCGGCAACTTGACCACGACCTCGCCGGGCGCGGCCTTCTCCTTGACCTCGAAGAG GAAGGGGTACGAAGGCATGATGCTCCAGTCGAAGATGGCCCTGGGCTGGTACAGGTGGGTCAATTGCCAGTCCCGGCTCG GCAGGCGCACCCCGACATTCAGCAAATCGGGGCCGGTGCGCATCGTCCCGAGCAGTTGGGGAGCGTCGTAGGCGTAGTCG GTAGACACGCCATTGGCCACGTACTGCGCACGGCCTCTTAGCTGTTCGATCGTGTAGTTCTGCAACTGCGCAGGTGCCT GGACCGTACGGACCTGCAGGCCGGGGGGGCACCACGAGCATGACGGTCGCGAACACCAAGATTCCGACAGCGCCGACGAAC AATGGAATCAGCCGGTTCATGCGTCACCTCGCCGTTTCGACCAGAGTAGGGCCATCGCATGGAAGGCAAAGACGAAGTGT  ${\tt CCCAGCGTCATCATGCCGCCGCCCACCGATCGACCTTCGAGATACGGCACGATGTTGCGGGTGATGTCAGCGAAACTGGT$ CTGTGGATCGAGCAGCGACATGCCTTGCAGGAAACCGCCGATGGTCAATGACAGGAAATAGATCAGAAAACCCAGGACCG TCAGCCAATAGTGGATGGCGATGAGTCGCGGACAGGGCCAGTTCTTGCCCGTCAGGTAGGGCAAGAGATAGTAGAAGGCG CCGAACAGCACGATGGAGACGAATGCGTAAGCTCCCAGGTGCGCATGCCCCACCGTGTAGTGCGTGAAGTGGGTGATCGA GTTGATGGCCCGTACAGCCTCCAGCGATCCCTGGAAGGATGCGGCCGTGTACATCAATGCGCCCGTGGACACGAAGCGCA CTGGCTGTAGAACAAGGCAAGGCCCCAGAAGCCCAGCAGCGAAACGCTATACGAATAGATCGGCTTGCCGATGATCTTGG GAATCAGGTAATAGGCAGCACCCAGCCGCGGTGTCAGCCAGAGGCCAAGCACGTTATGCGCGAACCACCAGTTGGTG GTGGCTTGCTGCACGCCTGAATGCAGGCCCGGGGATATTCGCGATGAAGAACAGAATGGGGAACCATGCCAGTCCCGCGAG GTAGTACCAGCCGCTGACGTAGATGTGGTGAACGTTGCGTTTTCGGGTCGTCGCGATGGCGGACCATGCGATGAAGAAGC AACAGCGAGCCAACGATCAGGAACAGGAAGGAAGCGATGGACAGGACCAGTACGACGTTCCGACCCGGGGCGTCGACGCC GGCACGCAAGGCGTCGAATCGATGCTCGGCCGCCCCTTCATCGAATGAAGATGGATCATCCGGGGAGCCGGCCTCGCCCT  ${\tt CCAGAAATATGGTCGAAGCCTCCTTCTTTCCCGCATGGATCTGGCGCGTCACGATGGACCAGATCAACGCGCCCAGAGCC}$  ${\tt TCCGAATTGGTTCCGATGCCAACCACTGGTGTTGGCGATAGTGTTCCATCAGGGCTTGCCTCAGCATTGTTTTTATGAAT}$ GTCGCATGTGAATCACGGGAATGATGGTCAGCCTCGATTAAGCGAAAGTTAAGAGTGTTTTTCGAGGTGCCCCGCGCTCT TTGACCGTGGACTGTCTGGATGGCGAGATCCAAATACAGTCGGCCCGGATATTCGAATCGTCGTGACGCGAAGGTCTCGG AGGAAATCACAGTGGACGCACGTATCCGTTATAACCACCCGCATCCCGAAGGACAGTCTCCCCTGGCAGGGATAGCCGCT GTTGAGGCTCGGAGGGCCGAATGCCGCTCCTCCTTTCGCCCGCACTATGAGCGTCGGTTTCCCATGTCCCGGCGATGACG CATGCGGCGGCTCACCCGTCCGAGAGGACAGGATGCGCGAGCCATTCGCGGCCCTTGAGCATGCCGTCCCAATAGACCGG CGGCAGGATGCGTTCCTTCAGCAGCCACGCCAGCGATGACGGCCGCTTGCCGTCGATGAACCATTTCGGAAACGAAGGCG AGCAGTCTTGGCATTGGTGGTGTTGGTGCAGTCGCCGAGTGCGAAGACGTTGGCGTACTTCTTGTGGCGCAGGCTCGACG GGTCCACGTCCACCCAGCCGCAGCGTCCGCCAGCGGGCTCACTCGGATGAAGTCCGGCGCCTTCTGTGGCGGCACGGCG TGCAGCAGGTCAAATGGACGGGTGACGCGCCCCTTGGTGCCGTCGGCGTGCGGATGAAGGTGGCTTCATGCGCTGC GCCATCGACGGCCACGAGCTGGTTGCTGAATTGCAGATCGATGCCATAAGCCTTCACGTACTCCATGAGCGCGGGCACGT AGTCCGGCACGCCGAAGAGCACGCCTCCCGCGTTGCAGAACTCGATGTGGATGTTCTTGAGCACGCCCTGCCGCTTCCAG TGATCGGCCGAGAGGTACATCGCCTTCTGCGGCGCACCCGCGCATTTGATGGGCCATGGGCGGCTGCGTGAACAGGGCCTG GCCGCTCTTGAGGTTCTGCACCAGTTCCCAGGTGTAGGGCGCGAGGTCGTAGCGGTAGTTGGAGGTGACGCCGTTGCGGC CCAGTGTTTCAGGTAGGCCCTCGATGCCGTTCCAGTCGAGTTTCAGGCCCGGGCAGACCACGAGCTGCTGGTACTTGACG ACGCGGCAGCCATCGAGCACGAGGGCGTCGCGCTCGGGCTCGAACGCGGCGACGGCCATCTTGATCCACTTGACGCCGCG CGGAAGCACGCTCGCCATCGTGCGCGCGTGTGCGCAGGCGGAAAGATGCCCGCGCCCACCATCGTCCACCCCGGCTGGT AGTAGTGCACATCCGCCGGGTCGATGACGGCGATGTCCGCGTCCGGCTTGCGCGCGAGCAGGCTGGACGCCACCGCGATG GGCTCAGCGCCCACAGCGTGGCCGAGCGCGTGCCGGTGCGGCAGTAGGCGAACACCGGGCCGGGCAGTTGCGTCATCAGC 

GGCGGCCTGCTCGATTTCGCTGAAGCCGGGCTGATCGCCCGCTTCTCCATCGGGCCGATTGCAGATCACCGAGCGGTAGC CAGCCTCGGCGATGGCCTGCAGGTCGGTGGCAGCGATCTGGCCGCTGACGGCCAGTCCCTGGTCCAAGGCTTTGATGTCC GTGGACGCCGTTGGATTCGGCAGGCGGCAACTCGCCGGCCCGCATGTTCACCTGCACGGAGGGCAGCAGAAGCACGGGCA TCGCCAGCGTGGCGTCGCGCGCGCGCGCGCGCGAAGTCATCCTCGCTGATGCCGTCACGCACATGGATGTTGTGC GCACGCTCCTCGGCCACGGTGGTCTTCCATTGAAGCTCGCGCCCCCCGGGGCGGTAGTCGTGGCACATGTAGAGCACGGT TGCCATAGTCGGGCATGAACAGCGTGTCGCCCACGAAGGCTGCGGCAGGCGCTTCAGGTGTGGCGTTGTCCTGGACCAGA TAGGTCATGCAAGCGGGCGTATGGCCGGGGGTATGCATGGCCCGCACCTGCAGCGTGCCGAGCATGAAGGTCTCGCCGTC GTCGAACAGACGATCAAACTGCCGGCCGTCACGCGCGAAGGCCGGCGTCGACGCTGGAGGCCGGACACCTGCTGTA CGAGGTGCGGCCGGATTTAGGATCGTAGCCGAGCACGCTGTCGATGATGGCGCACTGACCGCTTTTCGTGTCCAGCACGA TGTAGCTGAAGGTGCTGGTGTCCTCGTCAAAGAAGGGTTCGATCTTCACGGTGTCTTTGCCTCGCTGAATGTATGACCCG TCTGTTGTCGCCCAAGCTCCCTTGATCGGATGTTTGTGGGTCGTTCTCACATGCCAGATGGTGTCCGGGTCGAATTAACT CAAAATTAAAAACTTGCCGTCGCATGTTCTTGCCGACCGGCGGCCGAGTGAAGAAATCGCTTCCCCACCCGTAGACTCAG CCGGCCAGCGCGGCGGTTCCAGGGCATGCGCATCAGCACGCGCGAGCCCACAGAACCCCGAGACACCGGCGAAGAC CAGCCCCGCGCCCACGAAGCCCCGAAAGCACATGGAACCATGGCGAAATCGTGGCGCCCAGCACGGCACCCAGCACGATCA TTCCAGGCGTCCAGCCCGCCTTCAAGCACGTAGGCCTCGCAGGCCGTGCATGCCCCCAGCGTCGGGGGCGTTCACCCGCGT CCGGTTGCCCGAGCGGCAGTGGAAGATGATTGCCGAAGCGCCGTCGAGCGGCAGGCCGCCGCTTCGCAAGCGGTCCATCG GCACATGGCGTGCCTGCGCGATGCGCTCACGGGCATGTTCGTCCGCCGCACGGATGTCCACCAGAACGGCACCTGGTTC ATGAGTTCGCTGGCAGCTTGGGGCGAGATGGATTTCAGGGACATGGCAATGGCCTCCGAGGGTGGATCAGGGACAGAAGA TGGCCTTGAGCGTGGCGATGAGCTTGGCCACGTCGGGGTTGTCGATACGGTAGTGCAGGGTCTGCGACTCTCGCCGATAG GTCACCAGGCCTTCCTCGCGCATCTTGGCCAGGTGCTGGGACAAGGCGGACTGGCTCAGCGCCACGTTTTCGTGCAGGGC ACCGACGGTCATCTCGCCATGCTCGATCAGCAGGCAGAGAACGAGCAGGCGATGCTCATTGCCGACCGTCCGCAGCATGG TCTAATTTAGCATAAGCTAATAAAATATCAAGGCACTTCCTCGAAGGCAGGAAGTGCGGCAGGTCTTCCTGCCGGTGTTC GCGACAGATGCCCGCCGCAATGTGGGCCTGCTGATGGCCGCCCAATCGCTGGGCGGCGCCGCCGCCACCCATCATCATTTC GCTGGGCGGCATCGTGGGTCAGATGCTGGCCAGCAACCCTTCGCTGGCCACACTGCCGGTCAGCCTCTACAACCTGGGGC GGTTCGGTGTCCGGGCTCATCGCCGCATTGGGCGTCCTGTGGGGCAGTTTCGAGACCTTCTGCGTGGGCACGGCGATGGC TCTCGCGCATCATGATCGGCGGCCTGATCGCCGCGGTCATCGGCCCGCAGGTCGTCATCTGGACGCGCGACGCCTGGCCC  ${\tt CACACCGTGGGCGAGGCGCGCGCGGGCATCCAGTGGCACGTGCTCGCCATGTTTGCGCCGAGCTTCTTCACCGGCCACCT}$ GATCGCGCGTTTCGGCAAGACCGCCATCACGGCGTGCGGACTGGTGTTGATCGGCACCTCTGGCCTGGCCCTGGCCC GCCTCGAACTTCTGCACTTCTGGGGCTCGCTGATCCTGCTGGGCGTGGGCTGGAATTTCGGCTTCATCGGCGCCACGGCG CTGGTGACCGACTGCTACACCGCGCCCGAGCGCCCAAGGTGCAGGCACTCAACGATTTCCTGGTGTTCGGCACCGTGGC CGTCGCCTCGTTCGGGTCGGGCCGGCTGCTGAACACCTCGGGCTGGGAAACCATCAACGGCCTGATGCTGCCCCTCATCG CGCTCGTGCTGGCCCTGCTGGGTTGGCTGGCTGGCGCACCGCCGCGGCGGCGGCGGCGCCGCCATGAAGCCGT CTGGGTCCGGTCGAGCGTGCGGGTCAACCCGGTTTCATATTCGATGTTCCAAAACCATGAGGAGTTCGCGATGACGACAA GTTACCGGCAACTGACGCAGGACGTGGTGGCTCACCTGGCGCCCCTGCACAAGGGAGTGCCGCAGGTCATGAAGAGTTTT GGTGAGATGGGCAAGGCAGCGATCGCCGACGGCGCACTCGACGCCAAGACGAAAGAGCTGATCGCGTTGGCGATCGGCGT AGGCCCTGGGCGTGGCCATCTATATGGGAGGGGGTCCGTCGGCGATGTACGCATCGAACGCGGTGGCCGCCTTCAACGAG CCGCCTGCATCCGGTGCCAGAGCTTTGCACCCTCCAACTCGCATCCCCACAGTCGCTGTTTATCACAAGGACCTAGCCAT GCAGACCACCGACTTCGTTGCGACCATTTTTGACGGAAGAAGCAATCCCAACAAGGTGACCGTGACCTTCATCATGGCGC GCTGGATTGGACATCGGCAAGCCTTTCGAACCCGTTGCCGATCTGCTGGAGAAATTCTTGGAAAAGGGAGGTCGCATTGC CATCTGCGGCTCGTGCATGATCCACAACGGTATGACCGCCGCGCAGATGGACCCGCGTTTTAGCGTCATCAACGCACCCG ATGTGGTGGAGTTGCTGATGGGCGCCAGGGGGGTCCTTGCAAGTGACCTGAGCCCAGCCATGACGCGGTCGCGCATCGCTG GCCGAGGCCGGTAGCGCGCGTCTTGAAGATCAAGCATTCAGTTGGACCTTGTGCGCCTTCTTGTTCACGAAATCGCCCAG CGGCGATGCGGCTGATGGCGCTGACGATGGCGTAGTTTGAAAGGGGCGCATTGCCCGCGATCTTCTTTGCGAGGGTCAGG GCGAACTCGGGTGCGGGCGTGTCGCCTTTCGCGATGTCGCATACGTAGTGGGCCCAAACCCAGTTCGCGGCCCTCCCGCGC CGCCCGTGAAGATGCCTCGGGTGCCCTCGGGCAGTGCGAAGAAGGTGCGGCTGTCGGCAACGCGCACGTGGGCTGCGCTG 

CGCGCGGTGCCAGCCCTGGCAGACGCGCATGAACTCGACGCCGCTGCGTGCCTTGTCGTGATGTTCCTTGAGGTCCAGGC CGGCACAGAAGTGATCGCCCTTGGCCGTCAGGAGGATGGCCCGGATGTGGCTGGGCACCGCTGAGAAATAGGCGTCGATG GCGGCGATCGCTTCCTCATTGAGCGCGTTGCGCCTTGTGCGCCATGTTGAGCGTGACGATGCCGATGTTGTCTTGTTCGGA GGTCAGCAGAATGGGCTCGGACATGAAGTTCTCCTTGCAGTGGGTCATGAACATGGTGGTCTGCGGCGGGCAGGTCGATA TGCTCGGTCCGGCAGGCATCGGCCGCCTCGCCGCTGCGGTGACGGCATGGCCCGCACTGAAGCGGACCATCCGTTCAAGG CTCAATTGCCAATAGCGCCGTGAAATTTGCAAAAACTGACAATCTCGTCAGGCCGCCAAGAGGACTTCCTGCGAGCCCAA GCCCTGGATCGCTGCCTGCAGCAGGCCGGCATCGTGAAGGCATTCATCAGCCACCCCGGCTCGCGTCTGACGCACGATCA ACTGGTCGGGCTGTACCGACGAAGCGCCGCTGCCACCGGCGATGAAATGATGGGACTGTGGAGCCGGCCCATACGGACCG GCGCTTTGAAGTACATCGTCCGAGCGGTCATGGACGCCCCAAGCATCGAGGTAGCGCTGTATCGCTTCACGCAGGTCTGG AACCTGCTGCTGGACGACTACAGGCTGAGTCTCACGAAGGCAGACGCCTCCTTGCGCTTGGAACTTGTCCCGCGGTCTTC AGGTCCCGGTGCGCAGTGTGGCCTTCGCTTTTCCACGCCCATCATTTGCAGCCGACTATTCGATCCTGTTTCCGGCCCCG ATCGATTTCTGCGGACCCCTCTCTCAGATCACCTTTCACGCCGAACTCGCAAAGGTCCGGCCGAAACGCAGCGCGTCCGA CGCGCGCAGCTTCCTGGAGCGGGGCGCCGCGCGCGCGACTGGATTTTCACCTCCTACCACCAGCACGCCCTCCGGCTGAAGGTGC GTGAGCTGCTGCATGTGGATCTCGGACGGACGCTGGACGATGTTTCCAGCCGGCTGCACATGTCCTCGCGGACATTGATG CGCAAGCTGCAGCAGGAAGGGCTGTCGTTCCAGGGCATCAAGGATGAGTTGCGCAGGGATCTGGCCATCCTCCACCTTGT GCGCAACGACAGCTCACTGGAGGAGATATCCGATGCTTTGGGCTTCAGTGCCCCTGCCGTCTTCCACCGCGCGTTCCGCC ACTGGACGGGTATGACCCCCGGACGATACCGGGCGGCGCGCAGCAGGGCATTTCCCATGGGGTTACGCTCTGACCTGTGCAC TCGAAGCGCTTTTGTGCCCACTGCCACGGCTCCAGTTTTTCCTGGCGGGCAATGGCTGCCAACTGCGGATGCTCTTGAGC GTATCGCTGGAACACTCCTGGGCTGACCAAGTATGCGGTATCGCTGACGGTATGCACGAGTGCCTTCGCGTCATTGATGA TGAGCCGACGCGAGGCAATCCCCTGTTTCAGCCATGCCATGAAGTGCTCGCCAGATGGCTGCACCGTTGTCGCTGCTGGT GGTGGGGATGGTTGACTCATCCTGCTGTGTGGCGGACGAATCGCCCATTCCTACCATCGTCAGCAGATCCTCCATGACGT CGGGCATGGCCTCAGCCAGGGGGGGGGGGATAATTGGGTCAGCAGCGCCGCCTTCCCATGGCGGCGATTCCTGACCTCCT GGGGTCGGTTTCGCCGCGACCTCCGGCGACGATGCCGCAGCGGCGTGCTTCTCGACAGGTGACGTGTCGATCGCTACCGT CCCGGCGAACGGCGCCGGTCGCTCGCCAGCTCCCAGATCAGCGCAGGTGCGAGGCGCAGCAGCGTGAATGAGTGGGTCC AGCCGGCGTTGCTGGTCACGGTCGCCCGCCAGACCGCCTTCCCGTCCAGTGTGGGCTGCAACATGCCGTGGTCCTGCAGC CCCAGTTCCTGGGCCACGGAGGCGCGGTCGGCCTGCACCACGAGTTCGCCCAGCACCGGCATGCTCGTACTGGCCGGC  ${\tt CAGGACGTAGAGCAGCGGTCCCCACAGGTCGCGATAGTCACTGAGCCAGTCCAGGAGTTGGGTGTCCAGCAGTTGGCGGT$ AGAGCAAGCCCGTCGCCGCCGCTGTGCAGGCGGTATTCGCCGATCGTCGCGGTAGCGGAAGCGGTACGGCTGGTGCAGCGGA CCGTACCACGGGTGCCACAGCGAGCCATCGGCCAGTTCGACGTGCAGATCGACGGCGATCTTGCCGATGTCGTGCAACAA CGCGGCATAGGCGACCGCAGCAGTCCAGGCTTCAGCCTGCGCAGCTTGGTCCTCGGGGCTTGCGCCGATGGGAAGCAGAT GGGACTGCCGCAGCTTGAGGGCATAGGCAACGATCTCCAGGCCATGGTCGAGCATCCCGGCCCGGGTACGCATGATGATGC GCCGCATCAACCCTTTCGGGAGGTCGGATGCGGGTGGCGTTGGAGCGGTAGCGACCGCGGGCCGTTTTCGCTGGAAC AGGGAAAGCATGTGGGTGTCCTGATGACGGGCCGATCGGGAGGCCTTTTGGCCTTTTCGAGGTAGGGCCTTTCCCCCTTGC ACCCCGTTCCCTTGCCATTTCGGCCCTCTGGCCTTTCACCGTTTCGGTATAGCGGGGCACGGGATGCGATTCCAGCGTCA ATGGGGAACTCGGTGGAATGGATTGGACGGCGAGCCGGTGCTGGTCGCGCTCTATGCTGAGTGGACGCCGCTTCCGCCGG ATCACCATGCCCAATGCCATTGAATTCATTGCCGATCGCCTGCCGCGCGTCACGGTGGAGGATGTGCGCCGCTTCGCGGA GCACCGACTGAAACCGACGTCCAGCGAGGCCGCGCGTGTTGCTGGAAGCCTTCAACCAGCCGCATAACCTGCCGATCCC CGAGTACGCCAAGCTGGCGGACAAGTCGCGCCAGCAGATCTACAAGGACATCCTCGCCCGTCGGCTGTTGGCGCTGAACG TGGGGCCGCGCGGTCAGAAGCTGCCCGACTGGCAGCTCGACCCGGTAAAGCAGCTGACCCAAACCGTGCTTCAGGAG GTCGAGGGCATCGACCCCTGGACGATCTACCGCGCGCTGTCCGAACCGCTCGAAGGCTTGGGCGGCCGCTCGCCGGTGGA TGCGGTGACGCACGACGATCGATGACGTGGCCGATGCCGTGTTCAACGTACTGGGCGTTCAGGTGCATTGAAGCGAGA TCGCCATGAGCCACGAGCTGCCTTCGTTCCTGATCGATGCCGGTGAACTGCTCCAGCATGTGAGCCGCGTCGTCTATCGG GCGCGACCTGCCCACGGCGCTGATGGAGTCGGTGTTTCATAAGCACCAGTGGCTTGCGGACACGAAGCGCTCGATCGCGC TGAAAGAAGTCCAGGCCCGGATGGTGCGCGCAGTAGGCGTGATGGACGATGTGCTCTTGGCCGACCTCACGGCGCCGGGC GTCATGGCGGGCTACTTCGGCCTGAACCTGGAGCAGTTGGCCAGCCGCGACTACACGCACACGCAGCAAGTGTCCGCCCA GGTGCATGCAATTCTCGGAGACGACGGCCAAGCGCTGTTCGACGGGGTGCTCTATCCGTCGCGCAACAACTATCCCGCCA AGAGCATCGCCCTGTTCGAGCGTGCGGCAGCAAAGGTAGGCGTTGTCGATGACATCGACCTGGTGGACCATGTGGACTGG CCGCACTTCGTTGCCACGTATCGCGTCGACGTGGAGCCTGACCCCGGCCCGGTGGAACCGGATGACGAAGCGTCATGAAG CACTTTGAAGCCCGCAGCAGAATGAAATGGACCAAATTGGAATAGGCATCCCTCAGTAGCAGGAGACGACCATGAGCACC ACGACCCGCATCAGCACTGCGGAACGCCTCGGCCGCGCCCTTGGCCGCGGGGGGGCGCCCTATGCGCGCAGCGAACGTCG GTCGAATGGGAGCCGCCCGAACCAGAGTGGCGGCACGGCACGCCGGTTTTGGCCTCTATACCCACGATGAGTATCGGAT AGATTCACATGATCCATCTGATGAGAGCCTAGCGAAGAAGCAAGGCACTACTTCCTCTTGCTGGGTGTCGATGCCCACTTC CATGCCCCCACGGCGTAGCCCGCCCATCCCAAGGCGGTTACCCAGAACAAGGGCAGCACGATGAACATCGTCGCCATGA CGAAATTCAACAGCATGTCTCCGAAGGCATTGTTGAGGCCCATGACCGGATCGAAATTCGTATGCGGCCGGTTCCATCCC CGCAAACTGCACCACGCTGACCGTCACGAGTGTTTTCAGGTTGTAGGTGCTAACCATGAGCACCACCGGAATGCAGACAA CCAGCGCCATCTTCAAGAGCGCCAGCACCATCGGAAGAGCCTGGCGCATTGCATCCATGGAGGGGAAGTAGCCCAGCGAG ATAGACGCTGCCTTGGTTCAGCTTCTGCTGTCGCGGTGACGCGATCGCGCGGATCACCGAATCGTCCACCTCGGCACGGC TCAGGAAGCCAGCCCAGCCCGCCAGGCGATTGAGCAGGCTCGGGTCCACCTGACCCAGCAAGCGTGCCCGCAGTCCATTG CTGCCATCGGCCCACCATTGCCTGCAGGTCGGATAGCCGCCGCCGCTGGCCACCTGCGCAAGCCCTGCGTCGCGCGTGCT GTCATAGGGCCAGTCCTCGCGCGGGGTGCTGGAACGGTATGTGTCGTAGTAGCCGTTCGTGTCCGTGAGAAGCGTGAGC CGATCCAGGTTACGTCGTGCAGCTGCTGCTCCATCGAGTTGAGGCCGCTGCATGAACAATTTCGCCCGCGCAGCCCCATAG CAATCCCGCGAGAAATCCGCTACTTCCTGAGCCAACACTGGGTCGTCAATGCGAGTCGCGTCGATCTCCATGCGCATCTG ACACCGGCACCTTCGCCGACTGGTTGTTGATGGTGCTGAAAGATTGCGACCAGCCGGTATTCGAGGGCTGCGGCACACTG ACCTGGCATTGCGCCGAGCGCGAGCTGTCGTACTGGATGGTGTTGAGGTCCACGTCGATGAACGGGATGCCCGCGAACAT CTGCACGGGCCTTCAACCACTCCTGCACGATGATCGCCACGAAAGGCAGCGCGAAGACGCCGCTGGATACCAGCACGGCC AATCTCCTCTCAGCCCTGCATCAACAGGCTGGCTTCCAGCGCCACGATGGCGACGACGCCTGCGATCTCGGTGCGCACCA GGCGGTGCCGCGCCTGGGCGTCGTCCTCACGTACCAGCAGCCGGCGCGCATCCAGATCCACCCGTACACCGTCGCCCCG TATAGACACCAGCCGCCACACGAATAAGTAACCCGCAGCGGCGGCGAGCCACCGCTCCCAGCCGGCAACGCTGCCGACCAG TGAACAGCCAGCGCAAGGGGCGCCAAGTCATGCGCGCCGCGCCTCATGGCCTGGCTCCTGGATTGCCCTTCTGCAACTGGT ATCGGTGAGTTGTTTGCCAGCTCGCGCCGAAGCTCCAGCTCCGTCTTCAGGTTGCGGATCTCCCGGTCGAGCGTGTCGCT GCAGCAGCGCTTTTTCCAGCACCGACGACAGCGCCACCTCCGACGCGAGGCGCCGCGCCAGAAGGTCCTGGTCCGGCTCG TCGCGCAGCGCCTCGATCACGCCACGCGTGATTGGCAGCGACGTGCTGCCAGCCTCGCGCAGGTTCTCAAAGGTGGTAGT GCGCGTGCCGGAAACCAGCTCCTGAAGGACCTCCAGCTTCGCCTCGTACTCTTCCTGGATCAGCCGGCGTCAGCCCGACGC CGGGCACCGTCTCGGTCTTGGTGCAGGAGTCGCAGGTGCGCTGCACCTGCTCCCGAGGACCCGCGTGGCCCATTCGGTC GCCTGCTGCGGCGACGTCCAGGTCTGGCAGGACAGGCTCGCACAACTGGCGGACGCGATGGAGGATGTGTCCGTCACGCC ACGACCGTTGACCAGGTTGTAGCCCGCGCGGGGGGACGTCGCCGACCACCCGGATGGCCGGACTGGCCTGCGCCACCAGCAT CCAACCGCGTCACGCAAGGCCATGCCTTCGGCCATCTGGCTCCAGCCAAGCTGGCCACCCGCTGTCTCGGCCATCTTCTC CGCCATGGCGCGGCACGTCAGCTTGGAGCGGTCGAAGTCCAGCCGCGCCTGCAGCACGCCGTTGGTCAGCAGGTTGTACA GGCCCGGATCGGCGCGCTGAATGATCAGCGCCGGCAGGGACGCTACCGCGCTGGTGGCGCTCTGGATTACGTTGCTCATG ATCTGCTGAAAGCCGTTCGTGATGCCGTTGAGCTGATTGCGCAGCGTGGTCTGGATGCTCATGTCGCCGCAGATCAGGTT AGTACATGACGTCATCGCCAATGACGGGGCCGCTGTTCTGGTATCCGACCTGTGCCCACGCCAGGCCGCAGACCAGGGCG GGCACCTCAGAGGAAATCGACGCTGCCGAGGAACACCTGGCCCCGGCGTTCGCAGCACGCATACGGACGCCACAGCGCCC CGCCGGCCCGGGATCAGCGCCTCCGGGTAGGCCATCTCGGGCACGTTGTAGCGCCAGGCCAGCGTGTCCAAGGTGCTGAG CAGATACGGCATGAAGGCCGTTCCCGCGCCTTGGCAAAAATAGCCCGAGGACGAGGCGAACTGGTTGAACACCTCGCCGC GCCTGGGCCGAGGCGTTCGGCATGCTCATCGCTCGCACTTCGACCCAGGGGTTCTCTCCGGTGTTGCTGTAGCTGGAGAC GACCGCATCGGGGACGTAGTGCCGGACCTTGGTGGACGTGCGCACCGAGCAGCCGCCATAGGTGCAATACAGCCAGTAGC AGATGCCCACCCGGTACTCCAGGCAGTCCGGCGACATGACGGAGGACACGATGGTGACGGTGTTCAGGGCGTAGCTG TGCCTCCTCCGGTGCTGGTCGATGCAGGACACGGCCCGGGCCACGTCAGGCTCGCCATAGACCACATAGCGTTGGTCCAC  ${\tt Cacgacggccgggatggtcgtgacacccaaactccatgcgtcggtgatgccctggtaggcggtgccaatgcggcgctgaa}$ 

TCTGCTTCGAGCCCGGATGCCCGGTCCAGCTCGATCAGCCGCCCCCCATGGTCTTGACCGGGTGGCGGCTGTCGGT GACGACCACCACGTCGGCGGCGAACGCGGCCGGGCTGAATGCCGCGAACGACGCCGGCAGCACGATGGCCAAGGG TTCGCCAGCCTGGTGCGAACCGGGTAAAAGCTCCTGGCATGTCTTGCACCCCGGAAGTTGATCAGGGCCATAGTCAAACG CCGAACCCCATGCGGCCCCAACAAACAATGCGCATCGCGGCCACCCCGCATACCTGCTTGTGTCGCCGCGCAGAAAAATG CGGAGGCCGAAGCCTCCGCGCTGATCAACGAAGCAGTACAACCCTTACAGCAGGCCGGACTCCGCAAAGGAGAACGGGGGC ACCCTGGCCGACGATGATGTGGTCCAGTACCCGCACATCGATGAGCGCCGCGCCTGCAGTTGCTGGGTCAGCATGC GATCCGCGCTCGACGGCTCGGAAATGCCCGAGGGGTGCTGGTGCGCGAAGACCACCGCGGCCGCATTCAACTGCAGAACA CGCTGCACAACGACACGCGGATAGACCGAAGTCGCGTTGATCGTGCCCCTGAACAGCGGCTCGTAGGCCAGTACCTGGTG CATGCTGTCCAGGAACACAGCGACGAATATTTCGTTGGGCTCGGCCACCAGCTTCACGCGCAGGTAGTCGCGCACGGCCG TGGGGTCGAGGAGTTTCGGACCCGCTTTGAAAACCCGCTTCTCCAGCAGCGCAATGGCTTGCTGGATGATCCAGTCCTCG TGCTGGGCAGCGATGGCGGAAAGCGACTCCAGGCAGGAGTCATTGACGACGAAAGACATGGCGAACCTCCAAATGGTGAG GTTCGCGGCCAGGATGCGAGGCGAACGGGTTGCGGTCAGCGCAGCGGACTGCGCCGTAGCCTTGAAGACCGGGGCTACCT CCGACAGCAAGGCATCGCCCTCGATCGGGCCCTGCAGCAGGATCGCCTTGCCGGTTTCGCGATCGTGCAGCCGCAGCGAT CTGCTCGATCGCTGGAGTGAGGTCGGGGTAGCGCAGCCCTTCAGGCAAGCCCTGGCCGTCGCTCCGCGTGGGCATAGA GCTGGCTCATGCGCGGCCAACGGCAGGTGGTGCCATTGCAAGGTCACGTCCGCATTGCCGGCCACCCAACGCTTGAGCAC TGGAAAATAGGACCGGCAGAACGGGCATTCGAGGTCCGCGTAGAGCGTCAGCGTGAAACGCCCTTCCGGATTGCCCATCT GCCACGGAGGCCCAGCCACCTGCGTGTCGCTGACTGGCGCCGAAGTCTGAGGTGTGGACCCGCCTGGCGAACGTGACACG AGCCAGATCAGCAGCAGCGCAACCAGCACCGCGGCCAATGCCCAGGGCCAGCGGAACTGCCAGCGCCGACGACGGAACGC  ${\tt CTGGACCTGCATCGGAATGGATGGGCGTTTCTGTTCCATGGCGTTCTCCGGTGTACGGCAGATTCAGGGCAGGTCCAGGG$ CCGGCGACTCGATGCCGCGTGCCCGGTCGATCTTCTCGGCCACCTTGAAGGCGGCATCCAACTCGCTGACGCCGTGCTGC TGCATGAGCTGGTAGCGCTCGGCCTTCTCTCGGGTTCGGTCTGCGCGAGCGCGAGATACAGGCTCGGCGGCACGGCGCG GAAGAGCACCTCCATGCTCTTGGAGAGGATGACGCCCTCGGTGAACTTGCCGGCTTCCTTGCGTGCCGAGAGCATCAGCG CTTTCTGCGCTTGGCTCAGTTCGCGGAACCGCGCGATCTTCTCCACTTCATCGGGGGGGCATCGACAGGCAGATCCACCAC TCGATCATGTTGAGCATCGGCTCCGCGGCGCGCGGCGGCGGCGGCGCGCCCCAGTACCAGGCCCCCAG CTTGCGCCACATTTTTGTAATTTTCACGGTATACGGCGCGAGCAGCGGGTTCTTGGTGATCACGTGGCCTTCGTCGGTCA CGTTGATGATCGGGCGGCCGAGATACTGGTCACGCTCCGCGATGTTGTTCACCGTGCTGATGAGGCTGATGTACGCGATC GAGAGCTGCGCGTTGTAGCCCTCGCGGGCGTAGGTCGCCAGATCGACCAGCGTGATGTCGGCCTCGGGCCACGGCGTGCC GTCGCGGTCGAACATCTCGCCGTCCGTGCCTTGGCAGAACATGTCCATCGCGTCCGCCATCTCCAGCAGCCGCACGCGCCC GCATCTCGGGCAACGTCGGGTCCTGGCCGCGGGTGCGCAGCGCATTGCGCACATCGCGCGTGAGCACAGTGCGCTTCTCT GTCTTCGCCGCCCGTGATCATCAGCCGTGCCGTGATCTCCAGCTCGCCCAGCACGTCGCCGCTCCTCGTCCGCCTCCATGG  $\tt CCGAGGCATCCGGTGGCAGGTCTTCGTCCAGTGCATCGGCATCGAGCGTCTGCACGTCGCTGGGCGTTTCGATCAGCCGG$ CGTGCGTCGGCGAACGGCGCCAGGCTGATGCCCGAGCCGGGTGCCAGCTTGACCCGGTTCACGGTCAGCCCCAGGCGCCT GGCGAAGTCGCTGAACAAGCCGAAGCTGTTGCCGGCTTCCACGATGAAGAGGCGCGGCCGATAGATCGCGGTGACCTGGT TCAGCAGGTTGTTGAGCGTGGCGCTCTTGCCCGAGCCCGTGGGACCGAACAGGAACAGATGGGCATTCATCTGCCGATCC AACCTGTTCAAGGGGTCAAACGTAATCGGGCCGCCTCCGCGATTGAACATCGTGATGCCGGGGTGCCCCGTGCCCTGGGC GCGGCCCCACACCGGCGACAGGTTCGCCGCGTGCTGGGCGAACATCAGTTGCGTGTACCACCGGCGCCGGTCCTTGCCGG GGTTGTAGCAGCAGGCAGCCAGCGCAGGTAGCTGTTGAGCGGCGCCACCTCGTCGTCCTCGCGCACCGGCTGCAGGCCG AGTGCCCCGGTAGAGCTTGTGCGCGCTGCCGATCAGGGAGCGGGCTTCATGCACGTCCTTGAGCGTCTGCTCCGACGCCA GCGTCTCGCCCACAGCTTTCTTCGCCAGATGGTTGAGGTCCGATTCGAGGACGTCCTGCGGCGTGGCCACCATGGTGAGA CACATCAAGGTGTCCTCGGGCATCTGATCGAATAGCGTGTTGATCGCGTCTCCCCTTGCGGGTCTCGCCGGTCAGGTGCCC GGTGCCGGGCGGCATGCGCAGCCGGTCGGTGATCAGCACGCGGTGCGGCATGCCGTCGAAGTACCAGGCCCCTTGCGCCA TCCTCGGTACTGTCCGGATAGCGCGCCAACGCGTAGAAGCGCTCCCGGTCCTCCACCCCAGGGCCGAGCAGCGTGGGGCG CGGGTTGAACCATCGCAGCCAGCCGTCGTGAACGTCCGCTGCAACCATGCGCCGGGCCTGGATGCCGGCGTTCGCCAGGC CGCCGCATAGGCGGTCGCAGACGATGCCCAGCATCTGCTCGGGTGTCTGGCCGGCGGCGGTTTGCCTGTCCCTGTCCGCTC GCCGCCGGGCTTGGCCACAGCGCGCAGGTGGTGGCCGAAGAAGCGCAAGTAGAACTCGGTGAACGCCGAGCCGCGCGCAC GTGGCTGCACGTAATCGCGCAAGGTCTGCATGTACTGGTCGAAGCTCGGTTCGTCCTGGGCATAGAGCTGGAGCACCCAC  ${\tt CCGGCCTTCGGTGCCCAGCGGCACCAGTTCGTAGAACGCCGCCACCGATTGGCCATCCTCCAGGAGCATCGATTTCGACC}$ CGGGCAAGAACTCCACCCAGGGCAGCAGTTCCACGAAGGACGGCGCAACGTCGTACAGCGCCTGCTCGTCGGCCACGGTC GCTGGCTTGCGGCCGTGGACTGCCGAACCGGGTTCGGGGGATGCCGGCCTGGCGCAAGGCCTCGACGTGGCGCTGCCAGCT GTCCTCCACGCGCTCGCCCGGCATCGCGTACTGGATGCGCTGGTAGAGCGGGAAGACGGTCGTGTAGCCGGGCACCGGCA CGGGATCGGTGCCGGCCAGATGCGGGTACACGTACATCACGAGATCGGGATTGGGCAGGCGCTGGAACTGGCGGTGGACC 

TGTCCATCATCGTGCGGTCACCGTGGGTCAGCAGCTTTTCCTTGCTGGTGGCGCAGCCGCCGAGCACCGCGACGGCGAGG GCCAGCACCAGGCCCTTAATCGAGTTCGAGAGCATGGCTTTCTCCTGCGCGGTGATCGACCTTGCGGCCTTCGGGATCGA AGTCGATGGCGAGCGGTTTTTCGAGGTGGACGGCGACCTTGGCGCCGGGCTGCACATAGACGGCGGCGAACGCCTGGCCG TAGAGCTTGTTGACCCAGGCCGACATGTCCCGGGACACCGCCGCGAGAATCTGGCCGACCGCTTCCTGGCCGGTGATGCC CACGGTGCCGATGGAGCCGTCCGAGCCGACATAGGACATGCGGCCGCTGTCGCTCTCGATGAGCGAGGCCACGCCGGCAC CGGCCGCGGTGATCAGGGCCTGCGAGCCGAGGTACTGCTGGGCGTTGCTGCGCCGCTCGCCGCTGACGCAGGGGATGCCG TGCGGGTCGCTGATCCAGCCCAAGCCGTCGCGTTGCTGGTTGTTCTGCTGGTTGCCCTCGCGGTCTTCGGGGGATCGTGCG TGCCGCTGAACACGGCGCCGGCCACGTCGGGAATGTCGATGCCATTGGCGGTCAGGTTGTCCGGCCCGACCAGGACTTTG AACGGATAGGGATCGTTGACCGTGCCGTCGATCGGCACGCGGCCGATCAGCGCGGTCATGGCGACCCATGAGCGT GGAGTTGGTCGGCACGGTATAGACCGGCTTGGCACTCTTGACCCCAGAGGCGCGGCGCCCCGCGTTGGCCACGGTTTCCG CGGTGGTTTCGAGCGTGCTCTGCGCCGGGCCGAAGCTCGTGGGGAAGCTCATTCCGCCGCTCGCGCCACGACCGCCGTTG CCCCAGGCCCACGGCCAGGTCCGCATGGCCGCCGCCGCCGCCGATGCTGTCCAGGCGCCGCTGCAGGTCGGCGAGCA TTGATGCGCTGGTCGATGGAGTTCTCGCGCCTGGCGCAGTCGCTGGTTCTCTCACGCTGCGACTTGTTGTCCGAGAGCGC GGTCTGAAGCTCGGTGCGCAACTGCTTCACTTGGGCAACGAGCGTCGCCACGGTGTCGCCGCGGGGGTGTCGCCTTCGATGC CCAGCGCCTTCATTTCCTCGGGCGTGAGCTGGGCGCCGTTGTCCGCCGCGGGTGGCGCCGTGCTGCCTCCACCCGAGAAC AGCCGGATACCGACGAACAGCACCAGGATGGCGACAGGGATCATCAGCCACTTGAGCAGGCCGTTACTGCGCATGGCGGG CCTCCTTGGCGTTCTCGTCGCCGTCCGGCTGCGGCAGATGCACGGCAGGGTCGAAGCGGTGAATCGCCGGCAGCAGCGAC CTGGAAGGTGGCGGTGAGGAAATCGCCTTGCAGCACGCGCGGGTCGAGCGCGACCCAGTCGGCGCGCGGTGTTGGTAAGGC TCCAGGTCGAGGTCGCGGGGCAGGTTGACCCCGCATGACGCCCGGAAGCGGCTCGACGGTGCGCAGCGGTGCGTAGAGGTT GTGCCGGGGCCTCGGCACTGTCGGCCTGCTCGCCATAGCGTCCCGGTGCGCTGTCACCCTCGACGATGCGCACCGGCTCC AGCTCGGCTTCCCCGTCCTTGGGCGGTTCGGCTGCGATGTCCAGCAGGATCAGCGCGCCCGTGTCGGCGTCCTGCAGTTG GGCATGCGTTCCCAACGCAGGATCTCCACCGCCTGGGCGACGGGTGCCGCGGCCACGGCCAGTAGCCCCAGCAGCGCGAG GCGTGACCTTGATCGGATAACGCACCAGGGCGCGCTTGACCTGCTCGGCGCCGTAGTACTCGTCCGCCGTGATGTCCAGC GGGTGAGGTACGGCGAGAGCGTGTGGAGGTTGCGCGAGTAGTCTTCTTCGCCATTGGTCGGCCAGCGGTTCAGCGTCTGG AACACGTAGAACGTGAACGCATAGACCGATTCGGGCGGCACTTCCCACCACTTGCGGGTACTGCCAGAGCGCAGGTCGGG CGGGACGTGGATGGTCAGGTCGCGCGCGCGCCCCCACCAGCCGCCCATGACCAGGGCGACAATGACCAGCGCGCCCCG CGCCCAGGCGCAAGGTCTTGATGTGCGCCTGCAGGTGGGCGATCTCGTTCTTGAAGCGACTCATCGCATGCTCCTGCGGG CACTGCAACTGCCGATAAAGCCAGGTGTCGGGGCGCCCACGCTTGAGGCGGCGCAGGATGCCGCCGCCGATGAACACGCC CAAGGCCACGCCCAGGACAACGAACGTCGGTGCGATGGCGATCGTGCGGAACACCCCACGAAAGCGGCGCCGCCGACCAGCA GGCCGGCGGCGGCCGGACAGGCCGCAGCAGATCCACAGCTCGTCGGCGGTGAGGCCGCGCACGACAACGGGATGGCGGTTG AGCCGGTGCGGAAGGAACGTGACCGTCCCGTCCGCACGGACGTGCTGCTCGGACATACCGGCCTCGCCTTACAGGAT GCCCGTGGCTTCGGTGAGCAGCCAGATGCCGATCACGAGCAACACGGCGCCGATGGCGACCGTGAGGCCGAATTGGCCCC ACGTCTTGCGGCCGGTGTGGATCTCCGCGTAGGTTCCGTAGGCGTGGTAGCAGACGCCGATGAACATCGACGCCACCACC CATCGCGACGAAGCGGATGCAGACGCCGAGGAACTGGCGCTGGTTGAGGCGGCTCTCGGACCACCCCACGTAGGCCGTTC GCCGGCGCGAACGCGCCAGGTCAGCCAGCAGCCGCGGGTAGTCGAAGTGGTAGCGCTCGCCCGGCTGGATGGGGGGCAT GCGCGGCGCTGTCCGCGACGGTGCGCTCCAGCGCGTCGAGCTGGCGCAGTGCGGCGACCAGCTCCTGGCGCTGTGCCGGA  ${\tt CAGCCAGATCGAAGCCACCATCGCGCCATTCCTGTGTGATCAGCAATGGGGTGATCGTGGAGATCAGGGCTGTTTTAGGC$ ATTGCGTTTTTCGAGTGTTTCGAATATGATCGGCTCTGCAACCGTTTTCGCTTAGGAGCTACCCATGACCACCGCCACTG CCCAATCCAAGATGACCCTTCCCGCCGCGGGAGAGGTTAAGGCAGCCGTCCAGGGTCAACGTGCCTTGGCGGCTTACCTC GCAACCCAGTTCGAGACGCAGCACCATCCAGATCTTTGATGACCACAAACAGGCTCATCAGGTGGAACTGCCTACCTCGGC TTTACGCCTGCTGGTCGACATCCTGGCCGAGTTGGCCGATGGCAATGCAGTAAAGGTGGTGCCCGTCCATGCAGAGCTGA

CGACCCAAGAGCGGCGGACTTGCTCAACGTGTCCCGTCCCCATTTCGTCAAGCTGCTAGAAGATGGGGTGTTGGCATTT GGCGATGGCCGAACTCGCTCAGCAGTCGCAAGAGTTGGGAATGGGATACGAATGAGGCATTCCCCCATTCACCGCCGTCTA CGACGCGTGCGTTCTATATCCCGCGCCACTGCGGGGATTTCCTGATGTGGCTCGGCCTGTCTGGCCGCTTCCGGGCGCGGT GGAGCCAAGCCATTCATGAGGAGTGGAAACGCAATCTGTTGATCAACCGCCCCGATCTCACCCGGGTTCAGGTCGACAGG ACGTCGGATCTCATGGACAGGGCCATTCCGGACGGCTTGGTGGAGGGCTACGAAGCGCTCGTGGCAGGCCTGACATTACC AATCCTGCTGCGCCAAGGCCTTGTGCAAACGACCAAGGTGCTGGCGACCTATCGCACCATTCTCTGACCCGCCGAGAGCC TGGGTGACTTGTGGGATTCGATCGTGATGGACGAAGCCATCAAAAAACAGTTGCTGTCACAAGCGATCGTCAACTTCACG GTGCGCCCCAAGGTGGAGCGCACGGTACTCCCCCTGCACGGCGTGATCTTGTTGGTCGGCCCGCCGGGGACTGGGAAGAC  ${\tt CTCCTTGGCACGGGGCTTGGCGCATCGTGTGGCCGAATCTTTTTCTTCTGCGAAGTTTCGATTGCTGGAAGTGGAGCCTC}$ GCGGCGGGCCCGACGATCGTCCTTCTGGACGAGGTCGAAACGCTTGCGGCTGATCGAGCGAAGCTCAGCCTGGAAGCCAA CCCGGTTGATGTGCACCGGGCCACCGACGCGGTGTTGGTGCAGTTGGACATGTTGGCCGAACGCAACCCGCATCTGCTGT TCGTGGCCACCAGCAACTTCCCACAGGCCGTCGACAGTGCCTTCCTATCTCGTTGCGACATGGTGATGGAGGTGCCACTG TTCCTCGGCTCACCAGTTCGACGCGTGCGCTGGCGAGTGCGTCGGATTGGATGGTCGGGCCATTCGCAAGGTCGTAGCCA ACGCCCTCGCGGCCGACCCGCAAGTGGCTATCGATCCGAACAAGCTTTCCGTAGAGCACTTGCGCAGTGCGATACGACAG GCAAAGCAAATGCGCCTTCAAGGAGGGAAGCAAAAATGACCACCGTTGTCAGCCGGACGTTTCGCAGCTCGCCGCACCGC CGTGACGGGCGTGGCCGCCAGCTTGATCGCCGACCAGGCACCCAAGAGCGCGCCCATCGTTGCGACATGCGATGGACCAC GGACCAGGATCTACTGCCTCTTCGACGAAGACGCGATCTATGGTGATGATGCCAACGAAGAAGTCTTGGGGTTCGAGCCG TTGAAGGGAGACTGGGGAGTCTCGCTGCCGTGTCCGAAGGAGCAGCTCGGCTGGGTGCAAAGCGCGCTCAAAAAGCACAG TTCTCGCATCATTGCACGGGACTTGAGCCAAGGAATTGCCACGCAGGCCGAGGCCGATGCTGGGCAAGCGCTGTCGCTCG ACCTCGGAGGTTTCCTCAAGTCATGAGCACCGTCGCCACCTACTCGTACACGCACTCGGTTACCTATGTGACCGACAACA TCCTCAAGAGCTTGAAAGACATCATCCTGCTCAGTGGGCTGGACCCTGAGCACTTTGCGGATCGCTGGGAGAGCAATACC CGAGCCATCAAGACGTGGCTCGGGACCGGTGATCTGCGCAAGGTGATTCTGGAGATCTACAACCCGGCAACCGACAAGCT CGTGACCCGATGGGATATCGACATCGTGTATGGGTGGTCCGATGGCGACGGCAGCTTCTGGACAGATACCGAGCAGTTGA AGTACGCGATCAAGAAAGCTGGGCTGCTGCCATCGCAGGCCAAGTACAAGTTAATGCTCGATACAAAGCCAGGGCGACCT GATGTGGAGGGATGGAGCAAAGGAAGTTATCGCTCGACGGATGGAATGGTCAAGCAGAGCCTAGGCTCGACTGTCGAACA CAGCGGCCTGGCGGGTCAGGCCGGATATTGGAGGCAACGCTGATGCTGTCGATGAAGCTTTTCGCAAGTTCAAGTC GCGTCTGGAACTCAACGAACGCGAACAGAAGAATGCCTCGCAACGCCAGAACGAAGTGCGGGACTACCTGCAGACCAAGT TCGGCATTGCGCGCAGCTTCCTGACCGGTTCCTATGCTCGATACACGAAGACGAAGCCGCTCAAGGATATCGACATCTTC TTCGTGCTGAAGGACTCGGAGAAGCATTACCACGGCAAGGCCGCATCGGTAGTGCTGGATGATTTCCACTCTGCATTGGT GGAGAAATACGGTTCGGCGGCCGTGCGCAAACAGGCGCGCCGCTCGATCAACGTGGATTTCGGTGTTCACATCGACGCGGAGG ACAACACGGACTACCGGGTGGTCAGCGTGGATGCGGTGCCCGCATTCGATACCGGCGACCAGTATGAGATCCCCGATACG GCGTCCGGAAAGTGGATCAAGACGGACCCGGAGATCCATAAGGACAAGGCGACCGCAGCGCACCAAGCCTATGGCAATGA GTGGAAAGGTCTCGTGCGCATGGTGAAGTACTGGAACAACAATCCCAAGCACGGCGATCTGAAGCCGGTGAAGCCCTCGT TCCTGATCGAGGTAATGGCCCTTGAGTGTCTTTACGGCGGCTGGGGAGGATCGTTCGATCGCGAGATCCAGTCGTTCTTT GCCACGCTTGCCGATCGAGTTCATGACGAGTGGCCGGATCCCGCCGGACTTGGCCCGGCGATCAGCAACGATATGGATGC CGCGCGCAAGCAGCGCGCGCGCAGCAGCTGCTGCTCCAGGCGAGCCAAGACGCAAGCATCGCCATCGACCACGCGCGTCGTG GTCGCAATATCGAAGCGCTTCGCGCCTGGCGCGCACTGTTTGGCCCCAAGTTCCCACTGTCCTGATTCCATCGGCTTCCA TACACGTCCCATCGAGGTACAGCATGTCCCCAGTGGTCGCTTTCCCAGCTCCTGTCGTCCCTGCATGAGGACATCCAGCAG ATGTGGTGGTGTTTGATCGGCAATATTCGCCTTTTATCTTCACCTACGAGAACGAGACGATCATTCCAGCCGAAAGCGTG TACGCCGTTTTCGAGGCCAAGCAGACGGCTGACGCGGGGCTTGTGGCCTATGCCCAGGAGAAGGTCGCCAGTGTGCGCAG GCTGCACCGCACGAGCCTGCCGATCCCGCACGCTGGCGGGACCTACCCAGCGAAGCCGTTGATTCCGATTCTGGGTGGCT CGTCTGGACATCGGATGCGTTGCCGCCCACGGGCACTTTTTCTATGACCAAGCCAGCGGCGCGTACAGCTACACCAACGA AAACAAGCCGGCGACCGCGTTTCTTTTCAAGCTGATCGCGCAGCTTCAGTTCAGTGGAACGGTCCCCATGATCGATGTGG AGGCTTACGGTCAGTGGTTGACCAAGTGAGGGGGGGCGCTGTGGCAAGCATACGTTCGGAGTACCACCGGTTCCTGGCGCAC TTGGCGCAGCGGCACGTGCACGACGACGTGCGCCGGCTGGCGCACCTGGTGCTCGATCACCTGCAGCCACTGGCCGAGGT CGGTGCTGCACGCCGGGGGGCGCTCCACGCGCTTGGCGCCGCTGGCCATCTGGCGCAGATGCCTGTCGCCTACG ACGGGGACGCGCGCGCCCCGAAAACGGGCCGCGCCCCGGGCGACTGCACCAGCTCGAAGTCGGGCCGTTTCGAGGATTC ATGCGGCAGGAGACGTTCGACCTCAGCCATGACATCACCTTGGTCTACGGTGCCAACGGCACCGGCAAGAGCAGCTTCTG CGAAGCCTTGGAAGTGGCGATGCTCGGTTCGATCAGCGAAGCGCAAGCGGGTCGACCAGCGGACGTACTGCAACA 

GCCTACCCGCAGAAGATCGCAGCGGTCGAGGGCCTGGAACAAGCTTTGGCGCAGCGCATGTCACCTGGCGCGCGACCTATCA AGCCTGCGTGGACTGGCTGCGGGTACGCCGCAGCAGGACGGCTACCGTATGTCCAGGCTCAGCTGGACGCCAACC CGCCTGCCATTCACGAGGTGACCCAGGCCCGCCTGCAAGCGTTGCTGGCAGAGGCCTACCGCGTCCAGGGACTGTGGCAA CGGGGCCGACCGCGTGTCCGGCATGTGGAACCGGACTGGCCGCTGTGGCACAGGACCCGTTCGCCAGGGCGCGAATGGGCC CTGTGGGACGAAATGCGCCGCGTGGTGGCGGCGGCTGGGGTCGCTTGTCCTGCCGAATCGCAGGCCGCGGGCCTGCCACT GCTGCCTCCCACGTCGGCGGGCAATTGGCTCGGCGGCTGGGTGAATGGGGACCAGCGCCTGGCAAGCCCTCTTACGGA CGCCTGCAACAGCATCAGCTGGAGATCGAACGGCTGCGGACCATGCGCACGACTGCGGATCAGGAGCTGGCGGCCGCCCG CCAAACCGTGGCCCAATTCGACGACGCGAACCGCGGCCTGATCCAGGCGGCCACGGACGAAATGCCGGTGGTGGTGCACC ATCAGCGGGTCAAGGCCGCCTACGACGGCTTCCTACCCGAGATTCAGGCATACCTGACCGCTCTGCCGGGGGTTCTGCTA CAGGGGCTGGGAGACCAAGCCCGCCATCTCTACAACGCATTCAACCGGGCCGATCCGCCCGGCGATCTGCTGCACGCGCT GTGGTTGCCCGTGGCCGAGAACGGCAAGATCGAGGTGGAGTTCGCCGGCGAGCCGGGCGTGCGCTACGACGCGTTGATCG TCTTCAGCGAAGGGCACATCAAATGCTTGGGTCTGGCGATTCTGCTTGCCAAGAACCTCGCGCAGGGCTGCCCCGTGGTC ATCTTCGATGACGTCGTCAATGCGATAGACGACGACCATCGCGATGGCATCTGGCGTACCTTCTTCGAGGACGGTTTGCT CCACGGCAAGCAGGTTATCCTCACCTCGCACGCAGAGGAGTTCCTGCACCGCATCCAGCAGGAGTTGGGCGTGCGCCGCG CCGCGGCCATCAAGCGCTACAAGTTTCTCCCGCATCAGGGAGAGCACGAACTGCGGGTCGACAGCGACCGCCAGCGAAG GAGTCTGACGGACCGCCTGTGGACGTGGCTGGGTCGGCCGGGCGGACGGCCGGATCGACATCAAGCTGAGCGGGCCCCGCG CGCCTTGGGAGCTGAACAATAAATGCACCAAGTTGCGGTCGGCCGTCGAGCGTATCGCGGCGCAACATGCGGGTGCGCCG GATGCCGTAGGGGCGTTGGTCAGGCTGCTCAATGTCAGCGGTACGAGTATTGAATGGGGTTACCTCAATAGCGGTGTGCA CGACGCTCAGCGCGATCATGAGTTCGATCGGGCGACGGTAAGAACGGTCGTCGAGGCGGTTACGGCGTTGGATGCTGCTC TTGATACCCTGCAGAACCGATGAACGGCACACGGCTTTGCAGAGCAGTGCCGCCCGTGTCACCTCATAAGTACTTCTTGA AGCTGCCTGCGGTCAGGCTGACTGCCATCCCCAGCAACGCCGCGCGGCAGCAGGATGACCAGAGGATGCACCGCTATG GGCAGTGCGAGATAGGTGACCCAAGGCAGCACGGCCAACGGCATCAGGCTGGCCTTCGCGCGGTGGTAGATGAAGCCGGA TTCGCGGCCCGCGCGCGCGCGCGCACATCCCGTCGCACCAGGCCGTCGATCAGGCCGACGAATGCTGCAGTGAGGATCA GCGGCAGCGTGAGTACCAGGACCAGCAGCGCGCACCAGGAAGGTGAGCGTCGTGAAGGCCGCAGCGATCAGGTAGCTTTCG CGGGCTCCTGCACCACCACGCTGCGCGTGAAGTGGTTGGACAGGTGCCCGAGTTCGTACTGCAGCATCTGCTGGGAGTGG CGCCAGCCCTGGTCCTTCCAGAACAGGTGCATGCCGACGCACTCCACCACGATCGAGAACAGCAGCGAGCCGATGAGCAC CCCGAGCAGCCGGAACGGCAAGGTGATGGTGCCGACGATCAGCCCCTGGCGCTGGTTCTGCTCCCGCTGCGCGGTCGAGG CGGCATCCTTCATGGTGCGGCCTCGCCGGTGCTGTCGTCGGCGCCGGTGGCCACCGCGTCAGGCTCGGCTGGAGCGGCGT TAGCTCTGGCGCATATACCCGGCCAGTTGCTGCAAGTCCGTCGGCATCACTTCATCGGGGGTCTGGCGCCGGAAGCGGCAT GCGCACCTTCCAAAGCTGGCCGCCCTGCAGCAGCGCGAAGCATTGGCCCTTGGGCAGACCGACGACGTGTGACGGCTCGA TCATCGGCACGCTGGCCATGCTGATGCGGTCCTGGGTGTTCGACGTGAAGTCCGTCGCGCCGCGGATGTCTGAGCTGTCC GTCGCCCCGAGACGATGGTGGTCGTATAGACCTCGACCTTCGGCAACTGCCTCGTCAGCAGTTCCGCGGTGGCCGTCTC TGTCCGAAAGCGTTTGCGTGTAGGCGGTGACTTGCAGGCCCGCGCCACCGCCCTTGTTGATGAGCGGAATGAACTCGTCA CCCATCAATTCATTGAACTCGTCCGCATGCACGTTGATCGGCACGCGCGCACCAGCCGATGCGCCCGGCAGGCCATCGTC GATTCCGTGCTTGTAGATGTGCCCAGCCACCGAGACGAGATCGCTGAACATCGAGTTGCCGACCGCTGCGGCGACCTCCG CATCGGACAGCGCGTCCAAGCCGACATAGACGACGGCGCGCTTCCTGATCACCTGCATCCAGTCGAAGATCGGGCGCGGG TCGGCCAGGTCGGAGTAGTTCGGCGCCAGGAGCTGGGCGATCTTGCCGCTCGTGAGCTTTTCCAGCAGCGGCAGCAGCGG TGCAACGATCTTGTCGAAGTAGGTCTTGTCGTAGCGCACCGCCGAGCGCAGGCCATCGAGCACAGGGTCGTAGTTGCGCG TTGGCCTCGATCTGGACGATCACCTCCCAGGCCTTGGGCTCCGTCTTGGCAAAGTAGTGCTGGGCGTACTCAATGAACAG CGCGTCGATGTTGATGACGTGGCGCTGGATCAGCATGTAGTCCGGGCGCTGCCCCAGTTCCACCAGGGCGCGGGGGGATGA TGTTCACGAAGCGCCATGCGAACTCGCGGAACGCCGCGCGTGTTGCCTTCGCCGGAGAGCTGCCCCGCGATGCGTGTCGCC ACTTCCGAGATCCGACCGAAGCGGCCCACGGCGTTGTAGCGGGCGCTGATTTCCGGCCAGCCCAAGTGGAAGATGTAGAA CTCGCCTTCGCGGCCAGCGCGCTGGGCTTCGACGTACATCCGTTTCAAGAGATCGGCATCCCCCTTGGGGTCGATGACGA TGACGACCTCATGCTCGCCGGCAGCATTCCTGCGACGGATGTCCTGCGTGACGAACAACTCGGCCAGGCGCGTCTTGCCC ACCCGCGTGGTGCCCAGCACCAGCGAGTGCCCGACGCGCCCAGCGGCAGGCTGACGTCCACTTCGTCGGGCTCGAT GCCGTGCAGCCTTGGCAGGCCGCCGACAGGCGGCAACGGGCGCACGGGGTTGAAAGGCGCGTCCCAGCCGGTGAGCTTCG GCAGGCGCGAGAGCGGCAATGGCGCGAACTCCAGCCGTTCCTCCAGGCGCCTGGTCAGCCGGTAGGCCGGCGTCGGCTCG ACGTAGCGGCGGAACTCGGGCCGGTACGTCTGCATCAGCCGATGCGTGTGCTTCTGCTCCCAGAGAAAGCCGCGCCCCAC GAATAGGCGCTGCTGGCTGACCGGCACGTCCTTGCTGGTCATCACGTAACGCGGCAGACGGCGGATGTTGCGCCGGTAGC GCAGGATGATGCGGGCATCGCGGTAGCGCGCCGTAGGCGCCGAACGCCAAGGCGCTGCCCATGGCCGGG CTCAGCGCGAGCGACCATGGGGCCACCAGGCACAGAAACGCGGCGCCTGCACACGCCGCGACGGTGTATAGCTCCACCGC TGGGCGTAGCAGAACCTCGACCGGCTGTTTGCCCGACATGGCTTCATTGCTCGATGCCGGTGGCCGTGATCAGCGCCGGG 

GCAACCAGGCCCGGGAAGCCTCGTCGTCGCCGATGACCACGAACGGCCGCAGGCCGGGCGCTTCGATCACCCGTCGCGCG CGGGATGGACGGCCGCGCGGTGCGTTGGCGCGCGCGGCGGAGATTCAGGGCTTCGTAGTACGGCAATGCCGACGTGCCGC CACGGTCCTCGACAACGATCAGTGGCTCGCCGGCACGCGAGGCCAGCGGCAGGCCTGACAGCAGCATGAGTAGGCCCGTG AACGCGAGATGGGCGGGATGGGGTTTCGTCATGGGGAGGTCTCCTGGCGCGCCGCGGGGAGGACCGCGGCGGCTGGTCGCGTG GCCGATCGCCAGCAGCCAGTCCTCGCCGGGGGGTGTGCTGCTCCTTCAGGATCTCGGCGGCAACGGCCAGGTTGCGATACG GATCCAGCAGGTCGCACGCCGGTAAAGCGGTGCTTGTGGTAGCCGAGGTTGATCTGGCCCAGGCCCGCATCAATGCGC GACGTTGAGGGACCACGGCCACGGCACCAGGCGCCCGTTGCGCCGGATGCCGCTCTCCTGCAAGGCCACGGCGTAGAGCA CGGTCGAGGGGATGCCTGCGCGCGGCGGCGGCAAGCTGGTAAGCCGGTGGCGGAACCTCCTGGGCCAGGGCGGCAACGGCA TACAGGCCGGCAGTGAGCACCAGTGCGCGCGCGGGGGCATGGCTACGGCTGGCGCTGCCATTGGCCGTTCACTTCGCGCACG GCGCGCGGGTCGATCTGCGCGCGCTTGGCCCAGTCGCGGATGCGCGCGTCATCCTGGCGGCTGCCCACCATGTACAGGT CGAACTCCGCGCCCGAGGATTGCAGGCGCTGCACGAGCTGTCCGCAGGCTGCGCAGCCGTCCTTGACGAACACCGCCATG CGGCCGCTGCCGCGCAAGGGACTGCTGGATGGGCCGGCCCGGCTTGTCGTCGGGCAGGTTCACGCGCTGCATCCCCGG GCAGTTCCGCATAGCGGCGCCGTTCTTCGTCCGTGCGAGCTTCGATGCCCAGGGCGGACAGCGGGTCCAGGTTGGGCGAG TAGATACCCAGCGGCCCATCCATCAGCTCGCGGTAGCGTGCCCATTCTTGTGGCTGCAAGCCCCATTCGGTTGCCACCCG GTCGTCCAGCACGCGGGCGGCCAGCGGGCGCTCCTGGCTCTGTGCGTTGCGCCGCGAGGTCGTTGCGGGCTGCTGCGCCC AGGCGGGCCATTGCGACGACGCCACCAGGACCGCGAAAAGGAGGATCGACGGCTTCATGGGGTGCTCCGGTCAGGGAATC GCCACGCGGCGGGTCTGGTTGCCGGCCTGGAACACTGCGGTGTTGCCCTCGATCGCCTGCAGGCGCCACGGGCCGACCGC ATCCCCGGGCAGCAGCACCTGAAGTTGGGCGGGCGTGAAGTCCCCGATGCTCGGCGCGACGGACACGCTGCGCTGGCCGG CGCGCAGTTCGGCGCCGACGACGCGGGAATGGCAGCGGCGGCAGCTCGGTCTTGGAGGCGGCGGACGTGCGCGCGATGCGCGC GTCGGCCGCTGCGTAGCCACTGAGAGATTTCTCGACCTGGGCCGCGCGTGCTTCCAGAATCTGGCGGGTGTCTTTGAGGT CAGCGTCCGTCGCGACGGCCGGGCGCTGCTGGATGGCCTCGATCGTCTCGGCCAAGCCAGTTGCCTGCGCTTCCAGGCGT TGCAGGCGGGAATCCAGCCGCTCCTGGTCGGCCTGGTCGCCTGAGGGCCTGGTAGCCCAGGGCCGCCAAGACGCTGAGGAA GATCAACCAGAGCCACATCAGGCTCTGCACCACCACGGCGGCGGTCGATCGCTGGGCAGGTTGCGGGGGCGTTCATGGCTG GCCTCCCGAAACCATGGGTGCCAGCGGGAACGTCTGCACCGCCTCGGTGGCGGGTGGCTCGGATGGGGACTCGGCGACCG AGCAGCGCATCGCGCAAGGTCATGGGGCCCGAGGTGCAGGTGTACCGCCGGCAACGGCAGCGCGTACAGCTCGATCACGGC ATGCGCGGTCTGGCACAGGCCATAGCCGCTGCGTTTGAGCACGTGCCGAAGCCCATCCCCGACCGTGGCGCGGGCATCCT CGGGCATGGACACGTCGATGGTCTGCAACAACAGGTCGCGCTGCGCCGCCATGGGTGCCAGTTCGACCAGTGTGTAGCGG GCGTAGCGCACGACCGGGATGTACTCGGAAGCCTCGGGTTCAGGCGCGGCCAAGACTTCCGCGATGGTGTCGGGCGCGAC CGGCGCAGTCGTCGTCGCGCGGCCAGCACCGGCCAGCACCAGCAGGCCGAGAAATCCCGCCAGAAGGCGGCGTTCGG GATAGTGAAACCACGGTGGAGAGGGGCACATAGCTCGGCGTCCTGAAACATCCAGCCCTCACCATCGCCGCTCAGGCCGC TGGAACGTGTCATGCGGCGACAAGCTGCCGGGCCAGTGCGACCTCGACGGAATCACCGTCCTGGTTCAGGACATCGAGCC GAACCGGCGTAGCCGAGGTAGATCACACGCACGGGCTGCTTCTGCCCGATGCGCCAGGAGCGGCGTGCCGCCTGCTGGAG CGAGTACACGTTGTAGCCCGACTGCATGAACACGATCGTCGGGAACTCCAACAGGTCCAGCCCCGTCTTGACCAACTCGG GGTTGGTGATGAGCACGTCGATGCCACGGTCCAGTTGCTCGGCGATCCAGTCTTCGCGGCGGCTGGCATCCACGCTCGCG CGCAGCACCGCCACCTTGAAGCCTTCCTGCTCCAGCAACACCTTCAGGCGCGACGTGGTGTCGCGCGTGCCGGTATAGAC CGTGTAGGCCAGGACCTTGCGGCCCTGCGCCTTCTCCTCTTTGCAGATGTCGATCAGCTCACGCTCCTTGGGGCTGATCT CGAACTCGTTGAACTGAGCCGGGACAAACGCCAAGGTGTTGCGCGTGCGCGGATGCACCACGGTCTCCGACCGGAAGCAG CAATCCGGCCAGGCCAGCACGTTGAGGACCACACCCAGCAAGGTCGTATCGCGTCGCGCCAGAGCCTGTTTCAGCTC CGCGGTCAGCCGACCCGCCAGATCGCGGTAGGCCGCGGCTTGCGCCGTGTCCATCGCGACTTCACGGAACTCCTCGTCAT ACGGCGGCAGGACGTTGCCACCGATGTCCTTGAGCTTGAGAAAGATCGTGAACGGCAGGATGCAGCGCAGCACGCCCTTG GGGCCAAACCCCGGGGCCTTGACCGTGCGCACCGATACCTTGGTGCCCTTGGCCGTCTTGTGCGCCGTGCCGGTGCTCTC GGAGTAGATGTCCTTCAACACCCCGTGATCGCGCATGAACGCCATCGCAGCCGAGGTCATGCTGCCGCTCGTGGTCGGGC GGTAGCCGTCTTCGATCATCCGCCCCGGAAGGGCTCGGAACAGCAGGTGGAACAGGTCGTCCCCGTAGCCGCCCATCAAC GTGCCGGTCAGCAGCAAGGTCTTGCGAGCCTTCGCCGCCAGCACGCCCATGGCCCTGGCCCTGGCCACGCCCCGTTCTT GTACTCATGTGCCTCATCGGCGATGAGCAGGTCGAACGTGCCTTGCGGCAGGTAGCGTTTGATGAACTCGGACGGCTGAT AGCCGCCCTCGCCAAAGCCGAACTCCATGTTGGCCATCGCACGTTCCATGCGCGTGGCCTGACGGTCGGAAAACACCAGC TCGCCGTTGCCATCCATGAGGTTGATGAACTCATGGATGTTGTCGCCGAGCATCGACGCCAGGAACCCGTCACCGAACTT TTGCATCAGCTTCTGCGCGGTGACCTCTCCGATGGTCGGTATGCGCTTTAAGGCTTTGAGCACGGCCGAGGACTGGTCGC TGGAGCGCGATCGGGTTGACCGGCTCGCCGTCGAGGTCGGTGATGACCGTGCCGCAGTCCGGGCAGGCCGCCACGTCGCC GTGGCGGGTGCGCCGCGTGGTGAAGACAGGCTTCCAGTGAAAGCCCATCCGCATCCTGACGCGCCCCAGGACGAAGAACT  ${\tt CCTGGCCCGTGGGCTGCACGCCCAACTGCTCGCGCAGCTTGATGAGCCTTGACGAGCGTATCCGGCCCGTTGAGTACCCAC}$ ACCTTGGCACCGGCCACCGTCTCCTGGATCTCGCGCCGCCACTTGTAAACCAGGTGGGGCGGCGACAGCACCAGAGTGCG

GCGATAGCCTTCGGCGTTGAGCACGGCGGCCGTGGCAATGCCGACGGTCGTCTTGCCGCAGCCCATCTCGCCATTGACGA TCGCAGCACGTTCGCCACGGTCGATCAGCAGCTCGGCGGCGGCGGCGACGACTTCGGCCTGGGCTGGGAACAGCTTGCGC TTGAGGCTGGCGACCACCAGTTGCCGGTGCGCCTGCGGTTGGCCGGTATAGACCGGCGGATTAGCGCTGTTGAGGGCGTC GAGTAGTTCGTCGCCGAACTCGCCGACAAAATCCTGAAGGCTCAGGGGTCAGAGGGGAAGATTCCGCGTCGAGCAGTTCGC  $\tt CCTGTACGGGCGCGGATTCAGCGGCAGTGGTTTCGAGATCGAGGGACATGGTGATGCTCCAAAGAAAAATGGGGCATGCA$  $\tt CCACCCCAGCGGGGCAATGGCATGCCCCGTGGTGGGAAGAGAATCGACGCGTGGCTGAGGGTGGTTGAAGGTGCTGGCC$ ATGCGAATGGCGAGCCCCGGATGGATCACGTAGTGCGATTCCAGCGACGCGCCCCGATTGAAGCGCGCCCCGTGTTCGTCTG CCATTGCTGGATGTTGACGTCGCCCCAGTCGCCACGGGTGTGGCGCCTGAAGTACGGGATCGGGTCCAGGCGACCCGCGC GGACCAGGCGGTCTACACCTCTGCTGAAGATGAGCGCCCCGATGGGGAACGCCAGCCGCTGGCAGTAGGTTTCGATGCGA TGCGATGCCATGGGCTCCTCCTTGATGAGTCATTGAGCCACGACACCCCTGCCGGAGTGAAGTGGCTCCGTCAGGTGGAT GAGGATGACGATGTGGGGGCCTCAGATCAGGTCCCGCTCTTCGGGAAGCTGGACCACCGTGGTCTGGTGGTCCTCGCTGGT  ${\tt CTTGACGATCAGCGCCAGGTCCGGCGTGATCCTGAACTGCGAGATCATTAGGTTGTCCTGTTGGATCGCCACGTCGTTGG$ CGCCGGGCCAGCCAATGCACCTTCTCGCTCAACTTCAACGTACTCGGTGCGAACAACGGTTGCTTGTGCGGCGCAGGCCG  ${\tt CTTGAACGGATTGGGGATCATGGTGTTTCTCCTTCGAGTTGGTACAGCAGGACGGCAGCGCGTCCGGTGGATCAGCGAAT$ TGCGGGTCTCGGCGATGGAGCCGTCTTCGCGTTCGGTGAACTCCCGCTGGAGCGTCTTGTCCTTGTGGGTGTCACCTTTG ACGACGAGCACGCGCCCGGTCTTGGAGCGCACAACCCCCGAGATCGCACCCGCGGCCAGAGCCAGGGCGAGATGCCAGCG GGACAAGGCCCGCGCGGTGGACGCAGCGATTGCTGCGCAGCCCCCAGGTGCGTGTCCTGCGATGGCCACAAGCCTTGCA GCCTGCCAACCTCATCGGCGAACTGCTCGGGCTCCATCGTCACGCGGAAGAAATGCTCTGGCTCGGCCGGGCTGGCGGGG ACGATGTACGGCAGGAACGGCCACTCGCTCGGCAGTTCCTCGGCTTCGACTTCGCCTTGCCCTACCTGCAACAGCAGATT GGGACGATGAAAACCAGCACGCCGCCGTATTGCAGCAGCGAGAGCGTGCGCTGGTAGAACAGCTTTTCAAGGCGGGCACG GCCCTGGCCCTGATAGCCGATGTTGCCGTTGACGTCCTTGGACAGGTCCCCATACGGCGGGTTGAGCCAGAGCAGCCCGA TCCGCGTCGAACTCGACGGCGAACGCCTTTGCCTGCTCGCGCCCGAGGGCATGGGCGGCTTCGGCGATCGCCACGCCTTC GCCGGCGCAGGGATCGAGGATGCACATCGGCCCGTCGCTGGGCATCAGTGCGTTGAGCGCTCTTTCGAGCGTGGGTTCGT CGGTCGGGAAATATCCGTTCTTGACGAAATTGCGGGCGAGCCGCGGGAACATGAGGGCCATGGAAGTCTCCTGGTTGGCG CCGGATACGGATAGGCGGTGAGCGCGCGCGCGGGGATCAGGGAGCCGAGCGCCAGGGTCAGCGCCGGCACGTCGATGGCG AGCCGATGGCCTTCCAGCGGCCCGAGGGCGAACGGAAGGCGGGCCAGCATCTCGCGGGTTTGCAGCAGTTCCAGCACGGT CTCGCGCCAGTGATCGAGCAGCGGCAACGGGCAGGTGTCCCGCACCAGCATCCACAGGCGGTCAAGCCTGTGGGCGCTGT CGCGTGGCAGCAGTGCCAATGCGCTGGCGTTGGCCTTGTCGGGCCTTGACGCAGCGCCGGTCGAACAGCCACACGTTGGAC AGCGAGCCGAACAGCGTCCGCCGGTACGCGCGCGTGATGCGCTTTTCCAGGCGATCGACGTTGCCGATGAATACCGGGAC GCTGGACGGCGGTGTCCCGCGCCCAGATGGACAGGAAGATCAGGTTGCCCTGGTCATCGCCGACGCGACGGCGTCGGCCATC ACGTCCGGGCATTCGTCGATGCGGTACAGCGTGGAAGAAGTGTTTGCGGGCATGGTGGTGTCCTCGGATGAACGGGAACA GCACCGCCCGCTGGGGCAAGTACTGCCCCAGGGGGTGGAAGAAAACCGCTCAGTCCGGCTCGAACTGCCGGGTGTGCGGG TTGAAGTGAAGCGGCTCGTCCGCCGAAGTGATCGGCGTGAAGCCTTCCAGGTAGATGTTGTTGAGGTACTGGTCGCGGTA GGTCAGTGCCTGCCGTGGTCCTCGGTGAGGCCGTTGTCGATGAAGTACGCCAGCATTTCCTCGTCGGAGGACACTT CGTCGTTGGACAAACTCCCTTCAACGAGTGCCAGCAACGAGGGCGGAAGCGTTGCCAGGATCGGGTCCATGTCGGTTCCT CTGCACGCCAGTCGGCGGACTGCTCCGGTGCGAGGTCCAGATAGGACAGCGGGCACGTGTAGTAGTACGGGTGCATGGAC TCGTCCAAGGACTTGTAGCCCCACTGGCCGCCGCTTCGTTCAAGCAGATCGCAGCGGATGTAGCGCAGGGACTGGCCCGG TGCGAGATCACGATGCACGCCTTCGACCTTGGCGGTCACTTCGGCGACGGACCACAGCACGTTGCCGCGCAGGGTGTGAG CGATGACCTTGACGCTGGCGCGCGCGCTCGGTCTCTTGCGGTGCGATCAGTTCCGCGATCAGTTCGGACCGCGATTGGTTTGAG AAATACCAGCCCATGAGAGGCCTCCTCGAAAAGTTGAGCTGAAGGCCTCCCCGTGGGGAAGAACCCCCAGCGGGTGATGG GTAGCCGAACTCGATCCCGTGCGAGCAATAGCCATGCTCCGCATTCCAGTCCTGGGTTTCCTGCCGTTCGGCAGGTGTTG CGTAGTCCCATTCCTGGGCCGCGATTTCGAGAGCCTGAGCACGTTGCTCATCCGGCAAACGATTGGCCTGTGCGTCGATC GCCGAACTGAAGAGCGTCACGTAGTGGTCGTAGGACAAGCCGCAACCGCGCTGGGCGGTGTGCGGCGGCCGCTTTGCAAAG GTCCCGCCACGCGGGTTCATCCAGCGTTGAACGCGGGGTATCGCAAGCGATGGTGGACATGATGGAGACCTCCAGAAAAT GGCCAGGGCCTCCCCCGCATGGGAAAGGAACCCCGGCGGGTGGATGAAGAACACCGCGCATGCGGCGTCTGCGATCACGC GCGCGCGCAGGGTGCGGCGGTCGATGGTCGAATCCAGTTTCACGGACTCGCCCAGCGGCCAAGAGCGCCGAAGAGCGCCG GCGTCACCGTCTTCGGTGCTGCCGGGGGCAGCGGCCGTAGCAGGCGGTGGCGCATCCACGCCGAAGGGCGTGGTATCGAC CAGCGGGTCCGCGGACGCCTGCACGGGTGCGGGCCTGGCGGGCCTGGACGCTTTGGTGGGCCTGGCCGGCGTTGCCGCAG GCTGCGCCCCTTGCTCTTCATCGAGCGGATCGACGTCCTGGGTGGCGAAGCTGCGGGCTTCGTCGCGGCTGAGTTTGTCG ATGCCGTTGAGCGTCATGCCGTCGAGGCTGGCACGGATCTCGAACCGCATGCCGCCGCCGACCGGATAGGACTTCGGGAA GATGTACCTGATGATGAATTCCCCGTCGTACTTGCCTTCGGGGTACTGCTCCAGCTCCGGGTCTTTGACCTCGAAAGTAC CGAGGTGCGTCGCGAGGCGGCCAACCGTGAACGGGCCGTTCTTGCCGCGGATGGTACGCAGCGTGAGCTGGCCGGGGACG

GGCACCCGGTGGATGAGAGGAAATGGCCTCGCCCGAGGTGGGCGAGGTCCGCGTGGCATCACGCCTTGAGCTGGCGCATG  ${\tt CCTTCGGCCAGCAGCCACAACGCCCGGTTCAGGCGCAGGTTCTGGTCGATGCCTTGCACCGGACGGGTGCGCTGATTGCG}$ GCCGTTGGCCGTGCGTCCGGTCAGGCCCCCTTTGACTAGGTTCTCCTGGACGCGGTTGAAGACGGCCCACAGGTCGTTCT TGCGGTCGTCCCATCGCCGAGGGGCCAGCAGTTGGCTCTCGGTGACAGGCGTGGACTTGGCCGGATCGTCGTACTTGAGT CTGCGGTGGTGTCACCGCAAACCAGGCCGTTGTGGCAGACGAACCGGAACATGCCGGCGAGCATCTGATAGCTGCTCGTG  ${\tt CCGTCATGGCTGTTGAGCAGGATGATCTCGTTCGCCTCGTCGCCGTTGATCTGGCTTGCATGGCGAAGTCGGATGAGGTG$ CTTCGTGTACTCGCGCCGGTCTTCGTTGCGCACGCGCGTCTGACACACCATGAAGGGCTCGAAGCCCTCCTGGCGCAGCT TGGTCAGCACGGTCGAGGTCGGTATGTAGGCATACCGATCGGACCGGCTCCCATGTGGAGCGTCGGCGAAGATCGACGGA ACGACGGCACGAATGCGGTCGTCCGAGAGTGGGCGATCAGAGCGCAGGATCGGGGATTGCGGAGCAAAGCGGGATACCAG AGACATGGCTGATCTCCTTTGAGAAATTCGACAACCGCGTGGCCGTGAGACCACGCGGAACTCGGGGGATGAAATGCGCA AGCACGCGTCCTGGGGACGCGGCGTACGTGGGGGGGGGAAAAGCGACAAGGCCCCGTGAGAGGCCGTGCCGGATCAGAACGA AGCAGCCAATGCCGGCTCCTGCTCCTGGACTTGCGCCTCGGGCTCGGCGGGCTCGGTGGCCGTGTCGATGGCAT CGTCGGCTTCGGACGCGGATGCGTCTTCGGCCGGCGGCGCCTCGGCTTGCGCCTGGCTCGGATAGACCTGGGTGCCG TCGATCTTGATGAGACCGATGTGGACCAGCGTCGATTCCAGGCTGGCCGGCTCCCCCGGCGTGCTCACCCTTGGTGCG GATGTACGGATCGATCTTCATGTCGTTCAGACGGAAGGCGATCAGCACCTTGCGGTCACCCTCGACGGCCTGAACGCACC GGCGAACCAGGTGCTCGGCTTCCGGGGTGGCGACGATGGTGTCGAAGTACCCGATACTCCGGTTCATCGACAGGCCCGGCC AGTGCCGCGACGGTGCAAGAGAGGAACGAGTCGCCAGCTTTTGGGGTGACGTCCTTCACACGATTGAGATAGCCGATGCC GCGGGTGATCAACTCGTGCTGCTCGATCGAAGCCAGTTCGGCCCGGTCGATCAGTTCGGCCTTGAGCAGTCGCGCCTTGA GGGACGCGGCCGGCCTGACCCTTCTGCTCACCCTTGTCGCGGATGTACACATCGCCCCACAGGTCACCGAGGCGAAAGCGC ACCAGCGGGCGCTGCTTGGGATCGTCAACGCCGATGTAGCGCTGAACGAGCTTCTTGGCCTCGGCACCCGAGACCTTGAC GGCCGCCCGGACGGGCACTTCACGGACACGCTGGATGTAGCCGATGCCCGAGGTGTGGAGGTCGAAATACGATTTCTCG TTGGACGTGGTGTTCATGGTGAATCTCCATTGGGATGAAGCGGAGACACACCGGCCCACGCATGCGGGGAAGGTGCGTGA CCCCGCGGTGGGTTGATAAGGCGAAAGCATCCGCCACCAGAGGCTGGTGGCCGCTCGCGGAAGGATGCGGTGCGAGCTGG CTCGGTCACGCAGTGGGAACTGCGCCGCAACCTCGAAGACCGATGGTTGCCTGGCATGTCGCTGACGACGTCAGCAGGCA GCGCCTGTCACAGGCACTTGGCGCCGCGCAGGTGCTCGGGGGTATCGGCGCGGGACGGCCGGGACGGCTCCAGGCGCCG ACAGCCGCGTGACTTCCAGCGTCCAGGTGCCGCGCGACCGGGCGGCCGACAATGGCCACGCCGTGGATCAGGTCGCTGTC GCTCAGCGTGACGGCCAGGGCGAACTTCGCGCCCTGGACCGGGCGGTGGTGGCGATGGTGCGACAGAACGAATGCATTGG  $\tt CCGTGCGCAGCGACACCGGTAGGAGGTGCAGCCTCGGCGAGGTCGATGGCGTGTTCATGCGGTTGTCTCCGGTGGCATGC$ GAAGGCCCCCGATGCGGGGGCTGCGAGGCGGTTGCCGCGTCAGGCGGGAGGCACCACTGCTAAGGACAGGTGCGTGGCGG TGGCGGAAAGCACGAGATCGTCCGCCGAGTGCTGGAGGCGCGTGAACAGGCCGTCCTTCGGGTCGAAATACTCCGCGAAG TCATCGCCGCCCAGCTCGCGGCCGGCGAGGTGCCACCAGTCATCGAACGGGTCGGTGTCCGGGTTGCATCCGACGGCGTA GGCGAGCAGTGCCCGGCGCCCATCCGGGCGACGCTCCCCCACGCTCGGCGAGGAAGTACACGCCCTGATCCTTGACCAGGA CAATGCGGCACTGATTGGGGACGTCTCAGAAAAACGGAAAAAATCGTACGCTAAGCCGGTTGCAGCGGTCGTAGCGGCCTG AACTTGCCCGCGCCGATCTTGGCGCTGCTGCGCCAGAGGTAATCGCCGGTCAGGTTGATGTGCTCCCAGCCCAGCGGCGA CAGGTACTGCAACAGGGCGTCATCGACAGTCTGGCCGTGACCGCGTAAGGCGTTTGAGGCCCGTTCCAGATAGACCGTGT TCCACAACACTATGGCCGCCGTCACCAGGTTGAGGCCGCTGGCCCGGTAGCGCTGCTGCTGCAAACTGCGGTCGCGGATT TCGCCCAGCCGGTTGAAGAACACGGCGCGGGCTAGCGCGTTGCGGGCTTCGCCCTTGTTCAGTCCGGCATGCACGCGGCG GCGCAGCTCGACGCTTTGCAGCCAGTCCAGGATGAACAGCGTTCGCTCGATGCGGCCCAGCTCGCGCAGCGCCACGGCCA GGCCGTTCTGGCGCGGGTAGCTGCCGAGTTTCCTGAGCATCAGCGAGGCCGTCACCGTGCCCTGCTTGATCGAGGTGGCC AGCCGCACCTTGGCGTTGATCGCCTTGCCGGACGCCTGGAACTGCTGCTGATGCTTGGCCAGCGTTGAACAGCTT GCCCAGGATGCGGTCGTGCAGGTCGATGATTTCGTCGGTGACGGTGGCCATGCCCTCGATGGCGAGCGCACCAGGGTCGC GTAGCGGCGCTGTGCCTCGAACTTGGCCAGATCGGCGGCGTCATCTGGCCGCCTTCGCGGGCGATCTTGAGCAGGCGGT TCTGGTGCACCGACCGCTCGATGCCGGAAGGCAGGTCGAGCGCCTGCCAGGCTTTGAGGCGCTCGATGTGTTCGAGTATG TGGCGCGAGTTCGGCTTGACGGGCGACTGGCCGCAGCCAGGCCAGGCCAGGTCGTCTTGCCGTTGTCGTGGCGCTTGAGCAG ATCGTCGAGGCGGTGCCGGTGGCGGGGGCGACAGGGGATCGGACAAGGCCGCGTAGATGCGGCGGCTGGCGCGGCTGTAGG CGTTCATCGAACACCTCCCTTTTCCTCATCCGGCGCAACAGGACAGTTGCTTCACGTCCTTGTTGAAGGTCTGCGCCGCG AGCTTCAGTCCCTCGACCATGGTCAGGTAGGGGGAACAACTGGTCGGCCAGCTCCTGCACGGTCATCCGGTGGCGGATCGC CAGCGCGGCCGTCTGGATCAGTTCGCCCGCTTCCGGCGCGACCGCCTGTACGCCGATCAGCCGCCCTGAGCCAGCTTCCG CCACCAGCTTGATGAAGCCGCGCGTGTCGAAGTTGGCGAGCGCCCTCGGCACGTTGTCGAGCGTCAGCAGCCGGCTGTCG GTCTCGATGCCGTCGTGGTGCGCTTCCGCCTCGCTGTAGCCCACGGTCGCCACCTGCGGATCGGTGAACACCACCGCCGG CGAACTGCGGCTGGTCGGTGCAGTCGCCGGCAGCAAAGATGTGCGGTGCGCTCGTGCGCATGGCGCGGTCGATGACGATG TGTGGTCCAGCACCTCGATGCCCTCGGCGCGGAAGGCGTCTGTTACGGCTTCCCCGATGGCCGGGTCTTCTCGGAAGAAC

AGCGTGCTGCGCCACGGATCGTGACCTGGCTGCCCAGCCGGGCGAAGGCTTGCGCCAACTCGACCGCCACCACGGAGGA GCGGTCGCCACGGTCAGCGTGCGCGTGTCCCTGAACCGGGCCTCGCCGCGCAGCACGGTGATGGCCGGAGTGCTTGCCAG GATGCCTTCGTACTTGGCATGGCGCAGCTCCTCGACGCGGCCTTGTTGCTGGGCCAGCAGCCGCTCGCGCAGTACAGCGG GCGCTGCGGCCGGCAGGCCAGCATCGAACGGGCTTTCGCGGCGCAGGTGGACGATGTGCGCGGCGCGGGATCATGATCTTG GACGGCACGCAGCCGACATTGACGCAGGTGCCGCCGATGGTGCCGCGCTCGATCAGCGTGACGCGGGCGCCTTGCTCCAC GGCCTTCAAGGCAGCCGCCATCGCCGCCGCCGCCGCCGCCTATCACAGCCACGTGCAGCGCTTGTTCACCGCCAACATGCT TCGTTTCGCCACCGAGCCAGCCCAGCGCCTTGTCTAGCAGGCCGGCAGGCTTGTTCGGCGTGTCGGTAAGCCGTGCGCGA TAGCCGAGCGTGGCCACTGCGGCAACCAGCGGGGCCACGCTCACGCCTGCATCCGCCTCGATTTCGGCCTGCCGCTGCGG TGCCTTCGATGTGGAGGGTGATCGCCTCGGCCATGATTACGCCCTCACTGCTTGACGCCTGGACGGGTAACCCGCGTTTGC GGTGGCCTTGGTCAAGGCGTCGGCATTGGTCTTGGCCTCGTCGAAGGTGACGACGGCCTCCCGCTTCTCGAAGCTGACTT CGGCCTTCTCGACGCCGGCGACCTTGGACAGAGCCGTCTTGACCGTGATCGGGCACGCGGCGCAGGTCATGCCGGGCACC GACAGGGTGACGGTCTTGGTGGCAGCCCAGGCGGGCGCGCCTTAGAGCGGCGGCCAGGGCGATGAGGGTGGTGAGGGTGGT GAGTTTCTTCATGGTGATCTCCTTTCAGTAGAACAGCGGCAGGACGTAGGGAAACGCGAGGGCAACCAGAACCAGGGCGG CCACGATCCAGAAGATCACCTTGTAGGCAGTCCGCACTTGGGGCCACGGCGCAAACGTCGCCGGGCTTGCAGGCATGGGCT GGTCGGAAGATGCTGCGCCAGGCGAAGAACAGCGCGATGAGCGCTGCGCCGATGAAGATCGGCCCGATACGGCTCCAGCAC CGGCCGCGACGCCGCCGGTCGCCAGTGCGCCGCAGCCGTTCTTGGGTTCCGACATAAGGTTCTCCTTCCGGGACTTCGCT TGATGCTGTAACGTTACTTCCGTAGTCAACTACGGAGTCAAGCGCCATGGAGAACGCTCAAGAGAATCTGACCATCGGGG CCTTCGCCAAGGCAGCCCGGGTCAACGTGGAGACGATCCGCTTCTATCAGCTCAAGGGCTTGCTACCCCAGCCGGAGCGG CCCTACGGTCGCATCCGCCGCTACGGGCAGGCGGACGTGGCGCGGGTGAAGTTCGTGAAGTCAGCCCAGCGCCTGGGATT CAGCCTGGATGAAGTCGGCCAGCTCCTGAAACTGGAGGACGGCACCCATTGCAGCGAGGCGGCCGAACTGGCTGCTCACC GGCTGGCCGATGTGCGCGCACGCATGGCGGACCTCACGCGGATGGAAGAGGCCCTGTCGACGCTAGTGAGAGAGTGCAAC GCGCACCATGGCAATGTTTCCTGCCCGTTGATCGCAGCTTTGCATTGCTGCTAAAGGGCCCACTTCGGCTCTTAGCGTAC GATTTTTTTCCGTTTTCTGAGACGACCCCTGATTGGCGATGGCTTCGGTCAGCACGGGGCGCAGGTCAGCGCCTTTGAAT CGCAGTGACATGGATGAAATCTCCTGTGTGGAAGAATGAGAAAGGCCTCCATCCGATGGGATGAAGGGCCTGTAGTGCAC GCGGCCGGAACGGCTGGAACGCCGTGGCGGATGCCTCGGGTCAGCCGCAGGACCGCCCGGTTTCGCTGCGGGGCGTCATG  $\tt CCGGGACGGCCTGGCGCTTGCGGGCCGCTTTCGCGTCGAGGATGCTCACGTCGATCTGGCGCCAGCGCCCGTCGTCGATG$ AGCCTCTCCAGCACTTCGCCGAGCATGTCGAAATACACCTCGTCGTCGCCGATCGACCAGTTCGACCGATTCACCGTTCTG ACGGTGCAGTTCCACCACGTAGGTGTCTCCGCCGCGGTCGTAGAGGATCGTCACCCGGCCCTCGAACTTCGCGGTCGAGA  ${\tt CCGTGAAGCTGATCGCCGGCGGGGTCTCGATGATCTTGGAGGGCGTGGGATCGACCCAGGTGAAGTCGCGGGCACCGGCA$ TCCACCAGCATGTGGGTGATGCGCCGGAAGCGATCGGGGGGCCGGCATCTCCTCCAACTGCTCGATGAGCTGGCCCAACTC CATGCACTGCGGCGTGGGAATGGGCAGCTTGGCCGGCGCGAGCCGAGGATGTGCCTCGTGATGGTGTACGGCGTGCCGT ACCTTGGCGCCTTCGGCAGGAACCGTGGTCACCAGGCTGGGATCGAGCACCGCGAACTCGGAAGGCTTGAGCTTGACGAC GATGGCATCGTCGGTCGCGGCGACCACCTTGCCGTCGAAGGGTTGGGGGGTCGATGGCGAAGCCCAGCGTTGAGGACAGCG GCTGATCATCGAACACGCGGTACTTGAACGACCGCACGTTGCGGGGCACATGGCCTGCGACCAGCGAAGGCATCATGGAT GGTGGCGTGGATGGACGCGGTAGGTCCGTAGGAAGAAACGACCAGCACGGTTTCCCGCGCTTGCAGCCTCGAAGGTCTCG GGCACCGCACCACAACCGTTTTCCTGTGCTGCGGGCAAGAAAAAGCCCCTCGAAAGGGGCTGGAGGAATCAGGCTTGGTA CACGAAGTAGTGCTCGCGCTGACGCGGAAAGAACACGTGTTTCCACGTGTCGCCGCTTGTGTTGCCACCGTCGAAGACGA CCATTTCGTAGTCGTCCACGTCGGTGTCCACCAGGTCGGCGCTGGCGATATGGCGCATGTGCAGCGTGCCGCTCATGCGC TCGAATACCAGGATCTGGCCGATGGCATCTTCCTGGCTCATGGCGTTGACGCAGGCTCCGAGTTGGTGCTCGAAGTCGGA TGCGGGTGTGATGAGGTCGGGGAACATGGGATCGCTCCTGTGAAAGTGCGCCGGCCCGGCTCTCTGGCGGGAGACCGGGC GAGATCAGCTTGACGCCGATCGCCGGGCTGTAGGGAATCCGGAACGCGATGAACAAAAAGGCCTCCGGCGTCGCGAGGTC AGCCAGGTTGGCCAGGTACTGGCCGGTTTCGCGGGCTGATGTGCGCGCTGATTTCCCAGCACCGGCTGTAGTAGCCGG TCTCGAAGCTCAACCGCTGCACGACTTCCCGTGCGGCCTCGGCCGAATAGGTGTCGCCAATGTGGACGGGGCGGCCGTCG AAGTCGTCGCCGTGGATCGCGTACACCACGGCACCCACCATGCCTTCGCCGCTGCCCCCTTCAGCCGCGTCGCATTCGGC GATCAGTGCGGCGGCCGACAGGTTCGGTGCCAGTCCTGACCACCGCGAAGTCGCTGGTGATGCAAGGAGAAGAAACCA GCGCCGCGTCGCAGAGGTGCTGCTGGCTCGGGTGGATGTTTCGCCAAACATGCGGGCTTCCGTCCTCGTAGCTGATGGAC AGCGTGCGGACGATTTTCAGATTCCAGTAGCCGCGTAGAAAGGGATTGGGATTCTGGGACATGGGATTTCTCCAACAGAA CGTTGGCGTTTGGGCCAATCGCTCGGCGACGCCGGCGGCGCAAATTCATGCGGAATGGCTCGTCGCCGCCGCCAGCA GATTGATGGTCTCCAGCGCGATCAGGGCCGAAGCCTCTTCGATGTCGGCGGCCACAATGGTCTTGCGCAATTGGTCGCCG AGCTGGAGGGCCTGGGAGGAGGAGCTGATGAAGCGGACCTCGCGGCTCAGGTAGCAGCCGTTGCCGCCGAACTCGAACAG CCGCGGCTTGCTGCAGTACCAGCAGCCCTCGAACTGGATGGCGGTCAGGTGGTGCCCGTCATCGAACCGGGTGGCGATCA GAAACAATGCGTCGAGATCGGCGGTGTCCTCGAACGAATGACGGTCGATCAAGTTCCCCAGCTCTTCGTCCTCATCGGCA

CGGAAGTGCACGGCGAGCAGTTCGAGCAGCGGCGGGATCGACAGCCCTTCGTCGTCCGGCATCGGAATACCGAGTTGCGT GGCCAGGTCTTCCAGGCCATCGAGCACGTCCGGCCATTGCGGATTGGTGGTCTCGGCGATCTGGGCCGATGTAGGCCTGCC CGTTGCCGGGGTGGCTCTCGTCCAGCGCGAAGGCGCCGAACAGCGCCTGGATGACGGGCGTCACACGGTCGAGCACGAGA CATCCGCAGGGGAAACCGCCTGATGCCGGATGGCGCTGGGCGGGGAGAAAACGCGAGGGACATGGCCTCGAACGAGGCGC ATGTCCCTCATGGGGTCCCGTGAACGCAGTGATGAAGGTGTGCCAGGGACCGGCTCACCAACCGCTGTAGTTCAGCAGCA GGTCGGCGATCACCTGGCGACGTTGCAGATCGAGACCATCGAAGTCCGACAGTCCTTGGAAGTGGCAGCGCTTGAGCATG GCACCGCCCTCGCGCGCGTTGTAGAAGCTGAACATGGCGGACAGGAACATGCGTTCCCCGCTGCTCAGGACGCCGAGTGC GTCGTTGGCACGCAGCATGTCGGGACGCAGATCCCACTTGCTCTTTGCCTGGTTCAGGCCTTCGCGCGTGCCGTCGCCAA ACCATTGCGGGCCTGCGATCTCGACGCCGCGCGCTTCCAGACCTCGAAGAAGGCTTGGGGCGCGGCGGCGAAATGCTGCTCT TCCCGCATGATCTGATCGACGACTTCCTGGGGGCAAAAGCTGGTTCATGACGTGGTTCCTCCAGTTGGATCAGGGTGTGGC GAGCTGGGACCAGCCGCCTCTTTCGAGGGCACGTTGAGCCGCGGCATAGCTGCGGAAGTACTGGCAGGATTCCCGCGAAA CGGGACCTTCTGTATCGCGCGTGCCGATGTAGTGGCCGGCGGCGGCGGCAGGAACTTGCCGCAA TGGATCAAGGCCAACTGGCCGAAAGAGGCTTGCTGGGACATGGACGGGCTCCTTGGAAAAAGCGGGGGCCTCGTCCCTCAC GGGATGGCAGCTCCCGCACGCGGTTGAGAAAAAAGCATCGGCGTCACGGGTGACGCGCGTCCGCAGACTCGATGCGATGG CGGACTGGCGGGTAGCGCGGAAAGAATCCGCGGCAGCCTGGAAACTCTGGCTGCTGGCATGGTGCTGACGAATCAGCGAC ACATGCGGGCAGCTTCATGCGCGAGGCGAGCCGCGTCAGCCGGAAATCGGCATTTGCAACAGCCCCGATTGGCGAACGCG GAAAAAAGAAAGCCCCGCAATAAGTGCGGGGCTGTCAGGAGGATGAGGCGAAACTGGGTCAGCGAGGCCTGTCGCCCAGT ACATGCTGCTTCCACAGGGCGAATGCCTCGTCCGGTCCCAGCTCTGCGAGGATGACGATGGGCTGGCCCCGACGGGCACG CGACGAACTACTTGTACTTGCCAGGCGAGGCGAACGGGTGACATCAGCATATCGCTATGCGGTAAAGAAGACCGTCCTAA AGCTTGCAGGATCCCGGCATAGCTTCATCATCATCCTCTCCGTGACGGCTCATTGGAACGAAAAAGGCCAGCATCGCCGTG ATGGACTTTCATAATTGCCAGGTCAACTGGCTTGCGTGCTGTTTATTCACAGCAAGGCATTGCGACGTCGTTGCAGCAAT CGCCGCCATCGCAACAGGGCGTTGCAGCAAAAGCGGCGGTGGGCGCTAGCATGAGGGCCCAAGCCGCGGCCGCTCATGCTG GGGGCCGTTCTCTCAGATTGGTGTCCTGCACCGTGTGCATTGCGAATTTCCGGATCGTCCCAATGTCACTGGGACTCCT TTGTGGCGGCCGGGTTCTCCACGCTCATGAACGACTGGGCCACCAGCGCGATCGCCCCGCCCACGATGGCCATGTCAGCG CGCGTTGCCCAATGCGCCGCCCAGAATGAGGCTGTACGAAAGGCCTTCCGTTTTGCGCAGCGGCCGGGAGAGCAGCCATG GCCGCGCGGGATTGAGAGCGTGAACTAGGTTGAAGAATGACGCCACCTCGTGCGACCAACCCAAGGGAGTTGTCGCGTC CATCCATTGTTCATGCCGCCTTGAACTTCAGGAGGCGCAGCCCATTGACGACAACCAAAAGACTTGCCCCCATGTCAGCG AACACAGCCATCCACATGGTGGCATGCCCTGTGAACGTCAACGCAAGGAACACCGCCTTGATGCCAAGGGCCAGAACGAT GTTCTGCGTGAGGATCGCCGCAGTGCTACGCGACAGCCGGATGAAGGCGGGGATCTTGCGCAGGTCGTCGTCCATCAGGG CGACGTCGGCTGTTTCGATCGCGGTGTCGGTGCCGGCCGCGCCCATGGCGAAGCCGATGTCGGCACGGGCGAGCGCGGGC GAATCGTTGATGCCGTCGCCCACCATGCCCACCTGGCCCTCGCCGACCAGGCTTTCGATGGTCTTGAGCTTGTCTTC GGGCAGTTGGTCACCACGGGCTTCAGAGATTCCGACCTGGGCAGCGATGGCCGCGGCCGTGTGCTGGTTGTCCCCCGTCA GCATCAGCGTGCGCACACCCAGCGCCTGCAGGTCGGCCACCGCCTCACGGCTGGTTTCCTTCACGGTGTCGGCCACTGCA AAAATGCCGAGCACGGTCGCATCGTCCATCAGCAGGATCGCTGTCTTGCCTTGGCGCTCCAGGGTCTCCAGCCGAGCCTG GAGCGTCGCTTCGCTCAGGCCCAGCTCCTGGGCGAGCCTGTGGTTGCCCATGTGCAACATGCGCCCGGCGACGCGGCCGC GCACGCCGCCGGCCAGGCCGCCGCGAAGTCGTCGACCTCGTGCAGCGCGATGCCGTCACGGTTCGCCTTGCGGGCGATG GCCTGAGACACAGGATGGTCCGAGCGTGCCGCGAGGCTTGCGGCCCAGGCGGCAACTTCCTGCGCCTCGCCGATCAGCGG  ${\tt CACGAAGTCGGTCTGCCTCGGGCTTGCCATGTGTGAGTGTGCCGGTCTTGTCCAGGGCCAACGCCTTGAGCTTGCGCCCGC$ CCTCCAGGTAGACGCCACCCTTGATCAGGATGCCGCGTCGGGCGGCAGCGGCCAAGCCGCTGACGATGGTGACCGGCGTG GAGATGACCAGAGCGCAGGGGCAGGCGATCACCAGCAGTACCAGGGCCTTGTAGACCCAGTCAAACCATGCGCCGCCGAA GCGGTCACCTTGTATTCGAAAGAGCCGGTCTCATTGATGGTTCCGGCGAAGACCTGGTCACCTTCGGCCTTCTCGACGGG CAGGCTCTCGCCGGTGATGGGCGCCTGGTTGATGGCCGATCGACCCGAGGTGATCAGGCCGTCCAGTGCGATGCGCTCGC CAGGACGCACGCGGACCACCGCGCCCTTTGCGACCTCCTTGGCCGGCAGCTCTGTCCATGAGCCATCGGCCTGCCGCACG GTCGCGGTCTCGGGCGCCAAGTCCATCAGCCCCCGAATGGCGTTGCGGGCGCGGTCCAGCGACTTCGCCTCGATCACTTC CGCCAACGCGAACAGGAACATGACCATGGCGGCCTCCGGCCAGTGGCCGATCGCCATGCCGCCGGTGACCGCGATGGCCA TCAGGGCGTTCATGTTCAGGTTGAGGTTCTTCAGCGCGATCCAGCCCTTCTTGTAGGTGCTGAGGCCGCCGGTGAAGATC GAAACCAGTGCCAGCACGATCACGGCCCAATGATTGCCGTCGTTGACCCAGTACACGCCTTCGGCGGCCACCGCCGCAAC GCCCGAAACCGCCATCGGCCACCAATTGGTCTTGTGCGCGGCCACCGGGGCATCGCGCGGCTCATCAGTCCTCTGGACCT CGGCTTCCATGCCCAGCGATTCGATGGCTTCGACTGCCGGCTTGATCGCGTCGGGTGTGTGCCGAACCGTGAGCGTGCGC CCTTCTCGATCGGCGCTGAGGTCGCCAGCGTGTGCTGGACTCCCAGCACGCTGCATCAGATTGAAGTCGAGCGCGGTC ACACCCGGCAGCTTGCCCAGCCGGTCGCGGATCAGCGCTTCTTCCGTCGGGCAATCCATGTTCTCGATCCGGTACGTCAC CGATCGGCCCCGTGTGGCCGAAGGTCTGCTCCTTGGCGCGCATGCCGATCGAGGCCAGGACCTGCTCCATCTGCGCGCGT

GCCTGAGCGAGGTGTTTCACCGACAGGGTGCGCTCAGCGAGGTCGAAGTCGAGGTCCTGAATTCCCTCGACTGCCCCGAG GTGCGAGCGGATGAGTTTCTCCTCGCTCGGGCAGTCCATGTTCTCGATGCGGTAGGTGGTCGACACGGCGGCGTCTCGGA AAACGCTGCGGAAGATCGAACAGGAGCCGCTCGACACCGGGCATGCCCTCCAGCGTTCGCCGCACCAGTGCTTCCTCATT GCGGCAATCCATGTTGCTCACGTGGAAAACGGTGGTTTCAGTGCTGGCCTGCTCACTGGCGCACGCCGTCTGTTGGCCAT TGCCGCCGGAGCAGGCGCATGGGCTGGAAGGTTCTTTGTTCATAGATCGCTCTTCATTGACAAGGTTTTCCCCCGGATGCC ATCATTAGAAAAACCTCTAGTAGATATAGAGTCAAGTTTTTTATAGGAAGCAACCATGATGCGGATCGGTGAACTGGGCAA GAAGGCAGATTGCTTGGTGCAGACCGTGCGCTTTTACGAGTCAGAAGGCTTGCTGCCCGAGCCTGCACGTAGCGAGGGCA ACTTCAGGCTCTATGACGAAGTCCATTTGCAGCGCTTGCTGTTCATCCGCCGCTGCCGGGCGAAGGACATGACGCTGGAT GAGATCCGTCAACTGCTGAACTTACGGGATCGGCCAGAGTTGGGCTGCGGCGAGGTGAACGCGCTGGTCGACGCTCATAT CGCGCAAGTGCGGACCAAGATGAAGGAATTGCGCGCCTTGGAGCGCGAGTTAATGGATCTGCGACGCTCCTGCGATAGCG CCCGAACCTCGCGCGAGTGCGGCATTCTCAACAGCTTGGCCGAGCCCGCCTGAAGCTCGAGCGTGTCATCGGTGCTGGAA GTGATCGGGTCCAGTTCTGAGAGCCACGTGCCGCGCTCCATCATGCGAAAGCGCGCGATTCTGACGTTTTGAGACGGCGT GCGACCGAGGGCGTGGCCCACAGGAGCCAGCGCGAGCCGGACGACCTGCGCGCCGCAATCTCCGCCACCTTACGGGTTCT CCAGGCCAGACCGAGCATCGCGGCGTGGCTGCGCAGGTGCAGGTGCAGGCCAAGGTAGCAGTGCGCCACGACGCGGCCCG ACTCATGGGCACGCCACGCAACTCGCGATCGCTTCGCAAGAAGCCGCAAGGCCCGACTCGCGCAAGAATGCGACGTGGGC AAGATCGTATAGCCAGCGCGCAAGCGTTTGCCGCTGCTGGCCGGCTCCGGAAGGGATAGACAAGCTGCGGGCCGTAGTC CATTGGAAAGTCCATCTTTCTTGAGTGTCACTCTTTGGCGCCCAGCGTGTGCTTTTGCGACCGGAAAGCGCTGAACAAGT GGCCCCCGGGCATCCAGAAATCGCCGTAGTTGACTTGGGCGTCTTCGTGCTCACGCTTGTGATGCCAGCGATGGGCTTCA GCCACCCCGATCAACAATCCCAACGGCCCGACCCGGTATCCCAGATTGGAGTGCTGGAAGGCCAGATGCACGACCAAGAA CCGAAGAGCACAACCGCAGTGGCGCCACGGATCAGTGGATAGCAGCCATACCGGATGACAGTCGCAATGAAGGGGGCGCCA TTGGTGCTCATCTGTTCTGTCCTAAAGCTCTGACTGGATTGGAAAACCTTCTAGCTACGGTAGAGTCAAGGGCGTCCGGG CAACGGTCAAGGTGGGCGCGGCCCGCTTGTCGGGTTTCTTGCTAATCGGCCTGGCCGCGCTGCTGCTGCTGGAAGTCCTA CGCCGCTTCGCTGGAGGGGAAGAGCCTGTCGGCCCAGCCATGATGGCCATGGCCGCGCTGAACGCGGCTTTGAACCTAGT GTGCCTCAGACTACTGCGCCGCCATCGCGGGGAAGATGTGAACTTCAAGGCGTCAGCGATCTTTACCAGCAACGACTCCA TCGTCAATGGTGCGATTGTGCTGTCCGGGGGTGCTGGTGATGGGGGTTCGGGTCGAACATCCCGGATCTGGTGCTGGGCGTC ATCGTGGCCGCAATCGCAGCGAATGGGGGGGGGGGAAATCCTGCGGCAAGCATCGGAAACAGCTCGCCGTAAGGCGGGCAC ATAAGGCATGTTTTCGCCCAGTTCATCCCGAGGTTTACCTCTGCAAAAGAGGTAGTCCAGCCTTTGGGCTACGGCCTCGG CTGCAGCCGAGCGTACCATTGGCGATGGCCGCGCGATAGGCGGGCATGCCGTTCTCGACCTCCGTCTGCCGTACAGCAGC GGTGCGCAAGGTTGAGGGTGCATGTCGTCTCCTGTTCGTGTGGCCCAGGCCAATGGCCCGGGCCGGGACGTTGATGGGC AGGAGAATGGCGCCGAAGGCCCAACGGCCTTCGGCTCGGGAGAAAAGAGGAACCACCCGTGGGCTGATTGGCAGGCCCGG TCGTCGCTAGAACCGTCTGCTCATCAAGCAATCACACCCGGCCCATGTCGTGGCGGGCCGGCATCGTCTGGCGCACAT CCGCGCACAAAGGGAGCCCGTTTTTGCACCGGCGGCACCGGCACCGATTACCGCTGACCACGAAGGGTCTCCCGGTGGC TCGTGCAGCCTGGCAAGCCACCGGGAGACCCTTCGCAGAGGGCGGAAGAAACGCAGATCAACAGAACGCGCGTGGTGCGG CTGCGGGCATGCCGGCCCTTGGGGAACCTTGATGGACAGGGAGGCGCTGCCGTACTGCGCAATCAACTGCGAAATCCACG CGGCCTGCTTGCCGATGAACACGTCCAGGGTGAGCTGTCCGGCCTCGATCATGTCGAGCGCCTGTTCCCAGACGGCGGTG GTGCCAGGGTCGGCAATCGCCGCAGGCACGGCATCGATCAAAGTGAAAGCCGCATCCGAGGCGCGGATGGCGCGCCCCTT CTTCACGAGGTAGCCGCGAGCGATCAGGCCGCCGATGATGTTGGCCCGCGTCGCTTCGGTGCCGATGCCAACCGTATCCT TGAGCTTCTGCTTCAGGCGGGGATCGGACACCAGCTTGGCGACGCCTTTCATGGACTTGACCAACTCGCCTTGCGTGTAC GGTTTGGGCGGCAGCGTCTTGAGTGCCTTGAGATCGACGTCGGCCACCTGGCATGCCAGGCCCTCATACAGTTTCGGCAG CGCGGGCAGCACCTGGGCGCGGACCGCAGTATCGCCCTCGCCATCACCGTCTTCGGCCTGCGGCTCGGCGAGCACCTGGC GCCAACCCGGGATGACAACCTGCTTGCCCGTGGCCGCCAGGTTCTGCCCCCGCACGAAAACTTGGCCACAGTGCGGTCG AACTCGTGGTGAGGGAGGAACTGCGCCAGGTAATGCGACCGGATGAGCCTGTACACGGCCAGTTCCTTCTCGCTCATGGC GGAGAGCTTCGCCGGTTCGAGCGTCGGGATGATGCCGTGGTGCGCCGTGACCTTGCCATCGTTCCAGGCGCGCGAGCGCT GCGAGCGGTCGAGCTGGCCCATGATCGAGCGCAGCGAGGGATCGGTCTTGAGCAGGCTGTCGAGAACGGTGGGCACTTCG GCAAACATGCTCTCGGGCAGGTAGCCGGAGTCCGAGCGGGGGTACGTCGTGGCCTTGTGCGTCTCGTACAGGGCTTGGGC AATCTCCAAGGTTTCCTGCACGTCCAGCCCAAGCTGCTTGGAACACACTTCCTGCAAGGTGCCCAGGTCGAACGGCAGCG GCGGGCCTTCGCGGACACGCTCAGTCTCCACCGACACGACGTGGGCACTGCCCGCAGCGCGGATCTGCTGCATGGTCTGC TGTGCGACCGGCTGCCGCAGGCAGCGGCCTGCGTCGTCGGTGCACGCATCGGGTGGAACCCATTGCGCGGCGAAAGTCGA ACCGCCTGCGAACAGGGACACGGCGATGGCCCAGTATGGTACGGACACGAAGCGCGCGATCTCGCGGTCGCGGTCCACAA CGAGCTTGAGCGTCGGGGTCTGTACGCGGCCGACCGACAGCACGCCGTCGTAACCCGCCTGTCGCCCCAGCACCGTGAAC AGCCGGCTCAGGTTCATGCCCACGAGCCAATCCGCACGGGAGCGCCCAGCGCCGAGTGGTACATCGAAAGCGTCTCGGC CGAAGGCCGCAGCTTGCCCAGTGCCGCCCGAATGGACGCATCGTTGAGCGCCCGACAGCCACAGGCGTTCGATGGGGCCGC

GGTAGCCGCAAAGCTCCACGATCTCGCGGGCGATCAATTCGCCCTCGCGGTCGGCATCGGTGGCGATAACCAGGTGAGTC GCCTTCGCCAAGAGCGCCTTGACGACCTTGAATTGCGTGGCGGTCTTCGGTTTGACCTCGACCCGCCAGTGCTGGGGAAT GATGGGCAACTGCTCAACGGACCATCGTTTGAGCTGCTCGTCGTAGGCCTCGGGCGCCGCCCCCCCACGAGATGGCCGA TGCACCAGGTGACCGTGACGCCGGAACCGTTGAGGCAGCCTTCACCGCGCTGCGTGGCGCCGAGAATCCGGCCAATGTCT TTGCCCTGGGAGGGCTTCTCGCACAAGAACAGCCGCATATCCGTCCATCCCGATTCCTGTTGTTCATGGAGTTGCTGGGA TCGAGGATGCCGAGCGCAGCCCTGGCAGCAGCAAACAAGCCGCATGCGGCAGCGACCGCTTTCACGCCGATGAAATGGC GAGTGCGGGGAAGGTGCGTGGCCGGAAGTGTGCGGGCCCGAGAGCCGCGATTTCCGGGAGCGCGCGTGGAACTCGGTGGAC GTTGGTGGAGCTATCCCCTGGGGATAATTCGCAGCGCCATGGAGGGCGGCGAAGCACTGCGGCAGCCGCCCTCCATGCCCG ATCACTTCCTGCGCTTGGTCTCTTTCGGCGCCGTCGATTCCTGGGTGGCCTGGGGCTTCGGCTCTGCCTCCTGTGGCTTC GGGCTGAGGGCCACAGACTCGATGCGGTACGGCAGGATGCCGACACTGCGCGCGTTGACCTGCCAAGTCTCACGCGGCTG ATCTTCGTTGTCCGTCCAGGGGTCGCGCCCATGCGGCCGACGACCAGCACCGCATGCCCTTCTGGTAGAGCTGCTGCC AGCGGTCGGCGTCGTGGTGCCAGAGTTCCACCGGCGCCCAGAAGCCGCCGCGGTCCTCGAACTCGCCGCCCTTGGTGGGG ACGGGGTTGTCGAAGTACACGTTCAGCCGGAGCAACCGGCGAGGATCGTCGTTGCCATTGGGGAATTCGCGGTACTCGGG AGGCGATCCGATGTTGCCCTCGCCGATGAATTGTGTGCTCATGTTGGAATCTCCGTGGTGGTTGAAATACCCGTGCCTCG TTGGGCTCGGGCGCGTGCTCGGATGGCAGGCGCAATCACCGATCGCGCACTGCGGCAGGAACGGACGCGAGCCGGCGCAG TGTTCAGCATGACGCGCTGCAGTTCGATCTCGTGCAGGTCGTGCAGCAGGTTGACCGGCGTGCTGGGGCTCGCCATCAGC TCCTGCCACAACGCCACGCCCATGGCCGATCGATCGTGCTTGCGCCAGCGAAGAAAGGTCGTGCCTGCGCCAGTGGTCTG CTGGGCCAGCTCGACGGGAAGCAGGTGGAAGGGATGCCCGCACGCCTGTGGCAGCACCTGTCGCTGCGCCAGGGCAATCA ACTCGTCGCGCATGGCGAAGCACTGGCTGGCCCAGGCCTCGAAGTCCCCTTTACCTTTAAAAGGCCTTTAAAAGGCCTTTT AGAGAGGCCGCGTGTTCCAGCCGCATGAAGGCTGGCTGTTCCAGACGACGGAGTAGCGCGGTTCGCGGTTCGGGTCGCT CATGCCGGTTCGTCCTCGCCGGCGGCTGTGGACTTGGCCTCGGCCGAATCGGCGGCAGCGCCTTCGTCGGTGGGAGATGC GGCTGCGGCAGCGCTATCACCACGCTGTTGCAGACCACGGCGCACGACGGCGCGCAAACTTCGAGCGGCGCATGCCTT CGAGCACGTCCTGCGGCAGTTCGCCGAACTTCTCCAATGCTGCCCGAGCTGCGGCGTTCTTGGCCGCGAAGTCGTCGCGG GTGCAGCCCGAGTAGCGGTATTGCTGGGCCAGGCTGAACAGGCTGCGCAGCGCGTGGGCACCTTCGTTGAGCCAGCGCTC AGACGGCGGCAAAGCCGAGCTGCGCGTTCACGAACAAGGGGAGCTTCACCGGCTGCACGTTGAGGTTCTCACCCAGGCTC AACGCCGCAGGCACGCCGGCCAGTGCCTGGTCAACCTGCTCGCGCAGCGATTGCAACGTGGTCCTGGTCTGGTCGAGCTT TTCCTCGATGCGCAACATCCACCAGTCGCTGTACGGGTCGTCCTGCTCCGAGCCGCGCTTCATCTTGTTCATCACGGCGA TGCAGCGTCAGCGACATCGCGCTGCGCAGGGAGCCGAGGTTGAGTTGCAATGGTTCGTTGCTGGTTGCCATGGTGATCGC TCGCTGGTGGACAGGGAGCCGCCAGCATCCGCATGCAGCGGAAGGCAGTCAACAAACCGAAATGAGCCGACCCCCG GTTCTGTGCGCGCTGGCGCGCGCGCGCGCGCACGGTCCCCTGGGGGACCGCTCCGCAGATGGGCACTCACATCGGCGTTCCC GTCCTCGGTTGTTGACGGTATGCGTGCTGCACCGCACGTCGCGCTGCCGTTCGACACGATCCTTCGCCGCGCAGCCGTCC  $\tt CCAGGGGACCGTTCCGTTGAGCGCCATGGAGGTCTGCTTCATGGTCTTGCATGCGCTCTACTCAGGTTTTGCGCAGCATG$ TCGCGCCGTCGCCCGGCGCTTCACCGCACAGCCGTCCCCAGGGGACCGTTTCTGCCGACCGCCATGGAGATCTACTTCAC GGCTTTGACAAGCCCTGTGCTCAGGATTTGCGCAGCAGATCGCGCAGGCGCTCGATGTGCTGCCGGGCCACCTCGGGCGG  ${\tt CACGACGTTGCGCGGCGGCTCGGTTGGTGGCGCCGCCGCCGATGGTGTTGGCGGTGCCGGGCCGGTCTGCTTGGCCCC}$ AGGCATTGAACTCGCCGCGCATGGCGCGCTGGATGATGCCGAACAGATAACCGGCGGGGTTGCGGATGCCATGCTTGCCG CACCGTGCGGCCCATTCGTCCAGCACGGCCTGCCGCAGGGCAGCGTCCACCTGCTACGCCATCTTGGCTCCGGCCTG CATCAATACGACTACTACGTACTGTACGGTCCTGCTTCGAATTCCGAAGAGCGCCGTCTGGCGCGGGTTTCGGCCCTGCT TCGGATTCCGAAGATGGGCGATCGCCATTCCGAAGAAGGCTCGCGGGCCCTTCTTCGGAATCGTGGACCGCATCCTCCTG TGGATAACTTTCGGAGGCGGTGATGCCCTGGTCGGCCAGGCGCTCGGCGAGCACTTGCAGCCGCGACGGCAAGGTGCGTC CGGACAGCATCGGGTCGTCCGCGATCTCCTGGAGGGTGTTGAGTCCCACCACCTGGACGGCCTTGGCCGAATGCCCCAGC GACTGGCTGACCAGGGCCAGGTAGTCGGCGTCGAGTTGCATCGCCTCGAACGGCGTCAGCGGTTCGTCGTGCAGGACGTA GTGGGAAATGCCGTGACGCCATCGTCGTTGAGCATCAATCGGAACACCTGCCAGGCGTTGCGCTCCAGCGGTGTCAGGCG GCGGTCGAGGAACAGCCGCCGCGGCACGCTCTCGTGCCGATTGCCACTGAACAGGAAGGCGTCGCCGGACGTAGGAGGCG TGGGCGTTGGAGCAGGCAGGGACGCGGGAGCGCCAGAGCTGGACTTGGGCGCGAGGTCCTTCAGCGCAGCGTCGAACAGG TCGGCGAGTGCGATGGGGCCAGGGCGCTGGGGCTCGTGGGGCGGTGTCGTCCACGGCCATGGCCTAGCCCAATCCCTGATC GACCCAGTTCCTGATCGCGGCCCAGACCACCGAGAGCGGCAGCGACATGCCCTCGGCCAGGTCCATGGCCGCATCGAGAA TCGAGGTCTCGTCCTCCAGATCGACGTTCCTGCTGCTGGTCACGGCTTTCCATTGCCGCCACAGTTCGGTGTCCTGGGTC TCGTCCAGGACGGGGTGGCGCCCCTTGCGCTTGGGCAGGCCGAGGATCTCCCGCCGCAGGGCGACTTCCTGATGGGTCAG GCCATAGAAGCGGCTGACCATCTCCGTGCTGGCCCCCAGCCGCAGCATGCGATCGACCGTGGCGATTTCCTTCTCCACGT CCTGTGCCTGGTTGAGCAGGCGCTGCAGCACTTCGCGGTTGACCGTGACCGAGCACCACGAGACGCTGGCGTTGGCCAGC ACGCTGATCAGCGCGGGGGGGCGCTTGAGCGCATCCAGCTCGGCCTCGCCGAAGCCCATGGCCTTGCAGCGGCGCAGTTGGCC CCGTGTCGCTCAAGCGCCTTGCGCCGCTGCCATGGCCTTGGCCCGTGCAACAGGGTCGGCAGGTCGGCGGCGAGC TGCGCGCCGTCCAGGCCCGCTTCGGCGACGGGCTGACCCGTCAGGGAAGTGAGCAGCGTCAGCACCGCGCGGCCGAGCGG 

CCCCGGCGATCTCGCGCGCGAACTGCGCGATGTGGATGCGCAGCCGATCGGGCGTGTCCAGGCCGGCGTCGATGTACCAG ACGTCGGAGATCGGATAGAGTCCGCCGGCTTGCACCGGGATGGACTGCAGCACGCTCGCCGAGAAGTCGGGCGGCAGCGC ATCGCCCAACTGGTCGGCGACCATGCGCTGGATCGATTGGAGCCGTTCTGTCGTCGGTGGCGGCGAGACGATGTGCTCGC GAAGCAGATCGCCCGGTGCGGCCGGCTGGCTTCCCGTGGCCGCTTCGCCAACCGCCGTGTCGTCGTCGTCGCGCAAGGTGGGC TCGGACGCCGGAGGGCTGGCGGGTGGAGGACCGGCCGCCGCTGCAGGCGTGGCGATGGACGATGCTGCGCCCGGCGGAGT CGGCGTGCCGGCGGTGGGCGAAGGCAACGCCGGCTGCGCCGCAGGTGGCGTCGGGTCACTGACCAGCGCCCGGTGGCGGC TTTCCGATTCGGTCAGGTCCAGCGCCAGCACGTCGTAGCCGATGCCCAGCAGCTCGGACATCTGGCCGATCAGCTCGTCT CGGCAGCGAACGGTCCTTGGCGTAGTGCTCCCAGGTGCGTTTGCAGGCCGTGCGCATGACCGACAGCCGCTCGACCTGGT GGCGCCCCAGGCCGCCATAGAGCACAGTGGGAATGGCGGGCAGCAGGTAGCGCACCGCGTCGGCCATGCGGGTGATGTGC GACCGCTGGACGGGGAAGCCATCGGCCGCCAGGCGGGCCAGTTCCGACTGGCTCAGGGCGGCGCGCCGCTCTCCTGCTC GCCCGGTCAGCGCGACGATTTCACCGCGCTCCGGCCATGGTCGGAACAGGCACGATATGCGGAAGAAGCGTTCTTCCTTG GTCTCCGACCAGAGTTCGCGCAGGATCGCCAGTCGCGTGTTGCCGCCGTTGCGGATGATGTAGTGGTCCTCGCCGGGCCT TGCGCGGGTCATGGTCGTAGGGCCGCAACTGGTCCAGGGTCACGACCATGGGCGTGTCCGCGATCGGGTCGCTCAAGGCC CGGATGCCGGCGCTGTCCTGGAACAGGTCGCGCAAGGCCTGCTGGATCAGCCGTGCGTTGGCGGACACCGGGTGGACGCG GTTGATGAGCAAGTGCAGCGGCGGCGGTTCGATGCCCAGGTGCCGGTACGGCGCAATGTCTTCGAGCAACTGCATGGTGC CGCGCCGCAGCTCGCGTGCCGCGAGGATCTCCGGCGTGACGGGCGACAGCGCGAGATCGGAGGCGAGCACCGCCATCTCC AGCAGCACGGAACGCGCGCCCTGGGTGTCGATCAGCACCAGGTCGTAGAGGGGAGCAAGTGCTGGCAGCAGATGCCGCAA CCGCAGGCGGCCATCCGGCGCATGCAGCAACAACGTGTTCAGCTCGCCCCGGTGGTCGTCGGACAGCACCAGGTCCAGGC CCGCGATGATCGTGCGGGACACGAGCTGGCCAAGGTCGCGCTCGTTGAAGGCCAACAGCTCATAGATGCCGCCCGGCGCG GGCGAGCCCGCCCAGGTTGGCGGCCGTCGTGGTCTTGCCGACGCCGCCCTTCGTTGAAATGATGGACACGACCTGCATGG CGCTCTCCGGCTGGGAATGGGAAGTCCGCGGGGAGAGCGGGTCAGGTCCGGTGGTTGAGGCGCTCGGCGATCCACTGGTCG ATTTCGATCGAATCCCAGCCGACAGCGCGCACGCCCAGGCGCAGCGCCTGAGGGAACTGGCGCTTCTTCATCAGGTTGTA GATGTGGGCGCGTTTGAAGCCGGACTTCGCTTCGACTTCATCGAGCCGCAGGATGCGGCGCTCGTTCGGCGGGAGTACAG GGGTCTGCGACATGGCGGTCACTCCTGAACGCTCGGTGGCGTTTGTTGGCGTGACCTCTATTCAATAGACCTGGCTGCGG AAAGACATTGCAAATGCAATCTCCGCGATTGCACATACAAGCTGGATAACCTCATGCGCTTGCGCTACGAACGTACCTCT TAGCGTTGGCGAACTTTCCGTTTAAGGTGCGCTCAGTGATGCCCATGGTGCCGCCGTAGTGGGCGACCAATGCAGAGACA AGGGCCTCCTGCGTTTTGAAGCTGGAATAGGGCACGCCTGAAGGCGACTGGCTCAGCATCAGCGTCAACATCCCTCCAAT GATGTTGAGATAGGTCGTTTCCGCCCGTTCGCTGATCTCGCATTGCTTGGATGCCAACAGCACCGAGGATTGCTTGAGTA GCGTGTCGTGCTGCTCCTGCAGTTCTCGCATCTCACGTCGGGCTTGTTCAAGCGCGGCCTGAAGGGCCAGCCGCTCCACG AGGATCGCCTGTCCTGTTTCCATGGTGATGAAAGGATGCGCCATGCGTTCGCCACGGCTGAACAGAAATCCTGGCCGGTG CTCGGGATAGTGGGTGCGCATCCAGCGTTTTAGATCGACATGGCGAACAGTCAGATCCAGAGAATTGAGCAGGTTCGGAT CATTGAGCGTGATCCCGTTCTTGCCGTAGGGCAGCTCTCCGTTGAGGATGCCGTCATAGATACGTTCCGAGTGCAGCCGG CACTCATTCCATCGAGGGCAGTTCAGCGACCGAGGCAGGACACGCGGTGACGCGATCGTGGCCAGGATCATCGGGGAGATA  ${\tt CCGCAGCAACCCAGCCCATCGGATGGCCGCCTCGATGGGACGATAGAACACCTTTGATGTTGAAATGTCCTTGTGCATGT$ CTTCGTCTCCTTTCGGGTGCGCTACATCACCGGCTCCTTTCTTGCCCAAGGGCTGTTGTGTCGTTATGGCCTGCGACGGA AGAATCGATCAGTTGCCGGCCCATCGAGCGATGAGGACGCAAGCTCGATATTGGCGCTCACGGTACCAGCGTCATAGGTG GCGCAAAGCCCATCAAGACCGATTTGGTATGGTCTGATATCCAGACGGTTCAAGACCAGCGAGTTGAAGCGTTCGACGCC  ${\tt CCTACGTCCAGTTGGGGACTGGAAATCAGCGGTTAGTGATGCATCGCTCCACATGCTGATATATCGACAAAGTATCTGCC}$ GCAGTACCAGTGACCCTGCCAGGTTGCCCCAGCACATAGGAGACGGAGATGGCTGAACATTCCCATGAACATCAACATCA CACATCCGGTCAGATGGGTAAGCACGGCCGACCATACGCCAAGTTCTGGGTGAACATGGTGTTGGGCCTCGTCGTCATGT ACTTCGTAATGTTCAGCATGATCGACGGCGCCAGGGACTTCAGAAACAATCTCAACATGCTCTACATGGCGGTCACTATG TGGGCGCCAATGGGCATCTTCATGCTAGCGACAATGCCCGGCATGTTTCCAAACCGGCGGCTCAATCTCGTGCTGTACGG CTTGTTTGCCGTTCTCACACTCGGTTCTTTTGCCGCTACCCGTGCTCAAACCGGAATCGGCGATCGACAGTTCATCGCGT CTATGGTCCCGCACCATTCGGGAGCGATCCTCATGTGCCGCGAGGCGCAGCTCTCAGATCCGGAACTCGTCAACCTATGC ACTACACTGGCGCCGCGTTGCGCTCCGGCGAAGTTAGCCGCAGCGATGTAAAGATGAGTACTTGCGGTGTTCCGATGCCG CATCCTTGGACGCTGGTGGAAGTGGTTGGATGAACTTTGTTGCCGAGGGCGAAAAACAAGGCTATAATTGAGTTCTTCGC TGATCACCACAGTGGAGAAAGTGATTGGGAAACAGAGACTTAGCGCTCTAGTGCATGACTCGTTTCCCGCTCCA

# Sequenzen der einzelnen ORFs

## >C1, 1932 Basen

ATGGCACTCTCTGATCTGACCGTGCGGCAAGCCAAGGCCGCCAAGAAAACCTACAGCATCCCCGATACCGATGGC ATATCCCTGGGCAACTATCCCGAGATCGGCCTGCGCGAAGCCCGCACCTTGCGCGACGAAGCCAGGGCGCTCCTG GCCCAAGGCATCAACCCCCACACCGACCGCAAGCAGAAACGGCATGCGGTCAAGCTGGCCTCGGACTACACATTC ATCAAGCGGATCTTCGAGAAAGACGTGCTGCCCAGCCTCAAGCAGATGTCGATCTATGACATTCGCAGGCCGCAA CAGCTATTCCGCTATGCGCTCGTCGTCGTCGAGGGCCATGGAGGCCAATCCGGCCACGGACCTGGACGTAGTGGCC GAGCCCAAGCCCGCGGTGACCCATAACCCCTACCTGCACCTGCCCGAGCTTCCCGAGTTCCTCCAGAAGCTCAGG CTCTACAACCCGCGCGGCTGGCAAACCCAGCTCGGTATCCGCCTGCTGTTCTTGACCGGCGTGCGCACCGGCGAA CTGCGGCTGGCGACCCCGGATCAGTTCGACCTCGACCGTGGGCTTTGGATCATCCCCCCGCAGATCGTCAAGCAG CTTCAGGACGAGATGCGCAAAGCGGGGGAAGCGGCCGCAGGACGTACCGCCCTACATCGTGCCGCTGTCCCTTCAG CTCAAGAAGCGCATCAGCGAGAACACGCTCAACGCCGCCTTGAAGCGGATGGGCTACGAGGACAAACTGACCGGC CACGGTATTCGTGGAACCATCTCGACGGCACTCAACGAGATCGGCTATCCCAAGATTTGGGTGGACGCGCAGCTT TCGCATTCCGACCCAAACAAGGTGAGTTCGGCCTACAACCACGCCAAGTACGTGGAACCGCGCCGCCGGATGATG  ${\tt CAGGACTGGGCCGACCGCCTCGACTGGCTCGAACAGGGCCAAGTCGAAGCGGCCAGCGCGCACCTCACTATCCAC}$ ATCGAGGGCGTACCGGCCATGGCGGAGGAGGAGGACAAGCCCGACGCCATCGTTGCAGCTTCCTCTGCGCCTCCCGTT TACGAATCGCCGAGCAGTCTGCCGGTGCCCCTGTTCGGCAAGTTGGCTGGAAAGTCCAAGGACCAGATCAACCGC GAGTTGAAGGCGGGCAAGCTGCTCCCATCAGCCTGGGCAACCGGGGGCAGCGAGTTCCCGATTGGCAACTGGTG CCGCTCAAACACAAGCTGGCCCAGGTGCTCATGCGCCAGTACCCCCAGGCGGATTCATGGGAGCTTTACCGCATG CTGACCCAGCCACATCCCGACCTGGGTGACCGCGGCGGCCATCGACATCGTGACGCCAAGCAATCTGGGCATGGTG GTACAGATCATCGCAGGCAGCGAGCCACATGCGAATGCTCCCGAGGTCGTACCGCCGCGGCCTATCTCCGAAGAG GTGCGCCAGAGTGTTCGCCGGCTGATGGAGAGCGCTGTCGCCTTGGACGGCGCATAG

# >C2, 657 Basen

## >C3, 294 Basen

# >C4, 891 Basen

>C5, 324 Basen

ATGACCCAAGACACCCAGCGCCCCACATTGAAAGTGATCCTCCACGCACCGACGGCAGAAGCCTTTGAGCGTGCG CGAAGCAATGCAACCAATCTCAAGCGCGCGCGCGCCCGATGCCGATGTGCGCATCGTTGCGAACGCGCAAGCCGTC GCCGCCGCCCTGGACACGGCACCTTCCGACCTCGACGCGCCTCACCTGGGTATGCCCGAACACACTTTCGCGGATC GGCAGGGACAACAGAGAGCCGCTCGAAGTACTGGACGGGCCTGCTGTTATCGAGATGGCGCGCATGCAGCAGCG GGATGGATCTACATACGGGCGTAG

# >C6, 1377 Basen

ATGCAGACAAGGAAAGTAGATGTCGCCATCATTGGCGCGGGAACCGCTGGCAGCACCGCATTCCATGCGCTGAAA CAAGGGCCGCAGGCCTTATGGTCCCACGCCGCCAGACCAGGGATGCGCTGGCCGGCGCCGCCGCGGAGCGCACG CAACGGATCGAGGCCAGCGCCTTCATCGTGGCGACGGGCTCTCGCCCGGTGGTCCCCCAAAGCGCTCGACGGCGTT GCCTCCCGCATCCTGACCACCGATACCCTGTTCGACCTGGGCGTCCTGCCCGCACGGATGGGAATCCTGGGACTG GGCGCCATCGGGCTGGAACTCGGCCTGGCCCTGTCTCGCTTGGATGTGCAGGTGGTCGCGGCAGACCAGAAAGAC GCCATCGGCGGCATCCAGGACCCCGATGTCCTGGAGCGGGCGATCGCCAGGTTCGAGACCGAGTTGCCGATGTGG GATCAGGCTGGCCGACCGAGCATCGACCCCGCGACCATGCAGGCCTGCGGGCCGTCCCAGGTGCCGATTTTCTTC GCAGGCGATGTGCAGCCGGATCGCCCTCTGATGCACGAGGCCGCGGACGAGGGTCAGATGGCAGCGCAAGCCGCA CTGGCGAGCTTGCGCGGCGAAAGTTGGCCGGGCGCATCCCGGCGCGTGCCGATCACGATCCTGTTCACCGACCCG GATGCGTGCGCAGTCGGCATGACCTACGAGGCGGCGGTGCAGGAAGGCGCGGTCGTCGGCACCGCGGAAGGCAGC GGCAACGGGCGCTCCAAGATTCTTGGTGCTCCGGAAAACCTGCTGCACATCTATGCCGACCCCGGCTCAGGCGCC TTGCTCGGTGCCAGCATGCTCCTGACGCAAGGCGAGCACCTGGCGCACCTGATCGCTTGGGCGATCCAGGCGAAG CAGACCGTCAACGATCTGCTGGCCATGCCGTACTACCACCCCTCCATCGAGGAGATGCTGCAAAGCGCCTTGAAA TCCGCATCCCAGCAGATGCGCCCGTGA

# >C7, 807 Basen

# >C8, 774 Basen

# >C9, 837 Basen

ATGCAGGCCGTCGCATCGCGAGGCCTGCCCACCACCTTGTTCTTCGATGAGCAAGGACGCCTGGTGGATACCCAT CTGGGCGAACTCACGATGGCCAGCCTCAAACACACGGTGTCGCGCCGATTCGCGCCAGCCCAACAGATCAAGACA GACAAGGAGTAA

# >C10, 1854 Basen

TTGGAGGACTCGGATTTGGCTTTTTATCGGCGCATCGTAGCGATCTTTCTCCTGTGTGGGTTGTGCGGTCGGCAGT CTGGACGCTGTGCAGCAGCAGGGCGATTCGTTCTCGGCCGCTGGACACGTTGCCGATGGCTACTACGTTTATCGC CATGCCATCAAGTTGGTCGATGCGCAGGGCCATGAAGTCAGCCTGACGCTTCCGGCAGGAACAGCCAAACACGAC GAATTCTTTGGCGATACGGAAATCTATACGGGCGATGCCCTCAATCTGCGCTTTCCCGCCACCGCCCCGGCCCG CTGACACTGCATTGGCAAGGGTGCGCGGAGGCAGGTATCTGCTATCCGCCGCAGACCATGAATGTGGCATTGCCG GCAGTGGTGGCCGGCACATCCCCGACCGGCAATGACTCCGTACAGCGGAGTTCGGCTTTGACCTCCACCAACACA GTCAGCTTGGGCGGAGCTACCGAGGTGGCAGAGGATCAAGCGGCAGCGCAGCGCCTAGCAGCATTGGGCCCCGTG ATGGCGGGCACCTACGCCGCGGTGGGCGTGGCCGCTGGCTTGGCCGGGGCCAACCTGCAAGCCACACTGCAATCG CCTTGGCTGCTCGGAGCGTTTGCAGCCTTGTTCCTGGTCCTGGCCGAGTTCACTGTTCGGCCTGTTCGAGCTGCAG GCGCTGGGCTTCCTCGGCGCTTCTGGTCGGGCCTTGCATGACCGCTCCATTGGCAGGCGCATTGCTGTACATC GGGCAGACCGGCAGCGGGCTTACGGTGGCATGGCCTTGTTCGCGCTGGGTTTGGGCATGGGACTGCCCCTGCTG TACGTCATGGTGGGCATGGCCGTGATGATGCTGACGCGCTTCCTGCCCGGCACGGTCAGCCTGGTTCTGTGGGGC GCATGGGTCTTGTCGGTGGCGATTGGCCTGATCGCGTGGGGCCAGGCCGTGGCAGCGAAGCATCGGCTGGCATGG CTGCAGGCGAAATCGGTCGAGGACGTGGATGCGCATTTGGCACAGGCCGCTTCGCGCGGCCAATGGACCCTGATC GACTTCTACGCCGACTGGTGCGTCAGTTGCCATGTGATCGAACGCAACGTATTCGGCGACCCCGCCGTCGCGTCC CGCCTGGCCCGGATGCAGGTCGTGCGACCAGATGTGACGCGCAATGATGCGACCGATCAGGCCTTGCTCAAGCAT TGGGGTGTCATGGGGCCGCCCACGCTCATTCTGGTTGGCCCGGACGGTACGGAACGCCGGGACCTGCGCGTCGTC GGTGAGATCGATGCCCGCGCCTTCCTGGTGCGCTTGGACAAGGCAGGTTCCTGA

# >C11, 882 Basen

# >C12, 456 Basen

# >C13, 525 Basen

# >C14, 1962 Basen

ATGATTCCAGAAATCGGCCACCTCGCCCTCATCGCTGCCTTGTTCGTGGCACTCGCTCAAGGTGTTCTTGCCCTG ATGGTCGGTTTTGCCGCGCCTCACCTGGGCCTTTGTCGCGAAGGACTACTCGGTCGCCTACGTCGCTCAAAACTCC AATTCTCAGCTCCCGCTGGGCTACAGAATGGCCGCGGTCTGGGGCGGACATGAGGGTTCGCTCCTGCTCTGGCTG CTGATGCAGACCGGCTGGGCCTATGCGGTCAGCCGGTTGTCGAAACAGCTTCCGGATGCCATGGTGGCGCGCGTT CTGGGCGTGCTCGGCCTGGTGACGGCCGGCTTCCTGCTGTTCGTCCTGTTGACCTCCAATCCCTTCGAGCGACTT TTCCCGGTACCGCAAGATGGATGGGATCTGAATCCGCTCCTGCAGGATATCGGCTTGATCTTTCATCCACCGCTG CTTTACATGGGGTACGTCGGATTTTCGGTGGCCTTCGCATTCGCGATTGCTGCCATTGCCCGGACAACTGGAC TCGACGTGGGCACGCTGGTCTCGTCCCTGGGCCACCGCAGCCTGGGCAAATCTGACGGTCGGAATCGCCTTGGGG AGTTGGTGGGCCTACTACGAGTTGGGCTGGGGGGGGGCTGGTGGTTTTGGGACCCGGTCGAGAACTCGTCGTCATC CCCTGGCTGGTGGGCACCGCCTTGATCCACTCTTTGGCGGTGACGGAAAAGCGGGCCAGTTTCAAGAACTGGACG GTGCTGCTCCGATCGGCGCATTTTCTTGCTCGCTTTTGGGTGCCCTTTCTGGTGCGCCCGGGCGTACTGACTTCT CTCGCTTTGTTCGCATGGCGAGCCCCTAAGGTCGGCATGGGAGGACGGTTCGACATGGTCTCCAGGGAGTCCTTG CTGCTGGTCAACAATGTGCTGTTGGTCGTCACTGCCGGCGCTGTCGCGCTCGGTACGCTGTACCCACTGCTCGTC GATGCGCTGGGCCTGGGCAAGCTCTCCGTGGGGCCGCCATACTTCAATGCGGTGTTCGTGCCATTGATGATCCCC GCGTTGCTTCTGATTGCGGTAGGACCCGCCGCCAATTGGAAGGCCGCCCAGTTCGGTGCCATCTTCAGGCAGTTG CGCGTGCCGATGATTGCTGCACCCCTGGTGGGCCTGACCGCCCCGTTCGTGCTGGGGCACTGGTCAGCTTCTGCG GCGTTGGGCTTGATGCTCGCCACGTGGATTGCGGTGTCGGTGGTGACGGGCATCTTCGGCCGAATGCGCGCCACC CGCGGCGGGTTGCGTGCCCAGCCACGCAGTTGGCTTGGGATGCATATGGCGCATCTGGGCATCGCGGTATTCGTG GGCGGCTACGACCTCACTTTGATCGGCGTCAGAAGCACGCGGGGGCCCCAACTACGTGGCGCAGATAGGCGATATC GAACTGTCGCGCGACGGCAAGGTCTTGCGTCGGCTGCATCCGGAAAAGCGCAATTACCCGGCCTCGCAGATGCCG ATGACCGAGGTGGCGATCGATGCAAACGGACTGCGCCACGTCTACGCGGCGCCTCGGCGAACCGCTCGGCGACGGT GTTTGGAGCGTTCGTGTCTACCACAAGCCATTCGTTGACTGGATCTGGATCGGCTGCATCCTGATGGCGCTTGGC GCCGCATCATGA

# >C15, 447 Basen

GTGAAGCCACGAAATAGACGCATCGCACTCATCGTCGCCGGGCTATCCGCCCTCGGCATCGCCACCGCGCTGGTG CTCAATGCCTTTCAGAGCAACCTTGTGTTCTTCTTCACGCCCTCGCAGGTCAGTGCCGGGGAGGCACCACTGGAG CGCACCTTTCGAGTCGGCGGCATGGTGGAACGAGGTAGTCTGAAGCGCCAGCGTGGTGAGCTTGCCGTGCAGTTC GTCATCACCGATACGGTCAAAGCAATCCCGGTCACGTATTCGGGCCATCTTGCCTGACCTGTTCAGTGAAGGAAAA GGGGTGGTTGTTCAAGGACGGCTGGACAGTGCCGGCCTCTTTCGCGCCGAGGAGGTGCTGGCCAAGCACGACGAG AACTACATGCCGCCCCGAGGCCCAGCATGCGCTGGACGAAGTCCAGAAGAAGCCGGCTTCAAGGAAGCCTTGA

# >C15b, 192 Basen

# >C16, 738 Basen

## >C17, 687 Basen

TCTTTGCTCGCCGCCGTGTTCGTCTTGGCGGCGTTCTTCACGCCATTCGCAGCGAGTGCATCGCTGCGCATCGCA CTGGAGTACTGA

## >C18, 612 Basen

# >C19, 669 Basen

# >C20, 1386 Basen

ATGATGCGCGGCGTTCATTCCAATCTCGACCGGACCCTCGACGGTCGTCTTGCCATGTCGGCACGCATGGTGTCG GGGCTTCTTGAACGCGCCGCGCTGGCTCCGAATGCAGCGTCCAACGACTTCACCGAGGCGGTGCGCGTCAGCGGC GAGTTCGAGTCACTGCCGGCCGGCTTCAGCACGCGGGACGTTTTGGGACATCAGTGGAGGGTCTACGTTCTTCGT GCCAATGGCTACCAGATCACGACGGCGGATCGCGTGGATCAGCGGGATATGCTGATCAACGAATTGCTAAGCGTG GCTGGCGTGCCCTTCTTGATTGCCTTCCTGGGCGGCCTGGCTGCCCTTTGGATCGGCATCGGACGGGGGCTCGCC CCCCTGGAGGCTCTGTCGCAGCAATTGCGCGACAAACACGCGGACGACACGTCCCCGATCGCCGTCAACCATTCA CGGGCATTCACCGACGCCGCGCGCACGAGCTGCGCACGCCGTTGACCGTGATCGATACGCACCTGCAGGTGGCC CGGATCAGTGAAGGCGACGAGGTGGCGTCCTCTCTTTCCAGTGCAGAGGAAGGCGTGAAGCGGCTGAGGCGCACC TTGGACCAGATGATACTGGCCCGCCGCCGAGACGTCTGCCGACAAGGCGGATGGTTGCACTTCGGTGGTCGCT TCCGTCGGCGGCGTGCTGGAACAGTGGAAGGCCGCAGAAAAAGAGCGCTTGTCGTTGAACGTCAGCGGCGAGGAC ATCGGAACCCCGGTGCCCAAGTCGATGCTGGAAACGGCGGTTCGCAATCTGGTTGACAACGCGATGCGCTATTCG  $\tt CCGCGAGATACGGCCATCGAGGTGGGCGTGTTCCTGGATCCGAATGCACAGCAGTGTGTGATTAGCGTGTCGGAC$ CGTGGCCCCGGGCTGACTGCCGAGCAGGCATGCCAAATTGGCCAACGTTTCTGGCGCGGTGATCAGGGCCGAAAG AGCAAGGACGGGGCGGGCCTGGGCATTTCGATCGTTCGGGCCATTGCAGAGAGATTTGGTGGGGCCCTGAATCTC GAACCCCGGGAAGGCGGAGGCCTGGTTGCGAAATTTCTCGTGCCCACCGACCCGCACCCAAAAAAGGTCAAGCT AGGCCTGCAGGGCGTGGCTTGGATTCAAAACCGTAG

#### >C21, 1599 Basen

GTGAGCAGGCTTGCGCGGTGGCGAAATGCCGCGACCTTGGCGTTTGCCGGTAGCGCACATGCGTTGACGTTCGCC CCGGATCCGTTGCCCCAGTGGTCGCTGCCCATCGTTCAAATCCTCGCGCTGGCGGTGCTGGCACGCGCCAGCTTT GCCGCCGAGCGGCCGGCAGGCATTCCTTCGCGGATGGGCGTTCGGCTTCGTCAATTTTGCGGTCGGCTTGTAC TGGCTGTTCATCAGCATCCATGACTACGGTGGTTTGTCCGCGCCACTGGCCGGTGCGAGCGTCGTGGCGCTGTCT GCGCTGTCACAAGTGCTGGTCTGGTCAGCTGTCTGGGCCGCCTCGGAATGGCTGCGCGGCGTGCTGTTCTCGGGC GGCGTCGCGCTGCTCGCGGCGTGCGCCTCGGGGGACCGTGGCGTTCCTGTCGCGTCCGGCCGCGGCTTCCATGCGC TCGAACGTGTCTTTGCTGGCGACGGTGCTGATCCTGATCGCCACGGGATGGACACTTACTCGCCTCGATTGGTCG ACGGCCGAAGGCGAGCCGCTGCATCTGAGGCTAGTGCAGGGAAACATCGATCAATCGCAGAAGTTCGACCCGACC CTGCTTGAAGACGGCATCGCCAGTCACTTGCGGCTGGCCGCACAGCCACCGGGCCCCGGAGAGCCGCATCCGGAC CTGATCGTCTTGCCAGAGACCGTCGTGCCCGTATTCCAAGACCAGCTCGACCCGATGATTTGGAAAAACCTGGCTC GACGTAGCGGCGAACCAGCGCAGCACGATCGCGATGGGCGTCCCTTTGCACAGCATGGCGGCCGACGGCAGTTCG CGCTACACCAACAGCGCCATCGGCTTCGACTCCGGCACGCCGTTGCAGCAGCTTGTCGACGCCTCCGTGCCGCTA CGCTACGACAAGCACCACCTCGTGCCCTGGGGCGAATATGTACCGGCTGGGTTCGAGTGGTTCACGCGGATGCTG AAAATGCCGCTGGGTGACTTCGATCGTGGAGCCCCGGTCCAGAGACCATTCTCGGTGAATGATCAGCATTTGGCG TTCAACATTTGCTACGAGGATGTTTTCGGTTCCGAGCTGCTCCGGTCGCTCCTGCCGACCCCAGGCGCAGGACCC GGCGCGAGCGTGCTCGTGAACTTGAGCAACCTCGCTTGGTTCGGCCAGACCTGGGCGCTTCGCCAGCATCTGCAG ATCGGGCGGTTGCGCAGCATCGAGACCGCTCGGCCTATGGTGACCTCCACGAATACAGGCATCACGGCCTCGATC GATCCGAAAGGACGGGTCGTTGCCGCTCTGCCGCCACATCGGCCGGGCGTGTTGTCCGCGACCGTACAAGGCATG AGCGGCCTGACGCCGTATGTTCGCTATGGCGACCAGCCGGTCCTGTTGCTGGTAGGGATAGTATTGGCTGCTCC GTACGGCGCCCGACCCCACGGTAG

# >C22, 2316 Basen

GTGAGCAAAGCTACTACGGGAAGGTCGTGGGCGGAAAACTGCTTGGGGTTGGAACGGATGCCAAGAGCGGACCGT AGTTCCGGTGGGGATTTCGACTATGAGCAGGCCCGTGTGGCGGGCCGGATGGTGTTTTTCGTAGACGGGCTTTGG TGCGTGAGCTGTGCGATGGCCTTGCAGCGCGTCCTGCAGCGTGTGCCCGGCGTGGTCTCGGCGACGGTGAATTTC CTGGGCTACGCACTGTCCCCGTTGAAAGGCAGCGACGAGCTGGAAGCGGCCCTGCAGCGGCAGGCCAGGAAGATC CGCTTGCAGTTGACCGTCGCGGTCGTCTTCGGGATGTGGAGCATGCTGGGCTCATGGGTGCTTTACCTGAACGCC GACGAGGCGGCGGCGCTCGTCATCGCCTGGGCCAGCGTCGTAGCAAGCCTTCCCGTCGTCGGATATTCGGCGTGG GATTTCTACCGCGCCGCCGCCGTTCGCTGCGCGCGCGGGATCGCAGGGATGGACGTCTTTGCCTCTGTTGCTGTC CTTGGCTCCCTCTTTGTGTCGGTCGGGTCCCTGGCCATGGGGTCCGTGGCGATTTACACCGACGCCGCCACCATG TTGATCACTTTTCTGCTGATCGGAAGATTGATCGAAATCCATGCCCGGCAGGAGAGCGGACTTGCCGTACAAGCA TTGCGCAGCCTTGCGCCGGAAACCGCGACGAAGCTGACTTCTGCCGGCGGCGAAAAGGCCGAGAGCACCGTCCTG CTGGCAGAGCTCGCGCCCGGTGATACCGTTTTGATACGCGCCAACGAGCGCATCGCGGTCGATGGCATCGTCGTA GCGGGACAGTCGGCCGTCGATCTCTCGCTGCTGCAAGGCGAGTCCGCGCCTCGCAGCGTTCAGCCTGGCGAACGG GTCTTCGCCGGGTCCGTGAACCTGCGCGGACCTCTGACGGTCCACGTGACCGCCGGTGCGGGGGACCGACGATTG CGGATACTGCTCCCGGTCGTGGTGACGGCATCTCTGCTCGCCTTCGTCCATTACCTGTGGAACGGCTCAAGCGCA GCCAGGGCAAGGATCATGGCGTTCGACAAGACCGGCACATTGACGTGCGGTCAGATGCGTATCGTCAGCATCCAG ACGCGGCACGGGGGGGGCCGAACAGGACCTCATCGACCTTGCGGCAAGGGCCGAGGCCGGCGTCGCGCACCCCATT GCACACGCGGTGGTCCTCGCGGCCCGGCAGTCTGGAATGAGCAGCGCGTGCGAGCCCGACGGATGCCAGGTGACG GCCGCGGGAGTCGAGGGCATGCCGCCGGAAGATGGCCTGCCAGGGCTGGTACACGTAGCCAATGGCCGGGATTGG  ${\tt CTCGGCTCCTTGCGTCTGCAGGATGCCCCTCGCGACGACGCCCGTTCGTCACTGCAGCGGTTACGTGCGCAGGGA$ TTGAAACTCTGGTTGCTGACCGGGGGATTCCAGCGCAGCGTCCGAACGCCTGACGGCTGACCTGGGCATAGACTTC GACCGGGTCGAGGCCGATTGCTCTCCGGAAGAAAAGCCGACATCGTGGCAAAGAGCCCAGCGCCTGTCGCATTC GTGGGCGACGGCGACGATGGCCTGGTCCTGGCCCAGGCAGCCTGCGGAATCGCCATCCCAGGATCGAGTTCC GTGGCTGTTTCCGCAGCCGGGGTGGTGATCGCGCACGGCAGCGTGGGCGCTGTCGTCGAGACCCGTGAGTTGGCT  ${\tt CGCAAGTTTGATCGCATCGTCCGGCAGAATCTCGCATTTTCCGTCGTGTACAACCTCGCCGTGATTGTCGTGCTG}$ TGCAGGCTGCTGCAGGGCCGCGTCGTCTGTGACAAGTCGATGCAGGCCAAGCCGGCTGCGTCCTGA

# >C23, 1098 Basen

ATGACGAACAACGGTGATCGCCGCTCTGCGCACACGGGGACACTCCGGCGTGCCGGTTATGCTGCGGCGCTGGGT CTCCTGCTGTTTTCGGCAGGTTACGGCGTCTACGAGAGCGGCGTGATGGGGTATCTGTACAGCGCGATCAGCGGC AAAACGGTCACGATTCCTTCGGCCGCGCCCTATTCGAGAGCAGATATGGAAGCTGCTCGCAAGGCCTACGCAAAA GACGCCAAGGCGTCTCCGCCGGTATGCCCGTCGGTGCGGACGGCTACTACCTCCCGCCTGCGGAGGATGACATT CCGAAAGGACCCTATGGCGATGCCATCCGGCGAGGAATGAAAATCTTCACCGACACTGGCGCCATGGTCAAAGAC CACGTGGGCAATTCGCTGGCCTGCCGCGAACTGCCACCTCGACGCGCGAGAGAATGCCGCACCGATGTGG GCGGCCTATGCGTCCTACCCCGCTTTTCGCAGCAAGACCGGGGACCATCAGCACGCCGCGGCGGAGGATCATGGGC TGTTTCACCTATTCGATGAACGCCCAGGCGTCGTCCTCCGGGAAACCGCCGCCGCGGCGGCGGAGCGCTCTATCCC AAGGTGCCGAAACCAAAGGACGACTACGACGTGGGCCGAGGTCTGGCGGTCTATCAACAAAATTGCGCACTGTGC CATGGTCCTGATGGACAGGGCACGCGGGAGGAAAACGGCAAGATGAGATTTCCCCGGCTTTGGGGGACCCGAGTG TACAACTGGGGCGCGGCATGGCCCGCGGCGGCGGCGTTTATCTGGGCGAACATGCCGCTTGGAAAG CCATACAGTCTGACAGAACAGGAGGCCTGGGACGACGCGGGCGCTTTATCAACAAAATTGCGCCCCAAGGACACA CGCCAGAACCGGAAACAGGAGGCCTGGGACGACGTGGCGGCGCTTTATCAACAAAATGCCCCAAGGACACA CGCCAGAACCGGAAACAGGAGGCCTGGAGAAATACCACGAAGGTGAGCAAAGCTACTACGGGAACGCCCAAGGACACA GGCCGGAAAACTGCTTGGGGTTGGAACGGATGCCAAGACGGAACGCACGGCGCAGCGCTGGCGGACGACACGCCCCAAGGACACA

# >C24, 819 Basen

# >C25, 642 Basen

# >C26, 1557 Basen

ATGAATGAAAGCCTAGGGTTTCTCCTTGCTCTGAGCTTTATCGTCTCGCTGGCGGCTCTGGGCGCGCGTTGATCTGG TCCATCGTGACGCGCCAGATCCATGCGGGAAAGAAGGAGGCTTCGACCATATTTCTGGAGGGCGAGGCCGGCTCC CCGGATGATCCATCTTCATTCGATGAAGGGGCGGCCGAGCATCGATTCGACGCCTTGCGTGCCGGCGTCGACGCC  ${\tt CCGGGTCGGAACGTCGTACTGGTCCTGTCCATCGCTTCCTGTTCCTGATCGTTGGCTCGCTGTTCGGGATG}$ GTCCATCTGAATCTGGTCGCGTACGGCTGGCTGTCCACAGGGGGGCATAGCGGTCGCGCTCTGGATCATCCCTCGC ATGTTTCATACGCCCCTGCGAAGGCCCGCAATGGCGATGGTGGGCGCGGTGCTGTGGGCCCTCGGCGTGGCGGCC GGTGCCATTGCCATTGCCAATGGATGGAGCGACGGCCTGGAGTGGCTCGAAATCCCATGGCAGATCGACATCGTC CTGGCCCTCGGCGGCTTCTTCATCGCATGGTCCGCCATCGCGACGACCCGAAAACGCAACGTTCACCACATCTAC GTCAGCGGCTGGTACTACCTCGCGGGACTGGCATGGTTCCCCCATTCTGTTCTTCATCGCGAATATCCCCGGGCCTG CATTCAGGCGTGCAGCAAGCCACCACCAACTGGTGGTTCGCGCATAACGTGCTTGGCCTCTGGCTGACACCGCTG GGGCTGGGTGCTGCCTATTACCTGATTCCCAAGATCATCGGCAAGCCGATCTATTCGTATAGCGTTTCGCTGCTG GGCTTCTGGGGGCCTTGCCTTGTTCTACAGCCAGGTGGGTATTCATCACCTGATCGGTGGGCCCGTGCCGACGTGG ACGGTCGCGCAGAATTTCTGGGCGTTCAAGGAGTCCATGGCGCTGCGCTTCGTGTCCACGGGCGCATTGATGTAC ACGGCCGCATCCTTCCAGGGATCGCTGGAGGCTGTACGGGCCATCAACTCGATCACCCACTTCACGCACTACACG GTGGGGCATGCGCACCTGGGAGCTTACGCATTCGTCTCCATCGTGCTGTTCGGCGCCTTCTACTATCTCTTGCCC TACCTGACGGGCAAGAACTGGCCCTGTCCGCGACTCATCGCCATCCACTATTGGCTGACGGTCCTGGGTTTTCTG ATCTATTTCCTGTCATTGACCATCGGCGGTTTCCTGCAAGGCATGTCGCTGCTCGATCCACAGACCAGTTTCGCT GACATCACCCGCAACATCGTGCCGTATCTCGAAGGTCGATCGGTGGGCGGCGGCATGATGACGCTGGGACACTTC GTCTTTGCCTTCCATGCGATGGCCCTACTCTGGTCGAAACGGCGAGGTGACGCATGA

# >C27, 1671 Basen

ATGGACATCAAAGCCTTGGACCAGGGACTGGCCGTCAGCGGCCAGATCGCTGCCACCGACCTGCAGGCCATCGCC GAGGCTGGCTACCGCTCGGTGATCTGCAATCGGCCCGATGGAGAAGCGGGCGATCAGCCCGGCTTCAGCGAAATC GCCCAGGCCTTCGGGACGCTGATGACGCAACTGCCCGGCCCGGTGTTCGCCTACTGCCGCACCGGCACGCGCTCG GACATCGCCGTCATCGACCCGGCGGATGTGCACTACTACCAGCCGGGGTGGACGATGGTGGGCGCGGGGCATCTTT GCGTTCGAGCCCGAGCGCGCGCCCCCGTGCTCGATGGCTGCCGCGTCGTCAAGTACCAGCAGCTCGTGGTCTGC CCGGGCCTGAAACTCGACTGGAACGGCATCGAGGGCCTACCTGAAACACTGGGCCGCAACGGCGTCACCTCCAAC TACCGCTACGACCTCGCGCCCTACACCTGGGAACTGGTGCAGAACCTCAAGAGCGGCCAGGCCCTGTTCACGCAG CCGCCCATGCCCATCAAATGCGCGGGTGCGCCGCAGAAGGCGATGTACCTCTCGGCCGATCACTGGAAGCGGCAG GGCGTGCTCAAGAACATCCACATCGAGTTCTGCAACGCGGGAGGCGTGCTCTTCGGCGTGCCGGACTACGTGCCC GCGCTCATGGAGTACGTGAAGGCTTATGGCATCGATCTGCAATTCAGCAACCAGCTCGTGGCCGTCGATGGCGCA GCGCATGAAGCCACCTTCATCCGCACGAACGCCGACGGCACCAAGGAGCGCGTCACCCGTCCATTTGACCTGCTG CACGCCGTGCCGCCACAGAAGGCGCCGGACTTCATCCGAGTGAGCCCGCTGGCGGACGCTGCGGGCTGGGTGGAC GTGGACCCGTCGAGCCTGCGCCACAAGAAGTACGCCAACGTCTTCGCACTCGGCGACTGCACCAACACCACCAAT GCCAAGACTGCTGCGGCCGCACGCAAGCAGGCGCCGGTGGTCGCGCACAACCTGCTCGCCGCCCGGAGCGGGTCC ACGCGCCTGGCCAGCTATGACGGCTATGGCTCCTGCCCGCTCACTGTCGAGCGCGGCAAGATCGTGCTGGCGGAA TTTGCCTACGGCGGCAAGCTGGCGCCTTCGTTTCCGAAATGGTTCATCGACGGCAAGCGGCCGTCATCGCTGGCG

TGGCTGCTGAAGGAACGCATCCTGCCGCCGGTCTATTGGGACGGCATGCTCAAGGGCCGCGAATGGCTCGCGCAT CCTGTCCTCTCGGACGGGTGA

# >C28, 960 Basen

# >C29, 528 Basen

# >C30, 312 Basen

ATGATGGTTGACAAGAAAGACCAGTCGTTTCTACAGGACGGCGCGGCCAAGGCTGCGGCCATGCTGCGGGACGGTC GGCAATGAGCATCGCCTGCTCGTTCTCTGCCTGCTGATCGAGCATGGCGAGATGACCGTCGGTGCCCTGCACGAA AACGTGGCGCTGAGCCAGTCCGCCTTGTCCCAGCACCTGGCCAAGATGCGCGAGGAAGGCCTGGTGACCTATCGG CGAGAGTCGCAGACCCTGCACTACCGTATCGACAACCCCGACGTGGCCAAGCTCATCGCCACGCTCAAGGCCATC TTCTGTCCCTGA

#### >C31, 1227 Basen

ATGACGCCACCTGCTTCGCTGCCACCGCCGCTGCGACAGATGCCCGCCGCAATGTGGGCCTGCTGATGGCCGCC CAATCGCTGGGCGGCGCCGCCGCCACCCATCATCATTTCGCTGGGCGGCATCGTGGGTCAGATGCTGGCCAGCAAC CCTTCGCTGGCCACACTGCCGGTCAGCCTCTACAACCTGGGGCTGGCGCTGTCGACCATCCCTGCGGCCCTGCTG ATGCGTCGTCTGGGCCGGCGCGCGCGCCTATGCGTTGGGGGCGCTGCTGGGTTCGGTGTCCGGGCTCATCGCCGCA CAGAGCTACCGCTTCGCGGCCAGCGATGCGGTGCCGCCGCCGCCGCGCGCCACCGTCATCTCGCGCATCATGATC GGCGGCCTGATCGCCGCGGTCATCGGCCCGCAGGTCGTCATCTGGACGCGCGACGCCTGGCCCATGGCGCCGTTC GCTGGCAGCTTCCTCGGGCAGGCGGGCCTGCGCGCTGCTGGCCTGCTGCTGCTGCTGCGCATGCCGCCG CCCCAGGCGTCCGCCGTCGTGGCGCGCGCGCCGCCGCTGGCAGTGATCGCGCGCAGTCCAGGCTTCGTCGTGGCC GTCACGGCGGGCATCGTGTCCTACGGCCTGATGGCTTTCATCATGACGGCCGCCGCCGATGGCCATGGTGGGTTGC GGCCACACCGTGGGCGAGGCGGCGCGGGGCATCCAGTGGCACGTGCTCGCCATGTTTGCGCCGAGCTTCTTCACC GGCCACCTGATCGCGCGTTTCGGCAAGACCGCCATCACGGCGTGCGGACTGGTGTTGATCGGCACCTCTGGCCTG CTGGCCCTGGCCGGCCTCGAACTTCTGCACTTCTGGGGCTCGCTGATCCTGCTGGGCCTGGGCTGGAATTTCGGC TTCATCGGCGCCACGGCGCTGGTGACCGACTGCTACACCGCGCCCCGAGCGCCCAAGGTGCAGGCACTCAACGAT TTCCTGGTGTTCGGCACCGTGGCCGTCGCCTCGTTCGGGTCGGGCCGGCTGCTGAACACCTCGGGCTGGGAAACC CAGTCGGCGGCGGCCGCTGCGCCATGA

## >C32, 378 Basen

>C33, 372 Basen

ATGCAGACCACCGACTTCGTTGCGACCATTTTTGACGGAAGAAGCAATCCCAACAAGGTGACCGTGACCTTCATC ATGGCGCTCAACGCGCTGCTCAAGGGACATACGGCGACCATCATCCTGATGGTGGAAGCCGTGGAACTGGGACAA CCCGGCGCGGCCGCTGGATTGGACATCGGCAAGCCTTTCGAACCCGTTGCCGATCTGCTGGAGAAATTCTTGGAA AAGGGAGGTCGCATTGCCATCTGCGGCTCGTGCATGATCCACAACGGTATGACCGCCGCGCGCAGATGGACCCGCGT TTTAGCGTCATCAACGCACCCGATGTGGTGGAGGTTGCTGATGGGCGCCCAGGGGGTCCTTGCAAGTGACCTGA

# >C34, 795 Basen

# >C35, 996 Basen

# >C36, 1893 Basen

ATGCTTTCCCTGTTCCAGCGAAAACGGCCCGCGGTCGCTACCGCTCCAACGCCACCCGCATCCGACCTCCCG AAAGGGTTGATGCGGCCCGAGTCGGCCGCATCGCTGGCCACCCCGCGTCGGCAGAAGCTGCTGGAGCACATC TGGCAGCGCACGTCTCTGTCGCGCAAGCAGTTCGCCGTCCTGTACCGCGCGCCGCTGGAGCGCTACGCCGAACTG GTTGCCTATGCCCTCAAGCTGCGGCAGTCCCATCTGCTTCCCATCGGCGCAAGCCCCGAGGACCAAGCTGCGCAG GCTGAAGCCTGGACTGCTGCGGTCGCCTATGCCGCGTTGTTGCACGACATCGGCAAGATCGCCGTCGATCTGCAC GTCGAACTGGCCGATGGCTCGCTGTGGCACCCGTGGTACGGTCCGCTGCACCAGCCGTACCGCTTCCGCTACCGC GACGATCGCCGAATACCGCCTGCACAGCGCGGCGGCGGCGGCCTTGCTCTACCGCCAACTGCTGGACACCCAACTCCTG ATGGCCGCCCCAAGCACGCGCTGCAACGCAAGCTGCTTGACGGGTTGCGCTACCTGCTCAAGGAAGAGTTGAAG TTGAATCAGCCCGAGGCCTCCGATGGCTGGCTCACCGAGGATGCCTTGTGGCTGGTGAGCAAGACGGTCTCGGAC AAGCTGCGCGCGCACCTGTTATCGCAGGGCATCGATGGCATCCCTGCGAACAACACCGCCGTCTTCAACGTGCTG TGGACCCACTCATTCACGCTGCTGCGCCTCGCACCTGCGCTGATCTGGGAGGCTGGCGACCGGCGCCGCTCC GCCGGGACGGTAGCGATCGACACGTCACCTGTCGAGAAGCACGCCGCTGCGGCATCGTCGCCGGAGGTCGCGGCG AAACCGACCCCAGGAGGTCAGGAATCGCCGCCATGGGAAGGCGGCAGCGCTGCTGACCCAATTATCGCCCCCCTG GCTGAGGCCATGCCCGACGTCATGGAGGATCTGCTGACGATGGTAGGAATGGGCGATTCGTCCGCCACACAGCAG GATGAGTCAACCATCCCCACCGAACTCTCTGCCACACGCCCTGAAGCACCACCACCATCGTGGCATCTTCA CCCTCATCACCGGCGCCCGCGGCCACACCAGCAGCGACAACGGTGCAGCCATCTGGCGAGCACTTCATGGCATGG CTGAAACAGGGGATTGCCTCGCGTCGGCTCATCATCAATGACGCGAAGGCACTCGTGCATACCGTCAGCGATACC GCATACTTGGTCAGCCCAGGAGTGTTCCAGCGATACGCTCAAGAGCATCCGCAGTTGGCAGCCATTGCCCGCCAG GAAAAACTGGAGCCGTGGCAGTGGGCACAAAAGCGCTTCGAGAAGCTGGCCGCGCACCGCAAGCAGGCCAGCGGC CTGAACATCTGGACTTGTCACGTCTCAGGGCCGCGCAAATCGCGGCAGTTGCACGGCTACCTGTTGACGCAGCCC GGTGCGTTGTTCGAGCGAGTGCCGCCCAACAACCCCTACTTGTGCCTCTTCAACGAGGAGGCGGGGGCGTGAAGTC TCGCTGGCTGCGAAATGA

# >C37, 627 Basen

# >C38, 633 Basen

# >C39, 360 Basen

# >C40, 1548 Basen

ATGACTCTGTTCACGACCGACTACCTGGAGTATTACCTTACGCTGGTGTCCTGGATCGTCAACAACGGCATCTGG GCCGTGCTGGTATCCAGCGGCGTCTTCGCGCTGCCTTTCGTGGCGATCATCGTGCAGGAGTGGTTGAAGGCCCGT GTGGTGGTGATGTTCGCGGGCATCCCGTTCATCGACGTGGACCTCAACACCATCCAGTACGACAGCTCGCGCTCG GCGCAATGCCAGGTCAGTGTGCCGCAGCCCTCGAATACCGGCTGGTCGCAATCTTTCAGCACCATCAACAACCAG TCGGCGAAGGTGCCGGTGTGGTGGGCGTTCATGCACGCGCTCTCGCGCGCCGTCACGGGCGCCTTCAGTGGCAGCG ATCCCGTGCGGCACGGACCTGCGGCAGATGCGCATGGAGATCGACGCGACTCGCATTGACGACCCAGTGTTGGCT  ${\tt CAGGAAGTAGCGGATTTCTCGCGGGGATTGCTATGGGGCCTGCGCGGGCGAAATTGTTCATGCAGCGGCCTCAACTC}$ GATGAGCAGCAGCTGCACGACGTAACCTGGATCGGCTCACGCTTCTTCACGGACACGAACGGCTACTACGACACA TACCGTTCCAGCACCCCGCGAGGACTGGCCCTATGACAGCACGCGCGACGCAGGGCTTGCGCAGGTGGCCAGC GGCGGCGGCTATCCGACCTGCAGGCAATGGTGGGCCGATGGCAGCAATGGACTGCGGGCACGCTTGCTGGGTCAG ATCCGCGCGATCGCGTCACCGCGACAGCAGAAGCTGAACCAAGGCAGCGTCTATACGGACTACGGTGGCCAGATC GAAATGACCGACCCAAACATCATCACCCGGGCGGCGGCCGACGTAGGACTGGCGGTAGGCTCGCTGGGCTACTTC  ${\tt CCCTCCATGGATGCAATGCGCCAGGCTCTTCCGATGGTGCTGCGCGCTCTTGAAGATGGCGCTGGTTGTCTGCATT}$  ${\tt CCGGTGGTGCTCATGGTTAGCACCTACAACCTGAAAACACTCGTGACGGTCAGCGTGGTGCAGTTTGCGCTGTTC}$ TTCGTGGATTTCTGGTTCCAACTCGCGCGCTGGATCGACAGCACCATTCTGGACGCGCTCTACGGATGGGGCTGG GGATGGAACCGGCCGCATACGAATTTCGATCCGGTCATGGGCCTCAACAATGCCTTCGGAGACATGCTGTTGAAT GGGGGCATGTTGCAAGGGCTTGCTGCTGGTACGGCAGGCGCCAAAGCCGCCGGCGGCAAAGCCGCCGACATGGCC TTTGGCGGCGCTATGAAGTGGGCATCGACACCCAGCAAGAGGAAGTAG

# >C41, 357 Basen

# >C42, 1395 Basen

GGGTGGAACAGCAACCTGATCTGCGGCGACATGAGCATCCAGACCACGCTGCGCAATCAGCTCAACGGCATCACG AACGGCTTTCAGCAGATCATGAGCAACGTAATCCAGAGCGCCACCAGCGCGGTAGCGTCCCTGCCGGCGCTGATC ATTCAGCGCGCCGATCCGGGCCTGTACAACCTGCTGACCAACGGCGTGCTGCAGGCGCGGCTGGACTTCGACCGC TCCAAGCTGACGTGCCGCGCCATGGCGGAGAAGATGGCCCGAGACAGCGGGTGGCCAGCTTGGCTGGAGCCAGATG GCCGAAGGCATGGCCTTGCGTGACGCGGTTGGCAGCAACGATGCCGTGTCGGCCGTCGAGCAGGCCGAGACGCGC CGCGGCAACGACGGCGTGCCCTGGGTGGCGGCGCAATGCTGGTGGCGCAGGCCAGTCCGCCATCCGGGTGGTC GGCGACGTCACCCGCGCGGGCTACAACCTGGTCAACGGTCGTGGCGTGACGGACACATCCTCCATCGCGTCCGCC AGTTGTGCGAGCCTGTCCTGCCAGACCTGGACGTCGCCGCAGCGGCGACCGAATGGGCCACGCGGGTCCTCGGA GAGCAGGTGCAGCGCACCTGCGACTCCTGCACCAAGACCGAGACGGTGCCCGGCGTCGGGCTGACGCCGCTGATC CAGGAAGAGTACGAGGCGAAGCTGGAGGTCCTTCAGGAGCTGGTTTCCGGCACGCGCACTACCACCTTTGAGAAC CTGCGCGAGGCTGGCAGCACGTCGCTGCCAATCACGCGTGGCGTGATCGAGGCGCTGCGCGACGAGCCGGACCAG GACCTTCTGGCGCGCGCCTCGCGTCGGAGGTGGCGCTGTCGTCGGTGCTGGAAAAAGCGCTGCTGCTCCAGCGC ACGCTGCTCACGGGCAAGAAGGAGCCCAACGTCGCAGCCAACGAACTCGCGGTCAAGGCCGTGAACCACGAGAGC GACACGCTCGACCGGGAGATCCGCAACCTGAAGACGGAGCTGGAGCTTCGGCGCGGGGCGAGCTGGCAAACAACTCACCG CGCCTCGACCAGTTGCAGAAGGGCAATCCAGGAGCCAGGCCATGA

# >C43, 951 Basen

# >C44, 447 Basen

# >C45, 573 Basen

# >C46, 765 Basen

>C47, reverse, 2892 bp

TCAGGGCAGGTCCAGGGCCGGCGACTCGATGCCGCGTGCCCGGTCGATCTTCTCGGCCACCTTGAAGGCGGCATC CAACTCGCTGACGCCGTGCTGCTGCATGAGCTGGTAGCGCTCGGCCTTCTCTCCGGGTTCGGTCTGCGCGAGCGC GAGATACAGGCTCGGCGGCACGGCGCGGAAGAGCACCTCCATGCTCTTGGAGAGGATGACGCCCTCGGTGAACTT GCCCGCTTCCTTGCGTGCCGAGAGCATCAGCGCTTTCTGCGCTTGGCTCAGTTCGCGGAACCGCGCGATCTTCTC GTCGTCAATATTTTGTGTAGCTAGCCAGTACCAGGCCCCCAGCTTGCGCCACATTTTTGTAATTTTCACGGTATA CGGCGCGAGCAGCGGGTTCTTGGTGATCACGTGGCCTTCGTCGGTCACGTTGATGATCGGGCGGCCGAGATACTG GTCACGCTCCGCGATGTTGTTCACCGTGCTGATGAGGCTGATGTACGCGATCGAGAGCTGCGCGTTGTAGCCCTC GCGGGCGTAGGTCGCCAGATCGACCAGCGTGATGTCGGCCTCGGGCCACGGCGTGCCGTCGCGGTCGAACATCTC GCCGTCCGTGCCTTGGCAGAACATGTCCATCGCGTCCGCCATCTCCAGCAGCCGCACGCGCCGCATCTCGGGCAA CGTCGGGTCCTGGCCGCGGGTGCGCAGCGCATTGCGCACATCGCGCGTGAGCACAGTGCGCTTCTCTGCCACGCA TTCGCCGCCCGTGATCATCAGCCGTGCCGTGATCTCCAGCTCGCCCAGCACGTCGCGCTGCTCGTCCGCCTCCAT GGCCGAGGCATCCGGTGGCAGGTCTTCGTCCAGTGCATCGGCATCGAGCGTCTGCACGTCGCCGGGCGTTTCGAT CAGCCGGCGTGCGTCGGCGAACGGCGCCAGGCTGATGCCCGAGCCGGGTGCCAGCTTGACCCGGTTCACGGTCAG CCCCAGGCGCCTGGCGAAGTCGCTGAACAAGCCGAAGCTGTTGCCGGCTTCCACGATGAAGAGGCGCGGCCGATA GATCGCGGTGACCTGGTTCAGCAGGTTGTTGAGCGTGGCGCTCTTGCCCGAGCCCGTGGGACCGAACAGGAACAG ATGGGCATTCATCTGCCGATCCAACCTGTTCAAGGGGTCAAACGTAATCGGGCCGCCTCCGCGATTGAACATCGT GATGCCGGGGTGCCCCGTGCCCTGGGCGCGCGCCCACACCGGCGACAGGTTCGCCGCGTGCTGGGCGAACATCAG ATCCAGTTCCGCCTCGTCGCCCCGCGTAGGTAGAACGCCAGAGTGCCCCGGTAGAGCTTGTGCGCGCTGCCGAT CAGGGAGCGGGCTTCATGCACGTCCTTGAGCGTCTGCTCCGACGCCAGCGTCTCGCCCACAGCTTTCTTCGCCAG ATGGTTGAGGTCCGATTCGAGGACGTCCTGCGGCGTGGCCACCATGGTGAGACACATCAAGGTGTCCTCGGGCAT CTGATCGAATAGCGTGTTGATCGCGTCTCCCTTGCGGGTCTCGCCGGTCAGGTGCCCGGTGCCGGGCGGCATGCG CAGCCGGTCGGTGATCAGCACGCGGTGCGGCATGCCGTCGAAGTACCAGGCCCCTTGCGCCACGTCCGAGCGCGG CTGCCCAAAGAACAGCCGCTGGCTGAAATCCCGCCCGCTCGCCAACTCGATCTCGCCGGCCTCGCTTTCCTCGGT ACTGTCCGGATAGCGCGCCAACGCGTAGAAGCGCTCCCGGTCCTCCACCCCAGGGCCGAGCAGCGTGGGGCGCGG GTTGAACCATCGCAGCAGCCAGTCGTGAACGTCCGCTGCAACCATGCGCCGGGCCTGGATGCCGGCGTTCGCCAG GCCGCCGCATAGGCGGTCGCAGACGATGCCCAGCATCTGCTCGGGTGTCTGGCCGCGGCGGTTTGCCTGTCCCTG GTCCTCGAACAGGCCGCGGGCTTGGCCACAGCGCGCAGGTGGTGGCCGAAGAAGCGCAAGTAGAACTCGGTGAA CGCCGAGCCGCGCGCGCGCGCGCGCGCACGTAATCGCGCAAGGTCTGCATGTACTGGTCGAAGCTCGGTTCGTCCTG GGCATAGAGCTGGAGCACCCACGGGTTCTCGTCCAGTTCATCGAAACTGTCCTGAAGCGCGTTTTCCAGGGCGTC GCGGGCATGCGCGAGCCAGCCGGGTTCCCGGCCTTCGGTGCCCAGCGGCACCAGTTCGTAGAACGCCGCCACCGA TTGGCCATCCTCCAGGAGCATCGATTTCGACCCGGGCAAGAACTCCACCCAGGGCAGCAGTTCCACGAAGGACGG CGCAACGTCGTACAGCGCCTGCTCGTCGGCCACGGTCGCTGGCTTGCGGCCGTGGACTGCCGAACCGGGTTCGGG GATGCCGGCCTGGCGCAAGGCCTCGACGTGGCGCTGCCAGCTGTCCGGCTGCTCATCGCTAGCCGGGCTACTGGA GCCGGCGCCGGCCAGCTTCGGCCATGGGAGTTTCCACCGCAT

# >C48, 441 Basen

#### >C49, 1419 Basen

# >C50, 912 Basen

# >C51, 693 Basen

# >C52, 399 Basen

# >C53, 360 Basen

#### >C54, 234 Basen

ATGAACGGCGCCCAGGTCTCGGCATTTCAAGCCAACAGCGGCATCGCGCCTTCCGCAATGGCGACCGTCCTGGTC GGCGTCGTGTTCGCGGTCCTGCTCGTGTGGGGCGTCTGGGCCATCCGAACGGCCTACGTGGGGTGGTCCGAGAGC CGCCTCAACCAGCGCCAGTTCCTCGGCGTCTGCATCCGCTTCGTCGCGATGTACCTCGTCCTGAGTTTCTTCCTT CTGTCCTGA

# >C55, 384 Basen

>C56, 471 Basen

ATGACCACCGCCACTGCCCAATCCAAGATGACCCTTCCCGCCGCGGGAGAGGTTAAGGCAGCCGTCCAGGGTCAA CGTGCCTTGGCGGCTTACCTCGCAACCCAGTTCGAGACGCAGCACATCCAGATCTTTGATGACCACAAACAGGCT CATCAGGTGGAACTGCCTACCTCGGCTTTACGCCTGCTGGTCGACATCCTGGCCGAGTTGGCCGATGGCAATGCA GTAAAGGTGGTGCCCGTCCATGCAGAGCTGACGACCCAAGAGGCGGCGGCGGACTTGCTCAACGTGTCCCGTCCCGT TTCGTCAAGCTGCTAGAAGATGGGGTGTTGGCATTTCATCGCACCGGCAAGCACCGCAGGGTGAGGTTCGCCGAT CTGATGCAGTACAAGGAAGCGCGCGCGAGCGCCAGTGAGCAGGCGATGGCCGAACTCGCTCAGCAGTCGCAAGAG TTGGGAATGGGATACGAATGA

# >C57, 576 Basen

# >C58, 915 Basen

# >C59, 471 Basen

# >C60, 501 Basen

ATGAGCACCGTCGCCACCTACTCGTACACGCACTCGGTTACCTATGTGACCGACAACATCCTCAAGAGCTTGAAA GACATCATCCTGCTCAGTGGGCTGGACCCTGAGCACTTTGCGGATCGCTGGGAGAGCAATACCCGAGCCATCAAG ACGTGGCTCGGGACCGGTGATCTGCGCAAGGTGATTCTGGAGATCTACAACCCGGCAACCGACAAGCTCGTGACC CGATGGGATATCGACATCGTGTATGGGTGGTCCGATGGCGACGGCAGCTTCTGGACAGATACCGAGCAGTTGAAG TACGCGATCAAGAAAGCTGGGCTGCTGCCATCGCAGGCCAAGTACAAGTTAATGCTCGATACAAAGCCAGGGCGA CCTGATGTGGAGGGATGGAGCAAAGGAAGTTATCGCTCGACGGATGGAATGGTCAAGCAGAGCCTAGGCTCGACT GTCGAACACAGCGGCCTGGCGGGTCAGGCCGGATATTGGAGGCAACGCTGA

# >C61, 903 Basen
CACGCGCGTCGTGGTCGCAATATCGAAGCGCTTCGCGCCTGGCGCGCACTGTTTGGCCCCCAAGTTCCCACTGTCC TGA

## >C62, 960 Basen

### >C63, 2625 Basen

GTGGCAAGCATACGTTCGGAGTACCACCGGTTCCTGGCGCACTTGGCGCACGGCGCACGTGCACGACGACGTGCGC CGGCTGGCGCACCTGGTGCTCGATCACCTGCAGCCACTGGCCGAGGTCGGTGCTGCACGCCGGGGGGCGCTCCACG AACGGGCCGGCGCTCGGGCGACTGCACCAGCTCGAAGTCGGGCCGTTTCGAGGATTCATGCGGCAGGAGACGTTC GACCTCAGCCATGACATCACCTTGGTCTACGGTGCCAACGGCACCGGCAAGAGCAGCTTCTGCGAAGCCTTGGAA GTGGCGATGCTCGGTTCGATCAGCGAAGCGCAGGCCAAGCGGGTCGACCAGCGGACGTACTGCAACAACGCTCGC CAGCGCCAGCTCATCGCCACCCTGTTCGGCGTGGACCAGTTCAGCGAGTTCGTGCGCGGCTTCAACCCCTCGCTC CAGACCATCGCCGCCTACCCGCAGAAGATCGCAGCGGTCGAGGGCCTGGAACAAGCTTTGGCGCAGCGCATGTCA CCTGGCGCGACCTATCAAGCCTGCGTGGACTGGCTGCTGGGTACGCCGCAGCAAGGACGGCTACCGTATGTC  ${\tt CAGGCTCAGCTGGACGCCAACCCGCCTGCCATTCACGAGGTGACCCAGGCCCGCCTGCAAGCGTTGCTGGCAGAG}$ AAGCTCTACGAGGCCGTGCAAGCGTTGGCGGACGGGGCGACCGCGTGTCCGGCATGTGGAACCGGACTGGCCGCT GTGGCACAGGACCCGTTCGCCAGGGCGCGAATGGGCCTGGAGCAGCTCGCGCAACTGGCCGTCCTGCAGCAGCAA GAGGCCGGGCATCGGACGCAGTTGAGCGAGGCGGTCCGAGCGCTGTGGGACGAAATGCGCCGCGTGGTGGCGGCG GCTGGGGTCGCTTGTCCTGCCGAATCGCAGGCCGCGGGCCTGCCACTGCTGCCTCCCACGTCGGCGGGCAATTGG  ${\tt CTCGGCGGCTGGGTGAATGGGGACCAGCGCGCCTGGCAAGCCCTCTTACGGATCGCACAGATCATCGAAGGCTTC}$ GACGCGCAGGCGCGCGACGTGCATGCCCAGCGCGCGCGATGGCCCAGGAGCGGGACCGCCTGCAACAGCATCAG CAATTCGACGACGCGAACCGCGGCCTGATCCAGGCGGCCACGGACGAAATGCCGGTGGTGGTGCACCATCAGCGG GTCAAGGCCGCCTACGACGGCTTCCTACCCGAGATTCAGGCATACCTGACCGCTCTGCCGGGGGTTCTGCTACAG GGGCTGGGAGACCAAGCCCGCCATCTCTACAACGCATTCAACCGGGCCGATCCGCCCGGCGATCTGCTGCACGCG CTGTGGTTGCCCGTGGCCGAGAACGGCAAGATCGAGGTGGAGTTCGCCGGCGAGCCGGGCGTGCGCTACGACGCG TTGATCGTCTTCAGCGAAGGGCACATCAAATGCTTGGGTCTGGCGATTCTGCTTGCCAAGAACCTCGCGCAGGGC TGCCCCGTGGTCATCTTCGATGACGTCGTCAATGCGATAGACGACCATCGCGATGGCATCTGGCGTACCTTC CAGGAGTTGGGCGTGCGCCGCGCGCCGCCGCCATCAAGCGCTACAAGTTTCTCCCCGCATCAGGGAGAGCACGAACTG CGGGTCGACAGCGACCCGCCAGCGAAGAACTATGTTCTTCTGGCCCAGCAGGCGTTGGCGGCTGACGAGAAACGC GACGGCCGGATCGACATCAAGCTGAGCGGGCCCCGCGCGCCTTGGGAGCTGAACAATAAATGCACCAAGTTGCGG TCGGCCGTCGAGCGTATCGCGGCGCAACATGCGGGTGCGCCGGATGCCGTAGGGGGCGTTGGTCAGGCTGCTCAAT GTCAGCGGTACGAGTATTGAATGGGGTTACCTCAATAGCGGTGTGCACGACGCTCAGCGCGATCATGAGTTCGAT CGGGCGACGGTAAGAACGGTCGTCGAGGCGGTTACGGCGTTGGATGCTGCTCTTGATACCCTGCAGAACCGATGA

## >C64, 750 Basen

>C65, 2190 Basen ATGTCGGGCAAACAGCCGGTCGAGGTTCTGCTACGCCCAGCGGTGGAGCTATACACCGTCGCGGCGTGTGCAGGC GCCGCGTTTCTGTGCCTGGTGGCCCCATGGTCGCTCGCGCTGAGCCCGGCCATGGGCATCGGCAGCGCCTTGGCG TTCGGCGCCTACGGCGATCCGCTACCGCGATGCCCGCATCATCCTGCGCTACCGGCGCAACATCCGCCGTCTG GAGCAGAAGCACACGCATCGGCTGATGCAGACGTACCGGCCCGAGTTCCGCCGCTACGTCGAGCCGACGCCGGCC TACCGGCTGACCAGGCGCCTGGAGGAACGGCTGGAGTTCGCGCCATTGCCGCTCTCGCGCCTGCCGAAGCTCACC GGCTGGGACGCCCTTTCAACCCCGTGCGCCCGTTGCCGCCTGTCGGCGGCCTGCCAAGGCTGCACGGCATCGAG CCCGACGAAGTGGACGTCAGCCTGCCGCTGGGCGAGCGCGTCGGGCACTCGCTGGTGCTGGGCACCACGCGGGTG GGCAAGACGCGCCTGGCCGAGTTGTTCGTCACGCAGGACATCCGTCGCAGGAATGCTGCCGGCGAGCATGAGGTC GTCATCGTCATCGACCCCAAGGGGGATGCCGATCTCTTGAAACGGATGTACGTCGAAGCCCAGCGCGCTGGCCGC GAAGGCGAGTTCTACATCTTCCACTTGGGCTGGCCGGAAATCAGCGCCGCTACAACGCCGTGGGCCGCTTCGGT CGGATCTCGGAAGTGGCGACACGCATCGCGGGGCAGCTCTCCGGCGAAGGCAACAGCGCGGCGTTCCGCGAGTTC GCATGGCGCTTCGTGAACATCATCGCCCGCGCCCTGGTGGAACTGGGGCAGCGCCCGGACTACATGCTGATCCAG CGCCACGTCATCAACATCGACGCGCTGTTCATTGAGTACGCCCAGCACTACTTTGCCAAGACGGAGCCCAAGGCC TGGGAGGTGATCGTCCAGATCGAGGCCAAGCTCAACGAGAAGAACATCCCCAAGGAACATGATCGGGCGCGAGAAG CGTGTGGCGCGCTGGAGCAATACCTCTCCCAGGCGCGCAACTACGACCCTGTGCTCGATGGCCTGCGCTCGGCG GTGCGCTACGACAAGACCTACTTCGACAAGATCGTTGCATCGCTGCCGCTGCTGGAAAAGCTCACGAGCGGC AAGATCGCCCAGCTCCTGGCGCCGAACTACTCCGACCTGGCCGACCCGCGCCCGATCTTCGACTGGATGCAGGTG ATCAGGAAGCGCGCCGTCGTCTATGTCGGCTTGGACGCGCTGTCCGATGCGGAGGTCGCCGCAGCGGTCGGCAAC TCGATGTTCAGCGATCTCGTCTCGGTGGCTGGGCACATCTACAAGCACGGAATCGACGATGGCCTGCCGGGCGCA TCGGCTGGTGCGCGCGTGCCGATCAACGTGCATGCGGACGAGTTCAATGAATTGATGGGTGACGAGTTCATTCCG CTCATCAACAAGGGCGGTGGCGCGGGCCTGCAAGTCACCGCCTACACGCAAACGCTTTCGGACATCGAGGCCCGC ATCGGCAACCGCGCGAAGGCCGGCCAAGTGATCGGGAATTTCAACAATTTATTCATGTTGCGCGTGCGCGAGACG GCCACCGCGGAACTGCTGACGAGGCAGTTGCCGAAGGTCGAGGTCTATACGACCACCATCGTCTCGGGCGCGACG GACAGCTCAGACATCCGCGGCGCGCGACGGACTTCACGTCGAACACCCAGGACCGCATCAGCATGGCCAGCGTGCCG ATGATCGAGCCGTCACACGTCGGCCGGCCTGCCCAAGGGCCAATGCTTCGCGCTGCTGCAGGGCGGCCAGCTTTGG AAGGTGCGCATGCCGCTTCCGGCGCCAGACCCCGATGAAGTGATGCCGACGGACTTGCAGCAACTGGCCGGGTAT ATGCGCCAGAGCTACAGCGAGGCCACGCAGTGGTGGGGAGTTCACCAGTTCCGCAGCCTTGCCGCATGCAGCCTTG CCCGACGACCTGCTGGATGACGCCGCTCCAGCCGAGCCTGACGCGGTGGCCACCGGCGCCGACGACAGCACCGGC GAGGCCGCACCATGA

#### >C66, 549 Basen

## >C67, 591 Basen

#### >C68, 738 Basen

#### >C69, 645 Basen

## >C70, 600 Basen

# >C71, 2280 Basen

ATGTCCCTCGATCTCGAAACCACTGCCGCTGAATCCGCGCCCGTACAGGGCGAACTGCTCGACGCGGAATCTTCC CCTCTGACCCTGAGCCTTCAGGATTTTGTCGGCGAGTTCGGCGACGAACTACTCGACGCCCTCAACAGCGCCTAAT CCGCCGGTCTATACCGGCCAACCGCAGGCGCACCGGCAACTGGTGGTCGCCAGCCTCAAGCGCAAGCTGTTCCCA GCCCAGGCCGAAGTCGTCCACGCCGCCGCCGAGCTGCTGATCGACCGTGGCGAACGTGCTGCGATCGTCAATGGC GAGATGGGCTGCGGCAAGACGACCGTCGGCATTGCCACGGCCGCCGTGCTCAACGCCGAAGGCTATCGCCGCACT CTGGTGCTGTCGCCGCCCCACCTGGTTTACAAGTGGCGGCGCGAGATCCAGGAGACGGTGGCCGGTGCCAAGGTG TGGGTACTCAACGGGCCGGATACGCTCGTCAAGCTCATCAAGCTGCGCGAGCAGTTGGGCGTGCAGCCCACGGGC ACCCGCCACGGCGACGTGGCGGCCTGCCCGGACTGCGGCACGGTCATCACCGACCTCGACGGCGAGCCGGTCAAC  $\tt CCGATCGCGCTCCAAGCCGAGGAGTGCCGCAGGAAGTGCGGCCACTGCGCCGCGCCCCTGTGGACACTGATCCGC$  $\tt CCGCCGCAGTCTGTCCGGCAGCGACCAGTCCTCGGCCGTGCTCAAAGCCCTTAAAGCGCATACCGACCATCGGAGAG$  ${\tt GTCACCGCGCAGAAGCTGATGCAAAAGTTCGGTGACGGGTTCCTGGCGTCGATGCTCGGCGACAACATCCATGAG}$ TTCATCAACCTCATGGATGGCAACGGCGAGCTGGTGTTTTCCGACCGTCAGGCCACGCGCATGGAACGTGCGATG GCCAACATGGAGTTCGGCTTTGGCGAGGGCGGCTATCAGCCGTCCGAGTTCATCAAACGCTACCTGCCGCAAGGC ACGTTCGACCTGCTCATCGCCGATGAGGCACATGAGTACAAGAACGGGGGCAGTGCCCAGGGCCAGGCCATGGGC GTGCTGGCGGCGAAGGCTCGCAAGACCTTGCTGCTGACCGGCACGTTGATGGGCGGCTACGGGGACGACCTGTTC CACCTGCTGTTCCGAGCCCTTCCGGGGCGGATGATCGAAGACGGCTACCGCCCGACCACGAGCGGCAGCATGACC TCGGCTGCGATGGCGTTCATGCGCGATCACGGGGTGTTGAAGGACATCTACTCCGAGAGCACCGGCACGGCGCAC AAGACGGCCAAGGGCACCAAGGTATCGGTGCGCACGGTCAAGGCCCCGGGGTTTGGCCCCAAGGGCGTGCTGCGC TGCATCCTGCCGTTCACGATCTTTCTCAAGCTCAAGGACATCGGTGGCAACGTCCTGCCGCCGTATGACGAGGAG TTCCGTGAAGTCGCGATGGACACGGCGCAAGCCGCGGCCTACCGCGATCTGGCGGGTCGGCTGACCGCGGAGCTG AAACAGGCTCTGGCGCGACGCGATACGACCTTGCTGGGTGTGGTCCTCAACGTGCTGGCCTGGCCGGATTGC TGCTTCCGGTCGGAGACCGTGGTGCATCCGCGCACGCGCAACACCTTGGCGTTTGTCCCCGGCTCAGTTCAACGAG TTCGAGATCAGCCCCAAGGAGCGTGAGCTGATCGACATCTGCAAAGAGGAGAAGGCGCAGGGCCGCAAGGTCCTG GCCTACACGGTCTATACCGGCACGCGCGACACCACGTCGCGCCTGAAGGTGTTGCTGGAGCAGGAAGGCTTCAAG GTGGCGGTGCTGCGCGCGAGCGTGGATGCCAGCCGCCGCGAAGACTGGATCGCCGAGCAACTGGACCGTGGCATC GACGTGCTCATCACCAACCCCGAGTTGGTCAAGACGGGGCTGGACCTGTTGGAGTTCCCCGACGATCGTGTTCATG CAGTCGGGCTACAACGTGTACTCGCTCCAGCAGGCGGCACGCCGCTCCTGGCGCATCGGGCAGAAGCAGCCCGTG TCGCAGTCCACCTCGGGCGACGTGCCCGAATCCGGGCTCGATGTCCTGAACCAGGACGGTGATTCCGTCGAGGTC GCACTGGCCCGGCAGCTTGTCGCCGCATGA

#### >C72, 306 Basen

#### >C73, 321 Basen

## >C74, 1110 Basen

# >C75, 648 Basen

#### >C76, 261 Basen

#### >C77, 408 Basen

ATGGGCTGGTATTTCTCAAACCAATCGCGGTCCGAACTGATCGCGGAACTGATCGCACCGCAAGAGACCGAGCGC GCCAGCGTCAAGGTCATCGCTCACACCCTGCGCGGCAACGTGCTGTGGGTCCGTCGCCGAAGTGACCGCCAAGGTC GAAGGCGTGCATCGTGATCTCGCACCGGGCCAGTCCCTGCGCTACATCCGCTGCGATCTGCTTGAACGAAGCGGC GGCCAGTGGGGCTACAAGTCCTTGGACGAGTCCATGCACCCGTACTACTACACGTGCCCGCTGTCCTATCTGGAC CTCGCACCGGAGCAGTCCGCCGACTGGCGTGCAGGCGTTCGCGCCTACCACGCCGGCGCGCACACCCACGGCA TCCGCGCGCATCCGCCGCGCGTCGATGGCCTGA

## >C78, 342 Basen

ATGTCCACCATCGCTTGCGATACCCCGCGTTCAACGCTGGATGAACCCGCGTGGCGGGACCTTTGCAAAGCGGCC GCCGCACACGCCCAGCGCGGTTGCGGGCTTGTCCTACGACCACTACGTGACGCTCTTCAGTTCGGCGATCGACGCA CAGGCCAATCGTTTGCCGGATGAGCAACGTGCTCAGGCTCTCGAAATCGCGGCCCAGGAATGGGACTACGCAACA CCTGCCGAACGGCAGGAAACCCCAGGACTGGAATGCCGAGCATGGCTATTGCTCGCACGGGATCGAGTTCGGCTAC TGCCCGGCCGGTTGTGATCGAGACGATGACGACTGGGATTGA

#### >C79, 690 Basen

ATGGCAACCCCATCGGCTTCCGAGAAATCTGTTGCGCCCATCGTCGTCCCCGGCCAGCTCACGCTGCGTACCATC CGCGGCAAGAACGGCCCGTTCACGGTTGGCCGCCTCGCGACGCACCTCGGTACTTTCGAGGTCAAAGACCCGGAG CTGGAGCAGTACCCCGAAGGCAAGTACGACGGGGAATTCATCATCATCATCATCTTCCCGAAGTCCTATCCGGTC GGCGGCGGCATGCGGTTCGAGATCCGTGCCAGCCTCGACGGCATGACGCTCAACGGCATCGACAAACTCAGCCGC GACGAAGCCCGCAGCTTCGCCACCCAGGACGTCGATCCGCTCGATGAAGAGCAAGGGGCGCAGCCTGCGGGCAACG CCGGCCAAGCCCACCAAAGCGTCCAGGCCGCCAAGCCCGCAGCCGTGCAGGCGTCCGCGGACCCGCTGGTCGAT ACCACGCCCTTCGGCGTGGATGCGCCACCGCCTGCTACGGCCGCTGCCCCGGCAGCACCGAAGACGGTGACGCC GCGCTCTTCGGCCTGCTGTGGCCGCTGGGCGAGTCCGTGAAACTGGATTCGACCATCGACCGCCGCAGCCCGCG GCGCAGATCGCCCGCCTGGGCGAGCTGGGCTACGCGCTGGACTTCAAGACGCAGGAGTGGAGCCGCCGAG CCAAAACCTGCGTGA

#### >C80, 828 Basen

#### >C81, 999 Basen

#### >C82, 285 Basen

#### >C83, 261 Basen

## >C84, 642 Basen

ATGGCCACCGTCACCGACGAAATCATCGACCTGCACGACCGCATCCTGGGCAAGCTGTTCAACGCTGCCAAGCAC AAGCATCAGCAGCAGTTCCAGGCGTCCGGCAAGGCGATCAACGCCAAGGTGCGGCTGGCCACCTCGATCAAGCAG GGCACGGTGACGGCCTCGCTGATGCTCAGGAAACTCGGCAGCTACCCGCGCCAGAACGGCCTGGCCGTGGCGCGG CGCGAGCTGGGCCGCATCGAGCGAACGCTGTTCATCCTGGACTGGCTGCAAAGCGTCGAGCTGCGCCGCGCGG CATGCCGGACTGAACAAGGGCGAAGCCCGCAACGCGCTAGCCCGCGCGTGTTCTTCAACCGGCTGGGCGAAATC CGCGACCGCAGTTTCGAGCAGCAGCGCTACCGGGCCAGCGGCCTCAACCTGGTGACGGCGGCCATAGTGTTGTGG AACACGGTCTATCTGGAACGGGCCTCAAACGCCTTACGCGGTCACGGCCAGACTGTCGATGACGCCCTGTTGCAG TACCTGTCGCCGCTGGGCAGCGCACCATCAACCTGACCGGCCATAGCTCTGGGCGCAGCGCCAAGATCGGC GCGGGCAAGTTCAGGCCGCTACGACCGCTGCAACCGGCTTAG

>C84b, 516 Basen

#### >C85, 1689 Basen

GCGGCAGGCCGAAATCGAGGCGGATGCAGGCGTGAGCGTGGCCCCGCTGGTTGCCGCAGTGGCCACGCTCGGCTA AACGAAGCATGTTGGCGGTGAACAAGCGCTGCACGTGGCTGTGATAGGCAGCGGCGGCGGCGGCGATGGCGGCTGC CTTGAAGGCCGTGGAGCAAGGCGCCCGCGTCACGCTGATCGAGCGCGCACCATCGGCGGCACCTGCGTCAATGT CGGCTGCGTGCCGTCCAAGATCATGATCCGCGCGCGCGCACATCGTCCACCTGCGCCGCGAAAGCCCGTTCGATGC TGGCCTGCCGGCCGCAGCGCCCGCTGTACTGCGCGAGCGGCTGCTGGCCCAGCAACAAGGCCGCGTCGAGGAGCT GCGCCATGCCAAGTACGAAGGCATCCTGGCAAGCACTCCGGCCATCACCGTGCTGCGGCGGCGAGGCCCGGTTCAG CACCGGCGCGAGCCCGGCGCTTCCGCCAATCCCGGGCCTTGCGGACACACCCCACTGGACCTCCACCGAGGCGCT GGAAAGCAGCTCGCTCCCCGAGCGGCTGGCCGTGATTGGTTCCTCCGTGGTGGCGGTCGAGTTGGCGCAAGCCTT CGCCCGGCTGGGCAGCCAGGTCACGATCCTGGCGCGCAGCACGCTGTTCTTCCGAGAAGACCCGGCCATCGGGGA AGCCGTAACAGACGCCTTCCGCGCCGAGGGCATCGAGGTGCTGGACCACCCCAGGCGAGCCACGTTGCCTATGC GGGCGGGGAATTCGTGCTCACCACCGGGCAGGGGGAAGTGCGCCGCCGACAAGCTGCTGGTCGCCACCGGTCGCGC GCCGAACACGCGCAGCCTGAACCTTGAAGCGGCAGGCGTCGAAGTCAATGCGCAGGGAGCCATCGTCATCGACCG CGCCATGCGCACGAGCGCACCGCACATCTTTGCTGCCGGCGACTGCACCGACCAGCCGCAGTTCGTCTATGTGGC GGCGGCGGCCGGCACGCGCGCGCGCGATCAACATGACCGGCGGCGACGCGGCGCTGGACCTGACGGCGATGCCGGC GGTGGTGTTCACCGATCCGCAGGTGGCGACCGTGGGCTACAGCGAGGCGGAAGCGCACCACGACGGCATCGAGAC GGTGGCGGAAGCTGGCTCAGGGCGGCTGATCGGCGTACAGGCGGTCGCGCCGGAAGCGGGCGAACTGATCCAGAC GGCCGCGCTGGCGATCCGCCACCGGATGACCGTGCAGGAGCTGGCCGACCAGTTGTTCCCCTACCTGACCATGGT CGAGGGACTGAAGCTCGCGGCGCAGACCTTCAACAAGGACGTGAAGCAACTGTCCTGTTGCGCCGGATGA

#### >C86, 288 Basen

## >C87, 351 Basen

ATGTCGGAACCCAAGAACGGCTGCGGCGCACTGGCGACCGGCGGCGTCGCGGCCGTCCTCGCCTCGGCCTGCTGC CTCGGCCCCTTGTCCTGGTCGCGCTCGGCTCGGCTTCTCTGGCGCGCGCGCGCGCGTGGACCGTGCTGGAGCCGTAT CGGCCGATCTTCATCGGCGCAGCGCTCATCGCGCTGTTCTTCGCCTGGCGCAGCATCTTCCGACCAGCCCATGCC TGCAAGCCCGGCGACGTTTGCGCCGTGCCCCAAGTGCGGACTGCCTACAAGGTGATCTTCTGGATCGTGGCCGCC CTGGTTCTGGTTGCCCTCGCGTTTCCCTACGTCCTGCCGCTGTTCTACTGA

### >C88, 408 Basen

ATGGAGAACGCTCAAGAGAATCTGACCATCGGGGCCTTCGCCAAGGCAGCCCGGGTCAACGTGGAGACGATCCGC TTCTATCAGCTCAAGGGCTTGCTACCCCAGCCGGAGCGGCCCTACGGTCGCATCCGCCGCTACGGGCAGGCGGAC GTGGCGCGGGTGAAGTTCGTGAAGTCAGCCCAGCGCCTGGGATTCAGCCTGGATGAAGTCGGCCAGCTCCTGAAA CTGGAGGACGGCACCCATTGCAGCGAGGCGGCCGAACTGGCTGCTCACCGGCTGGCCGATGTGCGCCACGCATG GCGGACCTCACGCGGATGGAAGAGGCCCTGTCGACGCTAGTGAGAGAGTGCAACGCGCACCATGGCAATGTTTCC TGCCCGTTGATCGCAGCTTTGCATTGCTGCTAA

## >C89, 825 Basen

GTCGAACTGGTCGATCGGCACGACGAGGTGTATTTCGACATGCTCGGCGAAGTGCTGGAGAGGCTCATCGACGAC GGGCGCTGGCGCCAGATCGACGTGAGCATCCTCGACGCGAAAGCGGCCCGCAAGCGCCAGGCCGTCCCGGCATGA

#### >C90, 279 Basen

ATGTTCCCCGACCTCATCACACCCGCATCCGACTTCGAGCACCAACTCGGAGCCTGCGTCAACGCCATGAGCCAG GAAGATGCCATCGGCCAGATCCTGGTATTCGAGCGCCATGAGCGGCACGCTGCACATGCGCCATATCGCCAGCGC GACCTGGTGGACACCGACGTGGACGACTACGAAATGGTCGTCTTCGACGGTGGCAACACAAGCGGCGACACGTGG AAACACGTGTTCTTTCCGCGTCAGCGCGAGCACTACTTCGTGTACCAAGCCTGA

#### >C91, 738 Basen

#### >C92, 738 Basen

#### >C93, 393 Basen

## >C94, 414 Basen

#### >C95, 312 Basen

#### >C96, 501 Basen

#### >C97, 2913 Basen

ATGAACAAAGAACCTTCCAGCCCATGCGCCTGCTCCGGCGGCAATGGCCAACAGACGGCGTGCGCCAGTGAGCAG GCCAGCACTGAAACCACCGTTTTCCACGTGAGCAACATGGATTGCCGCAATGAGGAAGCACTGGTGCGGCGAACG  ${\tt CTGGAGGGCATGCCCGGTGTCGAGCGGCTCCTGTTCGATCTTCCGCAGCGTTTGTTGACCATTTCGCACCGCGAA}$ GTCTCGGCCGATGCCTTGGAGCAAGCGCTGAATTCGGTGGGCATGAAGGCTCAGGCTGTCCGAGACGCCGCGTG GAGGGAATTCAGGACCTCGACTTCGACCTCGCTGAGCGCACCCTGTCGGTGAAACACCTCGCTCAGGCACGCGCG CAGATGGAGCAGGTCCTGGCCTCGATCGGCATGCGCGCCAAGGAGCAGACCTTCGGCCACACGGGGCCGATCGAA CGGGTGACGTACCGGATCGAGAACATGGATTGCCCGACGGAAGAAGCGCTGATCCGCGACCGGCTGGGCAAGCTG CCGGGTGTGACCGCGCTCGACTTCAATCTGATGCAGCGTGTGCTGGGAGTCCAGCACCGCTGGCGACCTCAGCG CCGATCGAGAAGGCGCTTGCTTCCATTGGAATGCAGGCTGCGCGGCAGGACATGCAGACAGCCACCACGGTACTT CGCATCGCGAAGATGGACTGTCCGACCGAGGAAAGTCTGATCCGCGGCAAGCTGCAAGGCATGCCGGGCGTGCAG GGAATGGATTTCAACCTGATGCAGCGCACGCTCACGGTTCGGCACACACCCGACGCGATCAAGCCGGCAGTCGAA AAGACCAATTGGTGGCCGATGGCGGTTTCGGGCGTTGCGGCGGTGGCCGCCGAAGGCGTGTACTGGGTCAACGAC GGCAATCATTGGGCCGTGATCGTGCTGGCACTGGTTTCGATCTTCACCGGCGGCCTCAGCACCTACAAGAAGGGC TGGATCGCGCTGAAGAACCTCAACCTGAACATGAACGCCCTGATGGCCATCGCGGTCACCGGCGGCATGGCGATC GGCCACTGGCCGGAGGCCGCCATGGTCATGTTCCTGTTCGCGTTGGCGGAAGTGATCGAGGCGAAGTCGCTGGAC CGCGCCCGCAACGCCATTCGGGGGCTGATGGACTTGGCGCCCGAGACCGCGACCGTGCGGCAGGCCGATGGCTCA GACGGCCTGATCACCTCGGGTCGATCGGCCATCAACCAGGCGCCCATCACCGGCGAGAGCCTGCCCGTCGAGAAG GCCGAAGGTGACCAGGTCTTCGCCGGAACCATCAATGAGACCGGCTCTTTCGAATACAAGGTGACCGCAGGCGCC AGCGACTCGACGCTCGCGCGCATCATCCCATGCCGTGGAGTCCGCGCAGGGCAGCCGTGCGCCCACGCAGCGCTTC GCCTTCGGCGGCGCATGGTTTGACTGGGTCTACAAGGCCCTGGTACTGCTGGTGATCGCCTGCCCCTGCGCTCTG GTCATCTCCACGCCGGTCACCATCGTCAGCGGCTTGGCCGCCGCCGACGCGGCATCCTGATCAAGGGTGGC GTCTACCTGGAGGGCGGGGGGGCGCAAGCTCAAGGCGTTGGCCCTGGACAAGACCGGCACACTCACACATGGCAAGCCC GAGCAGACCGACTTCGTGCCGCTGATCGGCGAGGCGCAGGAAGTTGCCGCCTGGGCCGCAAGCCTCGCGGCACGC TCGGACCATCCTGTGTCTCAGGCCATCGCCCGCAAGGCGAACCGTGACGGCATCGCGCTGCACGAGGTCGACGAC GCCCAGGAGCTGGGCCTGAGCGAAGCGACGCTCCAGGCTCGGCTGGAGACCCTGGAGCGCCAAGGCAAGACAGCG ATCCTGCTGATGGACGATGCGACCGTGCTCGGCATTTTTGCAGTGGCCGACACCGTGAAGGAAACCAGCCGTGAG GCGGTGGCCGACCTGCAGGCGCTGGGTGTGCGCACGCTGATGCTGACGGGGGGACAACCAGCACACGGCCGCGCC ATCGCTGCCCAGGTCGGAATCTCTGAAGCCCGTGGTGACCAACTGCCCGAAGACAAGCTCAAGACCATCGAAAGC  ${\tt CTGGTCGGCGGCGAGGGCCAGGTGGGCATGGTGGGCGACGGCATCAACGATTCGCCCGCGCTCGCCCGTGCCGAC}$ ATCGGCTTCGCCATGGGCGCGGCGGCCGGCACCGACACCGCGATCGAAACAGCCGACGTCGCCCTGATGGACGACGAC CTGCGCAAGATCCCCGCCTTCATCCGGCTGTCGCGTAGCACTGCGGCGATCCTCACGCAGAACATCGTTCTGGCC  ${\tt CTTGGCATCAAGGCGGTGTTCCTTGCGTTGACGTTCACAGGGCATGCCACCATGTGGATGGCTGTGTTCGCTGAC}$ ATGGGGGCAAGTCTTTTGGTTGTCGTCAATGGGCTGCGCCTCCTGAAGTTCAAGGCGGCATGA

## >C98, 399 Basen

ATGATGCGGATCGGTGAACTGGGCAAGAAGGCAGATTGCTTGGTGCAGACCGTGCGCTTTTACGAGTCAGAAGGC TTGCTGCCCGAGCCTGCACGTAGCGAGGGCAACTTCAGGCTCTATGACGAAGTCCATTTGCAGCGCTTGCTGTTC ATCCGCCGCTGCCGGGCGAAGGACATGACGCTGGATGAGATCCGTCAACTGCTGAACTTACGGGATCGGCCAGAG TTGGGCTGCGGCGAGGTGAACGCCTGGTCGACGCTCATATCGCGCAAGTGCGGACCAAGATGAAGGAATTGCGC GCCTTGGAGCGCGAGTTAATGGATCTGCGACGCTCCTGCGATAGCGCCCGAACCTCGCGCGAGTGCGGCATTCTC AACAGCTTGGCCGAGCCCGCCTGA

## >C99, 237 Basen

TTGGCCGTCGGCGCATGGCTCGGCTTCTTGGTCGTGCATCTGGCCTTCCAGCACTCCAATCTGGGATACCGGGTC GGGCCGTTGGGATTGTTGATCGGGGTGGCTGAAGCCCATCGCTGGCATCACAAGCGTGAGCACGAAGACGCCCAA GTCAACTACGGCGATTTCTGGATGCCCGGGGGCCACTTGTTCAGCGCTTTCCGGTCGCAAAAGCACACGCTGGGC GCCAAAGAGTGA

#### >C100, 636 Basen

# >C101, 2031 Basen

GCCGGATTCTCGGCGCCACGCAGCGCGGTGAAGGCTGCCTCAACGGTTCCGGCGTCACGGTCACCTGGTGCATCG GCCATCTCGTGGAGGCGGCGCCGCCCGAGGCCTACGACGAGCAGCTCAAACGATGGTCCGTTGAGCAGTTGCCCA TCATTCCCCAGCACTGGCGGGTCGAGGTCAAACCGAAGACCGCCACGCAATTCAAGGTCGTCAAGGCGCTCTTGG TTTGCGGCTACCGCGGCCCCATCGAACGCCTGTGGCTGTCGGCGCTCAACGATGCGTCCATTCGGGCGGCACTGG GCAAGCTGCGGCCTTCGGCCGAGACGCTTTCGATGTACCACTCGGCGCTGCGCGCTCCCGTGCGGATTGGCTCG TGGGCATGAACCTGAGCCGGCTGTTCACGGTGCTGGGGGCGACAGGCGGGTTACGACGGCGTGCTGTCGGCC GCGTACAGACCCCGACGCTCAAGCTCGTTGTGGACCGCGACCGCGAGATCGCGCGCTTCGTGTCCGTACCATACT GGGCCATCGCCGTGTCCCTGTTCGCAGGCGGTTCGACTTTCGCCGCGCAATGGGTTCCACCCGATGCGTGCACCG ACGACGCAGGCCGCTGCCTGCGGCAGCCGGTCGCACAGCAGACCATGCAGCAGATCCGCGCTGCGGGCAGTGCCC ACGTCGTGTCGGTGGAGACTGAGCGTGTCCGCGCAAGGCCCGCCGCTGCCGTTCGACCTGGGCACCTTGCAGGAAG TGTGTTCCAAGCAGCTTGGGCTGGACGTGCAGGAAACCTTGGAGATTGCCCAAGCCCTGTACGAGACGCACAAGG CCACGACGTACCCCCGCTCGGACTCCGGCTACCTGCCCGAGAGCATGTTTGCCGAAGTGCCCACCGTTCTCGACA GCCTGCTCAAGACCGATCCCTCGCTGCGCTCGATCATGGGCCAGCTCGACCGCTCGCAGCGCCTCGCGCGCCTGGA ACGATGGCAAGGTCACGGCGCACCACGGCATCATCCCGACGCTCGAACCGGCGAAGCTCTCCGCCATGAGCGAGA AGGAACTGGCCGTGTACAGGCTCATCCGGTCGCATTACCTGGCGCAGTTCCTCCCCTCACCACGAGTTCGACCGCA CTGTGGCCAAGTTTTCGTGCGGGGGGGGGGAGAACCTGGCGGCCACGGGCAAGCAGGTTGTCATCCCGGGTTGGCGCC AGGTGCTCGCCGAGCCGCAGGCCGAAGACGGTGATGGCGAGGGCGATACTGCGGTCCGCGCCCAGGTGCTGCCCG CGCTGCCGAAACTGTATGAGGGCCTGGCATGCCAGGTGGCCGACGTCGATCTCAAGGCACTCAAGACGCTGCCGC CCAAACCGTACACGCAAGGCGAGTTGGTCAAGTCCATGAAAGGCGTCGCCAAGCTGGTGTCCCGATCCCCGCCTGA AGCAGAAGCTCAAGGATACGGTTGGCATCGGCACCGAAGCGACGCGGGCCAACATCATCGGCGGCCTGATCGCTC GCGGCTACCTCGTGAAGAAGGGGCGCGCCATCCGCGCCTCGGATGCGGCTTTCACTTTGATCGATGCCGTGCCTG CGGCGATTGCCGACCTGGCACCACCGCCGTCTGGGAACAGGCGCTCGACATGATCGAGGCCGGACAGCTCACCC TGGACGTGTTCATCGGCAAGCAGGCCGCGTGGATTTCGCAGTTGATTGCGCAGTACGGCAGCGCCTCCCTGTCCA TCAAGGTTCCCCAAGGGCCGGCATGCCCGCAGTGCGGCGCACCCACGCGCCAGCGCCAGGGCAAGAGCGGCCCGT TCTGGTCGTGCAGCCGCTACCCGGACTGCAAAGGCACGCTGCCAGTCGAATCCGGCAGCTCCAAGCGCGGCGCCCT CGCGCCCGCGCCGTAGCGGCCGCAAAGGCTCCTGA

## >C102, 441 Basen

CCCGAGTACCGCGAATTCCCCAATGGCAACGACGATCCTCGCCGGTTGCTCCGGCTGAACGTGTACTTCGACAAC CCCGTCCCCACCAAGGGCGGCGAGTTCGAGGACCGCGGGGGGGCTTCTGGGCGCCGGTGGAACTCTGGCACCACGAC GCCGACCGCTGGCAGCAGCTCTACCAGAAGGGCATGCGGGGTGCTGGTCGTCGGCCGCATGGAGCGCGACCCTGG ACGGACAACGAAGATCAGCCGCGTGAGACTTGGCAGGTCAACGCGCGCAGTGTCGGCATCCTGCCGTACCGCATC GAGTCTGTGGCCCTCAGCCCGAAGCCACAGGAGGCAGAGCCGAAGCCCCAGGCCACCCAGGAATCGACGGCGCG AAAGAGACCAAGCGCAGGAAGTGA

# >C103, 528 Basen

## >C104, 792 Basen

GGTCTGCAACAGCGTGGTGATAGCGCTGCCGCAGCCGCATCTCCCACCGACGAAGGCGCTGCCGCCGATTCGGCC GAGGCCAAGTCCACAGCCGCCGGCGAGGACGAACCGGCATGA

#### >C105, 1239 Basen

ATGGCCGTGGACGACACCGCCCACGAGCCCAGCGCCCTGGCCCCATCGCACTCGCCGACCTGTTCGACGCTGCG TCCGGCGACGCCTTCCTGTTCAGTGGCAATCGGCACGAGAGCGTGCCGCGGCGGCTGTTCCTCGACCGCCGCCTG ACACCGCTGGAGCGCAACGCCTGGCAGGTGTTCCGATTGATGCTCAACGACGATGGCGTCACGGCATTTCCCACC TATGAGCAGTTGCGCCCCTGGCTGGCGTCGATGCCCTGCGCAGGCCAGGCCTCCCATGAGACCGTGGCGCGGGGCG CTGACGCTGCTGCGCCTGACGCCGGCTGGCCTGAGCCTCGTGCGACGGCGGCGCCCCAAGACCGGTCGCATCCTC GGCAACCTCTACGTCCTGCACGACGACGCCGCTGACGCCGTTCGAGGCGATGCAACTCGACGCCGACTACCTGGCC CTGGTCAGCCAGTCGCTGGGGCATTCGGCCAAGGCCGTCCAGGTGGTGGGACTCAACACCCTCCAGGAGATCGCG GACGACCCGATGCTGTCCGGACGCACCTTGCCGTCGCGGCTGCAAGTGCTCGCCGAGCGCCTGGCCGACCAGGGC ATCACCGCCTCCGAAAGTTATCCACAGGAGGATGCGGTCCACGATTCCGAAGAAGGGCCCGCGAGCCTTCTTCGG AATGGCGATCGCCCATCTTCGGAATCCGAAGCAGGGCCGAAACCCGCGCCAGACGGCGCTCTTCGGAATTCGAAG CAATGGCCCAAGCGCTTCGCGGAACTGAAGGCGGAACAGCAGGCCGGAGCCAAGATGGCGTTGCAGCAGGTGGAC GCTGCCCTGCGGCAGGCCGTGCTGGACGAATGGGCCGCACGGTGCGGCAAGCATGGCATCCGCAACCCCGCCGGT TATCTGTTCGGCATCATCCAGCGCGCCATGCGCGGCGAGTTCAATGCCTGGGCCAAGCAGACCGGCCCGGCACCG CCAACACCATCGGCGGCGCGAGCGCCACCAACCGAGCCGCCGCGCAACGTCGTGCCGCCCGAGGTGGCCCCGGCAG CACATCGAGCGCCTGCGCGATCTGCTGCGCAAATCCTGA

#### >C106, 561 Basen

ATGTCCACATCGCATCCGCTCAACCAGGCCGTGATTGCCCAGGCGCTGTATGACCTTCGCAACGGCCAACTGCGC CGCTGCAAGGCCATGGGCTTCGGCGAGGCCGAGCTGGATGCGCCTCAAGCACCCCGCGCTGATCAGCGTGCTGGCC AACGCCAGCGTCTCGTGGTGCTCGGTCACGGTCAACCGCGAAGTGCTGCAGCGCCTGCTCAACCAGGCACAGGAC GTGGAGAAGGAAATCGCCACGGTCGATCGCATGCTGCGGCGGGGGCCAGCACGGAGAGGGCGCCACCCGCT GGCCTGACCCATCAGGAAGTCGCCCTGCGGGGGGAGATCCTCCGGCCTGCCCAAGCGCAAGGGGCGCCACCCCGTC CTGGACGAGACCCAGGACACCGAACTGTGGGCGGCAATGGAAAGCCGTGACCAGCAGCAGGAACGTCGATCTGGAG GACGAGACCTCGATTCTCGATGCGGCCATGGACCTGGCCGAGGGCCATGTCGCTGCCGCTCTCGGTGGTCTGGGCC GCGATCAGGAACTGGGCTCGATCAGGGATTGGGCTAG

## >C107, 1680 Basen

CGGCTACGGCCTTGAGCGACCCGATCGCGGACACGCCCATGGTCGTGACGCTGGACCAGTTGCGGCCCTA CTGGACGCGGCGCCGGCCATCACGCGCGGGCGGGGGGGCCACTACATCATCCGCAACGGCGGCAACA CGCGACTGGCGATCCTGCGCGAACTCTGGTCGGAGACCAAGGAAGAACGCTTCTTCCGCATATCGTGCCT GGCGGCCTCACGTTCATCGAGCGCGCGCGCGCGCGCGAGAAAGCACGGGAGTTCTACGAGCAGGAGAGCG GCGCCGCCCTGAGCCAGTCGGAACTGGCCCGCCGCCGGCGGCCGATGGCTTCCCCGTCCAGCGGTCGCA CATCACCCGCATGGCCGACGCGGTGCGCTACCTGCTGCCCGCCATTCCCACTGTGCTCTATGGCGGCCTG GGGCGCCACCAGGTCGAGCGGCTGTCGGTCATGCGCACGGCCTGCAAACGCACCTGGGAGCACTACGCCA AGGACCGTTCGCTGCCGCTGGACTTCGACAGTTTCTTTCAGGAGGTGCTGGCGCAGTTCGACACGCAGGG CGACGAGTTCGCGCCGCAGCGCGTGCAAGACGAGCTGATCGGCCAGATGTCCGAGCTGCTGGGCATCGGC TACGACGTGCTGGCGCTGGACCTGACCGAATCGGAAAGCCGCCACCGGGCGCTGGTCAGTGACCCGACGC CACCTGCGGCGCAGCCGGCGTTGCCTTCGCCCACCGCCGGCACGCCGACTCCGCCGGGCGCAGCATCGTC CATCGCCACGCCTGCAGCGGCCGGCCGGTCCTCCACCCGCCAGCCCTCCGGCGTCCGAGCCCACCTTGCGC AGCACATCGTCTCGCCAGCACCGACGACAGAACGGCTCCAATCGATCCAGCGCATGGTCGCCGACCAGTT GGGCGATGCGCTGCCGCCCGACTTCTCGGCGAGCGTGCTGCAGTCCATCCCGGTGCAAGCCGGCGGACTC TATCCGATCTCCGACGTCTGGTACATCGACGCCGGCCTGGACACGCCCGATCGGCTGCGCATCCACATCG CGCAGTTCGCGCGCGAGATCGCCGGGGGGGGGGGGGCCTGGACGAGTGCATCGAGGATCGCGCCGATGGCAT CGGGTTTGCGTGCCGCGCCCGCGGCCAAGCCCCGTCGCCGCTCGGCCGCGGTGCTGACGCTGCTCACT TGTTGCACGGCCAGAGCCAAGGCCATGGCAGCGCGCAAGGCGCTTGAGCGACACGGCGTTGGTCAAGCT CTTTCGGCTGCTGCGCCTCGCCCGGCGTCTGCTGGACCTGGAAGCCGGCACCACGGCGCCCCGGGACGTGA

#### >C108, 876 Basen

CCGGATGGCCGCCTGCGGTTGCGGCATCTGCTGCCAGCACTTGCTCCCCTCTACGACCTGGTGCTGATCGACACC CAGGGCGCGCGCTTCCGTGCTGCTGGAGATGGCGGTGCTCGCCCCGATCTCGCGCTGTCGCCCGTCACGCCGGAG ATCCTCGCGGCACGCGGCGCGCGCGCGCCCCATGCAGTTGCTCGAAGACATTGCGCCGTACCGGCACCTGGGC ATCGAACCGCCGCCGCTGCACTTGCTCATCAACCGCGTCCACCGGTGTCCGCCAACGCACGGCTGATCCAGCAG GCCTTGCGCGACCTGTTCCAGGACAGCGCCGGCATCCGGGTCGAGCACCGCCGGCCATAGAAGCGTAT CCACGTGCCGCAACGCGCGGCCTGCCGGTGCATCGGGTCGAGCACCGCCAGCGCCGGCAGAGTCGCCCTGCC GCGCTCGACACGATGCGCGCGCCCGCCAGCGAGGTTGTTCCCGCAATGGCAGGACCGACTGGCTCAAGTATCCGGC CGCCCGCAGCGACCTCTTGATCCTGGGAGGCCCCATGGCGAACGCACTGA

# >C109, 222 Basen

GTGACCGCCATGTCGCAGACCCCTGTACTCCCGCCGAACGAGCGCCGCATCCTGCGGCTCGATGAAGTCGAAGCG AAGTCCGGCTTCAAACGCGCCCACATCTACAACCTGATGAAGAAGCGCCAGTTCCCTCAGGCGCTGCGCCTGGGC GTGCGCGCTGTCGGCTGGGATTCGATCGAAATCGACCAGTGGATCGCCGAGCGCCTCAACCACCGGACCTGA

# >C110, 747 Basen

# >C111, 501 Basen

ATGGCTGAACATTCCCATGAACATCAACATCACACATCCGGTCAGATGGGTAAGCACGGCCGACCATACGCCAAG TTCTGGGTGAACATGGTGTTGGGCCTCGTCGTCGTCATGTACTTCGTAATGTTCAGCATGATCGACGGCGCCAGGGAC TTCAGAAACAATCTCAACATGCTCTACATGGCGGTCACTATGTGGGCGCCAATGGGCATCTTCATGCTAGCGACA ATGCCCGGCATGTTTCCAAACCGGCGGCTCAATCTCGTGGTGTACGGCTTGTTTGCCGTTCTCACACTCGGTTCT TTTGCCGCTACCCGTGCTCAAACCGGAATCGGCGATCGACAGTTCATCGCGTCTATGGTCCCGCACCATTCGGGA GCGATCCTCATGTGCCGCGAGGCGCAGCTCTCAGATCCGGAACTCGTCAACCTATGCCAAGCGATTTCCGATGGC CAGCGCGCGGAGATCGAGCAGATGAACCGGATTGCTGCACGCCTTCGTTGA

# 12.3.2 Plasmid pKLC102

# Gesamtsequenz von pKLC102(aus Stamm C), 103532 bp

TGGTGGGTCGTGTAGGATTCGAACCTACGACCAATTGGTTAAAAGACAATTGGCCTAGGTCTCTCTAGGAAGGGTTTTAA AGCCCCGTACCGATTTAGCTGAGCAGCCTCTAATGACCCCATTAGAGGCTATCTCAATGAAAGCGACTTCGGTTGTATCC ACCAAGGGTGTGTGGGGAAGTCCACCACCGCCGCCAACCTCGGTGCATTTTGCGCCCGATGCTGGCCTGAAGACCCTCCT CATCGACCTGGACCCCGTCCAGCCCTCCCTATCTTCGTACTACGAGCTTCCTGAAGTCGCCCAGGGCGGCATCTACGACC TGCTCGCCGCCAACATAACTGACCCAGCGAGGATCATCTCCAGGACGATTATCCCCAACCTGGACGTCGTGATTTCCAAC GACCAGAACAACCAGCTCAACAACCTACTGCTCCAGGCGCCCGATGGCCGGCTCCGGCTGGCAAACCTCATGCCGTCCCT GAAACAGGGCTACGACCTGGTGCTGATCGACACCCAAGGTGCGCGCTCCGCTTTACTAGAAATGGTCGTGCTCGCATCGG ATCTGGTTGTTTCCCCCCTGCAGCCCAACATGCTCACTGCCCGCGAGTTCAACCGCGGCACCATGCAAATGCTCGATGGA CTGCGTCCCTACGAGCGCCTCGGCATGCGGATCCCCTCGGTTCAGATCGTCATCAACTGCCTGGACCAGACCAATGACTC CCGGGCGATTCACGAGAATGTGCGTGCCATCTTCGATGAGCATCAGGACATTTCTGTGCTCGAAACGACTGTCCCGGATG CCGTCGTGTTTCGCAACGCAGCATCGCGCGGGGCTACCAGCGCACCGCCTCGAAACGCGGCAACCCTCCAATCGCACATCA GCGCCCGCGCTGGAAATCATCCGTAACCTGGCCATCGAGGTCTTTCCCGAGTGGACTGACCGCTTCCTCGCGCTGACGCC GGAGGCGGTAGCAGCACTGGTCAAGGGAGGGCGCTGACATGGCGAAGCCTCCTATCACCCAAGCCCGCGACGTCGACGCG GAACTTGTGCTGCAACTGAACAAGTTCGGCAGCGCCGCCGACCTTCGGAGCCAACAGGCCAAGTTGACCGGCGCTGCGCG AGAAATACGCAAGCTGACTGGTGGCGGTACCGACCTGTTCGGGAAGCTGGGTTGCTACTTGAGCTTCGAGCAAAAGCAGC TCCTACAAGACGCTGCGCGCTTGCTCGACTCGGTGAACCAGCAGGTCGAGCATGCGAAGGAAAAGCGTGATCGCGACGAG AAACAGGCCAAGAAGCGGCGTGAGCTGCGCGGGGCGCCTGGCCAAGCAACTGGTCGACTACCCGCTTCCGGGAAA TACGCTCGAAGAGCGGCTGGAAATCCTGCAGATCGCGTTGATCTACAACCGGGCCAAGGTGTTCGATCCCCTGTACTCCA

CGCACCAGCTCCACTCAAAACTCAAACGCTGGCTGGAGCGTCCCAAGCAGCTCATCGGGTGGCGCAGTGAAGCCGAGTAT TTCGCAAGTCAGGTGGGGGGGCCTGCGATGTGACTTCATTAGCCACCTGACTCACGAAATCGCCTACGACGATGGCAGTGA AGTCGAGGAGCGCCTGCGCGTCATCAAGCAGAAGACCGCACAGATCGCTCTGACCAGCGAGGAGCAGGAAACCCTTCAGC TCTGGACAGACGCTCTGCAATCGGCTCCGGAGGGCCTCATATGAACCTCCAGAACCGCAACAACCTCATCCTGAGCCTGA TCGCCGAGACCCAGTTCGACGCCTACGTGCAAGGCTACATGGCCAAAGCAGGCGCTGCCGCCGGTGCTTCCGACAATCTG ACTGCAGAACGCCCTGCTCCAAATCGCCCACGACCTACTGTTGCAGACGAAGTCGCAACTGGCCATCGCGGCCAATGCCA GCTCGATCCACGTGATCCAGCGGGACATGAACAGGGCTATCTGGAATATCGCGACTGCCATCGATCACCTGGCCGAGTTC GCCCAACCCTCCCAGGACACCGTGAAGGTCATCGAGCGGCTGATGCTCTTCGTCGGCAGCTCGCCTAGCCCGGAAGGCCA GCAACTGGCCGCAGAGGCAAGTGCAGTGCTTGGCATGAGCGAGGGGGGGCCTGGCATGAAGCCTATGATTCAAGCCCACCT GGTCGAGCGCGACCAGTTCGGCTTCTGGACCCATCCGAACTATCCGGACCTGGCCGACAACTGCTCTTCCAGCGAGGCGC AGGAAACGCTGCGCCGGCTTGGACTGGAGTTGCAGAACGTCTTCATGGAGTCGGATGCGCCTCGCCTCTACGACTCTGCC CGATAACGGCCCGGTGTGTCAGTACGTGCGACCGCTCGGAGAGCACCTGAGTCCAATCGATCTCGATGCGGCAGCAGAAC AGCATGAGCGCCTGCTCAGCGAGGCTTGTGCCAAGGCCTTGAATCAGCGTGACGTCGCCCTGGCCAGGGTCGCCTCGCTT GAGTCCAAGCTGGCCGAACTGGAGAAGCAGGAACCCGTTGGTGTGATGCGCGCGTCAAGCGAGATGGGGGGTAGCGCCTTA CGCGGATATCTGGCCTTGGCTGGAGCCTGGCCAAAAGCTCTACACCACCCCAGTAGCCCAGGCTCAGCACTGCGTGGTGC GATGCAATCAGCGAGGTACACGCCATGCTCGCCGGCGCCCCTTCCCAAGCTAAACCCAGCAGCGACGAAGAGCAGGGAGG CAGGCCATGAGTGAAGCCAAGCTCAAGCCCTGTCCACTCTGCGGCAGCACGAACATTCGAATGCTGGAACCCGAGCTGCT CGACACCGATGCCTGGAACTGTGCCATTGAATGCCTGGACTGCCGGGTTCACATCGGGCCGTCCTACTGCGAGCCAGACC CGTTAACAGCAAGGTATTCAGCACAGGTCGACTGGAACAGGCGCCCAAGCGCAAAAGCCCCCGCGGACGAGCGTGAGCAG TTCTTGATGGCCAACCTGCTCGCCGCCCTGGAGGTCGCACTGGGCAACGTAGCAGCCCTGGCTATTGTCGACCGGGTACG GCAGGTCGCAGACCGAATTTACCCAACTTCAAACCTCTCCCCTGTTCCGCAGGCCTGGCTCGATGTACAGGCCGAGCGCC GGCGCCAGATCGCCGTCGAAGGCTTCGATACCAGCAACGACGACGCTAGCGCTGGCCAGATCGCCCTGGCAGCCGGCTGC TACGCGCTCCATGCCGGCGGCATCGGCACCGACTGGCCGGGCGGCATTCGGAATGGCTCTGCACTGTTCTGGCCCTGGGA CGAAGAGTGGTGGAAGCCTAAGTCGGCGCGCGAAAACCTGGTACGCGCCGGCGCTCTGGTGCTAGCCGAGATCGAGCGCC TGGACCGCTCCGCCACCGAGCAGGGCTCAACCTGCTGCAAGGGGAGCGCGTAATGGACAAGCAAAAAGTCCTTGCCAAGG TCGAGAAGCTGATGGCCCTGGCGAATGCCAAGGGGGCCACGCCGAACGAGGCGGAAACCGCATTGCGCCAGGCCGCGATC GCGCTCTCCTGCCCCATGGCTGCATGAACTGGCCGGGATCTGCGCCAATTCCTTCGGCTGCGACTACCTGGCGGCATACG CGATGCCAGCGGGCTGGACGTTCAAGTTCATGGGCCGAGGGATCGGCCCTGAGCTAGCCGCTCACGCCTACTCTACGCTC CAAGCTCTTCGTCGAAGGCTGGCTTCTCGCAGTGCGTTCGCTGGTACGTGACTTTGCCGGCAGGCCGGACGAGTCGACTC AAGCAGCCATCAAGGCCTACCTCGAACTACACCATCCGGAGCTGAAACTCCTGGAGCCGGCAGCGCCGACGAAGCCCCTG GCCTATGACCAGGCTTCGCTGCACGCAGGCTGGGAGCACGGCAAAAACACTCGCCTGCACCGCGGCGTCAGCCGGCGAGT TGTATCCGGATATGCCGAACGAGGTCCTGGCAGCCAGGTTGAACAAAACGCTCCAGCAGATCTGCTCCAAAGCGTATCGG CTCGGGCTGAAAAAAAGCCCCCGAGTTCTCCAAGAAGATCCGGCAGGACTGGGACAGCGCAACTCGGTTCAAGAAGGGAAA CACCCCATGGAACTGCGGCATGAAGGGGCTTCCCGCGCGAGGACGCTCATCGGAAACGCAGTTCAAGAAGGGGCAAAAAC CCCACACATGGCTCCCAGTCGGCAGCACGCGGGTCAGCGCTGATGGCTACCTGCAACGAAAGATCTCGGATACCGGCTAT CCCCCCCGGGACTGGAAGAGCATCCACATCCTGCTCTGGGAAGAACACGTCGGCCCCATCCCAACCGGCCATTGCGTCTG CTTCAAGGACAACAACAAGCAGAACGTCGTCATCGACAACCTGGAACTCATCACCCGGGCCGAACGCATGCGCCGCAACT CCATCCATCGCTATCCACCTGAGCTGAAGAGCGCAATCCGCGTCATCAGCAAGCTCAAGCGCACCATTCAGGAGGTCGAG CATGAAAAACAAGATTGAGGATCTGCGTAATCACCTCTTTGCCACCATCGAAGGCCTGCTGGACGAAGAGAACCCTCTGG ATATCGAACGCGCGAAAGCGGTGGCTCATGTGGGTTCGGTGATCATCGAGTCCGCCAAGGTGGAGGTGAAAGCGCTGGAG  ${\tt CCGCACTCCGTCGAGGCGGAGCAAGGGGTACTCGGTGGCCTGATGCTGGACAACGCGGCATGGGACATTGTCGGCGATCA}$ CCTGCAGAAGGAGGACTTCTTCCGGCATGAACATCGGCTGATTTTCACCGCCATCAGCGAGTTGGCCGCGCAAGGACGCCC CGTTTGACGTCGTGACGGTGTCGGAAGCGATCGAAGACCTTCCAGAAGCCGGCGGGCTGGCCTACCTCGGCCAGCTCGCT GACAACACGCCCTCCGTGGCCAATATCGAGGCTTACGCGCAGATCGTTCGCGATCGGGCGCACCTGCGGCAGTTGATGTC TCTCGGGCACCACTGCACCAGAACCGCCTCGAACCACCAGGCGAATCCCTGTGAGGTTCAGGAGGAGATCGAGCAGAAGC TGTTCGCCCTCGGCCAAGATCAGCACAAGTCCGACTTTGTCGATATCAACAAGGGCCTCGCGAAGATCGTCGACACCATC GATTACCGCTTCAACAACAACGTGACGGTAACGGGGGGTCCCGACTGGCCTGAAGGATCTCGACGAGCTCACCGGCGGACT ACAGAAATCGGATCTCATCATCGTCGGTGCCCGCCGCGATGGGCAAAACGTCGTTTGCCCTCAACTTGATCGACGCCG CGCTGCAGAGCGAACAACAGAAGTCTGTCCAAGTTTACAGCATGGAAATGCCAGCAGCAGCAGCTGCTGTTCAGGCTGGCC GATCAAGCGCATAAACGGCTATGGCAGCCGCCTGGTCATCAACGACCAGGGCAACCTCACGCCGACAGAGCTGCGCGCCA AGGTTCGCCGCGCGGCCAGGAAGTACGGCCACCCCGTACTGATCTTGGTCGACTACCTGCAGCTGATGCGCTGCCCAGGC GGCCCTATCCCAGCTCAATCGCACCCTGGAGAACCGGCCGAACAAGCGACCAACGCAGACCTGCGTGAGAGCGGCG CGATCGAGCAGGACGCGGACGTGATCATGTTCGTGTACCGCGACGAGGTCTACCACCCCAACACCGAGGCCAAGGGCATT

GCCGAAATCATCATCGGCAAGTACCGCCAACGGCCCGATCGGCACCGTCCGCGCCCTTCATCGCCAACCAGACCCGCTT CGCCGACCTTGCACCAACTTGGCAGGGAGCTCTTGCATGAGCCCCTTCATTGAACTTCCGATCTCTCGCCGGCGGGAGCC  $\tt CCCAACGCTGCCCTCATCCACGGTGTCATCGAGTACGTTCTTAACAGCCGTGAGGACATACCATACGGAGGGCTACGCCC$ GCTATCGCTTTTCCACGGTGGTCAGGATCGACCCCGAACAGATTTGGCCCGATAAGCGCTCGAGACCCGAAGCATTCGTT GGTGCGCCTGGCAGCACTGGTTCGATCTTCGCTAGCCATACCTGCTGAGCCTCTTCATCCCATTGCAAGTCCGCCAGCTC TTCATGCAGTGCTAGCCACCTATCCCGAATTGGCATATCCCGAATGGTTTCCAGTGGCCAGGAGTAGCGACGCATGAGCG CATACTCAATGGCGTCCATGCCCCATAGCCTCCAGCCTTTGTCACGTGCCAGTGAGTTACCAAGGGTACACAACAACAAAG ACTTGGCTTATCCATTGGGCTCTGGCCATCGTCATAGCCAATCCGTCCCCGTTTTGTGAGTCAGGAACGCATGCCTGGAT CGACGCCAACCTTACCACCGGATGTGTCCGGCTCCCTTCTAGCAGCGACCGTCACGCCTTCAGCGCTACCGGTCCTGCAA CTGGTCACCCACCAGTGCATGAATTGTGGTCAGCACCACCCATACCACCTGGTGCGCCAGATTCTTCCCGCCGAGAACAC  $\tt CCCAGAAGGAGAAGCCGAGGTGTTGGTCTGCCCCTGCTGCGGGAGCTACGACGTCCATCAGTTGGAGGCTGTCTTTGATG$ AACACTGAAGCCCGCTTTCCGAGTATCCACGCCTCGGCCGCGTTCACCGACTCGGCGGTGGTTCATGCCAATCACGTTGG GGTCAACCCCATCGAGCTGGACGCCCTCAGCCAAGTGATCTCGCGCGCCTTTCGCGGGACGAGAGCACGGTCGCACCCAGTT CGATGGAGCGAGAGCTTCGTGAGCTGGAGGAACTGGGGTACATCGAAATCTCGACCACCCAGGCCGGAACCCTGGTGGTC ACTACGCGCGCTCCGGGGCAACTGCTTTCGGCCTACTTCTGGTCGGTATGGATCCCTCGCCACCTGTTCAGTTGCTCGCT GAAGGTGAGCTTGATGCCACACCTCTGCTGCGGCACTCAGGGCTCCCAGCACCTCACCGCGGTGTTCCGCATTGCAGGCA GCAAGGACGCCGCACGTGAGTTCCTGCATCAGTTGGCCCAACAACTATCCCGGGCATGAGCCCGAGTTGCCCGAACTGGTG GCCGTTCAGGTCGGTGATGCACTCAGCAAGGAGGCCGAATCATGAAGGCATCCCAGACCTATCAGTGCATCGTCAAGTTC AATGGCGCCGGCTTCTGGACCAATACCATTCAGAAGCAGCGTGCGACCTGCACCTGGAGCGACAAGGTGGCAGCCTCCCG CCTTGCCGAACGGCTGTTTGGCGAGGACAACGCCTACATCACCCGTATGCCGGCACGGCGGCGACCACGATAAGCGCA ATCACCTGGATGGCAGCGGCGCACAGCCCTGCCCTGACTGCGGAAAGTCGCGCTACTGGACCAGCGGTTGGAGTGTAGGT CGTGGCCATCGCTTCTCGGCAGCAAGGGAAGAGTGGGAAAGCCGCCTCAGGACACGGTCGCGGGCACCTGTCGCGTCAAC GGCACCAGTAGCAACTGACGACGTATGCACTCAACTGCGCACAGAGGTCCGCATGCTGCGTTCCGCGCATGACGACCTGG CCTGCAGCCGGCAGAGCGATCGTCGCAGCCTTCAGGCGCTGGTGAAACGTCTCCTGCATGCCGCCGCCACCGACAGCCTT CCCCGCTCCTTGGCAGAGATGGAGACCTGGCTGCAGCTCAACAGTAGTGAGGAGACCACGGATGCGTAGTTTCCTTCGCG GCGCCCGGGAAAGCGTCCGCCGGCTGGTGGCCTTCGCTCAAGCCGAAGGCTGGAGCGTCGACCGCTCCGCCGGCGGCCAC CGCCCTGCTCCGTCGAGCCGACAGGCAGCGTTCCCTGAACCAGGAGTCTTTCTGATGCCTATCAAACACGCCATTGTCCA CCTGATCGAGAAGAAGCCCGACGGCGCCCGGCCGTGCTCCACGCGCGACGCCGAACTGGGCGACTCCCAGGCCACCG AAAACCTGCTGGCCGACCTCAACGAAAGCTACAACGCCAAGAACAAGGCCTGGGGCTTCTTCTACGGCGAGTCCGGCGCC TACCCGTTCAGCGGCTGGCTCGGCGAGTACCTGGACGGCGCCCGCGACTTCGTCGGCTTCAGCCGCGAAGCGGTGGAGCA CCTGCAGAAGCTGATGGAAGAATCCAACCTCTCCACCAGCGGCCACGTGCTGTTCGCCCACTACCAGCAGGGCATGACCG CTCGACTTCGGCCAACTGTACCTGGCCGCGCGCGGATCAACATCTCCGAGTGGCGTAACAACAAGCAGTCGATGCAGTACAT CTCGTTCATCAAGGGCAAGGGCGGGAAGAAGGTCACCGACTACTTCCGCGATTTCATCGGCTGCCAGGAGGGCATCGACT CACCGGGCGAAACCCGCGCCCTGCTCAAGGCCTTCAGCGACTTCGTGGAGAGCGAGGGCATGGCCGAGCAGCAGGCCCGC GAGAAAAACCGAGACGCTGGTCGACTACGCCACCTCGCAGGCGCGCATCGGCGAGCCGATGACCCTCGACGCGCTCTCGGA ACTGATGGACGAGCAGCAACCGCGGGGCGTTCTACGACTACATCCGCAACAAGGGCTATGGCCTGTCGCCGGAAATCCCGG CTGGGATCCAGAATCGAGTACGACGAGGAGCGCGACACGCTGCGGATCAGCAGTCTCCCCACTCAACTCCGCGACCAGCT CAAGCGGCGCAAGGCCCAAATTGGAGAATGACCATGGCCCGAGAAAACCGAAGATAAGTTCGTTGTCCGTATGCCCTTGGG CTTGCGCGATCAGCTAAAGCAAAAAGCCGCGCGCATAACCACCGCTCGGCCAACAGCGAGATCGTCTACCGGCTGGAGCGCA GCAACGAGCTCGAAGAAGAACTCGCTCGAGCGAACCGAATGGTCGACGAGCTCTTCGCCAAGAACCAGCGTCTGCAGGCA GAGCTAGCTGCGGCTAACACGCCTCAGGTGGCAGAGGCATGACAATGGCCAAGATCAACCCCGCAAGATCTGAAAGACCGA CTGCTTGCCCCTGGTTTCACCGCGCCGCCCGTTCTTGAACAGTTGTCGGACCCGATCAGCGACACGCCCATGGTGCTGAC ACTCGACCAGGTCCTCCCCTGGCACGATAACCCCCGGACCACTCGAAACCCGAAATACGATGAGTTGAAAGAATCGATCC GGCATCGAGGCCTCGATACGCCGCCACCAGTGACTCGACGCCCTGGGGAAGACAAATACCGCATTCGCAACGGCGGCAAC ACTCGCCTGGAAATTCTCAACGAGCTCTACAAAGAAACCGGCGACGAACGTTACTTCCGCTTCAACTGCCTGTTCAGGCC CTGGGACAAGCAGCGCGGCGAAATCATCGCGCTGACCGGTCACTTGGCCGAAAACGATTTGAAGGGTGACCTCAAGTTCA TTGAGCGAGCCGTGGGCATTCAGAAAGCGAAGGCCTTGTATGAGAAGGAGAAAGGCGAACCCGTCGGCATCCGCGAGCTG TCACGGAAGCTCACCGATGACGGCTATCCTGTTTCACACTCACACATCAGCAGAATGCTGGATGCCGTTGAGATACTGCT TCCAGCCATCCCTGTGATGCTGTATTCAGGGCTCGGTAAACCGCAAATCGAAAAACTCCTGTCACTCAGAAAGTCGGCAT  $\tt CCTCCTGCTGGGCACGTCTATACGCCGGTGAAGGGATTGACTTTGAAATGCTGTTCCAGGACACGCTGGCAATCTTCGAC$ AGTAGCCCTGACGAGTTCATATTCGACCGCTTCCAGGACGAGCTCATCGATCAGATGAAGCGGCCCCTGGGCCTGCGTTA TGACCAGATCCTGCTCGAGATCACCAACGGCCAGCAGGAACAGCGCCGGGGCACTCTGGTCGACCTGCCCGCACCTGCCT

TACCACCTGAAATCCCACCAGTAGGGCAGGAAAGTCCTGCCGCGTCGACTACTGGACAAGCACAATCACAGAGCCCCGCT GCCGGCCTCCAAACGTCCAAGACCAATAGCCTCCCGGGTAATCCCTCTACCCCGCCAACTCCGCCGCTACCTGTACAACA GCAGCAACTGACCGATGAGGAGCGTGCAGCGCTCTTGGCAGGCCATATCGTGAGTCCGGTATCGACCAAGATCCAGCAGA CTCGCCAACGTCTGGCCGCTCTCGAGGGTGAACATCTACCTGTCTTCGAAGAAACAGCTCTTCACGCAATCCCGGTGCAA CGCTGATCTGGCTGAAGAAATCGCTCTGCACGTCGGCGCCCCAGGCGAGATCGTCAGGATCCAGGGCGGTGTGGGTTACA CGTATCGCGAGCCCAATGAAGACCCTGAGATTACTGATTCAGCGCTGCACCTCATGACGCTGCTTCAAGCGCTCAGCGGC ACCGACCAGTGATTTCGCACGATTTGGGGAGGGATCGACATGTCGAAGTCGTTGATCAATGAAGCGGTCCTGACGCAGGT GATCAACCACCTGCGCAACGGCCAGCTCAGGCGTTGTGCCGAGATGGGACTGCGGCCGGAGATCCTGGCCCAGCTCCAAC AGCCCGCCGTCATGAGCATCCTGACCAATACCCCGGTTTCTTGGGTAGACGTCAGAGTGAACATCGACGTCATGGAGAAA ATCCTGGCCACAGCCGAGCGCGCGCGCAGGAAGAGCTGCAGATCGAACGCGCACTGAAGCTGGGAGCCACCACAACGAT GATTCAGAGCTTTTTCGGTCTGTCGCCGGAGGACACCGCCACCAAGCGCTTGATCTTGGAGATCCACCCGCGCCGCGGTC GCTGGCGGCAACTTGACGAACAGACCGAACGCCAGATTTGGTTCCGCTGGGAGCACCTGATGCAAGAAAACCAGGTCCGC  ${\tt CTTGAGGACAGCATGGAGTTGCTGGACATCGCGATGATCCTCACCGAGGAAGTCAACGCCGGAGTCGAACAAGACAGTCC}$ AGAGTTCATCAGCCTCGCCATCGTTTGGTCTCTCATCCAGAGCTGGTTGAAAGACAGCCTCTACCAAACAAGGAAAG AACAGGCCAAGCCCGCCACCCTTTACCTGGCCAACGTCAGCGCTCACCCTCCCCTCGCCTACGGCTCACCCGCCACAGAGC CCCCGCTTGGAGATTGAGTCTGCGCAGCAGCAACTCCTCAACCTGGTTCAGTCCGAAGGCGATACGACACCATGACAATG AGGCTGTCGCGCTTTCCCATTTCGACTCTGCTGGACTCGGCCTCGGGACATCTCGAGGCCCACTTGTTTAAGAAGCGGCT TGATGCCGAGAGCGGCGAACCGCTGGCTCAACAATATTCCGGCATCATTTTCAGCGGTAACCCGCATGAAACCGTTCCTC GGCGCCTGCTGGATAAACGCCTCACCCCGCTGGAGCGGAACTGCTGGCAAGTGTTCCGCTTGCTCATCAACGACGAC GGGCTGACCGCGTTCCCTACATACGAGCAACTACGCCCTTATCTCGGCATGCAGCCGGGTAAGATCGCCTCGCGCGAAAC CATCGCCAAGGCACTCAAGGTCCTTCGGTTGACACGCTGGCTCAGTCTCGGCCGTCGCCTGCGCAACGACCTCAACGGGC AAGTACAGGGCAACGTCTACATCCTCCACGACGAACCGGTATCCCCGGCAGAAGCCCTGGAGCTGGACCCCGACTACATG CAGTTGCTGAGCCAGTCCACCGGCGACAGCAACCGAGCCATACGCGAAATCGGCCAGGTCACATGGCGGGGGGTTCAGGGA TGACCCGGACGTTGGTCGCCGCCTCCCAACCCATCTGGAGAAGCTCGAGGGACGCTTGAACCACCAGCAATGGGCTATTG ATAGTCAGCTCGAAGCGGATCCAGCGGCAGAGTTCGGCATCCGAACTCTGCCCGATCTACCTCATTCAACCCCGAGTTCG GTAAGCGCGCTCCGACGAGTGTCCGAGGATCTTCGGCTACCCATCATCGAGCAGTGGCAGCACCGATGTGCCGGCGGAAC CGTCGGTAATCCGTTCGGCTACCTCATGACGCTCATCCAGCGTGCAGTCCAGGGAAAGTTCAACGCTTCTTGGGCTCCGG AAGAACCGGCTGAGCGAACCATCCCAGCAGCGGAACGCCCCATTCGTGCTCCAGCACCATCAAACCCCACAACGCTTGAA GGCCCGCATCACTCTGCCAGGTCCTGACCTCGGCACCGGTGGCGAACTGGGTGTTTCCAGTGGAAACACTCTGCCAAGGA CTGGGTGTTGCCACTGGCAACACTCCGCCAGGACCAGGCCTCGGCGCCGTCGACGAGCTGGGTGGCGCCACTGGCACCAC TTCACCAGGATCCGGCCTCGGCGCCGGCGGCGAGTTGGGTGGTGCCACTGGCACCACTTCACCAGGATCCAGCCTCGGCG ACTGGCACCACTTCACCAGGATCCAGCCTCGGCGCCGTCGACGAGCTGGGTGGTGCCACTGGCACCACTTCACCAGGATC CGGCCTCGGCGCCGGCGGCGAGTTGGGTGGTGCCACTGGCACCACTTCACCAGGATCCAGCCTCGGCGCCGTCGACGAGC TGGGTGGTGCCACTGGCACCACTTCACCAGGATCCGGCCTCGGCGCCGTCGACGAGCTGGGTGCCACTGGCACCACT TCACCAGGATCCGGCCTCGGCGCCGGCGGCGAGCTGGGTGGTGCCACTGGCACCACTTCACCAGGATCCGGCCTCGGCGC CCCGAACCACTTCACCAGGGATCGACCTCGGCGCCGCCGGCAAGCTGGGTGTTGCGGCCCGCAACACTCTGCCAGGTCCT GGCCTCGGCGCCGAGGGCTATCAACTTCTCCCTCCCAATAGGAACCGAAAAGATGTGCGACTCAATCGTGTATGCCCCTA TGGACGAACTCGAATTCGAGCGGCTGCTAGGGCTGGCAACCCTATTCAACGACAACGATGAATGGCCTATCGACTTTACG GAGCTGCAGGAACTGAGCGAGCTGCTCGGCAAGCTCAAAAGTTGCGTCGACGTAGCGATAGACAACGCCCCTGAGGGGGGC CAAGAGCTGAAGGAAGCCAACCTCCATGAGCCGCAAGCGGGATGATGATGAACCCGCACTGCCAGCGGAAATACCCCAGC TGCGAACTATGTATTTCCTACTGCGCGCTCCTACCCCGATCAGCACGATGTGGCCGTACCCTTCCCTATAAAGGAACACT GCACCATGGCTGAAACCCATCGGCTTCAGATCGGCTCTCTCCGCAGCGATGTCGCCCTGACGCTTCACACCCTATCACGCC GCCCGCATCTGGACCGGCCGGCAGAAGTCGGATGCCAAGCACAGCATCCTCGGCCTCTCCGGCTTCTGCGCATACGTGAA TCGCATGCACCGCGGGGCAGCACAGGACGATCCGTACTCCGACTGGTGGCTGGTTCAGATCGAAGAGAAAGTCGAGAGCT GCCAAGCCGCGCTCAAGGCCATCGACCAGCGCCTGGATGACGTCATGGCCAAGCTGCCAGCGACCCTCGATATCTCCGAG AACTTGTCCGTCACACGGTCAAGGTCCCGTTGTTCATCTCCAACCCTCTCGGCTTCAAGGCGGTCTATCTCTTGACCAA CTATGACGAGCTCGCTCGCCGAATCCTGCTGGCCCAGCACGTCGGGCTGGTCGGCCGCGACATGGAGGTCTGGCTCG ACGAAGGCGCGTCGGTGCTGCGCAGCCTTTTTGGTCTGGCCCAGAGCTACCAGTTCTCGGGCGCCACTCGCGACGACTTC GCCGCGAACAACGCTCGCGCCGAAGCCGCGCGGAAGATGTACGAGAAGTTCGGCGAGATCCCGCAGGACATCCTGGAAGG  ${\tt CTCCCGACGCTCGAACTTCGCTCCGCCGATCACCCGGGGCCGCTCTGACGGTGATGCCGATGACGCTGACCGTGTCG}$ AGCTCGAGGACTGATCGGAATGCGGCAGCTCGATAAGGACCAGCAAGGCGCTCTGCAACAAAGTGCCTTCCGCCCACTGC

AACAAACTGCCTTCCAGGCGCTGCAACACAGTGCCTCACTAAAAGGCCTTTTAAAGCCTTTTAAAGGTAATAGGGAGCTG GCCCAGTTGGCGGAGCAGTGCGAAGCCTTGGAGCAGGGATTGCTTGAACTTGCCCAGGGACTGCTGGCCCAGGTTCGTCG TTGCAACGCGGCGGATGGGCGTCGGGGTGTGGGCGGAAATGCTGCGCCAGGACAAGACCCCGGAATACCTGCTGCAAGAC GTGTGCGGAAAAGATGGGCCAGGCCGAGGCCGAGCTCATGGGCCGACTGCAGCAGAGTCAGACCCGCCCCGGTTCCGTGG GCATGTAGCTGTACCGCTCTACACCTTCGAAGCGATCACCAACGGAGAAACAGCATGAGTAACGTCAGCAACCCAAGCGG TAAGGCCGTATCCCACTCGACCACCCAGCCCTCCACCGAGGTCAGCGTCGAGATCACCGGCGGCAAGCCCACCACGACCA GTCTCGACGTCGCCAAGCATTTTCGGAAGCAGCACCAAGGATGTACTCAAGAGCATTGCGAACCTGGAATGCTCACCTGAG TTTACACAGCGCAATTTTGCGCCGTGTACCCGCCCTGGCTCCAACAACCAGAGCCGTACTTCCGCATGACCCGAGA CGGCTTCACCTTCCTCTGCATGGGATTCACCGGCAAGGAAGCCGCCCGGTGGAAGGAGGCCTACATCAACGCCTTCAACA AGATGGAACAGGCGCTCATCGAGCAACCCGAGATCCTCAGTCACAACCACCTGCTCCAGTTCGCCATCAAGACGCTCGAC CTTGGACGCCGCCACTCCCGAGCAGATCAAGCAGGCCCTGAACTTCCTCCAGGGCCAGATCATCGGTGAAGGTGTGGCCG CCAAGTCCTTGCCCAGCGTGGCCGGCTCCTCCATCGCCAAGGACCTGCTCTACGGCTTGCTGCGCTCCGCTCATGACGCG GAGCTGCTGCTTCAATTCCCTCTACGACAGTGGCGTCGAAAAGCTGGCCAGCGAAGTGTTCAAGGAGCACATGGCCAACAC CTTGGCTGCAACGTCTCGGCAAACCCGTGAACTGCTCGGGTACGTGGCCAGCCGCGCCACTCGCTCCCCCTTCAAACCAC GCTCCACCCACTAACCCCCTACTCAACTGACTGGAGAATTCATCATGGCTACCCCCGTCTTCTGGGAAGGCAACATCGGCT CGGCGCCGGAGCACCGCAGCTTCCCGAACGGCAACAATCCCCCGCGGCAGTTGCTGCGTCTCAACGTGATGTTCGACAAC TCGATTCCCGATGGCCAGGGTGGCTACAAGGATCGCGGCGGCTTCTGGTGCAGTGTTGAGTGGTGGCATCAGGATGCCCA GCGTTTCGCCGAACTGTTCGCGAAAGGTATGCGCGTCAAGGTCGAAGGCAGGGCGATCATGGACCGCTGGCCCGACAAAG AGTCAGGGGAAGAAGTCCAGGCGCTGAAGGTCGAAGCCTCGCGCATTTCCATCCTTCCGCATCGCCTGGCCGAGGTCACC CTGTTGCCGTCTACCAACGGCCAGTCGACAACAACATCAGCAGTCTCGGCAGGTGCCGCCGCAACCTGCTCAGCAGGATGC GCACTCGCAGCAGGACTACGACAGCGCCTTCGACGACGACATCCCCATGTAGCAGGCGGCTTAATTTTTGGCCGCCCATT CGTGAAGCTGCGGGTGGCAAGCACTACTCTTCGCCGCCGCAGCCTCTTAAAAACACTCGAGCAACTGGATCAACCACAA GACAGACGACACTTCAACGATCCCCACCGGACTGTACGGGCTATTGGTGCTGAGGCCGCGCGGAAAGGGCTACGGGTGTT CGACTGCCCCTACAGTCATCCTGCGATGCGGGCGTCCTGGTTGAAAGGGTTTGCCCAGGAGCAGCAACAGCAGCTCGACT TCTGAAAACTGAGGTCCCTTTTCCCCCGGTTCTTCCCCGACGAGATCTGGCAGATGGACCTTTGCCCTACTTATTCGTCT TCCAGGGGTTCCAACTCCCCGTAGAGAGGGATCTCGTCCAAGTACATGTCTTCGGGACGGGCCAACTCATAGGCGCGGAG AATCTTCTGTGCCAGGGCAACTGCTTGATCCTTCGGAACAACTAAACGTACCAAGTCGGGATAGTGGGACTTCTCGGCCC AGATCGTTTGTCCTTTGCCTACTGTGAATTCGTGATCCTTTGTAGCCATGCTGGTTTCCTCGTTACTGAGCAGCCGAAGT GGGCTGCGGTCCAACCAGATACTCCCCGTCACGAAGCCAGGACTGCTCAGCACCGTTGAATGATTTGAATTTCCTTACCC ATCATTTCCTAAGTGCTCGAAAGTCGAGAACGCATCAACCTCATGGCAACTTCATTTTGCTGCTGCAGCTTGGCGTGTGT CGTTTCGCTCATTGGCAAACCATCAGGCTGAGCCAGATCCGTCAGGCCACCTAACCGACTGATCTGCGCGTGAATATCTC CGCACTCGATCTCTTCCTCGCCGGCCTGTTCAGACCTGATGAGCCATTCAAGCTGGGCAAGCTCTCGCTCTACAACGGTA AGAAGCGCTTGTTCCCAATTCTTATCCATGGTGCTCCGTATCTTCCTCGGTTACACGATTGGGACGACCCAGTCCTCAAC TCTCAAGCCGGGTACGCGGTCGAACTCGCGGCGGTTATTGGTGACCACGATCAGGCCCTGAGAGCGGGCGTGCCCGGCAA TCATCTGGTCATAGGGGCCGATTTGCTTGCCGAGGCGGGCCAGTTCAGCGCGGAGCTGGCCGGTGTGGGCGGCAGCTTCC TGGTCGTACTTGAGCACCTCCAGACGAGCAGCGAAGCCTTCCACGTCTGCAAGATTGCGCGAGGGGTTCGAGGACTTCTC TGCGCCGTAGATCAGCTCCATCAGCGTCACGGTGCTGATGCACATCTGATCGTGGTGGCGCAGGAACGCCTCGCGCACCT CTTGCGGGCGGTTTTTGATGGTGAAGATGCAGATGTTGGTGTCGAGCATGAACTTGAGCATCAGAAAGTCTCGCGCTCCT GATCGGCAGGCTGTTCACGCTCTGCCATAAAGTCGGCAGTAACGCCCTCGCCATCGAACCAGCTATCCCAAGACTCGCCG GCAGGCGTGATGATTCTGGCGCGCCCCACAACGACCACATCCACACGCTTAACGTCATCGGGAAGCGCGACTGCCTTGGG CAGTCTTACGGCCTGGCTACGATTGCTCTGAAAAACAGAACCTTGTTCCATGACACACCTCACGGGATATACCAAACGTA TATCCCATAGTATCCACCTCTCGGGATATGTCAATGGGATATACAACAATGGCTTTATAACGCGACCTCGAAGGTCCGCC GACAGGAGCAACAACAAGCAGCTCGACTTCTGATGACTTCACCCTTCAGTTCCTCTCGAAAAACTGCAACAGCGCACCGTCC CATTGAAGCCCCGGGCAAGCTGAAAAAGCTGCGGTCCCTTCTCCCCTCCATTCGTCCCGACGTGACCTGGCAGGTCGAAG CGACTGCCGGACATATCAGAGACCTACCCGTTCACGGCCAGGATCCGCAGATGCTCACCGTCGGCGTGGGCCAGGATTTC AAACCGCACTACCAGATCCTCTCGGGCAAGGAAAAAACCGTCGCACGGCTGAAGGATCTGCAGCAGAAAGCTCTGGAGAT AGCGCGTTGCCTTCAAAGAGATCACCAAGTCATGCATCAGCGCCGAACTCAGCTCGCCGCGTCGCCTGGACCTCCCGAAG GTCGCCTCGCAGGAATGCCGTCGCGTCATCGATCGCCTGGTGGGGTATCTGGTCACGCCAGAGTTGCGGCGCGTGATGGG CAGCAATCAAGCACTTCGGGGTGGAACTGACCTTCGTTTCGCCAAGCGACGGCCGTACCTGGACGGCGGAATGGGATCCA GTGCCCGTGTTTGCCAGCAAGGAGTTCCCGTATGTCCAGGATCGTCAACTCGCAGAACTGGTGGGGGGCTATACGCAATGT CATCGTCGAGACCTGCATTGATGGCGAAGAAACCGTTACGCCTCCGGCACCGTTCATCTCCTCCTCGCTCCAGATGGCCG CCGGGAATGCGCTGAAGTGGTCACCCGACAAGACGATGAAGGTCGCCCAGCGGCTGTATGAGCAGGGGCTCATCACCTAC CACCGGACGGACAACCCCCAATATTTCGAAGGACTCGATGCCGGATATCCGTGCTGTCGCCAAGGCCTTGGGCCTGAAGAG  ${\tt CGTTGAGCAACAGCGGATGTTCAAGGCTGATCAGGACGCCCAAGAAGGCCACCCCGCCATCACCCCCACCGATTGGACGG}$ 

GCTGCCGTGTACGCCGTGAGAACCATCACCCTCCTGGGCGTCGGCCCCGACAAGAAGCCACTGCGCTTCACTGCCAAAGG GAAGCTGTTGAGCGTGCCTGGCTGGCGAAAACTGCTGCAGGGGGATGACGCCGAGGAGCAGAAGAACGAAACGCCCTCAA ACCCCACCCCGGCGCTGGAGCCAGGCCAGATCCTGCAGGTCTACAGCGGCGAGGTCCTGGAGAAGAAGACCACCCCTCCC AAGCGATTCACCGATGCCAGCCTGGTGGGCGAGATGAAGCGCCGCGGGATTGGTCGGCCATCCTCCTACGCCTCGATCGT GAAGAACATCATCGACAAAAGGCCAGGTGCAGATAAAGGGGCGAAGCCTGATCCCCGGCGAGCTGGGCGAGGCCACCATCG CGCTCCTGGAGCACAACTTCAGCTTCCTCAGCCTCGACTTCACCCGCAACCTCGAGGTAGCCCTGGACCGGATTGCCAAC  ${\tt CAGCGCACAGGGCGACCCGCGAGCAAGCTCTACCGCCAGCGCTCCCACGGCGCCGGCTAGTGACTTCCTCTGCGGCAAGT}$ GCGGTCTGCCCCTGGTCCACCGCAAGAAAGCCGGCAAGGGCGGCTTCGACTTCTGGGGCTGCAGCGGCTACCGCACCACC GGCTGCAAGGTCAACTATCCCACCAAGAACGGCCGACCTGACTTCGACAACCCGCGTGGGCTATAGGTAGTACTCGAGGT GCCATGGATACTCCGCTAATTGAGCAGGCCACATGTGTCGCCTGTGCCGTCTTTCAGGCAATCACTCTAGCTTCCACCCG TGGCCGCCGCCGTCAGGTTACTCACCTCGGCAAAATGAAAGCTATCTAATCTCACCGAAACCTGTATGGTGGTCTCTAC AGCTCTAGCCAGGCTTTGTACCTGCGCATTCTCAAATTTTGGAGATATACATCATGGCAACTCGCCAAACTGGTACTGTT AAGTGGTTTAACGAAGTTAAAGGTTTCGGCTTCATCACCCCGGAAAGCGGCGCAGATGTTTTCGTTCACTTCCGACAGAT CGAAGCTAGCGGTTACAAGTCCCTTGACGAAGGACAACGTGTAAGCTTCTTCGTTACTGCAGGCGCCAAAGGCCCGCAGG  $\tt CCGAGCAAGTGCAAGCTCTGTAGGGCTGTTAGCGCGAAACAATAAGCCCCGCAATGCGGGGCTTATTGTTTCTACCTCAG$ AGCTATGCAGTTATCACTGCTAGTCCACTTACCCGTCACTATCTCCGTCAGCAACCCGGCCTCATAAGGCAGAAAAAC CGCCGTTGCCAACACCTGGGCAACGCATTTCTCCCTCGCAGGGACAGCTCGAACCAAGTTCATCCGTCACTACCTGCGCA GCACCTCTACGACCAGGTGCTGGTGCATCACCGTCGCTGCGGATAATGGTGTGCGTTACACCATCATGCGTGCAGGGCCA CTGCTCCAGGTATTCGACGGTCAACTAATCGGTGCGTGGGAGTGCAGGCCTGCCCATCGTATCCCGGCAAGCACGCCGTC CCCAGCAGGGGGGGTTGAAGCTGCTACAGCGCCTTCAAAAGTTCGACGACGCAGTTGCTGTACTCAGCTCATACACCAGAC GAGCGCACGACCTAGCCACACAGATGGCCAGGGACGATCTCGGACTGCAACGTCGCCTCGTGTATCCGAGCCACAGCAAC ACGACGACCAACGACAACGGCGAGAGCATCTGCCATTTCCTTGCCCTTTTTCCCTGCTTGTCAGTGAACGACCGCA GGCCGCCGCCGTGCCATGCGACTTGTACCTCGATATGGGCCGTATTCTTGGGCAGGTCGCGGACGAAGGGATTTCGGTCA TCAACTTTTTCGCCTGGCTATTTCAGGCGCCACGGGCCTCGATTCGATTTCTTAGTCACGTCAGTCCCGGCCGTGCGGGA GGAGCTCTCTTCCATCGCAAACGGGAAGGCCGATATTCGGGATGGCATACTCTCCTTATGGCAGCATCGCTAGGTAACCG GCGGCCGATCACTCGCGCTCAATGGACAGCATTCTATGCCGCCTACAATGCGATCCCTTGGCAAGTTCACAACGCCAAGC  $\tt CCGACTACAACCGTCTCTTCAACGGCTGCCCGTCTGATTGGCAGGATCCGGCATGGCTTGCAATCACTGCACGGCTGAGA$ GATATCAAGGAGTTCTATACCGCCCTCAACCAGGGGAACTCACAGGTTGTTCGGCAGGCGCGTAGCGTCCTGCAAGCGTA TCTGGGTCATTGTACCTACCGACAGGCTGGCAACCTGGTGGACGACTACCACGGGTCCAGAGGGAACTGCGCGCCACAG TGCCCCAATGGCCTGGAGATCGTCGAGCTCCGCTGCCCTGCCGATCTCTATGCCGAACATATCGCGCTGGCCCATTGCAT CGATAGCTACGACCAGGCCGCCTACCGAGGAGACTGCCGACTGCTCTCAGTACGTGAGGCTGGCCGTCCACTGGCCTCTG CGCGAATTCGATAATGCCCCCGTGCCGGCCGACTCCCCTGCTGGCCAAGCATACCGCTGGTTCATGGAACGGATTCGCTC TGGAGCCATAGCGACGAACCTGAACTGGCCCGACATGACCGTCCACATGACGCGCTTCGCCGATGGTCGCTGGAAGGCGG GCCTCGCCGAAGCCACGGCGAAGTGGCTGCTCACTCGGTTGGAAAACCGATGAGCCGTCCACGCCTGGTCAACCGTACCT  $\tt CCGCGACTCCTTCGACGCTTCTGCAGCGGGCTATCTTCGACGGCTACGACTTCGGCTTGAAGATCCCCTACATCGCAGGC$ AGCAACCGCGCGCTGCTGGAACTGTCCGGCTTCTTCATCAGCGCCCCGGGAGCATCCGTTGCACCGCTACTGGCGGGTCCC CAAGGGCAAGTTGCTGCCCGAACTGGACTCGCTGTACAACCGACTCGCCGAGCTCGCTGGAGGCCTCCACTCACAGTCCT GGCGGGACTTCAGCGGCATGGTCGAATCTGCACAGGCCTCGCTTGACCGACAGGCCTTCACCTGTGGTTTGCTGCTGCGC ATCGCGCCGCTGGCCGAGGGCGGCGTCTTGCTGTCAGGCGAGTTCCATCCCGGTGGTGGCGGGGGGGCGGCGGATGCG CGGGGTGTTCCTGCGCCCATCGAGCTCCTGGCGCATCGACGCCACACCTGAGCTGCTCCGCAGCAACCTGATCCTGGAGC TTGGCCTCGCCGAGGAACAATTCGAGATACTGGATACCGTCCAGGAGCTGCTCAGCGACGGTAGCTTCGCGCCGGCGACC GAGCTGCCCAGCATGAGCATCGGCGGTCCACAGCAGGAACCGGCAGCGCCATCCCTGGAGGACGAGTCAGCTTGTGACAT CTACCTCGCCGCGGTGCCAGAGATCGAGCGCACCGAGTACAGCTCGGCTGATATCGAGGCGGCGCCTTCAGGGCTACTCGC TACTGGCCCACCAGCCTGCCGGCATCGCTCACTTGCTGCAGAGAACCAGCGCCCTGTTGGCCGACGACATGGGATTGGGC AAGACCCGCCAGGCGGTCATCGCCGCTTCGATCCGAGCGGCGGGCAGGCCAATTCTGGTCATCACCCTGGCCACCCTGTT GATCAATTGGCAGCGCGAAATCCAGGAGGTCTATCCCTCGGCCACCGTGGCCATCCAGCAGGACAACCCAGAGGCGCAGT GGATCCTGGTCAACTACGAGCAGTTGAGCCCCTTCGTCGCCAACGCTTCGCCGTTGATGGTCATCGACGAGGCG CAGCGGATGAAGGAACCGACGGCGCAATGCACGCGGCACGGTTTCGACATTGCCGCCCAAGTGCCGAACCGCTACCTGCT TACCGGCACGCCGGTGCTCAACCGTGAAACCGAGCTGCACACCCTGCTTCGCCTCTCAGGCCACCCCATCGGACAACTGC CTGCGCAGGCGCAAAGATGTGCTGCCCAGCCTCAAGGGCAAGCAGCGGCAGTTGCTGAAGGTGGCCCTCTCCACCGAGGA CGGTGAAGGTTCGCGTGGCGATGGACCTGTTGAGCGAGCTCGACGCCGAGGACAAGGTGATCCTGTTCTGCGAGTTCAAG CCGACCGTGGCTGCGCTGAAGGAACTCTGCGAGCAGGCCGGGCACGGCTGCGTCACGCTGGTGGGCAATGACTCGCTCAC

CGGGCAACAACCTCACTGCGGCGAACTACGTGTTTTTCCTCGGCCTGCCCTGGACTCCCGGTCAGCAGGAACAAGCCGAG GATCGCGCGTACCGCAACGGCCAGCTCCGCATGGTCGTGGTGGAGATCCCCCTTAGTCGAGGCCACGATCGACGAGCAGCT GTGGCAACTGCTCAACGCGAAACGCCAGGTTGCCCAGGACCTCATCGAGCCCGAGCAGGTCGACGGAAACCGTGAACTCG GTTATGATATCAAACCCATTGGTGGAGAAATTTCCTATATGTTGGGGGGCGACAGGTAAGGAAAAATGGCAGAAACACAGA TCGAATGGACCGACTCCACATGGAACCCTGTAGCAGGATGCTCCATAATCAGTTCGGGCTGCAAGAATTGCTATGCTATG GAAATGGCAAGAAGATTAGAGTCGATGGGGGTTGAGAAATACTCTGGCCTAACTCGACTCAAAGGTAAACGTACAGTTTG GAACGGTAAAATCACTGAAGACCATGATGCGCTCTCGATTCCTTATCGCTGGAGAAAACCCAGGAAGATATTTGTTAATT CAATGAGCGACCTCTTTCATGAGAAAGTTAGCGATGACTTTATTCTCAAGGTTTGGAATGTCATGAGAGAAACGCCGCAT CATAACTACCAGATTCTGACCAAAAGACCAGAGCGAATGGCCGACATGCTCACCAAATACATTAGAGAGGTACTTCCTAA TGTGTGGCTAGGCACCAGCATAGAGGAGCAAGAAACTGCCCAGAGGGTCTTTCACCTAAAGAAGACCCCAGCCCAAATAA GATTCATCTCTTTCGAGCCATTAATCGGAAGTGTTGGCCGAGATTGACCTTTCAGGCATCGACTGGGCCATTGTTGGAGGA GAGAGCGGAAGCTTTGCCAGGCCAATAAAAGAAGAGTGGATCGATGAGATCCATGAACAATGCATAGAATATGGAACAGC TTTCTTCTTTAAGCAATGGGGCACTTGGGGGAAAGATAACATCCGACGTTCGAAGAAAGCTAACGGTCGAGAGTACCGAG GCAGGACCTGGGATGAGATGCCGGTAAAACTAGTCAGCATCGCTTAAAGAAAAGTTAGCCTGAGAGATAAGGAAGTTATA TGGTAAGAAAAAATTTGACTGGGAGAATGGCGCAAAGCTTGAAGACCACTCAAGAAGAAAGCATAAAATACTGCGAGAA AGGCGCAGGTCGCTACATATGTGGGACGGCAGGCTCGCCTATTATTTTCATGGAGGAGCTCAATAAGGCCACGAAATATA TCAATATTCAAAGAGCAGAGCAAGGCCTTCCTCTAATTGAAATAGAGTGCTTTCTAATCCTAAACGACTCTGAGCCAATT TCATTATATGAGCAATTTTTTTGAGCAGGCATATTCTGAGATCCAAAGTCTTCTTCGTGCAGGCCGTTACAAAAGCACAA TTTTCAACCTCGACCAGTGTGGGCACAGCCAGGTTCGGAACGAAACCCTGGCCGATATAATACGCTCAAACAACTCCGCC GAAATATTCTACACTTTTGCAATCGAGACACTTCTTGCCTTTCTTCAAAAAACAAATCCAAAACAACTTGCAACCCAGCT ATCACATTTATCAATAAACGAATACGACATTGCTCAGCTTGACACCATCATGGATAAGAAAAGTTGGCTGGGAACTGCTG AGAGAATAGTTTACTCAACTTTTAAAAAATGCGCACAATTTGTAAGCCCCTTCTCCATCAACAACCCAAATGGTTGGAGG TATTGGCTCATCCACTTAGCCAGCTTTTATAGAGCCAGACAAGTCTACAACAACATTCTTCACATTAACAGTGGGTCTCA AGCTCATTACGGTAGGTCCGGACTGAATATGCTTGCGCACGACCCAAGCGAAGAGGCAAATTATATCTGTTTGACTCAT  ${\tt CTGCTAGAGATGATGCAAAAAATCCAACTACTCGAAGACATTCCGAAACTTATTTCCTCGTCTGGTGATGCTGTTCGCATT$ GAGGACTTTTATAGTGGAATTTACAACTCCACCCCGCCCACAGTGACGACATAAACATTGCTCTAATTGAAAAACCCTGA CATAGAGATAATAACTGAGAGCGGAGGAACTCGTCGCAAAGCCTCTCAAATAAAAATAGATGACACTGTTCGACTTAAAA TCAAGTTCATGCCACTACGCTGCCACGTGGCAAAAACTGCTTTCACGTTGATAGGATAAAAATCCCCTAGCCCTCCGCCG AGTATTTCCTGCTGAGGCATAGCGATTGGCCTGCCATTGTGTGCCCCATCATCAAAGGGGGGCCTCAATGACCAGGCAGTT GACCACTCTCACGCTGTGCCTGCTGCTCGTCAGCTGCACGACCCACAAGGCTGAGCCGGCCAGGCCCGCCTTCGACAGCA GCCGCAATCCAGACCTGCTCTCACCGGACCTGTACCCGAATGGCGTACAACCGGAGAAGGAGCCCGTCGTGCGCTACGGG CGCTACACCCTGGTCAGCACCCAGCCGGACGCTGGCCAGCGCGACCTGATGGCACAGATTATCGACGTGACCATCCCGTC GAGCATGAACCCGAGTGTCAAGGACGCCATGCAGTACGTGATGAGCCGCTCGGGTTACTCGCTGTGCCCGGCAGAGGCCG GTCATGTGAACATCCTCTACACCCGGCCGCCGCCGGCGGCTCAGTACAAGCTCGGCCCCATGACCCTGCGCAACACCCTC TCAACTTCCCCCGGCGCCGAGGCCGAAACCGGTCCAACAACTGTTTGCGAAGCCCGCTGCCCCAACTCCGGCGGCGGTAG CGCAATCCTCATCCACGGAAAAAGTCAGCACGCTGGAGTCGCCCGTCGTGGTCGCCTCGGTGCCGACACCGGCCGACC ACAACCAGCCCCGCTCCGGCCAAGAAGCCTGAATCCACCACTGTGCTCCCCCCAGCAGCACCGGCCAAGGATGGCCACTC CTCTTCTCTTACCACGGCTTCGGCACCGATCAAGCCCTTGGCTTCCGCCGTGAAGTCCACGCCGCCACTCCGGCCACCG TGGCTTCCGCCCCTCCGGTCAAGGTGCTCACGCCGGCGGAGCCGAGCCGACAGTTGGCACAGTCCTGGTCAGCCGAGACG CTATCCGATCGAAGCTCCTCTGACCTTCCACGGCTCCTTCGAGGACGCGGTATCCGAACTGTTCCCGCTGTATGACGCTG CCGAACGGTCCTTCCTGGTGAACGCCAGCCGGCCGCAGTCCCTGATCATCAAGGAGCGCAAGAACTGATGCGTGCCC CCCTGAAGAACCTCTTGCCTTGCCTCCTGATCCCCGCGCTGGCCAGTTGCTCGGTCACGCGGGTGAACGAGTCGGCGGAT CGTGTCGAAGCTACGGCAGATTCCGCGTCGACGATCGCAGCACAGATGCGCAACACCCCGACCGGATCGCCGCGATACGGT GGTTTTCTCCGACAAACCCTGGGTCAGCACGAAGCCCCTGAGCGTTTCGCACACCTTGTCCAGTGACTGCATCGTGACGT GGCGCCCTGCAGATGCAGCGTCGCTGCAGGAGGCCGCCCAGGAAGTCATCAACCAATGCCACCTGGCGGTCAGTATCACG CCCGACGCGCTGAACCCGGCCGCTTTTGCCCTGCAACCTCAGCAGCGCGCGAGCAACGCCCCGCCACCCATCCAAGGCGG CCAGGACATGGCCACCATGCTGTTTCCTGCCTCCGTCGCCAACGGCATGTCCCTAGGTGCCGGCGGCAGCATGGGGTCGA GCTTCGGGTCCTACGGCCCGCGGTCGCTGTACAACATCAAATGGAACGGCAAGGTCAGCGGGTTCCTCGATCTCATCGCC GCCCGCGCGGCGTGTCCTGGCGCTACAACCCAACCGAGAAGCGAGTCGAGTTCTACTACCTGGACACTCGGACCTTCCG CATCTACGCCTTCGACGACGTCAACACGGTGGACTCCACCGTGCGTTCCGGTATGACGACGGCCGCCGGCATCAGCGGGG CTGAAGACCTCGATCCTCAGCGACATAGAGAACAGCATCAACTCGATGCTGACGCCGAGCATGGGACGCATGTCGCTGTC GCGTGCCACGGGCACCCTGACCGTCACCGACCGACCAGAGGTCCTCAACCGCGTCCAGCAGCTGGTCAACCGGGAGAACG AGAGCATCACCAAGCAGGTGCTGCTGAACGTCAACGTGCTCTCGGTCGCCCTGACCGACAAGGATCAACTGGGGATCGAC TGGAACCTGGTCTACAAGTCGCTCAACAACAAGTGGGGCATCGGCCTGAAGAACACCATGCCGGGCATCGACCAAAGTGC GATCTCCGGCTCCGTGAGCATCCTGGATACCGCCAACAGCGCCTGGGCAGGATCCAAGGCCATGGTCCAGGCGCTGGCCC

AGCAGGGCCGCGTCTCGACCGTCCGCTCCCGTCCGTGACCACGCTCAACCTCCAGTCGGCCGCCGATCCAGATCGGCCGC TACGACAGCTACCTGGCCTCCAGCCAGATCTCCAACGTCGCCCAGGTCGGCAGTACCACCTCGCTGATCCCGGGCGCCGT GACCAGCGGCTACAACATGAGCCTGCTGCCGTTCGTGATGGAAAGCGGCGAGATGCTGCTGAAGATCAACATCAACATGA CCTCCCGGCCGACGTTCGAAATGCAGACCAGCGGAGACTCCAAAGCCCAGTTCCCGAGCTACGACATCCAGCTGTTCGAC CAGAAGGTACGCCTGCGCAGCGGCGAGACCTTGGTGCTCTCCGGCTTCGACCAGACCACCGAGGATACCAACAAGGTCGG CACCGGCGACGCCGGATTCTTCGGCCTTGGCGGCGGGCTGACCCGCAATACCAAACGCGAGGTCATCGTGGTGCTGATCA CCCCCGTCGTGGTGGGCTGAACCATGGAGAAGCCTGACATCGGTAGCCGTGGACCAGACGTCTCGATCCTGAGCTACCAC CAAGGAAGAGCATCTGGACATCGTTGCCATCCGCCATTCGCCGACAGTGATCCAGGCCGGCTTCGTTTCGAAGTCGCAAG GCGCAGTCAAGGGCATGTACTCCCTGGCCTCGGCGCTTTCAGGCCAGTTCGAAGGCGACTTCCTGGCCTGCTGGAAGGTC GACGAGGACCGCTACGCACTGGTCGCCACGCTCGATGGCGCGATCGTCCCCCGGCCAGGACCTGGTCACCACCTTCGACGA AGCCAGGGACCGGATCAGGAAGCTCTCTACGCGCGCGTGCTTCGAAACGCACAGGTCTTCGTTCCCGAAGGGTTCGATT TCCCCGTCAAGGACTTCGACATCGAGGAACTGCTCGCGCCGAAGCGCCTGCGGCGACTACCGCCTCCGGCAACTCACC TTCGGCTTGTCCGCCAGGGAGTGGACGGCAGTGGCCCTGCTCGGTTGCTTGGTAGGCGGGTCGCTAACCGCCTACCAC ATGGAATGCCCACCAGCAAGAGCTCGCCAGACAAGCCGCGCTCCTCGAGGAGCAGAGGCGCCTCGCCGAGCTGGCCGAGA AGAACGCCCAGGCCAAGCAGCCGCTGGACCTGGCGTCATTGCAGAAGCCTTGGACGCTCATGCCTGACCTCGAGGACATG CTGACCGCCCCGCCTTTGTCATCGACAACGGCAACACCGCGGCCCTGAAGGTTGACCTGAAAGTCGCCATCGGTAGCGAT GAGCCGCTGCAGCCAGCCGACGACGCCGCTGCAGGCGCTCACCAGCCATCTGTACCGTCAGGGTGTCGAGCCCAAGCTGTC GATCAGCCAGGAGACAACTCCGCCCCTTCCTGGCGCGGAGGGGCGACGGAGCAGCAAGTGGTGTTGCCCTCCTGGAAGA AATTCACCTTCAGCGCCCAGACCAGGCTCCCGGCAGACCTGACCTTCCAGGGGCTGCCCGCCGCGGGGTCCGCATCACC AACCTCGAAACCACGCTCAAGGACAGCCAGTTGGACTGGACTGTCACAGGAGAAATCTATGCGAACTGAGCCGATCGGCA TGGCCGTGGCCGTGCTCTTCCTCCTCGCGTCCGGCCAGGCCTGCGCCGGCACCGTTGGCGAACTGGCGGAGATCCAGGCC CAGGCCATCCTCACCGAGGCCAAGGTGCGTCTGGCCACGGCGCAGCGGCAACTGGAGGGCAAAGGCGAAACCGGCCAGGT CGTCAGCGCCCAGGGGCAGACGTTCGCCATGCCGGTGCCGGCGGCGGCGGCGACGATCACGCAGCCGGTTCCGCCGGTGG GGCGCGGAGCTGCCGGGCAACTACCGCGTCGAGTCGATCTCCCTGGACCAGGTCGTACTCACCGACAAGGACGGCAACCG CGTACCCGTGGGCTTCTCCAGCGTTGCCCCGACCCAAGCCGCCTCCGGCCCAAGGCGCCTCCGTTCCGCCGGCGCGCTGC CCGGGGCGGTACCGCAGCCGTTCATCCAGTAGGTACCGCCATGACGAACCTTCAAATTGCCGCGCTTGTACAGCCCTCCA TGGTGACCCAACTGCTCACCGCCGACGGTGGCGAGTGGGAGGTCTCGAAGTACCTGCAGGAGATCATGGCCCTGGCCGCC GACGGCACGCTCTATCTATCGGAGAGCCACCAGAACGACATTCACGTTCTGTCGTTCATCGACCGTCTCGATCGCCGTGG CTTCCGATACCAGCTCAACCTCACCGACCTGCAGACCATTCACCAGCTCTACCGCGCCGTCGCCATGGACGGCCTGGTAG ATAGCGATGGCCAGCGCCACCCAGATGCAGGAGCGCGTGGTCAAGATCATTCGTAAGGCCACTGAGCTGCGCGCCAGT GACGTGCATTTCGTCGTGAGTCCCGCCGGCACCGGCAGCAAGATCCGTTTCCGTGTCGACGGCCTGCTGAAGACCGTCGA GCAGTACCGCAGCCAGGAACTGCACGAACTTTGCGCAACCATCTACCAGTCCATGTGCGACGTGGCCGAGCCGCTTTTCA AGCCGCAACTGGACCAGGACGCGCGGATGAGCCAGGCCTTCGTCGAGAAGCTGAACCTGTTCGGCGCCCCGGATCGCGACC CGCCCGCGCGCGGTGGGTTCCTGATGATCCTGCGGCTGCTCTACGACGATACCGGCCTCGACAGCCTGGAGCAGCTCGG  ${\tt CTACCTGCCCGAGCAGAACGCGCTGTTCGATCGCATGCGCATGCCTTACGGCATCAACATCCTGTCCGGCCCCACCG}$ GGTCAGGGAAGTCGATGACCTTGAAGGTCACCATGGAAGGACTCGATAAGCTGCATGGCGGATCCAAGCATATCCTGACC ATCGAGGACCCACCGGAATACCACATTCGCGGCGAAGGCATCAACCAGACCCACTGGTCTATGACGCCACTGACCCAGA CGCAGAACGCCAGGCCTGGGCCGCAGGCATCGCCAACGGCATGCGCCTGGATCCGGACTACATGATCGGCGAAGTGC GCGACCTCTTCGCCGCTGTCGCCGCCTTCCGTGGCGCGATGACCGGGCACGGCCTGTGGTCGACCCTGCACACCAACAGC GCGATCGGCATTGTCCAGCGCCTCAAGGACCTGGGCGTCGACTCCGGCTTGCTGTTCGATCCGGCCCTGCTGACCGGCCT GATCAACCAGAGCCTGCTGCCCAAGCTCTGCCCCCACTGCAAAGTGCGCTTCCAAGACCACCAAGACCAGCTCGCGCCCG ATCTGGTCGAACGGGTCCAGCGCTTGACCGATGTTTCCCAGGTGTACGTCAAGGGGCCTGGCTGCCAGGCCTGCCGTGGC TCCGGGGTCAACGGCCGCTCGATCGTCGCCGAGGTGGTGCTGCCCACCCTGGCCTTCATGCGTGTGTCGCCAAAGGCGG CCCAGCCGAGGCACGCAACTACTGGGTCAAGACCATGCAGGGCATCACCAAGCACGCCCACGCCATCCGCCGCATCAACG AGGGCATGTTCGACCCGCAGATGGTCGAGGATTTCATTGGGCCACTCGACTGAGGAGCATCTGCTCGACGACGACAGCTTC GAACGCCTGCAGTTCTACGAAAGCATGTCCACCCTGCTCGAAAACGGGGTCCCGTTGAAGGACGCTGTGGCAGAGGTGCA TAAGATCTTCGCTCATGAGGGACAGCATCCGTTTCATCCGGTGGCCATCGCCAGTCGCGAAGCGCTGATGGGGCCTGTCCA GGCAACCTGGTTCAGGCCATGGGCGATGCCGTCTCCCTGGTCGAGGCCCAGGCCAGGATCCGCGCCACCATCTGGCAGGC GCTGCTCTACCCCTCGGCGCTGTCCGCCATGATGGTGTTCCTGCTGTGCATCGTGGCCTATCGCATGGTCCCCAGCCTGG CCAGGCTTTCCGACCCAGTCACCTGGACCGGCCCACTCGCCACGCTCAACGCCATTGCCAGGTTCGTCACAGGACCTGGT ATCTACGTTCTGGTCGCCGTCATCACCCTCACGGTGGTGGTCATCGTCACCTTGCCGACCTACCGCTGGAAAGGCCGGGT CTGGCTGGACCGGACGCTGCCGCCCTGGTCCATCTACCGCATGCTCCAGGGCACCACCTTCCTGCTGAACATGGCGGTCA TGCTCAACGCCGGCATACGCCCTTACGACAGCCTGGCCAGCATGATCAAGATCTCCCCGCCCTGGCTGAAGCAGCGCTTG GAAGCTGCCCGCTACGGCGTGGGCCTGGGCCAGAATCTGGGAGTCGCCCTTCGCAGCGCCGGTCACGATTTCCCCGACCG ACAGGCCATCCAATACCTGTGCATCCTCGCCAACCGGGGAGGCTTCTCCGAAGCGCTGGTCAAGTTCAGCCGCCGCTGGC AGGAGACCAGCCTCAAGCAGATCGAGCTGGCCGCCGGGCTGGTGAAGAACTTCGCCCTGATCTTCATCGGCGCGCTGATG ATCCTGGTCCTGCTCGGCGCCTACCAGGCACAGCAGCTCATCCAATCCATGAACCACTGAAACCTCACCAAGGAGCGCTC

CATGAGCACTACGCAACGCACTTCCCGTCCGACGCAGGGCGGTTTCGTTTCCATCGAGATGATCATCGTGCTGATCATCA TCGCCATCGGGGTCGGCCTGGGCCTGGCCGCGGCTGGAATGTTCAGTTCGTCCAACGCCAACGAGGAACAGCGCAAC ATCAGCGTCATTGCGGCCAACGCACGCGCCCTGAAGACCTCTTCGGGCTACGGCTCCAGCGGTACCAACCTGATCCCGAG CCTGATCGCAATCAACGGCGTGCCGAAGAACATGAGTGTCTCCTCCGGCGTCGTCTACAACGTCTACGGCGGATCGGTCA CTGTCTCGTCCACCGGCATGGGCTTCTCGATCACCACCAGCAAGTTGCCCCCAGGACGCCTGTATCACGCTGGCCACCAAG ATCGCGAAGAACACATTCGAACAGACCAAGATCAACAGCGGATCCGCGATCACTGGTGAAGTGACCACCGCAGCGGCGAC  $\tt CCAGGCCTGCAGCAGCAGCAACAGCATTACCTGGACCTACAGTTCGTGAGTGTGAACCCGATCATCCAGGCTCAGTT$ GCGAGTGGGAGTCGCACGCCCAGGAACTGCTCCAGCTCTGCAGGCAAACGCTGGAGGAGCTGCAGGATCCTGAGTTCGCC ATCGTCGTCGACGGCGTTCTGCTTCGCGTCACCCTCCTCGAGGACGCGTTCAGTGGCAGCGTATTCGTGCTGCGCCGGTC GACCGCCCAATTGCGGGAGTTCCAAGAGATCGGCTATCCGAGCGAAGTGGTTTCCGCGCTGATGGATCCGCAGCTGCAGG GCCTGGTCCTGTTCTGCGGCGAGATGGCGACAGGCAAGACCAGCTCCGCCGCCTCTCTGCTCCTGGCCCGCCTGCAGGAG TTGGCGAGATCCGCGACGAGGACACCGCCTACCAGGCCTGCAAGGCCTCTCTGACCGGCAGCCTGGTGATCGCCACCATT CACGCGAAAAGCTGTCATCAGGCGATCGAGCGCCTGGTGACGCTCGCCCAGCCACTGGCGAGAAACGCCTACGACGTGGT TGCCGAAGGCATCCAAGCGGTGATCTGCCAAGCGCTGGAGAGCGATGGTTCTTCGCGCCGCCTGACCGCCGAGCCACTGC TGTTCACCGGCGACGACGGCCCGTCCATGCGCGACAAGATCCGCCGAAAGGAGGCTCATCTCCTGCAGGACGACCAAGCT TCGCCCTGGTCGTGATCGCCATCGCGACCGCCGGCGGCATATCGGTCCTGATGAGCTACCTGGACGGCCTGGACGAGCAG CACGCGGCCCAGCAGCAACAGCAGGTGGCCAAGGCAGCGGAGAAGTACCTGAAGGACAACTTCAGCACGGTTCTGGCCAG CGCCGGCGCCACGGCCCCGGCGGTGATCACCGTCCCGATGTTGCGCAACACCCGTTACCTGCCCGCAGGCTTCCGCGACA GGTGGACAGGTAGCTTCCGAACTCTCGATCCGCCGGATCGCGCAGCTCATGGGAGCCACCGGGGGCTACATCTCGAAAAC CAACACCAGTATCGCCCAGGGCGCCGCCTGGCAGGTGGCCTTGAGCAATTTCGGTAGCGCTCCCGGCGCTGGACACCTGG CGACGGCGCTGTTCTTCCAGGACGGCGCCATTGCCAACGAGTACCTCTACCGCAATGCCGTCCCGGGTCATCCCGAACTC AACCGGATGAATACCACGCTGGACATGGGAGGCAACAATATCGCCGCGGCCGGGCGATCACGGCCAGCGGCAACATCAC CACCAGCGCGGACATCAGCGCGCGCAACGTGACAGCCACTGGCACGGTGAAAGCCGGCACTGCTGACGTCGCCGGCGAGA CGTACACCGGAGGCTGGTTCAGGACCCGTGGTGACACGGGCTGGTACAACGAGAGTGGGGCGGCGGCTGGTACATGAGC GACAGCACCTGGGTGCGCTCCTGGATGAACAAGAACGTCTACACCGGCGGCGAGATGAAGGCGGGCAAACTCACCGCCGA GGGCCGGACGGAAGTCGGCGAATACCTGCAGCTCAAAGGCGTGGCCACCGAAGGGGCCGACTGCTCGCCGAACGGGCTCG CCGGCATTACCAGCACCGGACTCTGGTTGTCCTGCCAGAACGGAAAGTGGGGGGCGAACCGCCGCCTCCATGCGCATGAAT ACCACTGCGGGCGTGATCAAGGACTGGTGTACGTTGCACGGCCAGGACAGCGGCATGATGTACTACGACTATGTCCGCTA CGCGATCACCTGCGGCGGCCGATTCTGCGCGGTGGGCTTCAACCAGACCTTTGGCACCAACTACTCGTTCGGCCTGATCA  $\tt CCGAGATCGGCCCGGGCTTCAACTATCCGGAGCCCTACAAGACCCCCGACTCGACCAACGTCACCGTTACCTGCGTGAAC$ TAGCAGGTCGCCACGACTCAAGGACTGCCGTATGCCGCTGATGTGGATCGTCCTGGTGCTCGCGCTGATCACCGGGACCT GGCTGAGTGTACAAAGCAACCACGCGACCTCGAGCGCCGAGCTGGCCGAGGTCGACACCCTGGCCAGGAGCTTGCTGCTC TACCGCTCCAGGCTGGCGGAGTACGCACACGCCAACCCCGGTTTCAGCGGTTCGCCGGCGGACTCCGCTCTTGGTCTACC GGCCTGGTTCCGCAAGCCAGTGCGGCTTCAGGGCTACATCGCCGCCGGCACCAGCTACGCCTTCATCGCCTCGCCGCGG CAGGGCTGGCGGCGGCGGTGGATACCGGTACGGAATCCGACCTGGTTGGCGTCAGGCGCAACGGCCAGTTAGTCACGCGC CGCCTCGGAGCCACTGCCATTGCGCTCCCTGCGCCCATCCCCGAGGGCGCGGTGGTCGCGGTCAAATGACCTCCACAGGC CAGTAGACCCCGGCGCAGCTTGATAAACCGGCCTTCTGAACACATAATGCCATCAACTTTGATTTCACCCCGCTGGCTAC TGACGGTCATCAGTAGCGCCCTGGTGATGCAGGTTCGCCTCATTACCAAACCGTAAGCACGCTACAACACCGGGTGGGGGC TTTAAAGGCACATAGGGTTCTCAAGAGGTTCGGTGTTTCCTCGATTTAAGGGTCGTACTGGTGTTACGGCCCCTCCTTTT CCCCTCTCCATGGGTAGCCTGATGCTCCTGCTCCAGGACCATCAGGCTACCCATCGGGATCCTTCTCCCTGCCGGTGGCC CGCCGGTGATACGCAGGGCTCCCTTTGTACGCGGATGCGTGCCTACTGTTTGCTGGCCAAGCCACGATAATGGCCGGGTG ATGGGATCGAGACGATCAATGCCCAGGGATCGACGATTCAACCACAGGTGGCTCACTTGACTCCCCTTCCAGACACGGCT CCCTCCTGCTTGACCTTTGACACTTTCGCCCCCCGCTTCGATGATGAGCGCGTGATCTGCTGACGTTGTCAGCGACATGCC CCATGCAGCTCGGATCCGAAGTGCTGCAGCACAGCCCACCGTGTTGATCCCAACCCAAGACCGTATAGCTTCTGGTAGCAC GGTCGGTCGGCCTCGGTCGATAGAAGCTCCCTTCCGCAACCCAGCGGGGAATCCACTTCCCCGCCAGGGCCAGTGTTTTC TCCGCACCCTCAACCTGCAGGAGAAACACCATGTCCAAGCAATCCACCAGCTTCGAAATCGGCTTTGCCCTCGGCAGTGT TGTGCGTGAGTTCCGCAGAGCGCTCAGTCGCCCTCCGGTCGTAGTGCAAGCACCGGTTGCGTCGAGCGTCCAGC GTATCGAGCCCGCCATGCTTGCTGGCCCGACCGCCAAAGAGCTGGAACACATCAGCGACGTCCCGGCGATCGTCCGGTTG TTGATCCGCTGACCTGCTGATCCACCACCCCCCCCCCCGCGGGAAACCATCCCGCAGGGTGGTTTTCCGGTATTCA TCGAGGAAAACCATGGGGTCCGCAAAACTTTCCGCAATCGCAGAAGATCTACGCAAGATTGGAACCACGGCGGTAGCCGC TGGTTTGATCGGCATTTTTCTCGGCGAGCATCGCATCCTGACTGCCCTTGCGCTGTCGGTAGGTGTGGTAATCTGGTCTA AGTGTGCTTGTCGATGGCGGCCTGGGCCGATTGGCCCAACCTCAAGCGCAAGCTTACGAAGTTGAACCATCGGCACCGCC CGCACTGACCTCAAGCCCCTCCGTGTGAGGGGGCTTTTTCATTCGCGGGGGGCTTGACAACTGCAACAGGCCTTTTCATTCT

TTGCACCGTGAGCTGCTGACGTTGTCGGCAACCCTCCCCCAGTAGTCATGATCTGAAAGACTACGACACGGATTTCCGTG TTTACCTCCCAATACCGACCCATGCGGGGAATACTTTTCCCTGACGGGCAAGGTGTTTCTCCGCTTTCGCTTACGAAACT GGAGAACCATCATGAGCAACAACACCCAAGCCCAAGAAGCCAAATATTTCGACCTGCACACCACCGGTATCGGCTACCTC AATCGCATCCGCGAGGTACCGATCCGCCGAGGTGAACCGTTCCTCGCCGTAACCGTCGCAGCCCTCCATGGCGCGGCAGA CAGCGTGGAATACACCTACATCGACTGCAAAGTGGTCGGCGCCCAGGCTGAAAAGCTTGTCCGCCGTTGCAAGGAAGCAG TCGAGGCCAAGAAGAAGGTTCTGATTTCCTTCCGTATCGGCGATATCTGGGCGGATCCCTTCATCCACCAGAAAGGCGAG AAACAAGGCAAGCCCGACGCAAGTCTCAAAGGCCGGCTGCTCTTCATCTCCTGGATCAAAGTAGATGGCACCACCGTCTA CGATGCGAAGGAAGAAGCTGAAAAAGCCCAGCAAGGCCAAGGCGAACCGCAAGGTGAACCCGCAGCCCCTGCTGAACAAG ATCGCATACCCATCCGGGGGGGCACCATCTCCCCCAGGGCGTGGTGTTCTCCATTATCTGGAGATCATCTTGAGCAATATC CAAATCGTAGATCTGCCCGCCCTGCCGGAAGTAGAGGAAGTTTGCCTCTCTGACATCGAGGACGAGTTGCTGCTCAGCAG GCATTTCTGCAACTTCGCCTGGCTGTTCCTAGCCAGCAACAATGCCCAGGTATCTGCCCTGGCCTAACCGCCAAACATTT CCCATTTAGGGGACCTCAGTCCCCTTGGGACTGGTGTTTCCTACCGAAAGGAGAATCACCATGCAATACGGAAAGCGGGC ACTCGCCCATCTTCATCTCGAACTGCCGCTGCAGGTTCTTATGTCCAACGCCGGCTTCTATATCGGCACCCTTGATGAAG AAGGACCAGCCTCGCGCGAGTCGGTTGAATATTACCCCTCACGCGAACTTGCCCAACAGGCATTAGACAACGGCACTTGG ACGCAACGGGAATATTAAGCTTTACCCTTTTGCCCATGTGCATCTTCTAATTCAACCCAGACGGGGTCATCACCCCTGTT GGGTGGTGACCTCTCCGACTTGATTAAGAATTGGAAATCACCATGGACACATATCCAGAAAGGCTCCCAGCTCTACTCAA CATCGGAGTGCATGCTGCACAAAGCAGGTTCGAGTACATCCTGTGCAAAGGCTTGGTTGATGAGTTTGGCGATGCAGGAC TCAGTATCGAGCTCTATGTAATTCAAGATGCAATCGAAGCCTTGGCGCAGGCCGACTGCGAGCACGGTTGCGACTCGAGC ACCTCATTGATACTTCAATACTATGGCTTGGTAGAGCGATACCAGAAGGCTCGGCGTAAAGAAGAACACCTATCGCGTTA ACTGCAACAACTCGACATCACCAGGGCGCTTCGGCGCCCCTTACTTCCTCTGGAGGTCCATAGCCTCCAAGGGCATGGGC TTCCCGGCAACCGGAGATATCCCATGACTCAACTCAATCCGTTTATTCCCGGCTATGAGAGTTTCCGCATAGAGCGAAAC TTGCAGATTACGGATGAAGGCGACAATCTGCCGTGCTACCGTACCCTGCATGAAACTCAGCGACACCTCCCAGACGAATA CTTTAAGTGCGAGCCGTGCTACTTCAATGACGATTTCGCCGTGGTAGCGCAAGAACTAGACAATGAAATAGTCGAAAAGT GCCCTCACCAAGGAATAGTGAGAAACGTACTTTACAGCATCTACGGTGAGCAGGACGGCAGAAAAAAGCTTATCGGAGAT AAAAACACATCTGCCCATCACTACATGGAATAGCCTCTACGAAAAGTTCTCGACCAAGATGCCAGTCCGCTTGCCGTCGG TGTTGGTCTCGCTCTTCTGGTGTAACGAGCACGGCGCCGTGGGCCTTTCGCTTGCACAACACCCCCTTGGACGGATGAGTGC  ${\tt CTGGAGATCCTGGAGATGACCTCAGCAACTCTTCGAGAGCAGCAGCTTGCCTTCGGCCTCGACGAACACCTGGTCGATCT$ GCTTCACCTCGCGGGACAAGCAGACATTCGGTTCCTGGTACTCGATCCATTCGCGCCCACGCTCAAGGGCCTGCCGCTTT ATGACGATTGAGCAATCCGGCCGGCGGGGACATCCCGCCAGCCCCCGAATTCGAATTGGCTCGCTGTCGTTGACAGCGCCT CATCACGCAAGTGATGGAGTGCATCCTACCCACCCACGCGGGGACCTCATCCCCGCGGGAGAGGCCTGCGTATTCGGAGA  ${\tt CCTCTCATGACCTCTCCAACAACCACTCCAGCGCAGGCCACACTGCTGCGTACCTCAAACTCCCGATCGTTCTCACCAA}$ CGCGGCCTGGCTGCGCCTGGTCTATCTCGCCAACCCTGCCAGGGTCGACGAGATGGGCACCCGGCTGGCCAGTGTCGTTC AAACCGCCTGGCAGGAGCTTTCGCTCCAGCCGACCGCGAAGCACATCCGATTCCACCTGTACCACAAGGAGGAAGAGGGG CAGGACCGCGCACTCGCGCTGCTGGCCCTCTCGATAGTCGAGCCGTCCGATGAGCCTTCCTACCTGCGCATCGAGCTGCA GGAAGAAAGCCTCCCGGGCAACCCGGATACCGAGTAGTTCTCCCCTCACCACGATCCCGCTTCGGCGGGATCATCCTTTT CGCAGGTCACGCCATGATCAACATACCCGGCCAGTTGGCCATTCGAACCATCAACGGTCGCAATGGCGAGTTCAACGTGG GAAAGCTCTCGACCTCGATCGGGGAGTTCGTCATCAAGGACGCTCTCCTGGACCAGCACATCGAAGGCAAGTACCGCGGT CAGCATGACGCTGGACGACGTGGACAACCTCAGCGACGAGGAGGCAGAGCGTCTCTCTGGCAATGAGGTGGATCCGCTCG ACGAAGTGCCCGCGATCCAGCAACCCACTGCCGCACCGGCGCACCGCCGAAGTCGCCCCAGAAACCGAAGCCTCTGCGC CCCGCTGCAACCGGGGACGACACGCCTTTCGGTATGGACCCTCCGGCTCCTGCAAACCAGGCCGCCACTCTGGACACAGA CGCAGATGCAGAACTGTTCGGGACGGTCTGGCCGCTAGGCGAAATCGTCAAGCTGGACACCACGGTCGACCGCAAGCGAC TACGCCAACAGTGTGTGCGACTCGGCGAGCTGGGCTATGAGCTCGACTTCAAACAACAAGTGTGGACCCGCAAAGCGTGC CCTCTCCATGTTGGAGCCAACGCCGGGGTCAATCAGTCGCTAGACGATGACTACGAGCGCCGCACGGCAGCCCGGAGTGC TACTACAACCTGTTCCACCCACGGCTATCAGCGCAATGGCTGTAAGCGCTGCTGCTGCTGCGCTGCTCGTCAACCA GGCCCCAACCAGTACCTTCGCAGGCAGCACCGAGGTGCTGGCACACGCAGTCTCCGGCAATGAACTTTGGACTGTCGTAA GACTGCTCGGCCGGGCAATGGGGCTACAAGACCATTCCGGAGAAAGCAGGCCCGTTCTACTACGGCTGTCCGCTGGAGTT CCTGGACCTGGCTCACGATGAGACCAACCAGGAGTGGCGAGACCGTCTGACGCAAGAACACCAAGCCTGACCGCACCAAC CACTTCCCTTGAGGGGGCTCCCTCAAGGGCGCTCCTCGTCTACCACCAGGAACACACCATGAACCCACTGTTCACCAACCT CACCCAGGAAACCCTCGCCTACCTCGAGGACCAACTGTCCAACAACGACGTCGCCGGCGACGACGAGGTCATCGACCTGT TCATCGAGGAGCTGTCGCTGACCTTGGAGCAGGCGGAAGCGGCTGTCGCGCTACGCGATCAGTACCTCTGCCAGGTCTTC CTGATCGGCCAAGGGCCGCTGCACCAAGCCGATGGGCTCTGCTTCGACCCTCACACCAAGAGCGTTCGGTAACCACCACG CTCCCCTGCACCAGTTGGACTACACCCCGAGGGGCTTCACCGCCCCTCGAGGGCGGTGTGGCTCCTCCTTCCAGGAGGTT CCTATGCCCAGTCCCACCCCGCTCTACCAGATCGAAGAGTGCCCAGACCTGTACGTCGACGCCTGCGTGTGCGACGAGCA GCGCAACCTGGTCTTTCTTTCGGCCTGGGGCCGCGACACCGTGACACAAGAGTTCCTGGCCAGGCTGACGCTGGGCCGGG AAGAAAATGGCATCGACCATTTCCACATCATCGTGGACGGCCGCCGCTTACCTGTCTTCCCAAACCAGGATCTCCTGGAG

GCCCGACCGAGGCAATCACCTCGCCTTCGCACTCCTGCAGCGCGATGAGGATCCACACCAGAGGCTCTGGCCGCTGGTGA TGGAAACCTGTCCGCTCCCCCCCCCCGGGGCGCGGGGGCCGGTGATGGGGGTCCTCACCCAGCACCAGATGTTGACG GCCCTACCCGGGACGATCGGCAACGTCTGCGCCTGGCGACTCGCCCTGCGGGTCGACGTGCTCGAGCCCACTCTCGGTGA GCTGATCCGCGAAAGCATTCTTACCACCGATGCTCAGGCGCAAGCCTGAGCCATCCCTCTCAGACTCAAGGAGGCCCCAT GGCCCTCATGTTCCCGCGCTTGGCGCGCAACTTTGCACGCAACGGCTACTTCCCTACCGATGAGGTCACCCTCGAACGCG GAGGCAGCACACATCCTCGGCCGCGACAAGGTCCAAGCCCTCGCTGTCGAGTACGACCGCGAGCGCCGCCGACCATGCTCG ACCCGCCTTATGGCGACCTGGTGGCGGACCACTCCGGTGCGTCGCAGTACCAGGGCAGCGGCCGCAGGCGTCTGGAGAAA GCGTTCTACCAGCGCTGCCGTTGCTGCAGTACGGCGGCGTCATGGTCCTGATTGTTCCTCACTACGTCTTGGACGA TGAGCTGACCGGCTGGTTGAGCAACCACTTCACCGGCCTGCGCATATACGCAGCCGCGGATCCTACCTTCAAACAGGTGG TGATCTTCGGCATCCGGGTCCGTCGACAGGACCTGGCCCGGGCGGACGCCAATCAGGTGAGGTCTCGCCTGCAGGCGATC GGCGCGGGCCAGGAAAAGGCCGAGGAAATTCCAGCGGCTTGGCCGTGGGAACCCTATGTGGTTCTGCCGGCCACCAGCGA GCTGGAGCACTTCTATCGAGTAACCCTGGAGCCGGAGCAGTTCGCCGGCGAGATCCAGCGGCTGCGAGGTCTCTGGCCTG ACTTCAACCTGCACTTCGCGCAAGCGGGGCTGCAGCCCCGCCCTCCAGTCCGCGAGCTGTCTCGCTGGCACCTGGCTCTG GCCTTGGCCGCCGCGCGCGATTTCCGGCGTCGTGCGCTCGAAGTCGGGCCGCATCCTGGTCGTGAAGGGTGACACCTACAA GGACAAGGTCCGCAAGACCGAATTCACCGAAGACGAAGACGGCAACATCACCGAGGTGAGGATACTCACAGACCGTTTCA TCCCGATCATCCGGGCATGGGAAATGACACCCTCCTCGGTCAATCAGGGCCGCGTGCTGACCATCAGCTCGTCGGCTGCG ACCACGGAAGAGGCTGAAGAGCCCCAACCTGAGCCGGCCCCCGAACCGCTGCTGTTCAGCCCTGGCCAAGTCGTAATGAC CGCTGCCGTGAGCCACCTGGTGGAAACCGGTCAACTCAACCCAGCGCCTTTGCTGAACCGCCATCTGGCGGGGAGATTGGG GGACGCTGGACCAGGAAGACTGGAACACCAAACCAGAGAGCCCTGAAGTTCGGCGATAGGCTGCTGTCGTCCTACGACATC GACGCCGGCGGCGAATCCAGGCTCTGGATCATCACTGAGGCCAATCGCAGTTCGACCACCCTGTTGCTCCCTAGCGACTA CTGACCTCGCCCCCACGGCGATTCCTTCCACTCCCCCCTGCAGGGTATGCCGATACCCGAAAGGGACGTGCATGCCCTGC TTTCTTCCTTCATCCGCAGGAGATGCACATGAACGCTCAGACCCAACCGGCCGCCCTGGCCGCCTTCCCCCCTGAACATCA ACCTGACCGACTTCATCGACGAGTTCGGCGACGAGCTCCTGGAGTCGCTCAATCGCTCCAACCCCCCGGTCTATACCGGC TCCGACAACATTCACCGCCAGTTGGTGATGGACCGACTCAAGCGCAAGCCCTTCGCGGCCCAGGCCGAGGTCGTCCAGGC CATCACCGCCCTGCTGCTGGACCGTCACGAGCAGGCCGGGATCATCAACGCCGAGATGGGCACCGGGAAAACCATGATGG TGGCGCCGCGAGATTCTGGAGACCATCCCAGCCGCCCCGCGTCTGGGTACTCAATGGCCCCAGATACTCTGCTCAAGCTGCT CAAGCTACGAGATCAGATGGGCGACGCCTACGACGGACGCCAGGAGTTCTTCATCCTCGGCCGCGTGCGGATGCGGATGG GTTTCCATTGGCGGCTCGCCTGCTGGAAGAAGCGCGCCGCCGGCGGCCAACTGCTCGCTGCGTGCCCGGATTGCGGCCAG GTCCTCGAGGACCTGGAAGGCAACCTGGTCACGGTGGAGGAGTTCGAGCGTGGTGACCGTCGACGTACCTGTTCCTCCTG TCGTGGGGCGCTCTGGACGCTGATCCGGCCAGGCAAGCCTGACGGCGGCAACCGGCGCGCAACGATCCTCAAGTCGATGT GTCGGATTCCAACCATCGGCCCGGTCAGGGCGGAGCGCCTGCTGAACGACTTCGGCGAGGACTTCCTGGCCACGATGTTG GTGGACAACGTCTCGGAGTTCATCAACCTGATGGACGCCAAGGGCAACTTCGTCTTCAGCGATCGGCAGGCCAAACGCAT GGCGTTCTCGCAGCCAAGGCACGGAAAACGGTGCTGCTGACCGGAACGCTCATGGGCGGCTACGCCGACGACCTGTTCTA CCTCCTGTTCCGCATCCTCACCCAGCGCATGATCGAGGACGGCTATCGGCCCCAACGCGCGGCGGCAGCATGGCTCCCGCAG CCATGTCGTTCATGCGCGACCACGGTGTGCTCAAGGATATCTACACCGAACGCGATGGTGACTCGCACAAGACCGCGCGG GGCAAGAAGCTCTCAGTACGCACGGTGAAGGCTCCCGGCTTCGGCCCGAAGGGCATCCACCGCTTCGTATTGCCGTTCAC CGTGTTCCTGAAGCTCAAGGATATCGGTGGCAACGTACTGCCCGACTACCAAGAGGAGTTCGTCGACGTGCCCATGGCGC CTGAGCAGGCCTCGGCCTATCAGCGCCTGGCTGCCACGCTGACAGCGGAGCTCCGCCAGGCTCTGGCGCGCGAGAGATACC ACGCTCCTAGGCGTGGTCCTCAACGTGCTTCTGGCTTGGCCGGACTGCTGTTTCCGACCGGAGATCGTCAAGCATCCGCG AACCCGGGACACCCTGGCCTTCGTGCCAGCGATCTTCGGCGACGAGCAGCTGATGCCCAAGGAGCAGCGCGGTGGTGGATC TCTGCCTCGAGGAAAAAGCGAAGGGCCGCAAGGTCCTGGCCTACACGGTCTATAGCGGGACGCGCGACACTACGTCCCGG CTGAAGAAAGTGCTCGAGCAATCCGGGCTGAAGGTGGCAGTGCTACGTGCCTCGGTCGATACCTCTCGGCGCGAGGACTG GATCCTCGACCAGGTCGACCGTGGCATCGATGTGCTGATCACCAACCCGGAGCTGGTGAAGACCGGGTTGGACCTGCTCG ACTTCCCGACCATCGCGTTTCTGCAGACGGGGTACAACGTGTATACCTTGCAGCAGGCCGCGCGGCGGTCATGGAGGATC GGGCAGAAGCACCCGGTGCGGGTGGTGTTCTTCGGCTACGCCGGCAGCTCGCAGATCACCTGCTTGCAGTTGATGGCGAA GAAGATCGCTGTGGCTCAAAGCACGTCGGGAGACGTTCCCGAGTCAGGTCTCGACTCGTTGAACCAGGATGGGGGATTCGG TGGAGATGGCGTTGGCACGACAACTTATTGCAGCATGAACTCACAGGCCACCTTCGGGTGGCCTTTGTTTTATTTTTGC TGTAAGTTCTGAAGTCAGCTAGTGGTGATTAGCGCCGATCAAGCCAGGTATCTTCGTCATCAGTGGCCACGAGTATCTCT AACAACTCTATTAATCTCGTCTGTAAAACCTGGGACTAGCTGATCAAGCATGTAGCCCGGCATGAGAGCTAAAGTCTCTC CCACATGCTTCCCATTCGGACCATAATCAATATAGATGCCGGTGAGAATTACTATTACTGTGATCACCGACAACCACAAA TTGTCGGCCGGCCTTGCATAAAGCTCTTTAACCTTTAGCCACCACGTTGACAACAAGCTTATGGCAAAACAGAAGGCCAG GAAACTTAACGCCACAGACAGCAGACTTCCTTCCATAAACATCGTTGCTCCTTTTGTAAACAGGAGCGTTACAACCAAAC CGACGACTGCTGTAGTCAGGAGAATGGGGACAACTCGTGAGTACCGATAGTTATTCCATGCTACAGAAAATAACCGCCAC CTCTTAAAGTCGTGGATAAAAAATCAAAAAACGAAACACCCGAAGGCGATAACCCTGTCAGTGCGAACAGCCAGAAATC GAACAGCTGGTTGCACTGATTGCCTCTTCATCACTCGAAAGCTCTTCAATCGCGGCGCGGAGCACTTTGGTAAACACTGC GGGTTCCTGAGCGCCGGAGATGTAGCGATTACCATTGATCACGAACAACGGAATGCCGGTACCGAGGCTGCTTACTGCTG TTTCATCGCTCAGGATTGCGGCCTCCGCCGAATCAAAGCCGATGAGGTCGGTGGCACCTATTTCAATCGCCAGATCTCGC

AGAACTCGTGCGTTGAAGATGTCCTTGCCCTCAGTAGTTCCCCGCCAAATAGAGCCGCTCTACATAGCGGACCTGCAACGC CGGATCGGCGATGGCCTTGACGTACTGATGAGCCGCGGACGTGTCCCCGAAGCGCATGACGTCAAATCGATAGTCCAAAC CCTCACGTGAAGCAGCTCCGCGAATGGCCCTCATGAACACATCCGCTCGGCCCTGGCTGCCTGTTTTTTGTACGAGCGCC TCTTTAAAAGGGATCGGGCTCATGCCTTTGGCCAAGCGGTATGCGCGTGGCACGATTTCAACTTCGACCTGGTCCCCGAG AGCATCAATTGCCTGCTCCAGGCGCTTCTTTGCTATCCAGCACCAGGGACAAAAGTCGGACCAGACCTCGACCGTAA TTTTCTTCATGGAACTTCCTCTCATCTGTCTCCGATGCTTATGGATCAGCCGCGGAGGGACCTCAGCTTTGAGGTTTGCT ATCCATCGCATCCAAGACGTGAGTGCTGTAAACCACTGCCGCACCGGCGTTCAGGTTCACGGCCACGCCGAGAGCTTCCG CCACTTCCTCGGTGGTAATGCCGAGCTTCCTGGCTTCTGCCGCATGGAACGCAATGCAGCCATCGCAGCGCGTGGTAACG GCAACTGCCAGTGCGATCAGCTCACGGGTCTTCGCATCAAGGCGATTGGTTTTGTTACCTGCATTACCGAGCATTGCCAC GCCACGCAGGGTGTCGGGGGGAATGTGCGCCGAACTCTTTCAGGCGGGCACTGACGTCGGTGATGGTTTGTTCCCAGTTAG GCATACTAGACATGATTACCACCCTACTAGTTGATAGGTAAGATCGGCCAAAAATAGGGCCGACGCGGGTCGCGTATCGG  ${\tt CCCTGTTGTAGGCAGAGATCAGTACTCTGCGATCATCCGAATGACAGCAATATTCACAGTCTCACCTTCCCTGGTGGCCCC}$ AGTTGATGAAGCTCGATCCCTCAAGGATACTGAGCAGCAAGTAAGACTTTTCTCTGGCCCCTCGCCCCGGGCTAACTCA  ${\tt CCAGCGGCAATGCCTTCGTCCATCACTCTGGTCAACCAAGAACTGCACATCAAAGAACCGTCGTGTCAGGCGTTGAAG}$ CCCGTCGGGCAATGCAGCCATTTCAGCTGCTAGCGCACCACAATGGCAACAGACCACCCTCGGTGCTGGAGTAGAAGA ACGTACTCTTCGACGATCGCGATCCCCAAGTCTTCCTTTGTAGGGAAGTGGTAGTGAATGCTCGCCTTGCGAATACCTAC CGCGTCTGCAAGATCTGCATAGCTGAACGCTGCATACCCTTTAGTGCGCATCAGCCCTTCAGCGGCTTGAATTAACGCGT CCCGTGTTGCCAGTGCCATAACTTCTCCTGCCGTAATCGCCCCGACCAGAAAAGAGCGATTCCGGCCACTACGCAGTTAT CTTACTTACCTTGCTTACGGCCAGCCATGACCCCACCGTCCACGTCCCAAACAGCACCGGTCACCCAGGACGTCTTGTCG GAGAGCAGGAACACGATGGACTCAGCAACGTCACGCGGAGTGCCGTTACGGCCCAGCGGGTGGAAATTGTTGAAGTCATT CAGCGCACCAGCCAACTGATCGCCGGGGATGAAGCGCTCGAAGATCTTCGTTTCCACAATACCCGGGCTGACCGAGTTGA CGCGAATACCGTGCTGGGCCAGCTCTGCTGCCGCGTGTGTGGTCCAAGGTGTCCAGGCCAATTTTGGCCATCGAGTAGGCC GAGGCCGGAACACCCTCGACCGCCTGCCTGGCTGCCTACCGCGGTGACGTTCACGATCGAACCGGGTTTGCCCTGAGCTAC CAGCTCCGCCGCTACTTGACGGGTTAGGAAGAAGAAGATGGCGCGGTTCAGATTCAGGAAGTTGTCGTAATCCTCAAGCGAGT GCTCGATGAATGCTTTCGGGTAGTAGATACCCGCGGAATTGACCATCAGATCAATGTCCTTGTGGCTTGCGGCCAGTTTC TCGATCAGCGCTTGGACGCTGGCGAAATCGGTCAGATCTACAGCATAGGCCACGACCTTGTCTTCGCCGGCAACGGCGGC CAGTTGTTGGCGTGCAGCTTCGGCTTTCTCAGGGCGGTTGCCCACGATCACAACCGAACCGCCTTGCTCGGCGACCATCT GCGCGGTTTCGAGACCAATGCCACTCGTGCCACCACTACCAGAAGCTTGCGACCTTTGAACTGCATGGTGATGCCCTCT GTTTGTCTACCTACTAGTTGGTAGACTAGATTTCGAACGGAGAGATGTCAAGCTACCGCTGATCGAGTAGTCAGAGAATG TCCGGTACACCCTTGCACGACCAGGCTAAATCAACTCTGGACTGCAGAGTGATGCCCAGGAGCTACTTTGCCCCTGGTTT TGGCGCAAGCTCGATGACCTTGCCTTGAGCAACACCTTTCAGCTGTGCTAGCTCAAGCATGAGGCGTTGATTCACGGAGG TGGTGCTTCGAATCACGCTGAGCGCGCGCGTCGATTTCCCTATGAGGCTGCGGATACGCTCCGCCACGGCCGGGTAGGTGTT ATGGATCAGCCCGGGGGTGACGCCTGCCGCTCTGGCGACCGAGGAGATGGAGAGCTTCTCATTGCCGGCGAGCATCCTAT CGATGACCTTGTTGAGCGCATCGGCAGTCTTTGGGCGAGAGCGGCCCTTGGACGGCTCGGTCGACTTGCTAGCCATTCAC AGCCTCCTCAAGCTCCTGGTCATCCGGCGACAACCCCAAGACTATTGATCACGTCGAGGGCGACCTGCAGGTCGCGCTCTG GCAAACGTCTCATCGATCACCGAGTGTTTGCACCCAGGGCACCTGGTGGCCTCGTACAACCCAGCGCCTCCGCAACCACG  ${\tt CTCAGTGGCAATGCACCATCCGTGACCGGTTGCGCGAATGTTCGCATGAGGTGCCGTTTGGGCCAGCAAGGCGGCCCTGT$ CCTTGACCGGAATCGCACGCAACTCAACGATTTTGCTCCCGGCACCACCTGCCAAAGGCTGGTCATCAAGCCAGGACTCA ATGAGGTCGATCTTGAACTCCGTCATCTGCTGCAGGATCTCATCGAACAGCGTCAGATCCTGGAGCGGATTGGAGGCGTA CGAAGCAACGGGCATAGGTTCGCCGGCACTGGTGAGTGCGCAGCGGCCAGTCACTTCCAGCGGCTTTTGCGATGCGCTTG AAGGACTCATTCGAGCCAGCCTGTCCAAGCACTTCAATGTGCGCTAACCTTTCAGATTTGTTGCCTGATCCGTTCAAACA GAGAAACAACCTCTTCGAATCCTTTCGGGCCTTCTCTAACCGGAGCAAATGCTCAGCGGATCTGGACGAGGGTGCCATCT GCTCTAGCTCATAGACCTCAGCCTCAAGCTCTTGCCTCATTGGAGTCGTGCACCAGGCATTACCAGGCACTGCGCTATGC GATGAACCGAGCAGAAATTCTAGCGCGGAGGCGCGCCCCGCCTCGACCTGATGACACCGGAACAGATGGAGCATTGGCGAG AGCGTATCCGGGCGTATGATCGAGCCTACCGCGCCCGATGGCGCGACCACCTTCGCTCTGACCCTGAACGACACAGGGCG TATCTCGACACGATGAGGGAGTACAGACGCCTGGCTAGCAAGAACTCAACCGAATAGCTGGTAGCTGCGAACGCATAGGC TCAATTGGCCGAGACTCGAAGCGCAACGTACTCAGCTTCGATCTCCCGTAGAGTTCGGGCACCCTCCTCGCTCATTCCGC TATTAGGCAACTGGCCGAGCACCAAAAGCGTACTCAGTGCATGGTAGCGAGCCAGGTATTCGCTCCATGCCTCATCGAAG TGCGCGCTCTCAATCCCTGCCTCCTCTTGCGATAAAAAGCAGCCACGGCGGCCAGTTCCTGGCGCGCCATATCGATGAT GGTTTGTTCGAGCTGGGGAAGGTCTGTATTCATGGCCTAGGGCTTCCTCGAAGCAGTGTTAACCAGAAATGACGCAGCCT AGATGCGTGTGAAGGGCACCCAGAGTCGACTGATCTTCGCATAGCGAATCAGGCCCGGCGATTCGCCAGAATCCTATCCA AAAAAATCCCACCCCCACTCACCGAGTATTTCCTACTGCCTCAATGGGGGGCAGTCTGAGAGGGGTGTCTCTGGCTTCGCGC ACCAGCAATACCAACTCATTCAGCTCCGATCAGGCGTGGACAGTGCCGCGGAAAAGACCTCGCTAGAGGCGATCCTGGCT CGCTTGAATCGAGTCGACGAGCGCCTCGACGCCGTGGATGGGCAGCACCTGGTCAGCAACGAGGACTTCCGCTCAGGCCA CCACCGCCTCGGCCGGCGATCTCCTGGTGCTCAAGGCTACAGTGGAGACGCTGGACGGTTCTGTCCGCACGCTGCAAGAG AAGCAAGCCAAGGCTCCGCCGCTGATCGTGCCTCCACCGAAGCGCGGTGCCTTCCCTGTCAAGCCCAAGCCGAAACCCAA 

GACGATCGTACCGCGCACTTCGACGTCGCCGGCGCCTCGCGCAGCGTTCGCATCCAACCATAGGACCCCGCACATGAACA GAACCGTATCGCTCCTGTCCGGCCTGGTGCTGCTGCTGAGCTATCCCGCAGTCGCCCAGGAGGCTGCGGCAAGCCGAGAG GCCAGCAGCCAGCTGTCCGGTAGCCAACTCGACACGCTGAAACAGCAGACATCTCAGAGCGACCTGGCCCAGGAGTGGGG ACTGAATCAACAGGAATGGACCCGCTACCAGACGCTCATGCAAGGCCCCCGGGGCGTGTACTCACCTGGCATTGACCCGC TGACCGCGCTGGGCATCGAGGCGCGATCGGCAGAGGAACGGCGGCGGTATGCCGATCTACAGGTCCAGGCCGAACGGCGC CGGGTCGAGAAGGAACTCGCCTACCAGCGCGCATACGACGAAGCCTTCGCCCGCGCCTATCCAGGCGAGGGGGTCATCCG CCTCACCGAAAGCAGCACGGCCAACCCGTCGGGCGCGCCGAACATGAGCCCAGCGTTGCAGAGCAGCGGGCGCCTGGCCC TGTTCGTCCAGGACAACTGCACCGCCTGCATCCAGCGGGTCCGCGACCTGCAACAGCAGAACAAGGAGTTCGATCTCTAC TTCGTCGGTAGCCAGAACGACGCAGAGCGTGTGCGGCACTGGGCAATCCTCGCCGGCGTCGACCCGAAGAAGGTTCGCAG CAAGCAGATCACGCTCAATCATGACGAGGGCCGCTGGATGGCCCTGGGATTGGGCGGGGCCCTTCCCGCCCTGGTCCAGG AGGTGAACGGCCGATGGCAACGTCTGTAATCCGCGCCCTCCAACTGGCCGCCCTGCTGGTCCTGGCCAACATCGCTCAGG  $\tt CCGCCGTGGATCCACCGCCGGCGTACAAGCAGATCGCCCTGCCCAAAGGGGTTCCGGCCGAGGTGCTCTACTCGGTCGCG$ CTGACCGAGAGCAAGGTCCTGCTGCGCGGCGAATACGTTCCCTGGCCCTGGACATTGAACGTCGCCGGGAAATCCTACTA CTACGCGACCCGCACCGCCTGCACAGCGCTACTCGCGGCAATCAACCTCTACGGGGCCAAGAGCGTCGATTCCGGCC TCGGCCAGGTCAATATCGGCTGGAACGGACATCGTTTCTCCAGCCCCTGCGACTCCCTGGATCCGTACAAGAACCTGGAC GCCACCTCCGACATCCTGGTCGAGCAGCGGGACGCCTTGTACGCATCCGCCCCTGGTAGGCCGGTGGACTGGATCCAGGT TGCCGGCCGCTACCACCGCCCGCCGGCGGCGAGCCTGCCGCCAAGTACCGCAGGACGGTATCCCGCCACCTTAGCCAAG TCCTCGGCGTCAACCTGCTGGTGACCAATCCATGAAGAAGATCCTAGCCACGCTGGCATTCTGCACGGCGTTCGCGACTC AAGCCTGGGCCGGCGGGCTGATCGTTGTCGAAGACCTCGGCGGAGCCTCAGCGCTCCCCTACTACCAGGGCCTGGATCCG CAGCCATCCGCTGCCACACCAGGACCTGGCGACCTGGGTGTCCGTGGCTCAGGTGCGTTTCCAGTTCGCTCGGCACGCCT TTCGCCAGGCCAGGTTCAGGGGCGCGCCATCAACGCCCCAGGCCTGCAACCTCTGTTCCTCGTCGGCGACGACACGCTGT CTCGAACCTGGCTGAAAGAGCGAGGCGACGAGGCTCCGAGGCCTCCACGCTGTGGGCCTGGCAGTGAACGTGGCCAGCGAA GCGCGCCTGACGGAAATCCGTGCCTGGGGGGAAAGGACTTCAGATATTGCCGGCGCGGCGGACGACCTGGTCGACCGGCT CGGACTGCGGCACTACCCCGCCCTCATCACATCCACCGCCATCCAGCAGTAGGAGTCCTCATGACTACTCACCTGATCAC CCTGGTCATCAAGCAGCCGAGCGACGCTCAGGCACGCCAACTCATGTACCAGGAGTTGCTCGGCCTGATCTCACGCTACG GCGGTGAGGTGACGTCCACGGCCCTCGAGGACGAATCGACCCTCTGTGAGCTGCTGGAGCAGATGCTGCCCGATCATGAG GTAGAGCAAGCCAGGAAACAGGTGCTCGAACTTCATGCCAAGCGCCGCCGACCGGGCCGCCTGCACTCGCCGGCAAGCCT GAAGGTGTAACCCATGGCTGGCCAGTACCCGCTGGAAGCGCTCTTGCGGCCTGCGCGTGGAGCTCTACACCACCGTGT GGCTTCGTCTGGCTGGGCGTCGTGCGGCTGAAGCAGGCCGGCGTGGTGCTCCGCTACCGGCGGAACATTCGCCGACTGCC GAAGTACACGATGACCAGCGCCGAAATGCCGGTGAGCAACGAACACCTGTTCATCGGTAGAGGCTTTCCGTGGACGCAGA AGCATACGCAGCGCCTGGCAGATACCTACCTGCCCCAGTTCGCCTCCTACGAGCCCTCGCCGCTCTACGAGCGCGCG CGCCGGTTGGAGAAGCAGCTTGAGTTCGCCCCCTTCCCTCTGAAGCTGGTCGCCAAAGCCACCGCCTGGGACGTGGCCTG GAACCCCGCACGGCCGCTGCCGCCCGTGGGCGGTTTGCCTCGGCTCCATGGCATCGAGCCGCGCGAACAGGATGTAGGCC ATCACCCAGGATATTCGCCGCACCCACTGCCGGGGCCGACGCCGGCGGGGCGAAGATGGGCCGGCGAACCCAGACGGTTCA CCACGGCCACCGGCGCGCGCGCGCAGAGGAGCAGCCGGACTACGAAGTAGTGATCGTCTTCGACCCGAAAGGCGATGCAG GACCTATCGGCACGCTACAACGCCGTCGGCCGGTTCGGCCGGATCTCCGAGGTCGCCACCCGCGTCGCCGGCCAGCTCTC CGGCGAAGGCAACAGCGCGGCGTTCCGCGAGTTTGCCTGGCGGTTCGTCAACATCATCGCCCGCGCACTGCACGCGCTGG GTATCCGCCCGGACTACCAGCAGATCCTACGGCACGTCGTGAACATCGATGCGTTGTTCGTCGAGTACGCCCAGAAGTAC ATCAGCGAGCACGACCCGAGGGCCTGGGACACGATCATCCATATCGAGGGCAAGCTCAACGACAAGAACGTGCCATTCAA CATGAAAGGGCGGCCCTTCCGTGTCGTGGCCATCGACCAGTACCTGACACAGAAACGCATCGCCGACCCGGTCATGGAAG GCCTGAAGAGCGCCGTGCGCTACGACAAGACCTACTTCGACAAGATCGTGGCCTCGCTGCCGCTGCTGGAGAAACTC ACCACCGGGCGGATCTCGGAGCTGCTTTCGCCCAACTACGCGGACCTCAACGATCCGCGGCCGATCTTCGACTGGATGCA GGTCATCCGCAAACGCGCCGTGGTCTACGTCGGCCTCGACGCACTATCGGATACCGAGGTCGCCGCCGCGGTGGGCAACT CCATGTTCAGCGACCTGGTCTCGGTCGCGGGTCACATCTACAAGCATGGAGTCGATGACGGCCTGCCCGGCTCACTCGCC GGCGGCAAGGTCCGCATCAACCTGCATGCCGACGAGTTCAACGAGCTGATTGGCGACGAGTTCATCCCCATGGTCAACAA AGCGGGCGGCGGCGGTGTGCAGGTGACGGCCTACACCCAGACCATGAGCGACATCGAGGCCAAGATCGGCTCCCGTGCGA AGGCCGGTCAGATCATCGGCAACTTCAACAACCTGTTCATGCTGCGGGTGCGCGAGACCGCCACGGCCGAACTCTTGACC AACCAGCTCCCCAAGGTCCAGATCTACACCAGCACGCCGGCGAGCGGCGCCAACGACGAATCAACAAGAAGGCAGC CTTCACCTCCAGCTCGCACGACCAGGTGCAGATGACCAGCGTGCCGATGCTCGAGCCGGCCCACATCGTTGGTCTGCCCA AAGGACAGGCGTTCGCGCTCCTCGAGGGCGGCAATCTTTGGAAGATCCGAATGCCGCTGCCGGCGGTCGATCCCGACGAG GTGATGCCGAAAAGCCTGCAGGAGCTGGCTGCCGGTATGCGCAAGGGCCAGGCCGCTAACAGCGAGTGGTGGGAGGCGCC GGGATACTCCGCCCTGCAGGATGGTCTGCCCCAGGACCTGGTCGACGATTTCCGTCACCTCGGCGCCGGTGAGGATGCCG CCTGATGGCTGAAGTCACTCAACGTGCAGAGCAGCAACAAGAGAGCCAGAAGACCCTTCTCGGCACCATCATCAGTACGC  ${\tt CCTTCCAATTTCTCGGCGTGATGTTCGGTTCGGCTGGCGCGCAATCATCGTGGAGTGGGTTTGCCTGTATTTCTTCTGG}$ CCTGACGCGGGCTGGAAGCATGCCCAGGCCATGTTCGAGTACGAACTCAGTTGGCTGTCGCAAGGGCTGCTACACAGCGT CGTCGTGCAGGAGCCAGGTCGAACCGCCACCTGGCTGGCCCAGTTGGCCTATGACTGGTTGTTCGTGAAGACCGGGATAG TCGACTGGATGACCAACATGACCACCATCGCGCAGGCCACGGAGCCCTCTGGACGTTCGCTATCTCACCGCCCAG GGTGTCTCCACGCTGCAGAACTACGGCCTGGCCGCGCTGTACACGGTGCTGACATTCGTCGTGCGCCTGGTGATTCTGGT CATGACGATCCCGTTGTTCCTGATGGCCGCGTTCACCGGCCTGGTGGACGGCCTGGTGCGCCGGGACCTGCGCAAGTTCG

GCGCCGGCCGGGAGTCCAGCTACCTCTACCACAAGGCGCGCGGCAGCATCATTCCGCTAGCGGTCGTCCCTTGGACGCTC TACCTGGCAATCCCCATCAGCATCAACCCCTTGCTCATCCTGCTGCCCCTGCGCCGCGCTGCTCGGCGTAGCGGTATGCAT CACAGCATCCACCTTCAAAAAGTACCTGTAGGAGACCCGCCGTGCAGTGGACTCACGAACAGTCACCGATCATCCAGTCG AAGGCATCGAAGATCCTGGTGCGAGGCCTTCGCCGGCACTGGCAAGACCACCACCCTGGTGGGCCTTTGCCAAGGCGAACCC TACCCTGAGAATCCTCTATCTCTGCTACAACAGCTCGGTGGAGAAAGCCGCGAAGGGCAAGTTTCCCCGCAACGTAGTGT GCAAGACCGCCCACAGCCTGGCTCATGCGGTGTACGGCATCCAGTACGCCCCACAAGAAGACGAAGAACCTGCGTCTGACC GATATCGCCCGCGGACTCGATACCCAAGACTGGGAGTTGGTACGTGACGTGGCCACGCTGAACAACTACATGGCCAG CGCCGACGCGGAACTCGGCCGACCGCACTTCCCGCGCTTCCGCGACAAGGCGTTCCTCACCAGTGCCCAGGAACGCTTCC TCAAGCAGGGCCTGGACATGGCGCGAGTAGTCTGGAGGCGCATGGTCGACCTCCAGGACACCGGCATGCTGATGCCCCAT GACGGCTACCTGAAGCTGTATCAACTGAGCAAGCCCGATTTGAGCCAGCGCTTCGACTGCATGCTCCTGGACGAGGGACA GGACATCAACCCAGTGATCGCGGACATTGCCCATTGGCAGCGCATCAGAATGGCTATCGTCGGCGATCCCCATCAGCAGC TCTACCGGTTCAGGGGGCGCGGAAGATGCCCTGAACAGCGACTGGATGGTCGGCGCCGAGGAGCACTACCTGACCCAGAGC TGGCGGTTCGGCCCCGCGATTGCGCACGTGGCCAACATCATCCTCTCCTACAAGGGCGAGACACGGAAACTTCAAGGACT TCATCGAAAATGCCCTGCAGCGTGTGCGCAATAATCCGGCGCCCAAGTTCTACTGGGTCGGCGGTATCGACAGTTACTCG CTGCGCGACCTGGAGGATCTGTACGCATTCAGCCGAGGCCTGCGCCAAAACGTCCAGAACAAAAGCTGCTCCGGGACTA  $\tt CCGCGACTACACCCAGTACGTGGAGATCGCCGAGATCAGCCAAGACAGTGAAATGCTGCGCTCTATCAAGATCATCTCGA$ CCTACCCTGATCTACCGGCGCGGATCCTCGAGCTTCGCTCACTGACCCTTGACGATGAGCTGGACGCAACAATCACCTTG ACCACCGCACACAAGGCCCAAGGGGCTGGAATGGGATTTCGTCTGCCTGTACGACGACTTCAACGCGGACCCGCTGGCCCC CGACACCGACCCAGGCAAGCGCGACGATGAGTTGAACCTGATCTACGTCGCAGTGACCCGCGCGATGAAGATCCTCGCCA TGACTCAAAAAAATGATATTGGTCACAGCGAATGCCTGACATTGACATAAGGCAAAGAGTTTTGTAGCCAACTCATTCAG  ${\tt CCTAGGAAGTACTCACACCAAGACTTTAACGTTAGGTCACAGCGGAGCATTGAGATGAAGCTTATCCTTGATTTCGACGG$ ACGCCTTCTAAATCCAAGCAACATGCTAGAGGCCCTATCAAAAGCAGGAAAGAATACAACCATCAGCATAAGCAACGCGC AAGCATTAAATATAGACACTCTTCTCAAGGCAACAACCACTGCAGAAAACACAAAAAATCTCTCAACAACTTTCAACGGC GCAGAGCTGACTGCTAACAACCTTCAGGAAGTCATAAATTCAGCAGGATCATTAACCAGAGTATCCGCAATAGCCGCACA AGCCATTAATATAAACATACTTCTTTCCGCAATATCTACAGCAGGCAACTCAAAGAGTTTTAGCGCAGAATTCAATGGAG GCGGCAAATATAACCGCCCTTCTTCAGACTATTCATGCAGCAGGTAACACAAAAACATTCAGCGCAGAGTTCAATGGCGC TCAACTTACTTCAAAACAATTCAACAAGCTTTAGACGCCGCAGGAACCCCGAACATCCATTAGCGTCAACACCGCTCAGG CGGTTAATATAAGCACCCTGCTAGCCCTCATCAATTCTGCCAAAGACACGAAAAAGTTTAGCGCCGACTTCAATGGTGCA CAACTAACAGCAGACAACCTTCAGCAAGCGATCAGCGCTGCGGCCTCGGGTACCAGTATCAGCGTCAACACCGCTCAGGC GGCGAATATATCCACCCTTTTACAGGCCATCAACATCGCGGGCAACACTAAAAAATTCAGCGCCAACTTTAATGGTGCCC GTCTAATCCTAGCAACCTACAACAGATAGTTTCTCGTGCAGGCGCTAGTGCAACCGTGTTTATTTCCGACGCACAAGGCC TACCAATCGCAAATATCCTTACCCTTATATCATCTGCCGGATGAGACTTATAGCCGTGGATGAAAAAACACACCATCCACG TGGTCCGTATACCCAGTTTTCGACAGTAGCAGCCCCCCGCACCATATAGCCACTACCACTGCGGGCCCTTCAACTT AATGTAGCGGCAGCCACCCCATAACTGTCCAACATAGCAGCCATGGCTAGCAAAACTCCAATAGAGATGTTTCTAAGCAT CAGCCGTCTCCCTTAGAAATATATATAGAAATATACACCCAGACGTCCATACGTGTCTCTAAACCCGCCAACCACCAGAAA TTCACTGGTGCTAGGCCTAGTATTTTCGGTTGAGGCCCTCCTCCTGCTCTTGAAACCGTGCGGTTCTACTCGAACCACTC  ${\tt CAGGAGCACGTCATGAAGCAGACCTTCGAATACCATGTCGATAACATCGTCATTCCCTACAAAAACCCTCACCAAGGGCGT$ CGCGATGTTCAAACACAAAGAAGACACCTTGGAACCCGACGACCACGCCTTGCTCAACCCTCTGCGCTGGGCCGAGGTCG TGCGTCTGGGCCAGGAAGGCTGGGGAGCTGGTGAGCGTTCAGCCACTCATGCGGGGCGTAACCGAGATCGGTAATCAAAAC CCCGGACCCGCGCGAGTATTTCTTGCGGAATGGAATCAGGGCGATCGGCAAGCTGATCGCACCCTGATCTGCAAGAGAT TCGCCGTGAACACTCCATCCATCCCTTCGCCGAAGCTGCCTGGCCGTCTTGGCCTGCAGTGCGCTGGTCGCACAGGGA GCTTTCGCAGCGAGCGCCTCCGAGCAGGCGAACCTGGAGGTGATGATCCGGCAGCTCAACGCCCTCGAGGACACCGCCCG CCGCAGTGCCCAGGGCGCCGATGAGCCCGGACAGCGCTTCTACTTCGACTACTCACGCCTGGCCGCTGACCTGCAGCGCA TCCGCCAAGGCCTGCAGGACTACATGACGCCCAGCCGCGCCCAACCGCGTGACCCTTCCGACCTATCTGGGAATTACACC CTGCGCGGAGGGCCGATGCCGTGAGCATGAGCGGAGCCCAGACATCAGCGTTCCAGGCCGCCGCTGGCTTTCCCCCATCG CGGCTGGGCCACCAACAACCTCGACAGCGCCACTGCCGGCGCTTCCGCGATACGGATCTTGGTCCTCCGCCATCACCT GCCTGGCTGCCATCTCTTTGGTACTCCCAGGCGTCGCCTTGGCTGCACTCCCCAAGCCCGAGGCGCCTAGCCGCGGGGAA GGGTCGGGAATCATGCAAACCATCCAGAACTTCGGCTATGACGGAGCAATGCTCCTCGCGCTACTCATCTGCGTGGCTGT CGGGCGTGGCCGTAGGCATCGGCCTGCTGATCTTGATCATTTATCTCGTCACCAAAGCCACCACCATCATGTAAGGGCCT TCCCATGCCCGAAGAGCATCTGTTTCAGGATGGGACCCTCAGCTTCCTGCCGACCCGTTTGAACCGGCAACCGGTGGTCA  ${\tt TCGGCGGCCTGACTGCGGACGAAATGTGGATCACGGTCTTCACCAGCGGAGCAGCCGGGTTCGTACTTGGCATCCCGGCT$ GCCTTGGTCGCAGGTAACGCTGCCTGCATTCCACTGGGCGCGCTGCTGGTCGGCGCCCTCGGCCTGGGTATCGGCAGCCG

CGTCCTGCGGCGGATGAAGCGGGGGGGGGCCCGATACCTGGTTCTACCGCCAGGTGGAGTTGGCCCTCTCGCTGCGCGTTC CCGTCTTCGGCAACCGTCGCCTGGTGACGCGCCTCCGGCCCTGGACCAGTCGACGCACGGAGTCCCCATGAGTTTCAGAA AACACACCGCGCAACAGCAGGCACACATCAACACGTTCCGGTTCATCACCGGCTTCTTGTGCATGGTCATCGTGGTGCTG GCCTACTGCGTCTGGGAAGCCCGCAAGGACCTCTGGATCCACATTCCGCCCGACCTGCGCTCAGGGAGCACCCGGTTGTG GTGGGACATTCCGCCGGAGAGTGTCTATGCGTTCGGCCTCTACATCTTCCAGCAGGTACAGCGTTGGCCCAAGGACGGCG CAATGGCCGCGTGATCCAGCACTCGATCAATGACTGGACCGTCAACCTGGACATGGACAGCACGGAGTATTACGCCGGCG AAAAGATCAAGCGCGCGCTGGCCCGCTACCCGTTGCACGTCATCCGCGCCGACGTCGACCCGGAGACCAATCCCTTCGGC TCTATGATCCGGAAGTCGACAGCCACGCTCTTGCTGATGCTTGCCCTTCCCGCACTGGCCCAAGCGGTGGAGATTCTGCG GCGTTCCTCGGGACCTACAGGGCAAGTTGCGCGTCCAGAGTACCGGCGGTGCACTCTACCTGCTCGCCAACGAGCCGATT CCTCCGGCGCGCCTGCGCCTGCAGGACGCGACCAATGGCGAGCAGATGCTCATCGATATCGCCGCCACCGAAGCCGCAGC CGATCAACAACCGCGCGAGCCGGTCAGGATCGTCGCCGGCGAGCCCGTGGCTCCGCACTATGGCCAGCCCCGGGAAGCCC AGCCATCGGCAGCAGCGGAAACAGACCGAGCAGGCAGAAGCACCGAAGGCCGTGCCGCGCGAAACGCCCGTCCCCGTGGTT CAAGCGACAGCTCGACCTGACCACCCTGCTCCCCAGCCTACCCATCACGGCTACCGCCATGGGCGCCTGGCGGCTGGACG ACTACTACGTCACGGCGGTGAAGCTGCAGAATGCCAGCGCCCAGCACCTGGCCCTGGATCCCAGGGACCTGATGGGCAAT TTCGTCGCCGCAACCTTCCAGCACCCGTACTTGGGACCCCCGGGGCGACGCTTCCGACACCACCACCGTGTATCTGGTGAC ACCGGTAATCCCCTCCTGAAATTGCTGGTCATCCCCGTCGTGATCGGCGCCATCCTGATCGGCGTGAGCATGATGGGCAA GAAGGAAAGCGCGCAGTCACAAGGCGCCGCAACCCCGACGGTAACGTCGGAAGAAGCGGCAACCCTGGGCATCGACGGCG ACACGCCCGCCGACACACTGCGCACCATCGTGGCGGAAAGCCGGCAGCTCAAGGACCAGATCAGCAAGGTCATCCAGGAG AATGACTCGCTCAAAGCCGCCAATGAGAACCTGCAGGGCCGCCTGCGCAACATCGATCAGAACATCGAGCAGAAGCTCAA CAACACCGCCCAGGAGCTGCAGCAACAGCAGGAGAACCGTAGCCAGACGATCCTGGACCAAGTACAGAAACGGCTCGAGA ACCTAACCCACGTTCCCGAGGCCGGCGACACCGACCTGCCCGTAGGATTCGGCGTGCGACCAGAGGATGGCCAGCACTTT GCTGGCCGCCGGCTCCACCCAACCGAGCGGATTCAGCTTCCCGACCTCCTTCGGCAATGCGGTCGATCGCGGCCAGA ACGCGCTGGAGCGGATCGATGACGGGCTGCACCCCGTCGGCCAACAGCGATCCGACCTCGAGAACCGCAAGCTCGTCCGC AAGACCTACACGCTGCCGCAGAACTCGACGCTCATGGGCTCGGTGGCCATGTCTGCGCTGATCGGTCGTGTGCCGGTCGA CGGGACGGTCAATGATCCTTACCCGTTCAAAATCCTCATCGGCCCGGACAACCTCACCGCCAACGGCATCGAGCTGCCGG ACGTTCGTGTTCAACGACGGGACCGTGCGCGCCCGCGCCGCCGAAGAGGTGAATGACAACCAGAGCAACAACAA CCAGACCGCCAGCGCCGACCAGAAAACCATCCAGGGCGGCCTCGGCTGGATCAGCGACCCCTACGGCATCCCCTGCATCG  $\tt CCGGTGATCGCCGATCCAATGCCAAGGAGTACCTGGGCAATCAGAGCCTACTCACGGCTGCCGGGGCCGGCATCGCCAAA$ CTCCTGGACGCCGACGAGAACAACACCAGTACCGTCTTCAGCGGCAACGGCACCAGCTTCGGGACGACCGGAACCAACAG CAACTCGGCCCTCAACAGCATCCTCTCCGGCGGCGTCGGCGACATCCGGCAGTGGATGAACAAGTTGTACGGGGAGGCCT TCGCCGCCGTCTACGTGCAACCGGGCGCGCGGGTCGCCGTGCATCTCGATCAGCAACTGGCGATCGACTACGAACTCAAG GGCCGCAAGGTCGACTACAGCTCTGGAGCCGCTCATGCAACAGCAGACCTGGACTAACCCCCTTCTTCGTCTCTGCGCCG GCCTGGCCTGCGCGCTGACCCTGGCAGCGTGCTCCACCAGCAAGGAGGAGATGCTGCCCCACGGCGAGGCCAACATGCTC GACGTCTGGGAACAAGGTGCAACCAGCTCGATAGGCAACAGCCGTGGCCGGCTGCTCCTCGATGCCAGGCAAACGCTGCG GCGCCCGATCGATCCGCAGCAGGCTGCCTCCGCGAACGACCAGGCCGACTACACCCGCCACGGCCAGCAACGAGATCCACA CCGGGCTACACCACCGTGTTCCCCCTTCTACCAGCGAGTCCAGTACGCCATGCCGGGCGAGCGTACGGAGGACTACTAATG AGCCTCTTTCAAAATCTTCTGCGCGGTCGCACACAGCCTCAGTCGGTACCGGCAGAGGCTCCCGAAGATTCAGGAGCGCT GGACGTAGCGGCCGCGGAAGAAGCGACTGAGCGCTATCTGGCGCGACTGGCCGCCATGGGTATTCCTCTGCCCAACACCG GCTGAGTACCTGCCCGACGAGCAAGTGATGCTCCTGGAGGATGGGCGTTCGCGCGCCGCGTTCTTCGAGCTGGTGCCCTT GGGCACCGAGGGCCGCGATCCCAATTGGATGCAGAACGCCCGGGACGCATTGAAAGAAGCCCTGCAGAACTCCTTCGACG AGCACGAAACCTCGCCCTGGATCGTCCAGTTCTACGCCCAGGACGAGATCAGCTGGGACAATTTCCAGGAGCAGTTGAGG CAGTACGTCCATCCTCGAGCGCGAGGATCGGCCTTCAGCGAGATGTACCTGGCGCTCATGAAGCATCACCTGGAGGGCAT TTCGAAGCCGGGCGGACTGTTCGTCGACACCGCCGTCAGCAAGCTGCCCTGGCGAGGACAACAGCGGCGCGTGCGGATGG TGGTCTACCGCCGGATCCGCAACGCGGATGCGCAGATTCGCGGACAGGACCCGGCGGCGTATCTGAAATCCATCTGCGAG CGTATCCAAGGCGGCCTGGCGAACGCCGGTATCGTCGCCTCGCGCATGAGCGGCCAGGAGATCAGGAACTGGTTGATCCG ACGAACCGATCCTGCAGGATGAATTACCACTGGCCGACGGCACCGACTTCTCCCCAAAACCTGTTCTATCGGCAGCCTGTT TCCGATGCCACCCAGGGCGTATGGCTCTTCGATGCCATGCCGCACCGAGTGATCGTGGTCGACCAGTTGAACAAGGCGCC GCTGACAGGGCATTTCACCGGTGAGACGCTCAAGGGCGATGGCCTCAACGCCCTGTTCGATCGCATGCCCGAGGACACGC TGCTGTGCATCACCATGGTCGTGACGCCGCAGGATATGCTGGAAGGGCACCTGCAGCAGCTCTCGAAAAAGGCCGTTGGT GACACCCAGGCATCGATCCACACCCGAGAGGACGTGGCCACCGTAAGACGCCTGATCGGCCGAGAGCACAAGCTCTATCG CGGAGCGATCGCTCTGTTCGTGCGTGGCCGCGCCATACCCAGTTGGAGGAACGCTGCATCACCCTGAGCAACGTGCTGC 

TTCGATCCGAACGAGAAGCGAGCCCTGGAGTGGTACACCCAGATGATGTTCGCGCAGCACATCGCCAACCTGTCGCCCAT CTGGGGGGCGCACCACCGGTACCGGGCACCCTGGCTTCACGCTGTTCAACCGTGGCGGTGCACCGTTGACCTTCGACCCGT TCAACAAGCTGGACCGGCAGATGAATGCCCACGGCTTCATCTTCGGGCCAACCGGGTCCGGCAAGTCAGCGTCCCTGACC AACCTCATCAGCCAGATGCTCGCCATGTACCTGCCACGGATGTTCGTCGCCGGAAGCGGGCAACAGTTTCGGCCTGCTGGC CGACTTCGCCAAGCGGTTTGGCCTCTCGGTCCACCGGATCCGCCTCGCCCCGGGGTCCGGGGTCAGCCTGGCGCCGTTCG CAGGGCAACAAGACCGACCTCGAGGACGACCAGCGAGACATCCTGGGCGAGATGGAGATCGTCGCGCGCCTGATGATCAC CGGCGGCGAAGAAGAAGGAGGACGCGCGCCTGACCCGTGCCGATCGCAGCGCCATCTGCCAGGCAATCCTGGCGGCGGCCA GGACCTGCGCCGCCGCGAACCGCACGGTACTGACCCAGGACGTGCGCGATGCACTCTACCAGGCCTCCAGGAGCGATGGC ACCGCGCCAGAACGACGCGCGCGGGCTGGCCGAAATGGCCGAAGCCATGCAGATGTTCTGCATGGGCGCCGACGGCGAGAT CCGCCCAGCTCGGAATCGCCTACATCTCGTTGCTGAACACCGTAAACAACATCGCCGAACGCGACCAGTTCAAGGGCCGG CCCATCGTCAAGATCACCGATGAAGGGCACATCATCACCAAGCACCCGCTGCTGCTGCCCTACGCCATGAAGATCACCAA GATGTGGCGGAAACTGGGTGCCTGGTTCTGGCTCGCCACCCAGAACATCGATGACATCCCAGCCTCCGGGGCGCCGATGC TGAACATGATCGAGTGGTGGTTGTGCCTGAACATGCCCCCGACGAGGTAGAGAAGATCTCCAGGTTCCGCGAGCTGTCG CCGGCGCAGAAGTCGATGATGCTCTCGGCCCGCAAGGAAAGCGGCAAGTTCACCGAGGGCGTGCTCCTGGCCAAGGGCAA GGAGTACCTCTTCCGTGTGGTTCCCCCGAGCCTCTACCTGGCCCTGGCAATGACCGAGAACGAAGAAAAGAACCAGCGCT ACAACATCATGCAAGCCACCGGCTGCGACGAGGCTCGAGGCGGCCTTGCAGGTCGCAGCGGATCTCGACAAGGCGCGAGGC CTGCCGCCCTTCCCCATTATTTTCCCAGACCAACCGGCAGTGGAGTGCCAGGACGAATGAGAGCTCTGAATTCGCTGACC CAGAACCTGATCGACAACCTGACCCAGATCCTGCAGAACCCCGAGGAAGATGCCCTGCAGACGCTCAGGATATGCGCTCC TGTACTGATCGAAGAGTTGCAGCAGATTCAACTGAGGGCGGTCGATCGCCGGGATATCGTCCCGCAGATAAAGCAGCTCC TGGATGAATGGCTGCAACAACATCCACAGCCTGATACGGCCCCAACAGGCGCTCATCGAGGCCGTGGACCGCGCGGAAACC CCACAGCGGAGGCAAGCGTGAGACTGTTGAAGGGCGGCTGGGCAGCGAAACGATTTCAAGGTCCCGCCCTGCCCTGGGCG CGGCGATGCGAAAGCGCGCTGGACGATCAATGAATACGCCGACCTGGAGTGCCCCTTCTGCAAGGTCTACACCCCGCGGC TTAAGCGCTGGGTAGACAGCCATCCGGACGTGAACCTGGTTTGGCGGCATCTTCCCCTGCAGATGCATGGCGAGGCGGCC CGCCACCAGGCTCGCCTGGTGGAGTGCGCGGGGGATCCAAGGCGGCGCCAAAGCCTTCTGGAGCGCTATCGATGCGATCTT AATGTGCGAAAGACATGGACCTGGTGGACCAGTTGATTAAGACGGACATCGACACTGCACGGTCGAACGGCATTACAGCG ACCCCGACCCTGGTCATACGGGACAACCAGACGGGACGAAGCGTGAAGCTGGAGGGAATGGCCGACGAAACCACGTTGCT GTCGGCGATAGACTGGCTAGCCAAGGATCTCTAGCGTCGCCCAAGAGACTCTTGGCTAAGAAATCGGCGAGGATCCCAA CATCCCTCTTTTGGGCCTCCAAGATGCCCTGCACTTCACCTGGCAGAACCTCGACCTCCTCCCCATCCACCATCTTCACA TCACCCCTACTTATGTACGCAGCAGCGCTCGATCACGGCTCGAAAAAATACACCACCTACGAGTTGATGATTTCCTGCAG  ${\tt CTCCATCGGAAGCGATCCTGTCTCCTGTACCTTCCTCGAATCGGTACAGACCCATGCTTCTCCATCACTCTCCCCCC}$ TGGCTGGCGGCCACAAATGCTGGTCGTTGGCTTACTACTGATACTGCTGAGCGGCGCGAGTCAGGCCGAAACCTGGATCA TCACCGACAAGACTCATCCGGTCACTGCTACCGGATCTTCGCGCGTTCCGCGTCCGGGACGCCCCTGGAACACCTCGAGAA ACAACTGACTGCGGCCTTGTCCCCAGGATCCCCGGCATTTCAGCGGTAACCTTCCAACACAGCGCAGATTTTTCCGCCATA  ${\tt CCTACTAAGTTTCACAGTAAATCCTCCTCATCAACTCCTGGCTCTGGGCTATAGGTATTTGCAGTAATCACACAAGAGCA$ GGGGATCATGGACCGAGTTATCATCGTCGGCGGCGGAGTAGGTGGCACCATGCTCGCCAACCTTCTCGTGGCCAGGCTCT ACGCTGAGGTCCTCAGCGGCAGAGTGCAGGTGATGCTGCTATCGGATTCGCCCGATCACTACTACAAGCCGGCGTTCATG TACGTCGCCTTTCAGCAGTTCTTCCTGGAAGATCTGAAGCGACCGGAACGTTCGCTGTTGCGCCCAGAAGTGGAGTTCCG AGTCGACCAGGTGGTCCGCTTCGATTTCGCTCGCCAAGAACTGCATACCCGCAGTGGCAAGCGGCACGGCTACGACTATC CAGCCGGCGCCGGCCGGCGGGGGGGCGCCTTGCCAACCTGGAGTCGGGCCGGATTTTCATCACGGTGAGTTTCCCGAAAAC ACCGAACGTGCCCCACCAGTGCGGGATCGCGCCTGTGGAGACCACCCTGATGCTCGATGACTATCTGCGCCGTCGGGGCG TCCGCGAACGTGTGGAGATCGTCTACACCTATCCCACCACTGCCCAGCTGCTACGCAACTGCCTGTTCCTGCAACGGCCA ACCTGCGAGATCCTGCCGAGTCTATTCGAGCAGCGTGGCATTCGTTTCCAGCGTGGTTTCACCTTGGCCAGGGTCGACCC CGAGCGGCGCATCGCCTATTCCGAAGAGGGCGATGAGCAGCCCTTCGACCTGCTCATGGCGACGCCGCCGATTCGCGCAG TGGATGTCGTCAGGGAGTGTGGCCTGTCGCAATCCGCCGCCGACGAAGGCTGGTTGCCGACGAACCATGAAACCTTGCAG GTGTATGGCGCCGAGCGGGTGTATACCCTGGGCGATACCGTCGATCTACCGGTGAGCAAGGCCGGAGGCGCCTGCCACAA AGGCCGTCGCACAGATGGGCCTGAACACCGGCATGCCGCTATGGTACGACTACAGGCACGACGTCCAGCCGACCCCGCCA CACGGGGGGGGGGGCGACATGGATAGCCATCAGCAGCCTCGCGCCGCGGCGCGGCGATATTCCCCCTGTTCCCCCAGCAG ACCCGGGAGGGCCTGCAGGCCCTGCTCGACAAGCTGCAGCCACTGATCGAGGGCCACCGCCTGGACAACCTGGTCGACCT GCTCTCGCTACTTTCGGATCTCATCGACCTGCTCGACCCGGCCATGGTGGACAGGCTGGCATCGCTCTTCGAGCAGGCCA CCAATGTCGGCTGGTCCGTCGGCAACGCAGTGCGCGTGGCCAAGGCCGAGGTGCTGCGTGAGCAAGCGCCGAACCTTAAA GACCTATTGCGGCTGTTGCGCGATGCCGATACCCGACGCGGCCTGGCGCTAGCCCTGGGGACCTTGCGCAGCCTGGGGCG  ${\tt CCAGATTGCCGCCGAGCAGGAGATCACCCATGGTGCGTGACGACCAGCTCAGCCGTGCGAACACCGAGACACCTGGGAT}$ CCTTCCGCCTACATGCAGTTTGCCCGGCTACGCCAGCGGCCGGTGGTCGAGCTGCTCGATCATATCGAGATGCACGCCCC 

CAGCACTGGTGTGCCGAGCGTCCGGGCAGCCTGATATTCGCAGCGGCGGTGCTACATTTCATTGAGCGCCACGGAAGCCT GCTTCCGCGCCTGCTCGGGCAGTTGAGCCCCAGCGGCTGCCTGGCGGCGCACATGCCGAACTGGCGCGCAGTGCATCCTGGT ATCGCCTGATGCTCGACGCGCTGGACAGCGCCGGTCCTGCTGGCTCTCCACTCGGCAGCCCAGCGCTGCGCTACCTGATG CAACAGCGCAATGTGCTGTCCTTAGACAACTACTACCGCCTGCTGGCACCGCTCTGCGCAGAGGTAGATATCTGGGAGAC  ${\tt CGAGCACCTGCAGGTGGTGGATGGTAACGACCCGATCTTCGACTGGGTGAAGGTGTCAGCCCTGCGTCCGGTGCTCGGCG$ AGTTGGACGAGGAGGCCCGGCGGCGTTTCCTCGATCGTTACCTGGAACTGCTGCACCGTTACTACCCACGGGAGCTAGAT GGACGAACGCTGTTCCCGTTTCGCCGCGTGTTCATCGTCGCCAGCCTTGCGCCACTGAAGACTCGGGCAAACTTCCGCCC TAAGGATGAAGCTTAACCCCTGGCGTACAGAACTAAGCAAACAACCGAAAATCCGCTAGAAAAATACTCCGTCGTCGCAC TTCATCACTCTCCCCCTGGCTGGCAGCCACACACGCTGGCCGTTGGCTTACTACTGGTACTGCTGAGCGGCGCGAGCCAG GCCGAAACCTGGGTCATCACCGACAAGGCTCATCCGGTCACCGCCACCGGATCATCGCGAGTCCTGCTCCTGGATGCCCA GCAGCACCTTGAGGAGCAGCTGACTGACGCTCTACCCAAGGATCCTCAACAAGCTCAGGCAGCATTTCAGCAGTTACTAC AAAGCCCTGCGGGGCGACGCCTGCAGGCAGAACTGGTTAAGGCACAACAAGACGTCGCCGATGCGTGGAGTCTCGGTGTC CGCCAAGGCCAGGAGGTCGCGCTGATGACCAGCCACAACCTCCGCCGCCTGGCAGCGGCCGCCACCTTCAGCCTCTC GTTCACGGCCTCGGCCGCCATCAACAGCGCCGCCATCGTCTCCTCCACCCTTTCGCCCCCAGTGCCTCGAATACAAGGTCG TCGGGATCTGCTACTGGCTGCTCTGCGGCCCCACATGGCTGCAAGGTGAAGACGTCGGTCAAGGTCCGCCACTACGTGCCT GACGCAGTCGTCTCCAGCTATGCGAATACCGGGAGCAACCCCTGGACCGAGGTGTCGGCGCTGGGCACACCGAATCCACT CGCCCAGGCCGGCAATGACGCGACCACCAACTACAAGACCGAGAACAGCATCGGCCGCTTCAAGGAAGCGGATGTGATCG GCCATCCTGGCGGAGCCACGTTCAGCCGGTTCGCCAGCGCCTCTGGGTACGTTTGTCCTGGCGCTACCTTCCCGCTGGTG CCCTACTTCCTCAGCACACTGGACGCCATTGGCTGGCGGCATGGAATTCCCCGAGCAGGTGTACCCCGAGGCGTTGGTCCC AGGGCTGCGCGAGGTGGGGGGAATCTTCTCCGGCGACATGTGGGGGGAACCTCTATCCGCGCAGCGGATTCCTGCACCAGA CCGACGACTACAAGACGGCAGCCGTCATCGCCCAGCGCCGCCGGCGATATCACCACGCCGAATCGGCCAACTCCACGTCTAC GCAGGAGCTGACCCCGTCCCTGAGCCTCAACTGCGCGGTGTTTCCCAACTCAGGACCGAAGACGCAAGCCGTCGACGGCG ATTACGCCTGGGCGCTCTGGCGTCCCTACTCCTGCTGCCAGCGCAAGGGGCAGATCTTCCTCGGCAGTACCGACTTCCAA TAAGGACACGGAGACGAATCATGCGAATGAACATCACCTCGGTCGCACTGACGTGGCTGCTCGCAGCGCAACTTGCCCAG GCCGACGACCCGATCAACGTGTCCAAGACCGGCACGGTGCTCAGCGACGACGACGTCCTCTACAGCATTGGCGGCGGCAGCGC GGTGAGCATGGGCAGCGCCGGCCAGATGGACTCGATCGGCGTCGGCTTCGGCTGGAACAACGACATGATGTGCGGAAACA TGAACCTGAGCACCACCTGGAGAACCAGCTCAACGGTGCCACACAGGGTTTCCAGAACATCATGGGCTCAGTCATCCAG AACGCGACCGGCGGGCGATGATCGCCGGCGTTGATCATCCAGCGCGCGAACCCTCAGCTCTACAACCTGATCACCAA TGGCATCCTGCAGGCGCGGATCGACTACGACCGCTCGAAAGGGACTTGCAGAGCGATCGCCGAGAAGATGGCTGACATCG CTGGCGAGCAGACCGGCTGGGGGGAAAATCGCCGAAGGCCAGGCCCTGGGCGCCACGCTGGCCTCTGGCGGGAAAGACGCC GTATCCGCCCTCGAAGCGGTGGAGAAGAAGGGCGGCGAACGATGGCGTAACCTGGGTCGGTGGAGACAAGGCCGGCGGCTC CGTCGAGCGTGCCTTCCGCCACATGCAACAATGGCCTGGTCTGCAACACCTGGTCCTCCCCCCAGGAAGCCGCCGCGTTC GCCACCCGGGTACTGGGCGAACAACAGCAACAGACCTGCGAAGGCTGCCAGAAGACGGTGACGGCTGCAGGCGTCGGCCT CAGAGAACCTGGCTGCGGCCGGCACCGATGCTCTGCCAATTACCCGCGGCGTCATCGAGGCGCTGCGCGACGAGGGGGTGAC CAGGACGTCCTGGCGCCGCCTGGCGTCCGATGTCTCCCTGATGGACGTGCTCAGCAAGGCACTGCTACTGCAGCGCCT TGCAGCAGGAGATCTCGAACCTCAAGACCGAACTGGAACTCCGTCGCGAGTTGGCCAGCAATTCGCCCATGCGGGTCATC GAGCGCGGGCAACAGCGCGCCTCAGGGTCCAGTGGCGTGTTCGAGTCGGCGCCCCGATGCTGATCGCCTCGATCGCCTGCA GGCCCCCTCTGCCGCCGGCGGCAAGTCGGGAGGGAGACCGTGATGGCAGATACGCTCACCACCCCGAAAGCTCCTCGGCCA GCTACTGGTCGGAGTGCTGATCGTCGGTCGGCAGTGGTCGGTACGCTGCTCAGCCTCTTCGCCCTGAACCACTTCG GCGGCATCCAGGGCCTGGAGGCCTGGCGGCAAAGCAACTACTGGAGTTTGTTCTCCTGGAGGGCGCTGCTGTACTGCGCC CTGGCCATCGCCTGGTTCCGGCTCAAGCAGCGCAGGGAACTGAGCGCCATGAGCGGCAGCGCATTCGGCGGATCGAGAT CCTGGTGCTGTTGCTGATCCTGCTCATCGAATTCAGCAAAGCCTACTTCCGCACGGGAGGCGCAGCATGACCTTCATGAC CAATGACTACCTGGAGTATTACCTCACCCTCCTCGGCTGGATCATCAACAACGGGATCTGGAACATGATCTCGGATACAG GGCTGTTCGCGGTGCCCTTCGTGGCCATTGTGATGCGTGAGTGGCTGAAAGTTCGCGGGGAAGGCGCCGACGAGGGCAAC AAGGGCGTGCTGTCTCTGGCCCGCATCGAGACGCATATCTACGTCGGCTATATTGTGGTCGCCCTTGCGGGCATCCCGGT CGTCAACGTGAGCTTCGACACCATCGAGTTCGACCAGGCCCGCGCCCAGCAGTGCCAATACAATCTGCCGGCACCGGCGG ACACCGGCTGGTCGAGCTCCTTCAGCAGCCTGGCCGGCAAGAGTGCCGCAGATGCCGCTCTGGTGGGCGATGATGCACGCC CTGTCCAAGGGCTTCACCGCCGGCGGCGGCGGCGGCCATTCCTTGCGGCACGGATCTGCGGCAGATGCGTATGGAGGTGGA TAACACCCGTGTGAACAACCCGCTGCTGGCACAAGAAATCGCTGACTTTTCCAGGGACTGCTACGGACCTTCTCGTGCGC GGCTGTTCATGCGGCAACCCGATCTGGGCTCCGTCGCCGAGGACAACAAGGCGCTACAGGACCTGAACTGGATCGGCTCC CGATTCCTGTTGAACACCCCGGGGTACTACGACACCGACTACTCGAAGAGTCCCCGTCAGTCGTGGCCCTACAACGCCAC CCGCCGACGCCGGGCTGCCCCAGGTGGCGGTGGTGGTGGCTACCCTACCTGCAAGCAGTGGTGGGCTGACTCAGGGATCG GTTTGCGTGATCGGATCAAGGGCCAGGTGGATCCGGACCTGATGACCAGCTTCCTCAAGTGGGCGAAATGGCTGAACCAG CGGGCAGGTTGGCGGCACCATCTGGAATGGACTGGCTCGTGCCGGAGGCACCCTCGGAGTGGCAATGGGTAGCCTGGCTT ACTTCCCGGCGATGGATATGGTCCGCCAGGCGCTGCCGATGGTGATGTCATTCCTGAAGATGGCCATGGTCATCTGCATT

CCGATGGTTCTGGTCATCGGCACCTATCAACTGAAAGTTGCCATGACGATGACGGTCGTCTTCTTTGCAATGATATTCGTCGACTTCTGGTTTCAGTTAGCCAGATATATCGATAGCACGATACTTGATGCTTTCTATGGTTCGGGATCACCACATCTTT CGTTCGACCCAGTCATGGGACTGAATACGGCGACTCAAGATGCAATCTTGAACTTCGTGATGGGGGGCGATGTTCATTATA TTGCCCATGCTGTGGGTAACTGCTGTAGGCTGGGCAGGCGTCCAAGTTGGAGCTCTCCTCAGCGATCTCAGTAATGGAGT  ${\tt CAAAGGGGTCCAACAGGCTGGGGGCACAGGGTGGTGGCGTAGCTAAGCAGGCAATATCGTCGTTCTCACCCAAAGGGGGACT$ AACAGAAAGGGGCTAACAAGCCCCCTTTTTTATTAATCTTCACGAGAGAGTACTCCATCATCTCTTCGCCCCATCCAGTCC AATTCATTACCGAAAACATCTCGGCCATATGGAGCTGCTTGGGCCTCATCCTCGTCCAACTGGCGAAAAATAGAAAGGTC CGCACAAGCGTACCCAGACCAAAACCGATCCGGGAGGCAAAACCTTTGTTGGTGTGCGCGTTCATCATCAATCTCCTGGC TCCCAAAGGGAGGCATCCTGCTATCACCTATACGCCAAAAAAGATGATCTGGCAAGCCTTATGGCATATTATGCCACTAG CTATCTGCCGACTGGAGCCCCTCATGGCAACTCGAAACGTCGTCCTTCCCGATCCGCTGGAGCAGGACATCAACGAGCTG GTGGAGACCGGCCGCTATCAAAACCGCAGTGAGGTCATCCGGGCAGGCCTCCGCCTGTTGCTGCAGCAGGAAGCCCAGAA TAGCGCCAAGCTCGAAGCCCTCCGCAACGCAACATCCAGTGGGCTGATGCAACTGGAGCGCGGCGAGTACGACGAGAACA CCAGCGACGACCTGGCCCAATACCTCGACGAGGCTCGGCAACCAGGCGAGCCACTGAAGCATGGCCAAGTACCGCATATCC GGCCCTCATCGGCACCGCCCTGGAAGCGGTTGCGACAGACCCACTGCGGCTCGGCAGCCTCAGCCGCGAAGAAGAGGGGGC CAGGCCTGCGCAGCATCCACCTCGTTTACTGCCGCTCGATGCCCCAACGTCGGTAAGGTTGTTCGGCGCAGGCACTTCGTC TTCTACCGGGTGGCGACAGCTCAGGTCCTCGAGGTGGTTCGCGTGCTTTACGACTCGATGGATCTGGATCAACACCTGCC TCCTCGATGAGCAGCCGTAGCAGGAGCAAATGGGTCAAAGGGGAAATGGCTTGAAAGGTGAAGGGAATGGTTCACAAGGG TAAAAGCCCTACCCGAAAAGGTCGCCTGGAGGCGGAAAAGGCCCGTACTCGCTCCGAGTCAAACATATGGTTTGCCTAGC ACCTCCATCTCATCTATGCCTTTCTGACTGGAATATAACCCTTTCGACTATTTAGCCATTCCATGGCAAAAAGTTAGAAA **GCGATTTTAAATATTAGCCTTCCGCTCAACCAGCTTAATACTCATATTTAAACAATTATACCCAGCTACCTTATTTAGAA** TTTCGCTGCCATAAGACCATGTCGCCTATGTGCATTTTCCGGAGCCTAACCCTCTTCGGTTACTGCACTAAAGGCTCAGT CGCAAGCGGTGTCGCTGACAATCGAGAGGCACCCGCACTTGGCCATCGATACACTCCACTTCGACGCCGTCGAGGAAAGC CGAAGCCCGACCATGTCACCGGAATGCACGGATCAATCAGCAACCAGGCACCCTGCCGGCGAATTCCCAGTAAACCTTCG AGTCCGGCGCGGTACATCCAGGCGGCAGAGCCGGTATACCAGGTCCAGCCACCACGGCCGACATGCGGCGCCTCGGAGTA GATATCGGCGGCCACCACATAGGGTTCCACTCGATAGCGTTCCACCTGTTCCGGTGTGAGCGCGTGGTTGATTGGATTGA GCAAGGAAAGCAATGTCCCCGCCTTGTCCCCTTTGCCCTGGCGGACAAATGCCAGGACCGCCCACATGGCCGCGTGGCTG TATTGCCCGCCATTCTCCCGCAGGCCCAGTGGGTAGCCGCGGATATAGCCGGGATCCGTGCCCCTCTCGTCGAAAGGGGG GTTCCGTCATCGAAGGTCGCTCGGCGATACCAGTGGCCGTCCCAGGCCTCGCGCTCCATGGCCAGACGCAACCGCCCGGC ATGTTCGCGCCAGTGACGGGCTCGCTCAGGGTCACGCGAACGGGCATAGCCATCGAAGCGCGCGAGAGTCTCCAGCAGCA ACCAGCCGAGCCAGACGCTCTCTCCTGTGCCGCCGGCACCGACGCGATTCATGCCGTCGTTCCAGTCGCCGGAACCAATC AGCGGCAAGCCCAACTTACCGGTCAGCGTCAGACACTGGTCCAGGCCTCGTGCACAGTGCTCGAATAGCGACGCGGACTG AAGATGCTCGCGGGTCAGCGCCGGAGCGGCCAGGGACAGAGCCATGCCATCCTGCAGTTGATCGCGGAAACCATAGGCGC TTCCGGATCAGTCCGACGGTATCGCGTGACCAGATCACGGGCATGAGCCAGGGAGTCCGCTTGGCCGAATAATGCGACGA TTTCCACCACCTCCCCCGGTGCCAGCTCGATCGAACACTGCTGCGCCCATGCACGGGTCGAGCCCGGCCCCCGTGCATCCG GAAAGTCCCGCCTCGCCGAGCAGCGCCGCAGGCGCCGAGGGGTCACCGAGCGCCCGAGGAATTCGCGACGATCACCGCT CCAGCTGCTTTGGCGGCCACACAGGTCGGCGAACAGGACACGCCCGGGAAAGGCGGCGTTCCAGGGGTTGCGCGCAAGCA GCGCACCGCTTTCGACATCCTGGCAGGTCTCGATGAAGGCCGCCGATGTCGCCCGGGCGCTGCCGAGTACCGGTTCCGCA TAGCTGGTGAACGACAGCCGTCGTGACTTGCCGGAGAGGTTGCGCAGCACCAGTCGGGAAATCTTGATCGGGTCCGCCAG CGCGACGAATTGCACCAGATCCATGTCGATGCCCTGGCAGCGATGGCCGAAACGGCTGTAGCCGAATCCGTGGCGTGCGC TGTAGAGCCCATCGTCGCGAATCGGCCGCGCGCAGTGACGCTCCACAGCGCCCGGCTGTCCTCGTCGCGGAGGTAGAACGCT TCTACGCAGGGATCGCCGACCGGATCGTTGGACCAGGGCGTCAGTTGATTTTCGCGACTGTTCTCCGCCCAAGTATAGCC ACTGCCCTCCGCCGAGACCTGGAAGCCGAACCGGGGATTGGCGATGACATTGATCCATGGCGCTGGTGTGCTTTCACCCT TTTCCAGAAGAATCACGTACTCCTGGCCGCGACTGCCGAAGCCACCTAGCCCATTGAAGAACTCGAGAGCCTCACCCAGA CTCGTCTTATCCGCCCCCCCCCCGTCGCCGCGCCACCAGTCGCGCCGTACCAGCAGTCGCAGCCGGAGTCGGTATAGGCCT GGAGGAGCACAGGGCGGCCAGTTGACTGGCGATCGGCCCTCGCCGGGCGAGCAGTACCACGCGTGCGACCGCCAGCAACA GTACGCGACGGGCTGCTGCGCACGGCGGTCTCGATCGCCACCTGGAGATCCTGGATGTAGGACGAAGCGCGCTCATTGAC GACTGCCAGGTCCACCTCCAGGCCTTTCGTCCGCCAGTATTGGTGAGCCCTCAGGATCTGCCGCAATTGTTCAAGGTCGT CGCTGTCGTCAAGTCGCAGAAGCAGGATCGGCAGGTCTCCGGATATCCCCAGGGGCCAGAGCCCGGACTGAGGCCCTGAA GGCCTCTCCGGCGGCGATATCGAGATCACGCAATTGTACCTGCGCCTGGGTCCAGGCCAGCGTCCTGGCGCGGCGGTCGAAGC CGCTGCGCTCGTGGTGTTTGTCGATCAGGTCGAAGAGCGCCTCGCGGGTCTCAGCGACCACGATCCAGAAGGACACCCTC

GCCATTTCCCCAGGCGCGATACGCCAGCGCGCGCGCAGAGAGAAAACCGGGTCGAGCACCGTGCCGGCGCGCCGGATAA CGGCTGCCGCAGGTCCGCCAAGACATCGCGCAAGGTCCTTCCGCGGCCAAGGAAGCGGGCACGGTCGGACTCGTATTCGA CAGGTGCGGTCAGGGAGCCCTCCACCACCGCGAAATGCGCGGCCCAAACCGGCGTCTCGGTGCCGGAGCGCAAACGCCGG GTAGCCACTAGGGCGGCGTACTCGGCGACGTACTCGGTCTGCACGAAAAGCTTGGAGAACGCCGGATGGGCATCGTCAGC GGCAGCCGGCGGCGAGGACCAACTCAGCGTAGGAAGTCAGTTCGATCTCCTGTGAACGACGACCGTTGTTGACCAGGGTAA TGCGCCGCACCTCGCCGTCGTCCTCGCCCGAGACTAAGACTTCTAGCACGCTGCTCAGACTACCGTCGTGGCGGCTGAAT TCCGCCCGGTCTTCGTCGAAGAGGATCTCTCCGCTGACCGGTACCTGCCCGCTCGGCTGGGTGGTCGCCCCCACGTGCG GCCGTCATGAACGTCGCGCAGGAGGACATAGTAGCCCCAGTCGTCGCGCGTCGGATCTTCTCGCCACCGGGTCACGGCGA TGTCACGCCAGCGACTGTAGCCAGCGCCCGAAGCGGACAGCATTACTGAATAGCGACCGTTGGAAAGCAGGTGGGTAACT GGTGACTCGCCCGGCGTCAATGCTACGCGCCGAAGCGTCGAGGCCTCGATTCCGGCTTCGTATGACGAGACGCGCACTTC CTCAGCGCGCGGATGGGCCAGGAAGACATCGGAGGGAATGCGCTCCTGGAGCAGCAGCACCGCACGGATCATCGGCT CGCGATGGAAGCGAGTGCGCATCCGCCCCTCATCGAGGGCGTTGGCGATCGCCACGATGCTCATGCCCTGGTGATGGGCC ATATAGCTGTGGACGACGCCACCGCCGTCGCGTCGGGCAGCCGCGACGGCGTGAAGTCCAGCGCTTCGTAGAAGCCGTA GCGCCCGCGCGCACCCAGTTCGGCCAGGCGCGCGTAGTTAAACAACGCCGCACGCGGCTTGATCATCGCCGCCAACCCCG TGGCATACGGCGCCACCACCAGGTTCTCGGCCAGACCGCGCTTAAGCCCCAGCCCCGGCACACCGAAGTTCGAGTACTGG TAGGTGAACTCCAGGTCCCGCGCGTTGAAGGCCGACTCCGAGATGCCCCAGGGAACACCTTTCTTCCGCCCGTAGGCCTG  ${\tt CTGCACCTCCACCACCAGGTGATTGCTCTGTTCCAGCAGGCTGCCGACGGGCGCCCGCATGACCAGCGATGGCATGAGAT$ ATTCGAACATCGAGCCAGACCAAGATATCAGCGCCGATGCCGTCCCCACCGGTGTCGCCGTACGACCCAGGCGGAACCAG TGGCGGGTAGGGACATCGCCTTTGGCGATGGCTATCAGGCTGGCCAAGCGCGCCTCCGAGGCCAACAGGTCGTAGCAACT GCTGTCCAGGCTGTTGTCGGCCAGGGAATAACCGATAGAAAACAGGTCACGCTCGGTATTGAAGAGGAACGCGAAATCCA TCCCGGCGACGAAGGCCCGGGCCTGCTTCGCCACGCTCCGCACGCGAGCCTCCAGCAACGGCGCAGCGGAAAGCAGGCGG TCACGCTGGTGTTCGACCACGGAGTTCCTCAGTGCGTCGAGCCAGAACAGAAGCTCATCAGAAACTGCGTCCACTCCCCG GGGGGCCGATGCCACGGCATCTCTCACGGCTTTCTCCGCGAGCCGCCGCAATCCTGCCAAGCCCGTCTCGGCGGACTGCG AGCCCCTGCCGCACCAGCGCCAGCGTATCGCCCAACCCGTTGCGCCAAGCCGGCGACAGCGGCTCGTCGAGCCACTCTTC GCATGCATTGGCCAAGGCGATCAGATGACCGGCCAGGTTGCCGCTGTCGACCGAGGACACATAGGCCGGCTCAAGCACAT GCAGGTCGAGCGTGGCGTACCAGTTGAAGAAATGCCCCCGATGGCGCGATAGGCGCTGCATGGCCGCCAGGGTCGCCTCC AGGCGCTCAAGGGTTTCCTGCGTGCCCGCCCAGCCGAAGTCGCGAGCGGCGACCGCGGAAAGCAGATAGAGGCCGATGTT GGTCGGCGAGGTACGGTGTGCCACCACGGGCCTTGGCTGGTCCTGGAAATTGTCCGGCGGTAGCCGGTTATCCTCGGCGC CGACAAAGGTTTCGAAGAATCGCCAAGTCTGTCGCGCGATCAAACGCAGCCCCATTGCCTCCTCCGGCGCCAGGACCTTG CGCTTCGACGGCCGCGGCACTCGACTGCTGTATACCGCCAAGGCCGGCGCCAGTGCCCAGAGCAGCATGAAGGGTACGCC CAGAGCCAGGGAGGACGGCTGCAAATACAGCACCAGTGCCGCCGCCGCGAGTATCAGGGAGGTACCGCCAACCATCTGTA GATAGCTGATAGCCAACCCGGGACGCGGTTTCCCCACCGACTGCGCGGAGGTGGTCCACTCGAGCAGATGGCGACGAGTG ACGAACATCCGCAGCAACGTCCGCACGATCGCATCGCCCATGCGCCAAGCCTGATCGGCCAGAAAAGCCAGGGACAGCAG CGTCTGTAACAGAGCGCGCCGAAGTTCGGCGGCCCAGGCGCTGAAGTGATGACGCAGGCCGATACCGCGACGCCGTGGCC ACAGTCCTAGGCACACCGGCAGACAGGCCGGGAGTGCCAGGCTCCCAACCAGTAGCAGGCTGCCGAACAACGCCTGAGGC GCTGCGGCCGACCCACGGCACTGCCCATTCACCGCGCCAATGACCGATGATCCATGGCAGCAGTTGCCAGTCACCGCGCG TCCAGCGATGCAAGCGTTGAGCGACAACATCGAAGCGCGCCGCGCGCTTCCTCAACCACCTCCACATCGGAAGCCAGTCCT GGCATCTACATCGTAGATACCCTTGCCGGTGTAAGAGCCTTCGCCGAACAGGTCCTGGTAGACATCCGAGACCGCGGCTG CATATGGATCCATTCCACCCGGTCCGGAGAACACCCCGCTGATAAAGCGAGCCTTCTCGGCCAAGCGGCAGTGCCGGCGTA ACCCGGGGCTGGAGGATAGCGTAGCCACTAACTACGCGCTGAGTCGCCGCCTCGAACAGCGGCTGGTTCAAAGGGTGGGC CATCTTGCCGATCAGACGCCGCAACGTCTCACGTGGCAGACGTGTGTCAGCATCCAGGGTAATGACGAACCGCACCCCGG AGCTTGCCACGCTTGCGCTCCCAGCCTATCCAGCGCCGTTCTTGCGGATTGAACCGGCGCTGCCGGTACAGCAATAGGAA ACGCGGCCCGGGGGGCCGGAGCATGACGCCGGTTGAGCCGTTCGATCGCTGCGGCGCCCAGTTTCAGCAGCCGAACGT CGCGCTCGAGCACGGACTGTCGCGCATCAATGCCATCGGCCAGGAGGGCGAAGCTGAGATCGCCGCGAGTGCCGGTTAGA TAATGCACCTCCAGTTGCTCGATCTGCTCCAGCAGCTCCGCTTCGCCGCCCAGCAGGGTCGGCACCACGACCAGGGTCCG AAGCTCCTCCGGTATTCCATCGGCCAGTTCCAGTCCCGGTAGGATGGCAGCTCCCACTCCACCGGTTACCGCACGGTTGA CCCGGCACCTGCAGGACGTAGACGGTCACGCCGAGCAGAAGCCCGCTGAGCAGCAGCGTTGCGCCGACATAGCCGAGGAT CCCCAGACGTCCGCCGAGACGACCGAGCCACAATGACGGCGGCGGCCGAAGCCCGATATGGGCTTCGAACGCGCGACGTC CGCCGCCGATCAAGTGGTAGCCCGGCTCGCTCCAGTGTTCGCCCAGTATGCCGGGCGCCGCGGTGGAGTGTGCCTTCGCC GGTGGGGAAGTCCATCCTGCCGAAGGAGCCGTCCGCATCCAAGCGGGCATCAACCAGGCTCACGCTTTCGAACAGTTTCG GCGTGCTGCACCGCCTGCTCCACCGAACTGCCTTGCTGTTGGAGCCGCTCGTCCAACCAGTTGAGCGCTGGATTTGTCTT CGGGTCCTGATCGCGCAGGCGCCTGGCCAACTGGGCGGCGAAGATCTCCGACAAGGCTGCCGGCGAGGCGCCGGGCGATGT CCCTGGCCGATTTGGTCCACCAGGCGCCGCAGGTTCTCGACAAGGACGATGCGCAAGGTGATCGCCACCGCCCATAGTTC  $\tt CCCGATGCTCAGCGGTTGGACACGCTGGTAGGCGGCGATGAAACGCCGCAACAACTCAAGATCGAGATGGCTGTCGGTAT$ GCGCGACGAAAGCCCATGCCAACCCGAAGACCCTCGGGTAGCCAGCAAAGGGGCCCGACGCGAGCTTGGGCAACTGCCGG

TAATAGCCGGGAGGCAGGTCGTCGCGGATCTCGCGGATCTGCTCTTCCACCACGTGGTAATTATCCAGCAGCCATTCAGC GGCGGGCACCACCCTGCGTCCTCGCTCCAGTTCGCTGGCGCTGGCCCGGTATGCCGTCAGCAGCGCCGCCGCGTGTCAG TCGGCCAAGCAGATCTGCCACCCTCGACGAGGTCCTCGCGAAGCCCACTCCAGGTGCGCCAGGCACCTGTTCTGAATGAC GGCTCAACGGGAATGTTTTGGCAGGAGCTTCAAGACCCATGCACGGGTCCCGGCATAGCACTGCCGAGAAAGACACGCGA CCGCCCGTCCGCGTTCGCCCAGCCACGCCCATTCGCTGGCAAGCCAGACCGGCAGTGCAGCCGGAGGATACGGCGGCAAC AGAGTATGGGCATCGTCGGTGCCAGGCTCCGTCGATCCTTCGGCACGATGTGCGTCCCAAATGGGTCCGGACGTGGCTGA CGAGGGCTCCGTAGGGGTATTCATGATGAACTCCACTGCAAACCGGCACCGGCACGATTGCCGACCCCTGGCTTTTCCAG CCTGCACCGTCTCAGGTGGCCGGGTCGGTGCGCTGCCACACTTAGCGCCGCTCCCCTACTGAGTCGAAGCGCCGGGTTGC GCCTGGGTGCGGCAACGCACCGACAGCAGCAGCGCGCGCTCACCACAATGCCTGTCCCAGCGTTCGACACTTTCGCCGAGC CCGAGCACCAGTCCGGCCAGCCCCTGCCAGCCCAGCAAGGCGGAACGCTACTCCGAGCGCAAGCCCTCTGAACAGAAG CCGGAGTCAGACGCCAAGGCAACTCGCGATCCCGTGAAGAATGGGCAACAACCGCAGGCCGCCGCGGTGACGACGACCT CAGGCCCGGCAGCTCATCGAACCCTCCTTCTCACCGTTCACGTGCAGTTGCACACGAGACCGGGACGGAGGAGCGATGAGCAT CCTGCTGGGTAATGCCTTGACGGGCACCATCGAGGCATTCAGCACCGGCATAGGCACCGAACAGTGGCGTACACCCGAAG GGATTCGCCCTTCCGTTCCGCCTCTCATCGCTAGCCACGCTTTTCCTGGCCATTGCGGCTACACTGTCAGAGTTGATCCT CGAAAATATCTCAGCGCCCTGCGTTTCCCCTGCGCCCACTCCACTGGCAATGTCAAGCGCAATCACGCCTAACCACCACA GGGAACCCACTGGTGGCCGACATGACCAATGACGTTTCTCCCCTGCAGAACCATCTGCTCGCCGCGCTTACCCAGGAGAT ACAAGAGCGTCTGATCCCGCACCTGGAGCGAGTTACACTGCCGCTCGGCAAGGTCCTCTATGAATCGGGCGATGCCCTCC GACATGTCTACTTCCCCACCGACGCCATCGTTTCGCTGCTGTATGTCATGGAGGACGGCGCCTCCGCGGAGATATCCGTC TGGGCATGCCTACCGATTGCCCGGACAGAAGCTGAAGGACGAGTTCAATCGGCATGGCGAGATGCTGCAGTTGATGCTCC CGCTGGCTGCTGCTGTCGCTCGACCGGCTACCCAGCAACCAGTTGAGCATGACCCAGGAACTCATCGCCAACATGCTGGG GGTCCGCCGCGAAGGCGTCACCGAAGCGGCCGGCAAGCTGCAGAAACTCGGCGTGATCAAGTACAGCCGAGGGCACATCA  ${\tt CCGTTCTCGACCGTCCGCAATTGGAAGCGCTCTGTTGCGAATGCTACGCGGTGGTCAAGCGCGAGACCGATCGCCTGCTT}$ CCCTATCTGCCCGCCCGATGAGGATTTCGTCGCACGGCAACGAGACGGCGCGCCAGGCCGCTCACCCTCTTCATCTTCCG CTGCGCGACTACTTCATCGCCCACGGCACCGGCGGAACCCCAGGGGTGGTTCCAGCCGCGGATGCCGGAAGAACCGCTGAA TGAACGTGGAGGAAAACCGAAAACTGGAAAAAGGGAGTTCGACAAACAGCGCTATGTCCAGTGGCCATTGGCCTGGGCCGAC GTTGGCTACAGCCACCAGGTATCGGCCGTTTTCAACCTCCGGGCGCAGGCCGAAAGCGCTCGCAAACGTCTGGTCGACCG AGGTGCTGTCAAGTGGCGCGCGGCGCGCGCGGGGGCTCCTCGTCAGCACGCTGGTCACATTCGCTCTGACGCGAACC GAGGCCAGCCTGTTCGGTGATGCACCGTTGGCCTTGCTGGGTTGGAGCAGCGCCCTGGGAGCGCTGTTCGGAGGAGCGGT  ${\tt CGGCGCATCGGTGGATGTCAGCCAAGTCAGCGGTCCCTTCAGACAGGCTATCGCCCAGGGCCATGTCGTTCTGCTGGCGA$ ACCATACAGGACACTCCGGCTCCGGATGAACCGAGGTCGACATGCCACTCTTCAAGCTCGAACACAGTAAGCTCGTACACC GGACCGATATCGCCTTCTACGTTGTCGGGGGTACTGGTGCTGGCCGTTTGGCCCGGCCTTTTCTGCCCCGCAGAACTGCGT CTGGAATGCCTGCTGCTGGCCGCGTTAGGTCTGGTGGCATGGTCGCTGCATACCTCCTGCATCGCTTTGTCCTCCA CGGACTATCACCCTTTCGCCAATGGCACCAGTCCCATCACCAACGGCCCGGCGCGCTGATAGGGCTATCCACCCTGTCCA GTGCGGCCCTGTTCATCGGCCTGGTCTACCTACCAGCGCTGCTCGCACTCGGCCCCTGGAGAGGCTCCTCGCTGGCTTTG GGCATCATGTCAGGCTACCTAGCGTACATCCTGACCCATCACGCCGTGCATCACTTCGATCACTCTGGCAACGCCTGGCT GGCTCGCCGCCAGCTATGCCACCATCTGCATCACAGCGCACTCTGGCAAGCCGGGCACTTCGGGGTTACCTCGGCGTTCT GGGATCGCCTATTCGCCAGCGATCGCCTGCCCCCCGAACAGCCTCCGGCAAGTGGCGCAACGTCGCCGAGATCACCACC CGCCACGCCCGCAGCCTCAGCGCGCGCAAGTCGTCAAAATTGCTCGGCCAGTTGTTCCGTGGCACAAGTAGCCGTATGAA CGCTCGGCTGTGGGACGGCACACTCCTGCAACTGGGGCCCACTGCCGGTACTCAGGCCCCATTCACCTTGGTCTACAGGC ATGCGGACGGCGTACAGAAGATGATCCTAAGCAATAGCGACCCACAGCGCCTGGCCGAAGCCTATTTCCGCGACGACTTC GACATCGAGGGCGACCTCTTCGCTGCCCTGGCGCTCAGGGAGCACATGCAAACCCAGCGCAAGGTCTGGCACCGACGCGC ACGCCTGTTGTTCGGCGCCATCATGCTGCCGAGCTCGGTCACTACGGAATCCGACAGAAAAGGGTTCTTGCGCCAAC AGATTACGACGGGGATGCACTCGGACGCAGAAAAACCCGACGCCACCACCTTCCGCTACGACCTGTCCAATGCGTTCTAC GGACTCTGGCTGGATCCGGCGATGGTCTACTCCTGCGGCTACTTCGAGCAAATCGACGATAGCCTCGAACAGGCTCAACG GGCCAAGCTTGAGCTGATCTGCCGGAAACTCCAGCTGCATCCCGGCGAGCACCTGCTCGATATCGGTTGTGGCTGGGGCG CGTTGATCCTCCATGCAGCGCAATACCACAGGGTACACGCCCATGGCATCACCCTAAGCCGGGAACAGCTGGCCCTGGCC CGCGAACGAATAGACGCGGCGGGGCTCCAGGCGCTAGTGACGGTGGAATGCTGCGACTACCGCGACCTAAAAGGTCAGCA GGTATACGACAAGATCGCCAGTGTCCGGACTGTCCGAGCACCTTGGCCCGGACAACCTGCCGCTATTCTTCGACACGGTAC  ${\tt ACCGCCTTCTCAAGGATTCTGGGCTGTTTCTCAACCAGGGCATCACTCAGTGCCCGGACGGGGGGGAACGGACCGCGTCA}$ 

GCCCGCCTGATCAATCGCTATCTCTTCACCGACGGCCAGCCGGATACCCTGGGCAGCCTTGTGCGCAGGATGGAACAGGC GCAGTTGGAAGTCACCGATGTCGAATCACTGCGCCGTCACTACGGCCTGACCCTGCGCCTTTGGGTCTCTCGCCTAGAGC AGCGGCAGGGGCTTGCCGTCGAATATGTCGGCGAACCCACCTACCGGGCCTGGCGCCTGTTAATGGCCGCCAGCGCGCTG GTGTTCGAGGCCGGGGAACTGGGCGTCTTCCAAATCGTAACGAGCCGACAACGGAGCCCCCAGCTCTCTGCCCCTGAC CCGCCGCCCCTTGTATCGCGACGACTGCTCCATTCAGAGGCTCAGCGAGGCAGTGGACGCAACGCCATCCGCTCACCCGC CTCGCGCAAACGCCGACAGGCCCGGTCGCAGTCGACCCTGCTCGGTACCACGAAAATAGTCTCGGTATCCACAGGCTGGC GTTCACGGTAAGTGGCGTACGCAACGTTGCAAATCTAGCAGGCGATCATGAAACATGGATCTCCTCTTGAAGTCGATCCC CAGACCGGTACGTCCCCTCTTCCACGACTTCTCGTGCCCGCTTCAACGGCGAATCTACGGCACGATCTGCCGCGGAGCGT ACAGGCTGTAGCTGCACAGTAGCCCGGCAAACTCCCTCAACGGACGTATCCCGCTGGCTTCCGCCTCGGTTACCCAGCGT TTCAACGCCGCATGTACTTCGCCCAGGTCAGCCCCCGCATCGCTCCATGTGCGCTGTAACGCCAGGCGATGCGCGCAGGC TAGCTGCATCACCTGGCTCCTGCCGACAGCTGAATGGAACAGGCTCTGCTGCAGATCGCTCAGCCTGTCTGGGTCCCGCA ATTACCCGTTTCCCGTATTGGGCCATGACCAGCAGCAGCAGCAGGATGACTCCGCTGGCTTCCAGATCCAGCGCTCG CTTGTCACAGTCCCACTGGATGGTGGGCAGCCCACGGTTGACCTGAGCCAGTCCGAGTGCTCTCAGCAGACATATCCACG CCCAGCCCAGATCAAACTCCCAGGCCTGCACGGAAAGCTTGGCCGAGCCCGGGTAGGCATGATGGTTGTTATGCAACTCC TCGCCGCCGACGAGGACTCCCCACGGCAGCAGATTGCTCGAATCGTCCGGGCATTCGAAGGTGCGATAGCCGAAAGCATG GCCCAGACCGTTGATCACACCGGCAGCCCAGAAGGCGATCCAGATCATCTGCAGCGCCCAGACTGTCAGCCCCGCGACGC TCGTCCGGGCAGCCTCGGCCATAGGTCTGCAAGGTTTCCGGATTGCGAGCCTCGGCTCTATACAGCTCGGCACCTCGCAG CAACACCGTGAGCAGCCCCTTGAACCTCGGGCTGTGCGGATCGTCGGGCGTTTCGCAGCAGGCATGATGCCGGCGATGAA CGGCCGTCCACGCACGGGTGTTCATTCCCGTCGTCAGCCACAGCCAGAAACGGAAGAAGTGCTTTAGCGCAGGGTGCAAT TGCACCGAGCGATGAGCTGAATGGCGATGCAGATATAGCGTCACACTGATAGTGACATGGGTCAGCGCCAAAGTCGC GACAATCAGTTGCCACAGCGTTGGCTGTAAGATGCCGTGATACCACATGTTGAACACCTCTCTATAGCCATATGCCGGTC CCTTCTGGGCACCGACGGATCAATAGACCTCCCTCCATATTGGTGAACTTAGAATACGGTGTCGGTGCACCAGCGTACAT ATTCACCTCGCACAAATCCACGAGACAAAACGACCAAAAGAGTTCGACAACGCACAGAGCACGCATTAAGAAACGACCAA TATAGTGTAAACAGGAACAATCAGAGAAATAATCATGAATAGTAATCGAACGGAAACCCGTCAATTTAGCACTAGCCCTC GACACATGCCCGTTCAACGCTCTAACTTATCCAAGAAGAGCGGAAGGCAGAGAGAACGCTCTGCACGCCCAAGGATTAAG ATCATCACCTTCTCAAGGCAGCGGAAGATATCATCATGAGCATTTTCAATCTTGACGGCTGGTGCAAGCTTTCGGATGAA GCCCAAGCTATTTCACTAAAGAACATTCGATTTCACCTCAACGATGGCGATGAAAAGCTCCTTGCCCAAGCAGAAGTGCA TCTGCAAATCACTGGTGAAAAAGAGGTTCATATCCCTATTGACCAAGCCAGACTTAAGCTTGTGTTACCACACGAATGCG GGCCTATACGTGACTGTCGACTACGAGTTTATCTCGACTCAAATACTAAACGGGGTCGCTTTAACTTGACCGGGTATCGA ATAAGCGACGGCAGCCTGATCTACACCAGCGCGGTAACTATTGAAAAAGTGTATCCAATTCATCCCCGTTGAAGCGATGG AAAATTATCAACATTGACTTACTAAGCTTAAGCAGCATTCAGATACCTTAAACTAAAGGCGACGAATAAAAAACGAAAAA ACAAGCGCCAGAAGTAGCACTTTGCCATAAAAAATACCAACTACTTGAGGTGAGGATTTTCTGTTGTTCCTCTTCCCTGG AATAAGGGAAAAGCCCGCTCCATGAATCACGATGGAGCCTCCCATGTTTCAACTCCTTTCCTGGATATCCAGGAAGCCGT CGCCGCCAGCTACTGGAGAACATCTGGCAGCGCGCCTCGCTATCCAAGCAGCAATTCGAGGAGATCTACCGGCGGCCACT TCAGCCCAGACTGAAGCCTGGTCGGCCGCCGCAGCGTATGGCGCCCTGGCTCACGACCTAGGCAAGATCGTCGTAGACCT GCAGGTGGAGCTGCAGGACGGCAGTACCTGGCACCCTTGGAACGGACCGATCAACCAGCCCTACCGCTTCAAGTACGTGA AGTCCCGCGAATACCAGCTCCACGGCGCTGCCTCAGCACTCCTCATCCACCAACTGCTACCGCGCACTGCACTCGACTGG  ${\tt CTCAGTCGTTTTCCAGAGCTGTGGGCTCAATTGATCTACTTGTTCGCAGGGCAGTACGAGCACGCCGGGATCCTGGGCGA$ AGTCGCTGCAGCGGCAGTTGGCAGACGGGCTACGCTTCCTGGTGAAGGACAAATTCAAGCTGAATCAGCCGGGCGGCCCG TCAGGGAATCGAAGGGGTCCCCTCCTCCAACGCGTCATTCTTCAACATGCTCCAGGACCAGGCCGTCATCCAGACGAACG  ${\tt CCGAGGACAAGGCCATCTGGACGGCCACGATAGACAATGGTGCTGGGTGGAGAAACAAGTTCACGCTCCTCAAGATCGCT$ CCAGCCTTGATTTGGGCTGACCCTGCCGAGCGGCCTGATTCCTACAGCGGATCACTCGTCATTGAAGAGGGCAACGCCTC CTCTGAAAAGCCGGAAACGACCTGCGAAATCCCCAACGATTCGATTGAACAGCGACAGGCGCCAGAAGCCAAGATGACGC TCCGCCAACCTACGCCGAGCGTTGCGAAACCGTCAAACGAGATGCGGGCGATTGCGAAGCCCTCAGCTGAGGATCAGGAA GAAACAGATGATTTGTACGCGCTTCTTGGTAATATCAATTCGCCACCAGAAGAGCTAGACACTAGCCACGACTCACCGGC TGCTTCTTCTACGAACACTCGCGGGGGGGGGGGGAGAACCTACAGCAGCCACTAGGGACCAAGGAGCCAACAGATTGCGCTCCTG AAGCAGTTGAAGATGTATTTATGCCTAGCAGAAGCACTGATCTGGGACAGGGATTCGTTGGCTGGATGAAATCTGGCATC GCGGCCCGTCGCCTGTTCATCAACGACACCAAGGCTTTGGTGCATACCGTCGACGGGACCGCCATGCTGGTCACGCCAGG AATCTTCAAGCGCTATGTCCAAGAGCATCCGGAGCTTGAAAAACTGGCCCAGGCCAAGGAAACGACCGGCTGGAAGCTGG TGCAGCGCGCGTTCGAGAAACAGGGTCTTCACCGAAAGACCAGTAAGAACCTGAACATCTGGACCATCAAGGTTTCAGGT CCTCGCAAGACAAAAGAGCTCAAGGCTTACCTGCTTCAGGATCCCAAACTGCTGTTCCCTGTACAGCCTCTGGACAACCC AAGCCTCACGGTCATCACCGATGCCGAAGGGGATGTCGAATGACGCCGCAGCAGCTCACCGAGGAGTACATCTTCGCGCA CGATCTCCGAGAAGCCAGCGCGAAGATCTACCGCGCCGCAACCAAAGCGCTACTCAAGCACTTCGGCCCCACGGCAACCG TACAGGACGTGGATCACAGGGCCGTCCTGGGATGGCGGCGCAAGGTACTGGAACAAGGCCTGTCGAAGCGGAGCTGGAAC ACGTACTCGAACCACCTGCGCACGATCTGGGGCTACGCCATCGAGCACGAGCTGGTGACGCACTCCCAGGTCAACCCATT CCGAAAGACCACCGTGATTCCCCCCAGGCGAGCAAGCAAAACTGTCGCCGCCGAAGCCATCCTGCGCGCTCGCAGTTGGC

TCAGCATGCAAGTCGGCGCCGAGCGCTGCACCGGCGATCGTGCACGCATCACTCCCGCCTGGTTCTGGCTTTGCACGTTT GAGGTCTTCTACTACCACCGGCATCCGGTTGAATGCGCTGCTGCTGCGCAAGCGCGACATCGACTGGGATAATCAACT GATCCTCATCCGCGGCGAGACAGAGAGAAAACTCATAAAGAGTTCGTAGTGCCAATAACGGAGGGGCTTGTGCCTCACCTAT CGCGGCTCCTGCAGGAAGCCGAGAAAGCCGGATTCGCCGATGACGATCAGTTGTTCAACGTCAACCGGTTCTCACCGCAT TACAAGAGCAAGACGATGAACTCCGACCAGGTCGAGGCCATGTACCGGAAGTTGACCGAGAAGGTTGGGGTGCGGATGAC TCAACCACTCGAATATCCAGACCACGATGAGCTACATCGAGGCCGACTACGACCACATGCGTGCCGTGCTGCATGCTAGA AGCCTGGCCCAAGGCGCGCTGGAGAACGTCAGAAAGGTGGATTACAGCGGCTCTCCGCAAGCCTCTGCCAAACCGAAGCC ATGCGGGCAACCTCTCGCTCGAGTGGGTGAAGTGCCGCCACCTGAGGCCAGGACAGAACCGTCAGAACCAAGGGAGCACA CACAAGAGACAGGCATTCAGAGAGGTCCAACCTCGTGGGAAGCAGAAGCGGTACCACAGCCACCTGACACCTTCGAGCAA AGCGTGCTGCTCACTCTGATGGCTCAACACTTATCGAACCGTGCCGCCACTGCATCCGCGGGTTCCCGCCGCAACAAGCGG ATCTGGTGGAAGGGGATCTGCCGCCCGAGACAGTCTCGCCTAGCGAGACCTGCCCAGAGGGGCCCGGCTGCCGGACGAAAA GGTAGCCGCGCCCAGCAGATCGCTAGGCCTGTAGGAAGAATCTGGAATTACCGAGAGCGCTTGGATTCCAGCGCCGGC ATGCTGGCAGAGCGCCGCAATTTCACGGCTAAAACCGCAGTACCCTCTGTAATTGCTGATTACGTCGGGGGGCGCATTGCT ACGCCTGCAGAATGGTTTCAGGATCTTAGAAACAGAAAAGCCCACCTAAAAAGGCGGGCTATTCCATATTGACATCACGT CAATGCGGGCCTAATGTTCGGCCCAGACGGCTGCAAGGCTAGAACGGTGCAACACCCCCTTCCTAGACCTACGCAACTCG CCCCGTAGAAAA

# Sequenzen der einzelnen ORFs

## >CP1, 885 bp

ATGACCCCATTAGAGGCTATCTCAATGAAAGCGACTTCGGTTGTATCCACCAAGGGTGGTGTAGGGAAGTCCACC ACCGCCGCCAACCTCGGTGCATTTTGCGCCGATGCTGGCCTGAAGACCCTCCTCATCGACCTGGACCCCGTCCAG CCCTCCCTATCTTCGTACTACGAGCTTCCTGAAGTCGCCCAGGGCGGCATCTACGACCTGGCCGCCAACATA ACTGACCCAGCGAGGATCATCTCCAGGACGATTATCCCCAACCTGGACGTCGTGATTTCCAACGACCAGAACAAC CAGCTCAACAACCTACTGCTCCAGGCGCCCGATGGCCGGCTCCGGCTGGCAAACCTCATGCCGTCCCTGAAACAG GGCTACGACCTGGTGCTGATCGACACCCAAGGTGCGCGCCCCGCGTTTACTAGAAATGGTCGTGCTCGCATCGGAT CTGGTTGTTTCCCCCCTGCAGCCCAACATGCTCACTGCCGCGGAGTTCAACCGCGGCGCCCATGCGAATGCTCGAT GGACTGCGTCCCTACGAGCGCCTCGGCATGCGGGCCCCCCGGGTTCAACCGCGGCACCATGCCAAATGCTCGAT GGACTGCGTCCCTACGAGCGCCTCGGCATGCGGGCCCCCCGGGGCTACCAGGACATTTCTGTGCTCGAAACG AATGACTCCCGGGCGGCTGCTGTTTCGCAACGCAGCATCGCGCGGCGCTACCAGGCCACCGCCTCGAAACGCGGCAA CCCTCCAATCGCACATCAGCGCCGCGCGGGCGAAATCATCCCGTAACCTGGCCATCGAGGTCTTTCCCGAGGGCGCTGA

## >CP2, 726 bp

#### >CP3, 498 bp

## >CP4, 747 bp

## >CP5, 687 bp

## >CP6, 702 bp

# >CP7, 708 bp

#### >CP8, 219 bp

ATGAAAAACAAGATTGAGGATCTGCGTAATCACCTCTTTGCCACCATCGAAGGCCTGCTGGACGAAGAGAACCCT CTGGATATCGAACGCGCGCAAAGCGGTGGCTCATGTGGGTTCGGTGATCATCGAGTCCGCCAAGGTGGAGGTGAAA GCGCTGGAGATCATCGGCGCCCCGGGCGGAAGCACGTTCATGCAGATCGGCCGGGAGGACTCGAAGTGA

#### >CP9, 1278 bp

ATGCTGGACAACGCGGCATGGGACATTGTCGGCGATCACCTGCAGAAGGAGGACTTCTTCCGGCATGAACATCGG CTGATTTTCACCGCCATCAGCGAGTTGGCCGCGCGAAGGACGCCCCGTTTGACGTCGTGACGGTGTCGGAAGCCGATC GAAGACCTTCCAGAAGCCGGCGGGCTGGCCTACCTCGGCCAGCTCGCTGACAACACGCCCTCCGTGGCCAATATC GAGGCTTACGCGCAGATCGTTCGCGATCGGGCGCACCTGCGGCAGTTGATGTCTCTCGGGCACCACTGCACCAGA ACCGCCTCGAACCACCAGGCGAATCCCTGTGAGGTTCAGGAGGAGATCGAGCAGAAGCTGTTCGCCCTCGGCCAA GATCAGCACAAGTCCGACTTTGTCGATATCAACAAGGGCCTCGCGAAGATCGTCGACACCATCGATTACCGCTTC AACAACAACGTGACGGTAACGGGGGTCCCGACTGGCCTGAAGGATCTCGACGAGCTCACCGGCGGACTACAGAAA TCGGATCTCATCATCGTCGGTGCCCGCCCGCGCGGATGGGCAAAACGTCGTTTGCCCTCAACTTGATCGACGCGG CTGCAGAGCGAACAACAGAAGTCTGTCCAAGTTTACAGCATGGAAATGCCAGCAGGCGACTACAGGCG GCCGCCCTGCTTGGCCATCTGGACCTTGGCAAGCTGATGAAAGGCCAACTGCAAGAGGAGGATTGGCCCCGGCTG TCTGTCGCGATCAAGCGCATAAACGGCTATGGCAGCCGCCTGGTCATCAACGACCAGGGCAACCTCCACGCCGAC

# >CP10, 357 bp

# >CP11, 528 bp

ATGAACACTGAAGCCCGCTTTCCGAGTATCCACGCCTCGGCCGCGTTCACCGACTCGGCGGTGGTTCATGCCAAT CACGTTGGGGTCAACCCCATCGAGCTGGACGCCGCCACAGTGATCTCGCGCCTTTCGCGGGACGAGAGCACG GTCGCACCCAGTTCGATGGAGCGAGAGCTTCGTGAGCTGGAGGAACTGGGGTACATCGAAATCTCGACCACCCAG GCCGGAACCCTGGTGGTCACTACGCGCGCTCCGGGGGCAACTGCTTTCGGCCTACTTCTGGTCGGTATGGATCCCT CGCCACCTGTTCAGTTGCTCGCTGAAGGTGAGCTTGATGCCACACCTCTGCTGCGGCACTCAGGGCTCCCAGCAC CTCACCGCGGTGTTCCGCATTGCAGGCAGCAAGGACGCCGCACGTGAGTTCCTGCATCAGTTGGCCAACACTAT CCCGGGCATGAGCCCGAGTTGCCCGAACTGGTGGCCGTTCAGGTCGGTGATGCACTCAGCAGGAGGCCGAATCA TGA

# >CP12, 258 bp

ATGAAGGCATCCCAGACCTATCAGTGCATCGTCAAGTTCAATGGCGCCGGCTTCTGGACCAATACCATTCAGAAG CAGCGTGCGACCTGCACCTGGAGCGACAAGGTGGCAGCCTCCCGCCTTGCCGAACGGCTGTTTGGCGAGGAGAAAC GCCTACATCACCCGTATGCCGGCACAGGCAGGCGACCACGATAAGCGCATCGAGAGCCGCTGGGAGCTGTGCTGT AGAAATCCCAAGGAGGTAGCGCGCGATGGCTGA

## >CP13, 498 bp

# >CP14, 234 bp

ATGCGTAGTTTCCTTCGCGGCGCCCGGGAAAGCGTCCGCCGGCTGGTGGCCTTCGCTCAAGCCGAAGGCTGGAGC GTCGACCGCTCCGCCGGCGGCCACTTGAAGCTCAGCAAGATCGGCTGCGCCTCGATCTTCATCTCTTCCACGCCA AGCGACGCACGCGGCGAGCTCAATGCCCGCGCCCTGCTCCGTCGAGCCGACAGGCAGCGTTCCCTGAACCAGGAG TCTTTCTGA

## >CP15, 1017 bp

## >CP16, 255 bp

## >CP17, 1734 bp

ATGACAATGGCCAAGATCAACCCGCCAAGATCTGAAAGACCGACTGCTTGCCCCTGGTTTCACCGCGCCGCCGCT CTTGAACAGTTGTCGGACCCGATCAGCGACACGCCCATGGTGCTGACACTCGACCAGGTCCTCCCCTGGCACGAT AACCCCCGGACCACTCGAAACCCGAAATACGATGAGTTGAAAGAATCGATCCGGCATCGAGGCCTCGATACGCCG CCACCAGTGACTCGACGCCCTGGGGAAGACAAATACCGCATTCGCAACGGCGGCAACACTCGCCTGGAAATTCTC AACGAGCTCTACAAAGAAACCGGCGACGAACGTTACTTCCGCTTCAACTGCCTGTTCAGGCCCTGGGACAAGCAG CGCGGCGAAATCATCGCGCTGACCGGTCACTTGGCCGAAAACGATTTGAAGGGTGACCTCAAGTTCATTGAGCGA GCCGTGGGCATTCAGAAAGCGAAGGCCTTGTATGAGAAGGAGAAAGGCGAACCCGTCGGCATCCGCGAGCTGTCA CGGAAGCTCACCGATGACGGCTATCCTGTTTCACACTCACACATCAGCAGAATGCTGGATGCCGTTGAGATACTG CTTCCAGCCATCCCTGTGATGCTGTATTCAGGGCTCGGTAAACCGCAAATCGAAAAACTCCTGTCACTCAGAAAG TCGGCATCCTCCTGCTGGGCACGTCTATACGCCGGTGAAGGGATTGACTTTGAAATGCTGTTCCAGGACACGCTG GCAATCTTCGACAGTAGCCCTGACGAGTTCATATTCGACCGCTTCCAGGACGAGCTCATCGATCAGATGAAGCGG CCCCTGGGCCTGCGTTATGACCAGATCCTGCTCGAGATCACCAACGGCCAGCAGGAACAGCGCCGGGGCACTCTG GTCGACCTGCCCGCACCTGCCTTACCACCTGAAATCCCCACCAGTAGGGCAGGAAAGTCCTGCCGCGTCGACTACT GGACAAGCACAATCACAGAGCCCCGCTGCCGGCCTCCAAACGTCCAAGACCAATAGCCTCCCGGGTAATCCCTCT ACCCCGCCAACTCCGCCGCTACCTGTACAACAGCAGCAACTGACCGATGAGGAGCGTGCAGCGCTCTTGGCAGGC CATATCGTGAGTCCGGTATCGACCAAGATCCAGCAGACTCGCCAACGTCTGGCCGCTCTCGAGGGTGAACATCTA CCTGTCTTCGAAGAAACAGCTCTTCACGCAATCCCCGGTGCAAGTCGGCGGCCTGCACCCCGATTACCGACCTCTGG TACATCGAGCGGTCGATCGATACCTCCGAAATCCTGCGACAGCACATCGCTGATCTGGCTGAAGAAATCGCTCTG CACGTCGGCGCCCCAGGCGAGATCGTCAGGATCCAGGGCGGTGTGGGTTACACGTATCGCGAGCCCAATGAAGAC CCTGAGATTACTGATTCAGCGCTGCACCTCATGACGCTGCTTCAAGCGCTCAGCGGCCAGGTCCAAGTCGTCCTG AACTCACACGACCAGCAGACCTGCCGCGACGCCCTGGGCGAGTTTCAATTCTCAGCTGGCCTCGCTCAGTTGCTG GACCAGTGA

#### >CP18, 756 bp

#### >CP19, 729 bp

ATGGCTGAAACCCATCGGCTTCAGATCGGCTCTCTCCGCAGCGATGTCGCCCTGACGCTTCACACCTATCACGCC GCCCGCATCTGGACCGGCCGGCAGAAGTCGGATGCCAAGCACAGCATCCTCGGCCTCTCCGGCTTCTGCGCATAC GTGAATCGCATGCACCGCGGGCAGCACAGGACCGATCCGTACTCCGACTGGTGGCTGGTTCAGATCGAAGAGAAA GTCGAGAGCTGCCAAGCCGCGCTCAAGGCCATCGACCAGCGCCTGGATGACGTCATGGCCAAGCTGCCAGCGACC CTCGATATCTCCGAGAACTTGTCCGTCACACCGGTCAAGGTCCCGTTGTTCATCTCCCAACCCTCTCGGCTTCAAG GCGGTCTATCTCTTGACCAACTATGACGAGCTCGCTCGCCCGAATCCTGCCGCGCAGCACGTCGGCCCAGGCTGGTCGGT CGCCGCGACATGGAGGTCTGGCTCGACGAAGGCCGCGTCGGTGCTGGCCCGGCCCAGGCCCAGGAGCTAC CAGTTCTCGGGCGCCACTCGCGACGACTTCGCCGCGAACAACGCTCGCCGCGCAAGCCGCGCGGAAGATGTACGAG AAGTTCGGCGAGATCCCGCAGGACATCCTGGAAGGCTCCCGACGCTCGAACTTCGCTCCGCCGATCACCCGGGGCC CGCTCTGACGGTGATGCCGATGATGACGCTGACCGTGTCGAGCTCGAGGACTGA

## >CP20, 549 bp

## >CP21, 840 bp

## >CP22, 489 bp

ATGGCTACCCCGTCTTCTGGGAAGGCAACATCGGCTCGGCGCCGGAGCACCGCAGCTTCCCGAACGGCAACAAT CCCCCGCGCGCAGTTGCTGCGCTCTCAACGTGATGTTCGACAACTCGATTCCCGATGGCCAGGGTGGCTACAAGGAT CGCGGCGGCTTCTGGTGCAGTGTTGAGTGGTGGCATCAGGATGCCCAGCGTTTCGCCGAACTGTTCGCGAAAGGT ATGCGCGTCAAGGTCGAAGGCAGGGCGATCATGGACCGCTGGCCCGACAAAGAGTCAGGGGAAGAAGTCCAGGCG CTGAAGGTCGAAGCCTCGCGCATTTCCATCCTTCCGCATCGCCTGGCCGAGGTCACCCTGTTGCCGTCTACCAAC GGCCAGTCGACACAACATCAGCAGTCTCGGCAGGTGCCGCCGCAACCTGCTCAGCAGGATGCCCAGCAG GACTACGACAGCCTTCGACGACGACATCCCCATGTAG

#### >CP23, 282 bp

TTATTCGTCTTCCAGGGGTTCCAACTCCCCGTAGAGAGGGATCTCGTCCAAGTACATGTCTTCGGGACGGGCCAA CTCATAGGCGCGGAGAATCTTCTGTGCCAGGGCAACTGCTTGATCCTTCGGAACAACTAAACGTACCAAGTCGGG ATAGTGGGACTTCTCGGCCCAGATCGTTTGTCCTTTGCCTACTGTGAATTCGTGATCCTTTGTAGCCATGCTGGT TTCCTCGTTACTGAGCAGCCGAAGTGGGCTGCGGTCCAACCAGATACTCCCCGTCAC

## >CP24, 261 bp

CTAAGTGCTCGAAAGTCGAGAACGCATCAACCTCATGGCAACTTCATTTGCTGCTGCAGCTTGGCGTGTGTCGT TTCGCTCATTGGCAAACCATCAGGCTGAGCCAGATCCGTCAGGCCACCTAACCGACTGATCTGCGCGTGAATATC TCCGCACTCGATCTCTTCCTCGCCGGCCTGTTCAGACCTGATGAGCCATTCAAGCTGGGCAAGCTCTCGCTCTAC AACGGTAAGAAGCGCTTGTTCCCAATTCTTATCCAT

## >CP25, 411 bp
TCAGAAAGTCTCGCGCTCCTGATCGGCAGGCTGTTCACGCTCTGCCATAAAGTCGGCAGTAACGCCCTCGCCATC GAACCAGCTATCCCAAGACTCGCCGGCAGGCGTGATGATTCTGGCGCGCCCCACAACGACCACATCCACACGCTT AACGTCATCGGGAAGCGCGACTGCCTTGGGCAGTCTTACGGCCTGGCTACGATTGCTCTGAAAAACAGAACCTTG TTCCAT

# >CP27, 1920 bp

ATGCACCTTGTAATCATTGAAGCCCCGGGCAAGCTGAAAAAGCTGCGGTCCCTTCTCCCCCTCCATTCGTCCCGAC GTGACCTGGCAGGTCGAAGCGACTGCCGGACATATCAGAGACCTACCCGTTCACGGCCAGGATCCGCAGATGCTC ACCGTCGGCGTGGGCCAGGATTTCAAACCGCACTACCAGATCCTCTCGGGCAAGGAAAAAACCGTCGCACGGCTG AAGGATCTGCAGCAGAAAGCTCTGGAGATCTACGTCGCATCCGACCCGGATCGCGAAGGCGAAAGCATTGGCTGG CACATCCTCCAGGCTGCCGGGATCAAGAACTACAAGCGCGTTGCCTTCAAAGAGATCACCAAGTCATGCATCAGC CTGGTGGGGTATCTGGTCACGCCAGAGTTGCGGCGCGTGATGGGCAGGCCAACCACCGCCGGGCGCGTGCAGTCC GTCGCTGTGTACCTGGTGGTCCTGCGAGAGCGGGAGATCCGCGCCTTCACAGCAATCAAGCACTTCGGGGTGGAA CTGACCTTCGTTTCGCCAAGCGACGGCCGTACCTGGACGGCGGAATGGGATCCAGTGCCCGTGTTTGCCAGCAAG GAGTTCCCGTATGTCCAGGATCGTCAACTCGCAGAACTGGTGGGGGGCTATACGCAATGTCATCGTCGAGACCTGC ATTGATGGCGAAGAAACCGTTACGCCTCCGGCACCGTTCATCTCCTCCTCGCTCCAGATGGCCGCCGGGAATGCG CTGAAGTGGTCACCCGACAAGACGATGAAGGTCGCCCAGCGGCTGTATGAGCAGGGGCTCATCACCTACCACCGG ACGGACAACCCCAATATTTCGAAGGACTCGATGCCGGATATCCGTGCTGTCGCCAAGGCCTTGGGCCTGAAGAGC GTTGAGCAACAGCGGATGTTCAAGGCTGATCAGGACGCCCAAGAAGGCCACCCGCCATCACCCCACCGATTGG ACGGCCGCTACCGCCGGTGAAACTGCTGATGAGCAGGCGCTGTACCAGCTCATTCGAGTCCGCGCGCCTTGCCAGC CAGATCGAAGCTGCCGTGTACGCCGTGAGAACCATCACCCTCCTGGGCGTCGGCCCCGACAAGAAGCCACTGCGC AAGAACGAAACGCCCTCAAACCCCCGCCGCCGCCGCGGCCAGGCCAGGTCCTGCAGGTCTACAGCGGCGAGGTC CTGGAGAAGAAGACCACCCCTCCCAAGCGATTCACCGATGCCAGCCTGGTGGGCGAGATGAAGCGCCGCGGGGATT GGTCGGCCATCCTCCTACGCCTCGATCGTGAAGAACATCATCGACAAAGGCCAGGTGCAGATAAAGGGGGCGAAGC CTGATCCCCGGCGAGCTGGGCGAGGCCACCATCGCGCTCCTGGAGCACAACTTCAGCTTCCTCAGCCTCGACTTC ACCCGCAACCTCGAGGTAGCCCTGGACCGGATTGCCAACAGCGAAGACACCTACATGAACGTGGTCCAGCAGTTC ACCGCCAGCGCTCCCACGGCGGCCGGCTAGTGACTTCCTCTGCGGCAAGTGCGGTCTGCCCCTGGTCCACCGCAAG AAAGCCGGCAAGGGCGGCTTCGACTTCTGGGGCTGCAGCGGCTACCGCACCACCGGCTGCAAGGTCAACTATCCC ACCAAGAACGGCCGACCTGACTTCGACAACCCGCGTGGGCTATAG

# >CP28, 210 bp

ATGGCAACTCGCCAAACTGGTACTGTTAAGTGGTTTAACGAAGTTAAAGGTTTCGGCTTCATCACCCCGGAAAGC GGCGCAGATGTTTTCGTTCACTTCCGACAGATCGAAGCTAGCGGTTACAAGTCCCTTGACGAAGGACAACGTGTA AGCTTCTTCGTTACTGCAGGCGCCAAAGGCCCGCAGGCCGAGCAAGTGCAAGCTCTGTAG

# >CP29, 1890 bp

CTCGCCGTTGCCAACACCTGGGCAACGCATTTCTCCCTCGCAGGGACAGCTCGAACCAAGTTCATCCGTCACTAC CTGCGCAGCACCTCTACGACCAGGTGCTGGTGCATCACCGTCGCTGCGGATAATGGTGTGCGTTACACCATCATG CGTGCAGGGCCACTGCTCCAGGTATTCGACGGTCAACTAATCGGTGCGTGGGAGTGCAGGCCTGCCCATCGTATC CCGGCAAGCACGCCGTCCCCAGCAGGGGGCGTTGAAGCTGCTACAGCGCCTTCAAAAGTTCGACGACGCAGTTGCT GTACTCAGCTCATACACCAGACGAGCGCACGACCTAGCCACAGATGGCCAGGGACGATCTCGGACTGCAACGT CGCCTCGTGTATCCGAGCCACAGCAACAAGCGCTACTACGCACCAAGGCGCCAGTTCTACTTGAAGCAGATCGGA GCGGTCTTGCGAACCTTCAGGCAGGTCCTGGACCAAGACCTGCTGTTCGCTATCCGCTCGGTTCGGTGCCTCTCG CCCCAGCTCTACAACTGGCTGGCTCAAGGCAACCAGGCGCGCGGCTGCAGATGCTGAAGGCTCAGCCGGTCTTG ACGCCGCTACTGGTGGATTGCGAGGAGGGGGGGGCTCTGGCCTCACACGACCAACGGCGAGAGCATCTGC CATTTCCTTCCTTGCCCTTTTTCCCTGCTTGTCAGTGAACGACCGCAGGCCGCCGCCGCCGTGCCATGCGACTTGTAC CTCGATATGGGCCGTATTCTTGGGCAGGTCGCGGACGAAGGGATTTCGGTCATCAACTTTTTCGCCTGGCTATTT CAGGCGCCACGGGCCTCGATTCGATTTCTTAGTCACGTCAGTCCCGGCCGTGCGGGAGGAGCTCTCTTCCATCGC AAACGGGAAGGCCGATATTCGGGATGGCATACTCTCCTTATGGCAGCATCGCTAGGTAACCGGCGGCCGATCACT CGCGCTCAATGGACAGCATTCTATGCCGCCTACAATGCGATCCCTTGGCAAGTTCACAACGCCAAGCCCGACTAC AACCGTCTCTTCAACGGCTGCCCGTCTGATTGGCAGGATCCGGCATGGCTTGCAATCACTGCACGGCTGAGAGAT ATCAAGGAGTTCTATACCGCCCTCAACCAGGGGAACTCACAGGTTGTTCGGCAGGCGCGTAGCGTCCTGCAAGCG TATCTGGGTCATTGTACCTACCGACAGGCTGGCAACCTGGTGGACGACTACCACCAGGTCCAGAGGGAACTGCGC AGCCTTATCGATTGCCCCAATGGCCTGGAGATCGTCGAGCTCCGCTGCCCTGCCGATCTCTATGCCGAACATATC GCGCTGGCCCATTGCATCGATAGCTACGACCAGGCCGCCTACCGAGGAGACTGCCGACTGCTCTCAGTACGTGAG 

# >CP30, 1974 bp

ATGAGCCGTCCACGCCTGGTCAACCGTACCTCCGCGACTCCTTCGACGCTTCTGCAGCGGGCTATCTTCGACGGC TACGACTTCGGCTTGAAGATCCCCTACATCGCAGGCAGCAACCGCGCGCTGCTGGAACTGTCCGGCTTCTTCATC AGCGCCCGGGAGCATCCGTTGCACCGCTACTGGCGGGTCCCCAAGGGCAAGTTGCTGCCCGAACTGGACTCGCTG TACAACCGACTCGCCGAGCTCGCTGGAGGCCTCCACTCACAGTCCTGGCGGGGACTTCAGCGGCATGGTCGAATCT GCACAGGCCTCGCTTGACCGACAGGCCTTCACCTGTGGTTTGCTGCTGCGCATCGCGCCGCTGGCCGAGGGCGGC TCGAGCTCCTGGCGCATCGACGCCACACCTGAGCTGCTCCGCAGCAACCTGATCCTGGAGCTTGGCCTCGCCGAG GAACAATTCGAGATACTGGATACCGTCCAGGAGCTGCTCAGCGACGGTAGCTTCGCGCCGGCGACCGAGCTGCCC AGCATGAGCATCGGCGGTCCACAGCAGGAACCGGCAGCGCCATCCCTGGAGGACGAGTCAGCTTGTGACATCTAC CTCGCCGCGGTGCCAGAGATCGAGCGCACCGAGTACAGCTCGGCTGATATCGAGGCGGCGCGCTTCAGGGCTACTCG CTACTGGCCCACCAGCCTGCCGGCATCGCTCACTTGCTGCAGAGAACCAGCGCCCTGTTGGCCGACGACATGGGA TTGGGCAAGACCCGCCAGGCGGTCATCGCCGCTTCGATCCGAGCGGCGGGCAGGCCAATTCTGGTCATCACCCTG GCCACCCTGTTGATCAATTGGCAGCGCGAAATCCAGGAGGTCTATCCCTCGGCCACCGTGGCCATCCAGCAGGAC AACCCAGAGGCGCAGTGGATCCTGGTCAACTACGAGCAGTTGAGCCCCTTCGTCGCCCAACGCTTCGCGCTTCGCC GTGATGGTCATCGACGAGGCGCAGCGGATGAAGGAACCGACGGCGCAATGCACGCGGCACGGTTTCGACATTGCC GCCCAAGTGCCGAACCGCTACCTGCTTACCGGCACGCCGGTGCTCAACCGTGAAACCGAGCTGCACACCCTGCTT CGCCTCTCAGGCCACCCCATCGGACAACTGCCGCTGAAAGAGTTCTGCGACCGTTTCGCCGGCAACCCGGAGTTC CGCCAGAGTCTGCGGGCGGAGCTGGGTGACTGGATGCTGCGCGCAGGCGCAAAGATGTGCTGCCCAGCCTCAAGGGC AAGCAGCGGCAGTTGCTGAAGGTGGCCCTCTCCACCGAGGAACGCCAGCAATACGACGTGCTGCGTCTCGAGGAC CGACCGGTCTTCGCGCGACTCGGCGCGCTGCGGCGTTACCTGGAAACGGTGAAGGTTCGCGTGGCGATGGACCTG TTGAGCGAGCTCGACGCCGAGGACAAGGTGATCCTGTTCTGCGAGTTCAAGCCGACCGTGGCTGCGCTGAAGGAA CTCTGCGAGCAGGCCGGGCACGGCTGCGTCACGCTGGTGGGCAATGACTCGCTCACCAAGCGGCAGAAAGCGATC GATCGCTTCCAGCAGGATCCCGACTGCCGGGTGTTCATCTGCACCACGGCGGCCGCCGGGACGGGCAACAACCTC ACTGCGGCGAACTACGTGTTTTTCCTCGGCCTGCCCTGGACTCCCGGTCAGCAGGAACAAGCCGAGGATCGCGCG TACCGCAACGGCCAGCTCCGCATGGTCGTGGTGAAGATCCCCTTAGTCGAGGCCACGATCGACGAGCAGCTGTGG CAACTGCTCAACGCGAAACGCCAGGTTGCCCAGGACCTCATCGAGCCCGAGCAGGTCGACGGAAACCGTGAACTC GTTGCTAAGACATTGATTTCATAG

### >CP31, 783 bp

### >CP32, 1254 bp

## >CP33, 1125 bp

#### >CP34, 1710 bp

ATGCGTGCCCCCTGAAGAACCTCTTGCCTTGCCTCCTGATCCCCGCGCTGGCCAGTTGCTCGGTCACGCGGGTG AACGAGTCGGCGGATCGTGTCGAAGCTACGGCAGATTCCGCGTCGACGATCGCAGCACAGATGCGCAACACCCGA CCGGATCGCCGCGATACGGTGGTTTTCTCCGACAAACCCTGGGTCAGCACGAAGCCCCTGAGCGTTTCGCACACC TTGTCCAGTGACTGCATCGTGACGTGGCGCCCTGCAGATGCAGCGTCGCTGCAGGAGGCCGCCCAGGAAGTCATC AACCAATGCCACCTGGCGGTCAGTATCACGCCCGACGCGCTGAACCCGGCCGCTTTTGCCCTGCAACCTCAGCAG CGCGCGAGCAACGCCCCGCCACCCATCCAAGGCGGCCAGGACATGGCCACCATGCTGTTTCCTGCCTCCGTCGCC AACGGCATGTCCCTAGGTGCCGGCGGCGGCAGCATGGGGTCGAGCTTCGGGTCCTACGGCCCGCGGTCGCTGTACAAC CCAACCGAGAAGCGAGTCGAGTTCTACTACCTGGACACTCGGACCTTCCGCATCTACGCCTTCGACGACGTCAAC ACGGTGGACTCCACCGTGCGTTCCGGTATGACGACGGCCGCCGGCATCAGCGGGGATGGCTCCGGATCCACTGGA CTCAGCGACATAGAGAACAGCATCAACTCGATGCTGACGCCGAGCATGGGACGCATGTCGCTGTCGCGTGCCACG GGCACCCTGACCGTCACCGACCGACCAGAGGTCCTCAACCGCGTCCAGCAGCTGGTCAACCGGGAGAACGAGAGC ATCACCAAGCAGGTGCTGCTGAACGTCAACGTGCTCTCGGTCGCCCTGACCGACAAGGATCAACTGGGGATCGAC TGGAACCTGGTCTACAAGTCGCTCAACAACAAGTGGGGCATCGGCCTGAAGAACACCATGCCGGGCATCGACCAA AGTGCGATCTCCGGCTCCGTGAGCATCCTGGATACCGCCAACAGCGCCTGGGCAGGATCCAAGGCCATGGTCCAG GCGCTGGCCCAGCAGGGCCGCGTCTCGACCGTCCGCTCCCGTGACCACGCTCAACCTCCAGTCGGCGCCG TCGCTGATCCCGGGCGCCGTGACCAGCGGCTACAACATGAGCCTGCTGCCGTTCGTGATGGAAAGCGGCGAGATG CTGCTGAAGATCAACATCAACATGACCTCCCGGCCGACGTTCGAAATGCAGACCAGCGGAGACTCCAAAGCCCAG TTCCCGAGCTACGACATCCAGCTGTTCGACCAGAAGGTACGCCTGCGCAGCGGCGAGACCTTGGTGCTCTCCGGC TTCGACCAGACCACCGAGGATACCAACAAGGTCGGCACCGGCGACGCCGGATTCTTCGGCCTTGGCGGCGGGCTG ACCCGCAATACCAAACGCGAGGTCATCGTGGTGCTGATCACCCCCGTCGTGCTGGGCTGA

## >CP35, 1212 bp

GACCGCCCCGCCTTTGTCATCGACAACGGCAACACCGCGGCCCTGAAGGTTGACCTGAAAGTCGCCATCGGTAGC GATGAGCCGCTGCAGCCAGCCGACGACGCGCTGCAGGCGCTCACCAGCCATCTGTACCGTCAGGGTGTCGAGCCC AAGCTGTCGATCAGCCAGGAGACAACTCCGCCCTTCCTGGCGCGGAAGCGGCGACGGAGCAGCAAGTGGTGTTG CCCTCCTGGAAGAAATTCACCTTCAGCGCCCAGACCAGGCTCCCGGCAGACCTGACCTTCCAGGGGCTGCCCGCC GCCGGGGTCCGCATCACCAACCTCGAAACCACGCTCAAGGACAGCCAGTTGGACTGGACTGTCACAGGAGAAATC TATGCGAACTGA

#### >CP36, 534 bp

## >CP37, 1581 bp

ATGACGAACCTTCAAATTGCCGCGCTTGTACAGCCCTCCATGGTGACCCAACTGCTCACCGCCGACGGTGGCGAG  ${\tt CAGAACGACATTCACGTTCTGTCGTTCATCGACCGTCTCGATCGCCGTGGCTTCCGATACCAGCTCAACCTCACC}$ GACCTGCAGACCATTCACCAGCTCTACCGCGCCGTCGCCATGGACGGCCTGGTAGATAGCGATGGCCAGCGCGCC ACCCAGATGCAGGAGCGCGTGGTCAAGATCATTCGTAAGGCCACTGAGCTGCGCGCCAGTGACGTGCATTTCGTC GTGAGTCCCGCCGGCACCGGCAGCAAGATCCGTTTCCGTGTCGACGGCCTGCTGAAGACCGTCGAGCAGTACCGC AGCCAGGAACTGCACGAACTTTGCGCAACCATCTACCAGTCCATGTGCGACGTGGCCGAGCCGCTTTTCAAGCCG CAACTGGACCAGGACGCGCGGATGAGCCAGGCCTTCGTCGAGAAGCTGAACCTGTTCGGCGCCCCGGATCGCGACC CGCCCGCGCGCGGTGGGTTCCTGATGATCCTGCGGCTGCTCTACGACGATACCGGCCTCGACAGCCTGGAGCAG CTCGGCTACCTGCCCGAGCAGAACGCGCTGTTCGATCGCATGATGCGCATGCCTTACGGCATCAACATCCTGTCC GGCCCCACCGGGTCAGGGAAGTCGATGACCTTGAAGGTCACCATGGAAGGACTCGATAAGCTGCATGGCGGATCC AAGCATATCCTGACCATCGAGGACCCACCGGAATACCACATTCGCGGCGAAGGCATCAACCAGACCCCACTGGTC TATGACGCCACTGACCCAGACGCAGACGCCAGGCCTGGGCCGCAGGCATCGCCAACGGCATGCGCCTGGATCCG GACTACATGATGATCGGCGAAGTGCGCGACCTCTTCGCCGCTGTCGCCGCCTTCCGTGGCGCGATGACCGGGCAC GGCCTGTGGTCGACCCTGCACACCAACAGCGCGATCGGCATTGTCCAGCGCCTCAAGGACCTGGGCGTCGACTCC GGCTTGCTGTTCGATCCGGCCCTGCTGACCGGCCTGATCAACCAGAGCCTGCCCCAAGCTCTGCCCCACTGC AAAGTGCGCTTCCAAGACCACCAAGACCAGCTCGCGCCCGATCTGGTCGAACGGGTCCAGCGCTTGACCGATGTT TCCCAGGTGTACGTCAAGGGGCCTGGCTGCCAGGCCTGCCGTGGCTCCGGGGTCAACGGCCGCTCGATCGTCGCC GAGGTGGTGCTGCCCACCCTGGCCTTCATGCGTGTGTGTCGCCAAAGGCGGCCCAGCCGAGGCACGCAACTACTGG GTCAAGACCATGCAGGGCATCACCAAGCACGCCCACGCCATCCGCCGCATCAACGAGGGCATGTTCGACCCGCAG ATGGTCGAGGATTTCATTGGGCCACTCGACTTCGATGAGCATCTGCTCGACGACGACGCTTCTACTCGCAGGAGGCG TGCTGA

#### >CP38, 1080 bp

#### >CP40, 942 bp

# >CP41, 1329 bp

ATGAGGAATAAGCGCAGCAGTGGATTCATCTCGATCGAACTGATGATCGCCCTGGTCGTGATCGCCATCGCGACC GCCGGCGGCATATCGGTCCTGATGAGCTACCTGGACGGCCTGGACGAGCAGCAGCGGCCCAGCAGCAGCAGCAG GTGGCCAAGGCAGCGGAGAAGTACCTGAAGGACAACTTCAGCACGGTTCTGGCCAGCGCCGGCGCCACGGCCCCG GCGGTGATCACCGTCCCGATGTTGCGCAACACCCGTTACCTGCCCGCAGGCTTCCGCGACACCAACATCTACGGC CAGCAATACCAGGTACTGGCCCGCAAGCCGGCGGCCAACCAGCTCGAAACGCTGATCGTGACCACGGGTGGACAG GTAGCTTCCGAACTCTCGATCCGCCGGATCGCGCAGCTCATGGGAGCCACCGGGGGCTACATCTCGAAAACCAAC ACCAGTATCGCCCAGGGCGCCGCCTGGCAGGTGGCCTTGAGCAATTTCGGTAGCGCTCCCGGCGCTGGACACCTG GCGACGGCGCTGTTCTTCCAGGACGGCGCCATTGCCAACGAGTACCTCTACCGCAATGCCGTCCCGGGTCATCCC GAACTCAACCGGATGAATACCACGCTGGACATGGGAGGCAACAATATCGCCGCGGCCGGGCGATCACGGCCAGC GGCAACATCACCACCAGCGCGGGACATCAGCGCGCGCGACGTGACAGCCACTGGCACGGTGAAAGCCGGCACTGCT GACGTCGCCGGCGAGACGTACACCGGAGGCTGGTTCAGGACCCGTGGTGACACGGGCTGGTACAACGAGAAGTGG GGCGGCGGCTGGTACATGAGCGACAGCACCTGGGTGCGCTCCTGGATGAACAAGAACGTCTACACCGGCGGCGAG ATGAAGGCGGGCAAACTCACCGCCGAGGGCCGGACGGAAGTCGGCGAATACCTGCAGCTCAAAGGCGTGGCCACC GAAGGGGCCGACTGCTCGCCGAACGGGCTCGCCGGCATTACCAGCACCGGACTCTGGTTGTCCTGCCAGAACGGA AAGTGGGGGGGGAACCGCCGCCTCCATGCGCATGAATACCACTGCGGGCGTGATCAAGGACTGGTGTACGTTGCAC GGCCAGGACAGCGGCATGATGTACTACGACTATGTCCGCTACGCGATCACCTGCGGCGGCCGATTCTGCGCGGTG GGCTTCAACCAGACCTTTGGCACCAACTACTCGTTCGGCCTGATCACCGAGATCGGCCCGGGCTTCAACTATCCG GAGCCCTACAAGACCCCCGACTCGACCAACGTCACCGTTACCTGCGTGAACTAG

# >CP42, 438 bp

## >CP43, 390 bp

# >CP44, 180 bp

# >CP45, 135 bp

## >CP46, 480 bp

ATGAGCAACAACACCCAAGCCCAAGAAGCCAAATATTTCGACCTGCACACCACCGGTATCGGCTACCTCAATCGC ATCCGCGAGGTACCGATCCGCCGAGGTGAACCGTTCCTCGCCGTAACCGTCGCAGCCCTCCATGGCGCGGCAGAC AGCGTGGAATACACCTACATCGACTGCAAAGTGGTCGGCGCCCAGGCTGAAAAGCTTGTCCGCCGTTGCAAGGAA GCAGTCGAGGCCAAGAAGAAGGTTCTGATTTCCTTCCGTATCGGCGGATATCTGGGCGGATCCCTTCATCCACCAG AAAGGCGAGAAACAAGGCAAGCCCGACGCAAGTCTCAAAGGCCGGCTGCTCTTCATCTCCTGGATCAAAGTAGAT GGCACCACCGTCTACGATGCGAAGGAAGAAGCTGAAAAAGCCCAGCAAGGCCAAGGCGAACCGCAAGGTGAACCC GCAGCCCTGCTGAACAAGCCGCTGCTTTGA

## >CP47, 198 bp

ATGCAATACGGAAAGCGGGCACTCGCCCATCTTCATCTCGAACTGCCGCTGCAGGTTCTTATGTCCAACGCCGGC TTCTATATCGGCACCCTTGATGAAGAAGGACCAGCCTCGCGCGAGTCGGTTGAATATTACCCCTCACGCGAACTT GCCCAACAGGCATTAGACAACGGCACTTGGACGCAACGGGAATATTAA

# >CP48, 279 bp

ATGGACACATATCCAGAAAGGCTCCCAGCTCTACTCAACATCGGAGTGCATGCTGCACAAAGCAGGTTCGAGTAC ATCCTGTGCAAAGGCTTGGTTGATGAGTTTGGCGATGCAGGACTCAGTATCGAGCTCTATGTAATTCAAGATGCA ATCGAAGCCTTGGCGCAGGCCGACTGCGAGCACGGTTGCGACTCGAGCACCTCATTGATACTTCAATACTATGGC TTGGTAGAGCGATACCAGAAGGCTCGGCGTAAAGAAGAACACCTATCGCGTTAA

#### >CP49, 708 bp

# >CP50, 351 bp

ATGACCTCTCTCAACAACCACTCCAGCGCAGGCCACACTGCTGCGTACCTCAAACTCCCGATCGTTCTCACCAAC GCGGCCTGGCTGGCCTGGTCTATCTCGCCAACCCTGCCAGGGTCGACGAGATGGGCACCCGGCTGGCCAGTGTC GTTCAAACCGCCTGGCAGGAGCTTTCGCTCCAGCCGACCGCGAAGCACATCCGATTCCACCTGTACCACAAGGAG GAAGAGGGGCAGGACCGCGCACTCGCGCTGCTGGCCCTCTCGATAGTCGAGCCGTCCGATGAGCCTTCCTACCTG CGCATCGAGCTGCAGGAAGAAAGCCTCCCGGGCAACCCGGATACCGAGTAG

# >CP51, 792 bp

# >CP52, 363 bp

ATGGGATGGCTTTTCTCACATCAGACGAAGGAAGACCTGCTGCGTAAGCTGCTGGCCCCAACCAGTACCTTCGCA GGCAGCACCGAGGTGCTGGCACACGCAGTCTCCCGGCAATGAACTTTGGACTGTCGTAAAACGAACCTTCCACCTT GCCGGATTCTATTTCGGCAAGCCGGCCGGTCACTCGATCACCATGATCGAGCTGCACTTGCTGGACTGCTCGGCC GGGCAATGGGGCTACAAGACCATTCCGGAGAAAGCAGGCCCGTTCTACTACGGCTGTCCGCTGGAGTTCCTGGAC CTGGCTCACGATGAGACCAACCAGGAGTGGCGAGACCGTCTGACGCAAGAACACCAAGCCTGA

## >CP53, 255 bp

ATGAACCCACTGTTCACCAACCTCACCCAGGAAACCCTCGCCTACCTCGAGGACCAACTGTCCAACAACGACGTC GCCGGCGACGACGAGGTCATCGACCTGTTCATCGAGGAGCTGTCGCTGACCTTGGAGCAGGCGGAAGCGGCTGTC GCGCTACGCGATCAGTACCTCTGCCAGGTCTTCCTGATCGGCCAAGGGCCGCTGCACCAAGCCGATGGGCTCTGC TTCGACCCTCACACAAGAGCGTTCGGTAA

# >CP54, 606 bp

ATGCCCAGTCCCACCCGCTCTACCAGATCGAAGAGTGCCCAGACCTGTACGTCGACGCCTGCGTGTGCGACGAG CAGCGCAACCTGGTCTTTCTTTCGGCCTGGGGCCGCGCACACCGTGACACAAGAGTTCCTGGCCAGGCTGACGCTG GGCCGGGAAGAAAATGGCATCGACCATTTCCACATCATCGTGGACGGCCGCCGCTTACCTGTCTTCCCAAACCAG GATCTCCTGGAGAAACGCACCACCCGCCAGTTCCGCGGCACGTTGTTCGGCAGCCTGCTCAATCTTTGGCTGTTC GATCGGCGCGCCTCGGCGCCCGACCGAGGCAATCACCTCGCCTTCGCACTCCTGCAGCGCGATGAGGATCCACAC CAGAGGCTCTGGCCGCTGGTGATGGAAACCTGTCCGCTCCCCCTCCTGCAGCACCTGGCGCGCGGCGGTGATGGAG GTCCTCACCCAGCACCAGATGTTGACGGCCCTACCCGGGACGATCGGCCACGTCTGGCGCCTGGCGACTCGCCCTG CGGGTCGACGTGCTCGAGCCCACTCTCGGTGAGCTGATCCGCGAAGCATTCTTACCACCGATGCTCAGGCGAA GCCTGA

## >CP55, 1446 bp

ATGGCCCTCATGTTCCCGCGCTTGGCGCGCAACTTTGCACGCAACGGCTACTTCCCTACCGATGAGGTCACCCTC GAACGCGCTCTGCAGGCCCTCGCTCCGCCCCGTCGGGCAGGATGAGGATCTGTGATCCCTGCGCCGGTGAGGGG GTTGCCCTGGCTGAGGCAGCACACATCCTCGGCCGCGACAAGGTCCAAGCCCTCGCTGTCGAGTACGACCGCGAG TCGTTCGGACTGCTCTGGCTCAACCCGCCTTATGGCGACCTGGTGGCGGACCACTCCGGTGCGTCGCAGTACCAG GTCCTGATTGTTCCTCACTACGTCTTGGACGATGAGCTGACCGGCTGGTTGAGCAACCACTTCACCGGCCTGCGC ATATACGCAGCCGCGGATCCTACCTTCAAACAGGTGGTGATCTTCGGCATCCGGGTCCGTCGACAGGACCTGGCC CGGGCGGACGCCAATCAGGTGAGGTCTCGCCTGCAGGCGATCGGCGGGCCCAGGAAAAGGCCGAGGAAATTCCA GCGGCTTGGCCGTGGGAACCCTATGTGGTTCTGCCGGCCACCAGCGAGCTGGAGCACTTCTATCGAGTAACCCTG GAGCCGGAGCAGTTCGCCGGCGAGATCCAGCGGCTGCGAGGTCTCTGGCCTGACTTCAACCTGCACTTCGCGCAA GCGGGGCTGCAGCCCCGCCCTCCAGTCCGCGAGCTGTCTCGCTGGCACCTGGCCTTGGCCGCGGCGCG ATTTCCGGCGTCGTGCGCTCGAAGTCGGGCCGCATCCTGGTCGTGAAGGGTGACACCTACAAGGACAAGGTCCGC AAGACCGAATTCACCGAAGACGAAGACGGCAACATCACCGAGGTGAGGATACTCACAGACCGTTTCATCCCGATC ATCCGGGCATGGGAAATGACACCCTCCTCGGTCAATCAGGGCCGCGTGCTGACCATCAGCTCGTCGGCTGCGACC ACGGAAGAGGCTGAAGAGCCCCCAACCTGAGCCGGCCCCCGAACCGCTGCTGTTCAGCCCTGGCCAAGTCGTAATG ACCGCTGCCGTGAGCCACCTGGTGGAAACCGGTCAACTCAACCCAGCGCCTTTGCTGAACCGCCATCTGGCGGGA TCCTACGACATCGACGCCGGCGGCGAATCCAGGCTCTGGATCATCACTGAGGCCAATCGCAGTTCGACCACCCTG TTGCTCCCTAGCGACTACTGA

## >CP56, 2256 bp

CGGATGCGGATGGGTTTCCATTGGCGGCTCGCCTGCTGGAAGAAGCGCGCCGCCGGCGGCCAACTGCTCGCTGCG TGCCCGGATTGCGGCCAGGTCCTCGAGGACCTGGAAGGCAACCTGGTCACGGTGGAGGAGTTCGAGCGTGGTGAC CGTCGACGTACCTGTTCCTCCTGTCGTGGGGCGCTCTGGACGCTGATCCGGCCAGGCAAGCCTGACGGCGGCAAC CGGCGCGCAACGATCCTCAAGTCGATGTCGGGATTCCAACCATCGGCCCGGTCAGGGCGGAGCGCCTGCTGAAC GACTTCGGCGAGGACTTCCTGGCCACGATGTTGGTGGACAACGTCTCGGAGTTCATCAACCTGATGGACGCCAAG GAGGGGCATGAGTACAAGAACAGCGGTTCGGCCCAGGGCCAGGCCATGGGCGTTCTCGCAGCCAAGGCACGGAAA ACGGTGCTGCTGACCGGAACGCTCATGGGCGGCTACGCCGACGACCTGTTCTACCTCCTGTTCCGCATCCTCACC GACCACGGTGTGCTCAAGGATATCTACACCGAACGCGATGGTGACTCGCACAAGACCGCGCGGGGCAAGAAGCTC TCAGTACGCACGGTGAAGGCTCCCGGCTTCGGCCCGAAGGGCATCCACCGCTTCGTATTGCCGTTCACCGTGTTC CTGAAGCTCAAGGATATCGGTGGCAACGTACTGCCCGACTACCAAGAGGAGTTCGTCGACGTGCCCATGGCGCCC GAGCAGGCCTCGGCCTATCAGCGCCTGGCTGCCACGCTGACAGCGGAGCTCCGCCAGGCTCTGGCGCGACGAGAT ACCACGCTCCTAGGCGTGGTCCTCAACGTGCTTCTGGCTTGGCCGGACTGCTGTTTCCGACCGGAGATCGTCAAG CATCCGCGAACCCGGGACACCCTGGCCTTCGTGCCAGCGATCTTCGGCGACGAGCAGCTGATGCCCAAGGAGCAG GCGCTGGTGGATCTCTGCCTCGAGGAAAAAGCGAAGGGCCGCAAGGTCCTGGCCTACACGGTCTATAGCGGGACG CGCGACACTACGTCCCGGCTGAAGAAAGTGCTCGAGCAATCCGGGCTGAAGGTGGCAGTGCTACGTGCCTCGGTC GATACCTCTCGGCGCGAGGACTGGATCCTCGACCAGGTCGACCGTGGCATCGATGTGCTGATCACCAACCCGGAG CTGGTGAAGACCGGGTTGGACCTGCTCGACTTCCCGACCATCGCGTTTCTGCAGACGGGGTACAACGTGTATACC TTGCAGCAGGCCGCCGCGGCGGTCATGGAGGATCGGGCAGAAGCACCCGGTGCGGGTGGTGTTCTTCGGCTACGCC GGCAGCTCGCAGATCACCTGCTTGCAGTTGATGGCGAAGAAGATCGCTGTGGCTCAAAGCACGTCGGGAGACGTT CCCGAGTCAGGTCTCGACTCGTTGAACCAGGATGGGGGATTCGGTGGAGATGGCGTTGGCACGACAACTTATTGCA GCATGA

# >CP57, 786 bp

TCAGTGCGAACAGCCAGAAATCGAACAGCTGGTTGCACTGATTGCCTCTTCATCACTCGAAAGCTCTTCAATCGC GGCGCGGAGCACTTTGGTAAACACTGCGGGTTCCTGAGCGCCGGAGATGTAGCGATTACCATTGATCACGAACAA CGGAATGCCGGTACCGAGGCTGCTTACTGCTGTTTCATCGCTCAGGATTGCGGCCTCCGCCGAATCAAAGCCGAT GAGGTCGGTGGCACCTATTTCAATCGCCAGATCTCGCAGAACTCGTGCGTTGAAGATGTCCTTGCCCTCAGTAGT TCCCGCCAAATAGAGCCGCTCTACATAGCGGACCTGCAACGCCGGATCGGCGATGGCCTTGACGTACTGATGAGC CGCGGACGTGTCCCCGAAGCGCATGACGTCAAATCGATAGTCCAAACCCTCACGTGAAGCAGCTCCGCGAATGGC CCTCATGAACACATCCGCTCGGCCCTGGCTGCCTGTTTTTGTACGAGCGCCTCTTTAAAAGGGATCGGGCTCAT GCCTTTGGCCAAGCGGTATGCGCGTGGCACGATTTCAACTTCGACCTGGTCCCCGAGAGCATCAATTGCCTGCT CAGGCGCTTCTTTGCTATCCAGCACCAGGGACAGACAAAGTCGGACCAGACCTCGACCGTAATTTTCTTCATGGA ACTTCCTCTCATCTGTCTCCGATGCTTATGGATCAGCCGCGGAGGGACCTCAGCTTTGAGGTTTGCTATCCATCG CATCCAAGACGTGAGTGCTGTAAACCACTGCCGCAC

## >CP58, 342 bp

#### >CP59, 561 bp

>CP60, 786 bp

#### >CP61, 414 bp

#### >CP62a, 852 bp

# >CP62b, 504 bp

# >CP63, 693 bp

#### >CP64, 756 bp

ATGAACAGAACCGTATCGCTCCTGTCCGGCCTGGTGCTGCTGCTGAGCTATCCCGCAGTCGCCCAGGAGGCCTGCG GCAAGCCGAGAGGCCAGCAGCCAGCTGTCCGGTAGCCAACTCGACACGCTGAAACAGCAGACATCTCAGAGCGAC CTGGCCCAGGAGTGGGGACTGAATCAACAGGAATGGACCCGCTACCAGACGCTCATGCAAGGCCCCCGGGGCGTG TACTCACCTGGCATTGACCCGCTGACCGCGCTGGGCATCGAGGGCGCGATCGGCAGAGGAACGGCGGCGGTATGCC GATCTACAGGTCCAGGCCGAACGGCGCCGGGTCGAGAAGGAACTCGCCTACCAGGCGCGCATACGACGAAGCCTTC

#### >CP65, 582 bp

## >CP66, 501 bp

ATGAAGAAGATCCTAGCCACGCTGGCATTCTGCACGGCGTTCGCGACTCAAGCCTGGGCCGCCGGGCTGATCGTT GTCGAAGACCTCGGCGGAGCCTCAGCGCTCCCCTACTACCAGGGCCTGGATCCGCAGCCATCCGCTGCCACACCA GGACCTGGCGACCTGGGTGTCCGTGGCTCAGGTGCGTTTCCAGTTCGCTCGGCACGCCTTTCGCCAGGCCAGGCT CAGGGGCGCCATCAACGCCCCAGGCCTGCAACCTCTGTTCCTCGTCGGCGACGACACGCTGTCTCGAACCTGG CTGAAAGAGCGAGGCGACGAGCTCCGAGGCCTCCACGCTGTGGGCCTGGCAGGGCGACGACGCGCCAGCGAAGCGCC CTGACGGAAATCCGTGCCTGGGGGAAAGGACTTCAGATATTGCCGGCGCCGGCGGCGGCCTGGTCGACCGGCC GGACTGCGGCACTACCCCGCCCTCATCACATCCACCGCCATCCAGCAGTAG

# >CP67, 2232 bp

ATGGCTGGCCAGTACCCGCTGGAAGCGCTCTTGCGGCCTGCCGTGGAGCTCTACACCACCGTGTGCTTCACC TTCGTCTGGCTGGGCGTCGTGCGGCTGAAGCAGGCCGGCGTGGTGCTCCGCTACCGGCGGAACATTCGCCGACTG CCGAAGTACACGATGACCAGCGCCGAAATGCCGGTGAGCAACGAACACCTGTTCATCGGTAGAGGCTTTCCGTGG ACGCAGAAGCATACGCAGCGCCTGGCAGATACCTACCTGCCCCAGTTCGCCTCCTACGTCGAGCCCTCGCCGCTC TACGAGCGCGCGCGGCGGGTTGGAGAAGCAGCTTGAGTTCGCCCCCTTCCCTCTGAAGCTGGTCGCCAAAGCCACC GCCTGGGACGTGGCCTGGAACCCCGCACGGCCGCTGCCGCCGTGGGCGGTTTGCCTCGGCTCCATGGCATCGAG CCGCGCGAACAGGATGTAGGCCTGCAACTGGGCGAGCGCGTCGGCCACACACTGGTACTCGGCACTACGAGGGTG GGTAAGACGCGACTCGCGGAGCTGTTCATCACCCAGGATATTCGCCGCACCCACTGCCGGGGCCGACGCCGGCGG GAAGTAGTGATCGTCTTCGACCCGAAAGGCGATGCAGACCTGCTCAAGCGTATGTACGTGGAGTGCGAGCGTGCC GGCCGCCTGGATGAGTTCTACGTGTTCCACCTCGGCCACCCTGACCTATCGGCACGCTACAACGCCGTCGGCCGG TTCGGCCGGATCTCCGAGGTCGCCACCCGCGTCGCCGGCCAGCTCTCCGGCGAAGGCAACAGCGCGGCGTTCCGC GAGTTTGCCTGGCGGTTCGTCAACATCATCGCCCGCGCACTGCACGCGCTGGGTATCCGCCCGGACTACCAGCAG ATCCTACGGCACGTCGTGAACATCGATGCGTTGTTCGTCGAGTACGCCCAGAAGTACATCAGCGAGCACGACCCG AGGGCCTGGGACACGATCATCCATATCGAGGGCAAGCTCAACGACAAGAACGTGCCATTCAACATGAAAGGGCGG CCCTTCCGTGTCGTGGCCATCGACCAGTACCTGACACAGAAACGCATCGCCGACCCGGTCATGGAAGGCCTGAAG AGCGCCGTGCGCTACGACAAGACCTACTTCGACAAGATCGTGGCCTCGCTGCTGCCGCTGCTGGAGAAACTCACC ACCGGGCGGATCTCGGAGCTGCTTTCGCCCAACTACGCGGACCTCAACGATCCGCGGCCGATCTTCGACTGGATG CAGGTCATCCGCAAACGCGCCGTGGTCTACGTCGGCCTCGACGCACTATCGGATACCGAGGTCGCCGCCGCGGTG GGCAACTCCATGTTCAGCGACCTGGTCTCGGTCGCGGGTCACATCTACAAGCATGGAGTCGATGACGGCCTGCCC GGCTCACTCGCCGGCGGCAAGGTCCGCATCAACCTGCATGCCGACGAGTTCAACGAGCTGATTGGCGACGAGTTC ATCCCCATGGTCAACAAAGCGGGCGGCGCCGGTGTGCAGGTGACGGCCTACACCCAGACCATGAGCGACATCGAG GCCAAGATCGGCTCCCGTGCGAAGGCCGGTCAGATCATCGGCAACTTCAACAACCTGTTCATGCTGCGGGTGCGC GAGACCGCCACGGCCGAACTCTTGACCAACCAGCTCCCCAAGGTCCAGATCTACACCAGCACGCCGGCGAGCGGC GCCAACGACGAATCAACAACAAGAAGGCAGCCTTCACCTCCAGCTCGCACGACCAGGTGCAGATGACCAGCGTG CCGATGCTCGAGCCGGCCCACATCGTTGGTCTGCCCAAAGGACAGGCGTTCGCGCTCCTCGAGGGCGGCAATCTT GGTATGCGCAAGGGCCAGGCCGCTAACAGCGAGTGGTGGGAGGCGCCGGGATACTCCGCCCTGCAGGATGGTCTG CCCCAGGACCTGGTCGACGATTTCCGTCACCTCGGCGCCGGTGAGGATGCCGCCTGA

#### >CP69, 1482 bp

GTGCAGTGGACTCACGAACAGTCACCGATCATCCAGTCGAAGGCATCGAAGATCCTGGTGCGAGCCTTCGCCGGC ACTGGCAAGACCACCCTGGTGGGCTTTGCCAAGGCGAACCCTACCCTGAGAATCCTCTATCTCTGCTACAAC AGCTCGGTGGAGAAAGCCGCGAAGGGCAAGTTTCCCCGCAACGTAGTGTGCAAGACCGCCCACAGCCTGGCTCAT GCGGTGTACGGCATCCAGTACGCCCACAAGAAGACGAAGAACCTGCGTCTGACCGATATCGCCCGCGGACTCGAT ACCCAAGACTGGGAGTTGGTACGTGACGTGCTGGCCACGCTGAACAACTACATGGCCAGCGCCGACGCGGAACTC GGCCGACCGCACTTCCCGCGCTTCCGCGACAAGGCGTTCCTCACCAGTGCCCAGGAACGCTTCCTCAAGCAGGGC  ${\tt CTGGACATGGCGCGAGTAGTCTGGAGGCGCATGGTCGACCTCCAGGACACCGGCATGCTGATGCCCCATGACGGC}$ TACCTGAAGCTGTATCAACTGAGCAAGCCCGATTTGAGCCAGCGCTTCGACTGCATGCTCCTGGACGAGGGACAG GACATCAACCCAGTGATCGCGGACATTGCCCATTGGCAGCGCATCAGAATGGCTATCGTCGGCGATCCCCATCAG CAGCTCTACCGGTTCAGGGGCGCGGAAGATGCCCTGAACAGCGACTGGATGGTCGGCGCCGAGGAGCACTACCTG ACCCAGAGCTGGCGGTTCGGCCCGCGATTGCGCACGTGGCCAACATCATCCTCCTACAAGGGCGAGACACGG CACCGCACCGTTATCGGCGTCATCGAAAATGCCCTGCAGCGTGTGCGCAATAATCCGGCGCCCAAGTTCTACTGG GTCGGCGGTATCGACAGTTACTCGCTGCGCGACCTGGAGGATCTGTACGCATTCAGCCGAGGCCTGCGCCAAAAC GTCCAGAACAAAAAGCTGCTCCGGGACTACCGCGACTACACCCAGTACGTGGAGATCGCCGAGATCAGCCAAGAC AGTGAAATGCTGCGCTCTATCAAGATCATCTCGACCTACCCTGATCTACCGGCGCGGATCCTCGAGCTTCGCTCA CTGACCCTTGACGATGAGCTGGACGCAACAATCACCTTGACCACCGCACAAGGCCCAAGGGGCTGGAATGGGAT TTCGTCTGCCTGTACGACGACTTCAACGCGGACCCGCTGGCCCCCGACACCGACCAGGCAAGCGCGACGATGAG TTGAACCTGATCTACGTCGCAGTGACCCGCGCGATGAAGATCCTCGCCATCAACAGCCTGGTGCTGTCGATCATG 

#### >CP70, 1110 bp

#### >CP71, 312 bp

>CP72, 300 bp

ATGAAGCAGACCTTCGAATACCATGTCGATAACATCGTCATTCCCTACAAAAACCCTCACCAAGGGCGTCGCGATG TTCAAACACAAAGAAGACACCTTGGAACCCGACGACCACGCCTTGCTCAACCCTCTGCGCTGGGCCGAGGTCGTG CGTCTGGGCCAGGAAGGCTGGGAGCTGGTGAGCGTTCAGCCACTCATGCGGGGGCGTAACCGAGATCGGTAATCAA AACGCCCAAGGCTGGGCTTGGGGCGTCGCTCTGCCCGTCAGCTACCTGCTGTTTTTCAAACGCGCAACCTCATAA

# >CP73, 222 bp

# >CP74, 234 bp

## >CP75, 357 bp

# >CP76, 387 bp

ATGCCCGAAGAGCATCTGTTTCAGGATGGGACCCTCAGCTTCCTGCCGACCCGTTTGAACCGGCAACCGGTGGTC ATCGGCGGCCTGACTGCGGACGAAATGTGGATCACGGTCTTCACCAGCGGGAGCAGCCGGGTTCGTACTTGGCATC CCGGCTGCCTTGGTCGCAGGTAACGCTGCCTGCATTCCACTGGGCGCGCTGCTGGTCGGCGCCCTGGGCGCCTGGGT ATCGGCAGCCGCGTCCTGCGGCGGATGAAGCGGGGGCGGCCCGATACCTGGTTCTACCGCCAGGTGGAGTTGGCC CTCTCGCTGCGCGTCCCGGCTCTCGGCAACCGTCGCCTGGTGACGCGCCTCGGCGCCTGGACCAGTCGACGCACG GAGTCCCCATGA

#### >CP77, 660 bp

#### >CP78, 885 bp

ATGATGGGCAAGAAGGAAAGCGCGCGCAGTCACAAGGCGCCGCAACCCCGACGGTAACGTCGGAAGAAGCGGCAACC CTGGGCATCGACGGCGACACGCCCGCCGACACACTGCGCACCATCGTGGCGGAAAGCCGGCAGCTCAAGGACCAG ATCAGCAAGGTCATCCAGGAGAATGACTCGCTCAAAGCCGCCAATGAGAACCTGCAGGGCCGCCTGCGCAACATC GATCAGAACATCGAGCAGAAGCTCAACAACACCGCCCAGGAGCTGCAGCAACAGCAGGAGAACCGTAGCCAGACG ATCCTGGACCAAGTACAGAAACGGCTCGAGAACCTAACCCACGTTCCCGAGGCCGGCGACACCGACCTGCCCGTA GGATTCGGCGTGCGACCAGAGGATGGCCAGCACTTTCAGGGAGCGGGCTCGTCTTCATCGGACATCGTCTGGATC GAGCCCCAGGACGCCCGCGCAGTCGATGCCAATGGCCAGCCGCTGGCCGCCGGCTCCACCCAACCGAGCGGA TTCAGCTTCCCGACCTCCTTCGGCAATGCGGTCGATCGCGGCCAGAACGCGCTGGAGCGGATCGATGACGGGCTG CACCCCGTCGGCCAACAGCGATCCGACCTCGAGAACCGCAAGCTCGTCCGCAAGACCTACACGCTGCCGCAGAAC TCGACGCTCATGGGCTCGGTGGCCATGTCTGCGCTGATCGGTCGTGTGCCGGTCGACGGGACGGTCAATGATCCT TACCCGTTCAAAATCCTCATCGGCCCGGACAACCTCACCGCCAACGGCATCGAGCTGCCGGACGTCGCCGGCGCG TTCAACGACGGGACCGTGCGCACCTTCCCGGCGCCGGACGAGGGTGAATGACAACCAGAGCAACAACCAG ACCGCCAGCGCCGACCAGAAAACCATCCAGGGCGGCCTCGGCTGGATCAGCGACCCCTACGGCATCCCCTGCATC GCCGGTGATCGCCGATCCAATGCCAAGGAGTACCTGGGCAATCAGAGCCTACTCACGGCTGCCGGGGCCGGCATC GCCAAACTCCTGGACGCCGACGAGAACAACACCAGTACCGTCTTCAGCGGCAACGGCACCAGCTTCGGGACGACC GGAACCAACAGCAACTCGGCCCTCAACAGCATCCTCTCCGGCGGCGTCGGCGACATCCGGCAGTGGATGAACAAG TTGTACGGGGAGGCCTTCGCCGCCGTCTACGTGCAACCGGGCGCGCGGGTCGCCGTGCATCTCGATCAGCAACTG GCGATCGACTACGAACTCAAGGGCCGCAAGGTCGACTACAGCTCTGGAGCCGCTCATGCAACAGCAGACCTGGAC TAA

# >CP80, 348 bp

# >CP81, 2943 bp

ATGAGCCTCTTTCAAAATCTTCTGCGCGGTCGCACACAGCCTCAGTCGGTACCGGCAGAGGCTCCCGAAGATTCA GGAGCGCTGGACGTAGCGGCCGCGGAAGAAGCGACTGAGCGCTATCTGGCCGCCATGGCCGCCATGGGTATTCCT CTGCCCAACACCGGGAGCAAGAATGGCGCCACGCAGGCTGAAGCGTCACGCCTCTACGATCACGACCCATCGTTC GTAGACCTGCTGCCCTGGGCTGAGTACCTGCCCGACGAGGAAGTGATGCTCCTGGAGGATGGGCGTTCGCGCGCC GCGTTCTTCGAGCTGGTGCCCTTGGGCACCGAGGGCCGCGATCCCAATTGGATGCAGAACGCCCGGGACGCATTG AAAGAAGCCCTGCAGAACTCCTTCGACGAGCACGAAACCTCGCCCTGGATCGTCCAGTTCTACGCCCAGGACGAG ATCAGCTGGGACAATTTCCAGGAGCAGTTGAGGCAGTACGTCCATCCTCGAGCGCGAGGATCGGCCTTCAGCGAG ATGTACCTGGCGCTCATGAAGCATCACCTGGAGGGCATTTCGAAGCCGGGCGGACTGTTCGTCGACACCGCCGTC AGCAAGCTGCCCTGGCGAGGACAACAGCGGCGCGCGTGCGGATGGTGGTCTACCGCCGGATCCGCAACGCGGATGCG CAGATTCGCGGACAGGACCCGGCGGCGTATCTGAAATCCATCTGCGAGCGTATCCAAGGCGGCCTGGCGAACGCC GGTATCGTCGCTTCGCGCATGAGCGGCCAGGAGATCAGGAACTGGTTGATCCGCTGGTTCAACCCGCACCCGGAT GATGAATTACCACTGGCCGACGGCACCGACTTCTCCCAAAACCTGTTCTATCGGCAGCCTGTTTCCGATGCCACC CAGGGCGTATGGCTCTTCGATGCCATGCCGCACCGAGTGATCGTGGTCGACCAGTTGAACAAGGCGCCGCTGACA GGGCATTTCACCGGTGAGACGCTCAAGGGCGATGGCCTCAACGCCCTGTTCGATCGCATGCCCGAGGACACGCTG CTGTGCATCACCATGGTCGTGACGCCGCAGGATATGCTGGAAGGGCACCTGCAGCAGCTCTCGAAAAAGGCCGTT GGTGACACCCAGGCATCGATCCACACCCGAGAGGACGTGGCCACCGTAAGACGCCTGATCGGCCGAGAGCACAAG CTCTATCGCGGAGCGATCGCTCTGTTCGTGCGTGGCCGCGACCATACCCAGTTGGAGGAACGCTGCATCACCCTG AGCAACGTGCTGCTCGGCGCCGGCCTGGTGCCGGTCGAACCGCAGAACGAAGTCGCACCGTTGAACAGCTACCTG CGCTGGCTGCCCTGCAATTTCGATCCGAACGAGAAGCGAGCCCTGGAGTGGTACACCCAGATGATGTTCGCGCAG CACATCGCCAACCTGTCGCCCATCTGGGGGGCGCACCACCGGTACCGGGCACCCTGGCTTCACGCTGTTCAACCGT GGCGGTGCACCGTTGACCTTCGACCCGTTCAACAAGCTGGACCGGCAGATGAATGCCCACGGCTTCATCTTCGGG CCAACCGGGTCCGGCAAGTCAGCGTCCCTGACCAACCTCATCAGCCAGATGCTCGCCATGTACCTGCCACGGATG TTCGTCGCGGAAGCGGGCAACAGTTTCGGCCTGCTGGCCGACTTCGCCAAGCGGTTTGGCCTCTCGGTCCACCGG ATCCGCCTCGCCCCGGGCTCCGGGGTCAGCCTGGCGCCGTTCGCGGACGCCATCAAGCTGGTCGAGAGCCCCGAC GACCAGCGAGACATCCTGGGCGAGATGGAGATCGTCGCGCGCCTGATGATCACCGGCGGCGAAGAGAAGGAGGAC GCGCGCCTGACCCGTGCCGATCGCAGCGCCATCTGCCAGGCAATCCTGGCGGCGGCCAGGACCTGCGCCGCCGCG AACCGCACGGTACTGACCCAGGACGTGCGCGATGCACTCTACCAGGCCTCCAGGAGCGATGGCACCGCGCCAGAA CGACGCGCGGCGGCCGAAATGGCGGAAGCCATGCAGATGTTCTGCATGGGCGCCGACGGCGAGATGTTCAAT GCCCAGCTCGGAATCGCCTACATCTCGTTGCTGAACACCGTAAACAACATCGCCGAACGCGACCAGTTCAAGGGC

## >CP82, 285 bp

ATGAGAGCTCTGAATTCGCTGACCCAGAACCTGATCGACAACCTGACCAGATCCTGCAGAACCCCGAGGAAGAT GCCCTGCAGACGCTCAGGATATGCGCTCCTGTACTGATCGAAGAGTTGCAGCAGATTCAACTGAGGGCGGTCGAT CGCCGGGATATCGTCCCGCAGATAAAGCAGCTCCTGGATGAATGGCTGCAACAACATCCACAGCCTGATACGGCC CAACAGGCGCTCATCGAGGCCGTGGACCGCGCGGAAACCCCCACAGCGGAGGCAAGCGTGA

## >CP83, 657 bp

## >CP84, 1188 bp

GCTGAGGTCCTCAGCGGCAGAGTGCAGGTGATGCTGCTATCGGATTCGCCCGATCACTACTACAAGCCGGCGTTC ATGTACGTCGCCTTTCAGCAGTTCTTCCTGGAAGATCTGAAGCGACCGGAACGTTCGCTGTTGCGCCCAGAAGTG ATCACGGTGAGTTTCCCGAAAACACCGAACGTGCCCCACCAGTGCGGGATCGCGCCTGTGGAGACCACCCTGATG CTCGATGACTATCTGCGCCGTCGGGGGCGTCCGCGAACGTGTGGAGATCGTCTACACCTATCCCACCACTGCCCAG CTGCTACGCAACTGCCTGTTCCTGCAACGGCCAACCTGCGAGATCCTGCCGAGTCTATTCGAGCAGCGTGGCATT CGTTTCCAGCGTGGTTTCACCTTGGCCAGGGTCGACCCCGAGCGGCGCATCGCCTATTCCGAAGAGGGCGATGAG CAGCCCTTCGACCTGCTCATGGCGACGCCGCCGATTCGCGCAGTGGATGTCGTCAGGGAGTGTGGCCTGTCGCAA TCCGCCGCCGACGAAGGCTGGTTGCCGACGAACCATGAAACCTTGCAGGTGTATGGCGCCCGAGCGGGTGTATACC CTGGGCGATACCGTCGATCTACCGGTGAGCAAGGCCGGAGGCGCCTGCCAAACCAGGCGCCGGTGATCGCCAGC 

### >CP85, 423 bp

ATGGATAGCCATCAGCAGCCTCGCGCCGCGCGCGCGCAGGCCGATATTCCCCTGTTCCCCCAGCAGACCCGGGAGGGC CTGCAGGCCCTGCTCGACAAGCTGCAGCCACTGATCGAGGGCCACCGCCTGGACAACCTGGTCGACCTGCTCTCG CTACTTTCGGATCTCATCGACCTGCTCGACCCGGCCATGGTGGACAGGCTGGCATCGCTCTTCGAGCAGGCCACC AATGTCGGCTGGTCCGTCGGCAACGCAGTGCCGCGTGGCCAAGGCCGAGGTGCTGCGTGAGCAAGCGCCGAACCTT AAAGACCTATTGCGGCTGTTGCGCGATGCCGATGCCGATGCCGAGGCCTGGCGCTAGCCCTGGGGACCTTGCGCAGC CTGGGGCGCCAGATTGCCGCCGAGCAGGAGATCACCCATGGTGCGTGA

#### >CP86, 867 bp

CCGCGCCTGCTCGGGCAGTTGAGCCCCAGCGGCTGCCTGGCGGCGCACATGCCGAACTGGCGCGATGCATCCTGG TATCGCCTGATGCTCGACGCGCTGGACAGCGCCGGTCCTGCTGGCTCTCCACTCGGCAGCCCAGCGCTGCGCTAC CTGATGCAACAGCGCAATGTGCTGTCCTTAGACAACTACTACCGCCTGCTGGCACCGCTCTGCGCAGAGGTAGAT ATCTGGGAGACCGAGCACCTGCAGGTGGATGGTGGAACGACCCGATCTTCGACTGGGTGAAGGTGTCAGCCCTG CGTCCGGTGCTCGGCGAGTTGGACGAGGAGGCCCGGCGCGTTTCCTCGATCGTTACCTGGAACTGCTGCACCGT TACTACCCACGGGAGCTAGATGGACGAACGCTGTTCCCGTTTCGCCGCGTGTTCATCGTCGCCAGCCTTGCGCCA CTGAAGACTCGGGCAAACTTCCGCCCTAAGGATGAAGCTTAA

# >CP87, 432 bp

#### >CP88, 939 bp

# >CP89, 1566 bp

ATGGCAGGAGCTGACCCCGTCCCTGAGCCTCAACTGCGCGGTGTTTCCCCAACTCAGGACCGAAGACGCAAGCCGT CGACGGCGATTACGCCTGGGCGCTCTGGCGTCCCTACTCCTGCCGCCAGCGCAAGGGGCAGATCTTCCTCGGCAG TACCGACTTCCAATAAGGACACGGAGACGAATCATGCGAATGAACATCACCTCGGTCGCACTGACGTGGCTGCTC GCAGCGCAACTTGCCCAGGCCGACGACCCGATCAACGTGTCCAAGACCGGCACGGTGCTCAGCGACGACGACGTCCTC TACAGCATTGGCGGCGGCAGCGCGGTGAGCATGGGCAGCGCCGGCCAGATGGACTCGATCGGCGTCGGCTTCGGC TGGAACAACGACATGATGTGCGGAAACATGAACCTGAGCACCACCCTGGAGAACCAGCTCAACGGTGCCACACAG GGTTTCCAGAACATCATGGGCTCAGTCATCCAGAACGCGACCGGCGGGCCATGTCGCCGGCGGTTGATCATC CAGCGCGCGAACCCTCAGCTCTACAACCTGATCACCAATGGCATCCTGCAGGCGCGGATCGACTACGACCGCTCG AAAGGGACTTGCAGAGCGATCGCCGAGAAGATGGCTGACATCGCTGGCGAGCAGACCGGCTGGGGGAAAATCGCC GAAGGCCAGGCCCTGGGCGCCACGCTGGCCTCTGGCGGGAAAGACGCCGTATCCGCCCTCGAAGCGGTGGAGAAG AAGGGCGGCAACGATGGCGTAACCTGGGTCGGTGGAGACAAGGCCGGCGGCTCCGGCCAGAAGCCCATTCGCATC GTCAACGACGTGACCCGGGCGGGCTACAACCTGTTGACCAGCCGCTCAGTGAATGACTCGTCGAGCGTGCCTTCC GCCACATGCAACAATGGCCTGGTCTGCAACACCTGGTCCTCCCCCCAGGAAGCCGCCGCGTTCGCCACCCGGGTA CTGGGCGAACAACAGCAACAGACCTGCGAAGGCTGCCAGAAGACGGTGACGGCTGCAGGCGTCGGCCTCACCCCG GAGAACCTGGCTGCGGCCGGCACCGATGCTCTGCCAATTACCCGCGCGTCATCGAGGCGCTGCGCGACGAGCGT GACCAGGACGTCCTGGCGCGCCGCCTGGCGTCCGATGTCTCCCTGATGGACGTGCTCAGCAAGGCACTGCTACTG CAGCGCCTGATGTTCGCCGGCGCCAAAGAGCCCCAACGTCGCCGCCAACGGCCTGGCCACCCAAGCCGTCGATCAG CAGACCAGCCTCCTGCAGCAGGAGATCTCGAACCTCAAGACCGAACTGGAACTCCGTCGCGAGTTGGCCAGCAAT TCGCCCATGCGGGTCATCGAGCGCGGGCAACAGCGCGCCTCAGGGTCCAGTGGCGTGTTCGAGTCGGCGCCCCGAT 

# >CP90, 348 bp

CAGCGCAGGGAACTGAGCGCGCATGAGCGGCAGCGCATTCGGCGGATCGAGATCCTGGTGCTGTTGCTGATCCTG CTCATCGAATTCAGCAAAGCCTACTTCCGCACGGGAGGCGCAGCATGA

#### >CP91, 1536 bp

ATGACCTTCATGACCAATGACTACCTGGAGTATTACCTCACCCTCCTCGGCTGGATCATCAACAACGGGATCTGG AACATGATCTCGGATACAGGGCTGTTCGCGGTGCCCTTCGTGGCCATTGTGATGCGTGAGTGGCTGAAAGTTCGC GGGGAAGGCGCCGACGAGGGCAACAAGGGCGTGCTGTCTCTGGCCCGCATCGAGACGCATATCTACGTCGGCTAT ATTGTGGTCGCCCTTGCGGGCATCCCGGTCGTCAACGTGAGCTTCGACCACCATCGAGTTCGACCAGGCCCGCGCC CAGCAGTGCCAATACAATCTGCCGGCACCGGCGGACACCGGCTGGTCGAGCTCCTTCAGCAGCCTGGCCGGCAAG AGTGCGCAGATGCCGCTCTGGTGGGCGATGATGCACGCCCTGTCCAAGGGCTTCACCGCCGGCGCGGTAGCGGCC ATTCCTTGCGGCACGGATCTGCGGCAGATGCGTATGGAGGTGGATAACACCCGTGTGAACAACCCGCTGCTGGCA CAAGAAATCGCTGACTTTTCCAGGGACTGCTACGGACCTTCTCGTGCGCGGCTGTTCATGCGGCAACCCGATCTG GGCTCCGTCGCCGAGGACAACAAGGCGCTACAGGACCTGAACTGGATCGGCTCCCGATTCCTGTTGAACACCCCG GGGTACTACGACACCGACTACTCGAAGAGTCCCCGTCAGTCGTGGCCCTACAACGCCACCCGCGACGCCGGGCTG  $\tt CCCCAGGTGGGCGGTGGTGGTGGCTACCCTACCTGCAAGCAGTGGTGGGCTGACTCAGGGATCGGTTTGCGTGAT$ CGGATCAAGGGCCAGGTGGATCCGGACCTGATGACCAGCTTCCTCAAGTGGGCGAAATGGCTGAACCAGGACGAG GGGCAGGTTGGCGGCACCATCTGGAATGGACTGGCTCGTGCCGGAGGCACCCTCGGAGTGGCAATGGGTAGCCTG GCTTACTTCCCGGCGATGGATATGGTCCGCCAGGCGCTGCCGATGGTGATGTCATTCCTGAAGATGGCCATGGTC ATCTGCATTCCGATGGTTCTGGTCATCGGCACCTATCAACTGAAAGTTGCCATGACGATGACGGTCGTCTTCTTT GCAATGATATTCGTCGACTTCTGGTTTCAGTTAGCCAGATATATCGATAGCACGATACTTGATGCTTTCTATGGT  ${\tt TCGGGATCACCACATCTTTCGTTCGACCCAGTCATGGGACTGAATACGGCGACTCAAGATGCAATCTTGAACTTC}$ GTGATGGGGGGGGGATGTTCATTATATTGCCCATGCTGTGGGTAACTGCTGTAGGCTGGGCAGGCGTCCAAGTTGGA GCTCTCCTCAGCGATCTCAGTAATGGAGTCAAAGGGGTCCAACAGGCTGGGGCACAGGGTGGTGGCGTAGCTAAG CAGGCAATATCGTCGTCTCTCACCCAAAGGGGGACTAA

## >CP92, 333 bp

ATGATCTGGCAAGCCTTATGGCATATTATGCCACTAGCTATCTGCCGACTGGAGCCCCTCATGGCAACTCGAAAC GTCGTCCTTCCCGATCCGCTGGAGCAGGACATCAACGAGCTGGTGGAGACCGGCCGCTATCAAAACCGCAGTGAG GTCATCCGGGCAGGCCTCCGCCTGTTGCTGCAGCAGGAAGCCCAGAATAGCGCCAAGCTCGAAGCCCTCCGCAAC GCAACATCCAGTGGGCTGATGCAACTGGAGCGCGGCGAGTACGACGAGATCACCAGCGACGACCTGGCCCAATAC CTCGACGAGCTCGGCAACCAGGCGAGCCACTGA

# >CP93, 351 bp

ATGGCCAAGTACCGCATATCCCATGATGCCCAAGCGGACATCGTCGATATCCTGCGCTTCACCCACAACCGATTC GGCGATGCCGCGCGCGGTGCTACCAGGCCCTCATCGGCACCGCCCTGGAAGCGGTTGCGACAGACCCACTGCGG CTCGGCAGCCTCAGCCGCGAAGAAGAGGGGCCAGGCCTGCGCAGCATCCACCTCGTTTACTGCCGCTCGATGCCC AACGTCGGTAAGGTTGTTCGGCGCAGGCACTTCGTCTTCTACCGGGTGGCGACAGCTCAGGTCCTCGAGGTGGTG CGCGTGCTTTACGACTCGATGGATCTGGATCAACACCTGCCTCCTCGATGA

# >CP94, 8514 bp

CTAAAGGCTCAGTCGCAAGCGGTGTCGCTGACAATCGAGAGGCACCCGCACTTGGCCATCGATACACTCCACTTC GACGCCGTCGAGGAAAGCCTCGCGCACGCCGTGGCTTCGCCCTTCTCCGGACTCCACCTGAATCTCGTAGTGCCC CTGCCGGCGAATTCCCAGTAAACCTTCGAGTCCGGCGCGGTACATCCAGGCGGCAGAGCCGGTATACCAGGTCCA GCCACCACGGCCGACATGCGGCGCCTCGGAGTAGATATCGGCGGCCACCACATAGGGTTCCACTCGATAGCGTTC CACCTGTTCCGGTGTGAGCGCGTGGTTGATTGGATTGAGCAAGGAAAGCAATGTCCCCGCCTTGTCCCCTTTGCC CTGGCGGACAAATGCCAGGACCGCCCACATGGCCGCGTGGCTGTATTGCCCGCCATTCTCCCGCAGGCCCAGTGG CGCTCGGCGATACCAGTGGCCGTCCAGGCCTCGCGCTCCATGGCCAGACGCAACCGCCCGGCATGTTCGCGCCA GTGACGGGCTCGCTCAGGGTCACGCGAACGGGCATAGCCATCGAAGCGCGCGAGAGTCTCCAGCAGCAACCAGCC GAGCCAGACGCTCTCTCCTGTGCCGCCGGCACCGACGCGATTCATGCCGTCGTCCAGTCGCCGGAACCAATCAG CGGCAAGCCCAACTTACCGGTCAGCGTCAGACACTGGTCCAGGCCTCGTGCACAGTGCTCGAATAGCGACGCGGA CTGCTCCGACAGCATCGGCTGGAAGAAGGTGTCCTGCTCGCCCTCTTGCAACGGCGGCCCTTCGATGAACGGCAG GTCGGAAATCCGCGTCCTTACCCCCTGTCCCGAGTGCGGCAGCCACCAGTGCTGCACATCACCCTCGCGGAACTG CCGACCGGCGCGCGCAGAAGATGCTCGCGGGTCAGCGCCGGAGCGGCCAGGGACAGAGCCATGCCATCCTGCAG

TTGATCGCGGAAACCATAGGCGCCGCTGGCCTGGTAGAACGCCGAGCGCGCCAGACGCCACAGGCCAGGGTCTG CCGCCAGTGCCTACCAACACCCGCCAGCGTCTCTTCCGGATCAGTCCGACGGTATCGCGTGACCAGATCACGGGC CTGCTGCGCCATGCACGGGTCGAGCCCGGGCCCCCGTGCATCCGGAAAGTCCCGCCTCGCCGAGCAGCGCCGCAGG CGCCGAGGGGTCACCGAGCGGCCCGAGGAATTCGCGACGATCACCGCTCCAGCTGCTTTGGCGGCCACACAGGTC GGCGAACAGGACACGCCCGGGAAAGGCGGCGTTCCAGGGGTTGCGCGCAAGCAGCGCACCGCTTTCGACATCCTG GCAGGTCTCGATGAAGGCCGCCGATGTCGCCCGGGCGCTGCCGAGTACCGGTTCCGCATAGCTGGTGAACGACAG CCGTCGTGACTTGCCGGAGAGGTTGCGCAGCACCAGTCGGGAAATCTTGATCGGGTCCGCCAGCGCGACGAATTG CACCAGATCCATGTCGATGCCCTGGCAGCGATGGCCGAAACGGCTGTAGCCGAATCCGTGGCGTGCGCTGTAGAG CCCATCGTCGCGAATCGGCCGCGCGCAGTGACGCTCCACAGCGCCCGGCTGTCCTCGTCGCGGAGGTAGAACGCTTC TACGCAGGGATCGCCGAACCGGATCGTTGGACCAGGGCGTCAGTTGATTTTCGCGACTGTTCTCCGCCCAAGTATA GCCACTGCCCTCCGCCGAGACCTGGAAGCCGAACCGGGGATTGGCGATGACATTGATCCATGGCGCTGGTGTGCT TTCACCCTTTTCCAGAAGAATCACGTACTCCTGGCCGCGACTGCCGAAGCCACCTAGCCCATTGAAGAACTCGAG AGCCTCACCCAGACTCGTCTTATCCGCCCCCCCCCGTCGCTGGCCACCAGTCGCGCCGTACCAGCAGTCGCAGC CGGAGTCGGTATAGGCCTGGAGGAGGAGCACAGGGCGGCCAGTTGACTGGCGATCGGCCCTCGCCGGGCGAGCAGTAC CACGCGTGCGACCGCCAGCAACAGCGCCCTGCCTCCTGGCTCATGAGATCGGCGCGCAAGGTGTGCACCTGACC GCGCCGCGCGCGTCTTCGCCCTCACGGGTACGCGACGGGCTGCTGCGCACGGCGGTCTCGATCGCCACCTGGAG ATCCTGGATGTAGGACGAAGCGCGCTCATTGACGACTGCCAGGTCCACCTCCAGGCCTTTCGTCCGCCAGTATTG GTGAGCCCTCAGGATCTGCCGCAATTGTTCAAGGTCGTCGCTGTCGTCAAGTCGCAGAAGCAGGATCGGCAGGTC TCCGGATATCCCCAGGGGCCAGAGCCCGGACTGAGGCCCTGAACCGTGCCGGATCGACTCGGGCGGCGCACGGTA ACGTGCGTCGGCATACAGCAGCGGCGCCGCCAGGCGCTGGAAATCGGCGGCCTCTCCGGCGGCGATATCGAGATC ACGCAATTGTACCTGCGCCTGGGTCCAGGCCAGCGTCCTGGCGCGGTCGAAGCCGCTGCGCTCGTGGTGTTTGTC GATCAGGTCGAAGAGCGCCTCGCGGGTCTCAGCGACCACGATCCAGAAGGACACCCTCGCCATTTCCCCAGGCGC GATACGCAATCGCCGGCGCAGAGAGAAAACCGGGTCGAGCACCGTGCCGGCGCTGCCGGATAACGGCTGCCGCAG GTCCGCCAAGACATCGCGCAAGGTCCTTCCGCGGCCAAGGAAGCGGGCACGGTCGGACTCGTATTCGACAGGTGC GGTCAGGGAGCCCTCCACCGCGAAATGCGCGGCCCAAACCGGCGTCTCGGTGCCGGAGCGCAAACGCCGGGT AGCCACTAGGGCGGCGTACTCGGCGACGTACTCGGTCTGCACGAAAAGCTTGGAGAACGCCGGATGGGCATCGTC AGCGGCAGCCGGCGCGAGGACCAACTCAGCGTAGGAAGTCAGTTCGATCTCCTGTGAACGACCGTCGTTGATCAACGACCACCGTTGTTGAC CAGGGTAATGCGCCGCACCTCGCCGTCGTCCTCGCCCGAGACTAAGACTTCTAGCACGCTGCTCAGACTACCGTC GTGGCGGCTGAATTCCGCCCGGTCTTCGTCGAAGAGGATCTCTCCGCTGACCGGTACCTGCCCGCTCGGCTGGGT GGTGGCCGCCACGTGCGGCCGTCATGAACGTCGCGCAGGAGGACATAGTAGCCCCAGTCGTCGCGCGTCGGATC TTCTCGCCACCGGGTCACGGCGATGTCACGCCAGCGACTGTAGCCAGCGCCCGAAGCGGACAGCATTACTGAATA GCGACCGTTGGAAAGCAGGTGGGTAACTGGTGACTCGCCCGGCGTCAATGCTACGCGCCGAAGCGTCGAGGCCTC GATTCCGGCTTCGTATGACGAGACGCGCGCACTTCCTCAGCGCGCGGATGGGCCAGGAAGACATCGGAGGGAATGCG CTCCTGGAGCAGCAGCTCAACCGCACGGATCATCGGCTCGCGATGGAAGCGAGTGCGCATCCGCCCCTCATCGAG GGCGTTGGCGATCGCCACGATGCTCATGCCCTGGTGATGGGCCATATAGCTGTGGACGAGCGCCACCGCCGTCGC GTCGGGCAGCCGCGACGGCGTGAAGTCCAGCGCTTCGTAGAAGCCGTAGCGCCCGCGCGCACCCAGTTCGGCCAG GCGCGCGTAGTTAAACAACGCCGCACGCGGCTTGATCATCGCCGCCAACCCCGTGGCATACGGCGCCACCACGAG GTTCTCGGCCAGACCGCGCTTAAGCCCCAGCCCCGGCACACCGAAGTTCGAGTACTGGTAGGTGAACTCCAGGTC CCGCGCGTTGAAGGCCGACTCCGAGATGCCCCAGGGAACACCTTTCTTCCGCCCGTAGGCCTGCTGCACCTCCAC CACCAGGTGATTGCTCTGTTCCAGCAGGCTGCCGACGGGCGCCCGCATGACCAGCGATGGCATGAGATATTCGAA CATCGAGCCAGACCAAGATATCAGCGCCGATGCCGTCCCCACCGGTGTCGCCGTACGACCCAGGCGGAACCAGTG GCGGGTAGGGACATCGCCTTTGGCGATGGCTATCAGGCTGGCCAAGCGCGCCTCCGAGGCCAACAGGTCGTAGCA ACTGCTGTCCAGGCTGTTGTCGGCCAGGGAATAACCGATAGAAAACAGGTCACGCTCGGTATTGAAGAGGAACGC GAAATCCATCCCGGCGACGAAGGCCCGGGCCTGCTTCGCCACGCTCCGCACGCGAGCCTCCAGCAACGGCGCAGC GGAAAGCAGGCGGTCACGCTGGTGTTCGACCACGGAGTTCCTCAGTGCGTCGAGCCAGAACAGAAGCTCATCAGA AACTGCGTCCACTCCCCGGGGGGCCGATGCCACGGCATCTCTCACGGCTTTCTCCGCGAGCCGCCGCAATCCTGC ATGTCCGGCGCCACGGGGAAGCCCATCGAGCCCCTGCCGCACCAGCGCCAGCGTATCGCCCAACCCGTTGCGCCA GCTGTCGACCGAGGACACATAGGCCGGCTCAAGCACATGCAGGTCGAGCGTGGCGTACCAGTTGAAGAAATGCCC GCCGAAGTCGCGAGCGGCGACCGCGGAAAGCAGATAGAGGCCGATGTTGGTCGGCGAGGTACGGTGTGCCACCAC GGGCCTTGGCTGGTCCTGGAAATTGTCCGGCGGTAGCCGGTTATCCTCGGCGCCGACAAAGGTTTCGAAGAATCG CCAAGTCTGTCGCGCGATCAAACGCAGCCCCATTGCCTCCTCCGGCGCCAGGACCTTGCGCTTCGACGGCCGCGG CACTCGACTGCTGTATACCGCCAAGGCCGGCGCCAGTGCCCAGAGCAGCATGAAGGGTACGCCCAGAGCCAGGGA GGACGGCTGCAAATACAGCACCAGTGCCGCCGCGCCCAAGTATCAGGGAGGTACCGCCAACCATCTGTAGATAGCT GATAGCCAACCCGGGACGCGGTTTCCCCCACCGACTGCGCGGAGGTGGTCCACTCGAGCAGATGGCGACGAGTGAC GAACATCCGCAGCAACGTCCGCACGATCGCATCGCCCATGCGCCCAAGCCTGATCGGCCAGAAAAGCCAGGGACAG CAGCGTCTGTAACAGAGCGCGCCGAAGTTCGGCGGCCCAGGCGCTGAAGTGATGACGCAGGCCGATACCGCGACG CCGTGGCCACAGTCCTAGGCACACCGGCAGACAGGCCGGGAGTGCCAGGCTCCCAACCAGTAGCAGGCTGCCGAA 

CAGGTTGTCGAGCATCTTGCTGCGGCCGACCCACGGCACTGCCCATTCACCGCGCCAATGACCGATGATCCATGG CAGCAGTTGCCAGTCACCGCGCGTCCAGCGATGCAAGCGTTGAGCGACAACATCGAAGCGCGCCGGCGCTTCCTC AACCACCTCCACATCGGAAGCCAGTCCTGCACGGGCGAATATGCCCTCGAACAAATCATGACTGAGAACGCTGTT TTCACCGATGCGGCCGGCCATGGCGGCTTCAAAGGCATCTACATCGTAGATACCCTTGCCGGTGTAAGAGCCTTC GCCGAACAGGTCCTGGTAGACATCCGAGACCGCGGCTGCATATGGATCCATTCCACCCGGTCCGGAGAACACCCG CTGATAAAGCGAGCCTTCTCGGCCAAGCGGCAGTGCCGGCGTAACCCGGGGCTGGAGGATAGCGTAGCCACTAAC TACGCGCTGAGTCGCCGCCTCGAACAGCGGCTGGTTCAAAGGGTGGGCCATCTTGCCGATCAGACGCCGCAACGT CTCACGTGGCAGACGTGTGTCAGCATCCAGGGTAATGACGAACCGCACCCCGGAAGGCACCGTCGGTCCTGACTC GCCGAGGCTGGCGAAGCTGGTGTCGGTCGCGCCCCGCAAGAGGCGGTTCAGCTCATGTAGCTTGCCACGCTTGCG CTCCCAGCCTATCCAGCGCCGTTCTTGCGGATTGAACCGGCGCTGCCGGTACAGCAATAGGAAACGCGGCCCGCC GGGGGCCGGAGCATGACGCCGGTTGAGCCGTTCGATCGCTGCGGCGCCCAGTTTCAGCAGCCGAACGTCGCGCTC GAGCACGGACTGTCGCGCATCAATGCCATCGGCCAGGAGGGCGAAGCTGAGATCGCCGCGAGTGCCGGTTAGATA ATGCACCTCCAGTTGCTCGATCTGCTCCAGCAGCTCCGCTTCGCCGCCCAGCAGGGTCGGCACCACGACCAGGGT CCGAAGCTCCTCCGGTATTCCATCGGCCAGTTCCAGTCCCGGTAGGATGGCAGCTCCCACTCCACCGGTTACCGC ACCGTCTCCCAGCCCCGGCACCTGCAGGACGTAGACGGTCACGCCGAGCAGAAGCCCGCTGAGCAGCAGCGTTGC GCCGACATAGCCGAGGATCCCCAGACGTCCGCCGAGACGACCGAGCCACAATGACGGCGGCGACCGGAAGCCGAT GGGCGCCGCGGTGGAGTGTGCCTTCGCCAGCGCCTGTTCGGCGATAGCCAGTTCGCTGAGCGGAGCGCTGCGGGC CAGTTGCTCGATGGCGCTGCGATAGAGGTTCCGGGTGGGGAAGTCCATCCTGCCGAAGGAGCCGTCCGCATCCAA GCGGGCATCAACCAGGCTCACGCTTTCGAACAGTTTCGCCCAGTCGATGGCAGAGATCAGGCGCATGCTGGTAAT TTGCTGTTGGAGCCGCTCGTCCAACCAGTTGAGCGCTGGATTTGTCTTCGGGTCCTGATCGCGCAGGCGCCTGGC CAACTGGGCGGCGAAGATCTCCGACAAGGCTGCCGGCGAGCGCCGGGCGATGTCCGTTGCCAGTGCCGAGGCGGC GCAGCCGGGCGTCAGAAGGGCATCTGCCAGGGCATCGGCTTCGGCCCGCTCGGCCCTTCCCTGGCCGATTTGGTC CACCAGGCGCCGCAGGTTCTCGACAAGGACGATGCGCCAAGGTGATCGCCACCGCCCATAGTTCCCCGATGCTCAG CGGTTGGACACGCTGGTAGGCGGCGATGAAACGCCGCAACAACTCAAGATCGAGATGGCTGTCGGTATGCGCGAC GAAAGCCCATGCCAACCCGAAGACCCTCGGGTAGCCAGCAAAGGGGCCCGACGCGAGCTTGGGCAACTGCCGGTA ATAGCCGGGAGGCAGGTCGTCGCGGATCTCGCGGATCTGCTCTTCCACCACGTGGTAATTATCCAGCAGCCATTC AGCGGCGGGCACCACCCTGCGTCCTCGCTCCAGTTCGCTGGCGCTGGCCCGGTATGCCGTCAGCAGCGCCGCCGC TTCTCCGTGCTGCTCGAGGCGTTCGACGCCGAACAGTTCCTCGCGTACCGGGGCCCGGTCGTTCCACGGCGGGGA GGTGCGCCGCCAGCAGAGTCGGCCAAGCAGATCTGCCAC

#### >CP95, 225 bp

ATGAGACTGACCTTTGAGCAGGCCCGGCAGCTCATCGAACCCTCCTTCTCACCGTTCACGTGCAGTTGCACACGA GACCGGGACGGAGCGATGAGCATCCTGCTGGGTAATGCCTTGACGGGCACCATCGAGGCATTCAGCACCGGCATA GGCACCGAACAGTGGCGTACACCCGAAGCGGTGACCCAGCTCATCCGTGATCTGCGCCTGGACATCGCCCCCTAG

#### >CP96, 720 bp

## >CP97, 363 bp

#### >CP99, 2019 bp

ATGCCACTCTTCAAGCTCGAACACAGTAAGCTCGTACACCGGACCGATATCGCCTTCTACGTTGTCGGGGTACTG GTGCTGGCCGTTTGGCTCGGCCTTTTCTGCCCCGCAGAACTGCGTCTGGAATGCCTGCTGCTGGCCGCGTTAGGT CTGGTGGCATGGTCGCTGCTGGAATACCTCCTGCATCGCTTTGTCCTCCACGGACTATCACCCTTTCGCCAATGG CACCAGTCCCATCACCAACGGCCCGGCGCGCGCGCGCGCTGATAGGGCTATCCACCCTGTCCAGTGCGGCCCTGTTCATCGGC CTGGTCTACCTACCAGCGCTGCTCGCACTCGGCCCCTGGAGAGGCTCCTCGCTGGCTTTGGGCATCATGTCAGGC  ${\tt CAGCTATGCCACCATCTGCATCACAGCGCACTCTGGCAAGCCGGGCACTTCGGGGTTACCTCGGCGTTCTGGGAT$ CGCCTATTCGCCAGCGATCGCCTGCCCCCCGAACAGCCTCCGGCAAGTGGCGCAACGTCGCCGAGATCACCACC  ${\tt CGCCACGCCGCAGCCTCAGCGCGCGCAAGTCGTCAAAATTGCTCGGCCAGTTGTTCCGTGGCACAAGTAGCCGT}$ ATGAACGCTCGGCTGTGGGACGGCACACTCCTGCAACTGGGGCCCACTGCCGGTACTCAGGCCCCATTCACCTTG GTCTACAGGCATGCGGACGGCGTACAGAAGATGATCCTAAGCAATAGCGACCCACAGCGCCTGGCCGAAGCCTAT TTCCGCGACGACTTCGACATCGAGGGCGACCTCTTCGCTGCCCTGGCGCTCAGGGAGCACATGCAAACCCAGCGC AAGGTCTGGCACCGACGCGCACGCCTGTTGTTCGGCGCCATCATGCTGCCGAGCTCGGTCACTACGGAATCCGAC AGACAGAAAGGGTTCTTGCGCCAACAGATTACGACGGGGATGCACTCGGACGCAGAAAAACCCCGACGCCACCACC GAGCAAATCGACGATAGCCTCGAACAGGCTCAACGGGCCAAGCTTGAGCTGATCTGCCGGAAACTCCAGCTGCAT CCCGGCGAGCACCTGCTCGATATCGGTTGTGGCTGGGGCGCGTTGATCCTCCATGCAGCGCAATACCACAGGGTA GCGCTAGTGACGGTGGAATGCTGCGACTACCGCGACCTAAAAGGTCAGCAGGTATACGACAAGATCGCCAGTGTC GGACTGTCCGAGCACCTTGGCCCGGACAACCTGCCGCTATTCTTCGACACGGTACACCGCCTTCTCAAGGATTCT GGGCTGTTTCTCAACCAGGGCATCACTCAGTGCCCGGACGGGGGGCAACGGACCGCGTCAGCCCGCCTGATCAAT CGCTATCTCTTCACCGACGGCCAGCCGGATACCCTGGGCAGCCTTGTGCGCAGGATGGAACAGGCGCAGTTGGAA GTCACCGATGTCGAATCACTGCGCCGTCACTACGGCCTGACCCTGCGCCTTTGGGTCTCTCGCCTAGAGCAGCGG CAGGGGCTTGCCGTCGAATATGTCGGCGAACCCACCTACCGGGCCTGGCGCCTGTTAATGGCCGCCAGCGCGCTG GTGTTCGAGGCCGGGGAACTGGGCGTCTTCCAAATCGTAACGAGCCGACACAACGGAGCCCCCAGCTCTCTGCCC CTGACCCGCCGCCCCTTGTATCGCGACGACTGCTCCATTCAGAGGCTCAGCGAGGCAGTGGACGCAACGCCATCC GCTCACCCGCCTCGCGCAAACGCCGACAGGCCCGGTCGCAGTCGACCCTGCTCGGTACCACGAAAATAG

#### >CP100, 1194 bp

CTACGGCACGATCTGCCGCGGAGCGTACAGGCTGTAGCTGCACAGTAGCCCGGCAAACTCCCTCAACGGACGTAT CCCGCTGGCTTCCGCCTCGGTTACCCAGCGTTTCAACGCCGCATGTACTTCGCCCAGGTCAGCCCCCGCATCGCT CAGGCTCTGCTGCAGATCGCTCAGCCTGTCTGGGTCCCGCACCAGCAAACGGCTGGCGCGCCGCAGCAAATGCCG GGTCGCCGCATCACAGCGAGCGCTTTCTTCGCGTGCCAGCGGCCGCATTACCCGTTTCCCGTATTGGGCCATGAC GGGCAGCCCACGGTTGACCTGAGCCAGTCCGAGTGCTCTCAGCAGACATATCCACGCCCAGCCCAGATCAAACTC CCAGGCCTGCACGGAAAGCTTGGCCGAGCCCGGGTAGGCATGATGGTTGTTATGCAACTCCTCGCCGCCGACGAG GACTCCCCACGGCAGCAGATTGCTCGAATCGTCCGGGCATTCGAAGGTGCGATAGCCGAAAGCATGGCCCAGACC GTTGATCACCGGCCAGCCCAGAAGGCGATCCAGATCATCTGCAGCGCCCAGACTGTCAGCCCCGCGACGCCGAA TAAAACCAAGTCCACACCGAGCATGAGGCCCAGCCCGGCGTTCGGAAACCTACTGTAGAGGCGACGCTCCAGCCA GTCGTCCGGGCAGCCTCGGCCATAGGTCTGCAAGGTTTCCGGATTGCGAGCCTCGGCTCTATACAGCTCGGCACC TCGCAGCAACACCGTGAGCAGCCCCTTGAACCTCGGGCTGTGCGGATCGTCGGGCGTTTCGCAGCAGGCATGATG CCGGCGATGAACGGCCGTCCACGCACGGGTGTTCATTCCCGTCGTCAGCCACAGCCAGAAACGGAAGAAGTGCTT TAGCGCAGGGTGCAATTGCACCGAGCGATGAGCTGAATGGCGATGCAGATATAGCGTCACACTGATGATACTGAC ATGGGTCAGCGCCAAAGTCGCGACAATCAGTTGCCACAGCGTTGGCTGTAAGATGCCGTGATACCACAT

>CP101, 357 bp

ATGAGCATTTTCAATCTTGACGGCTGGTGCAAGCTTTCGGATGAAGCCCAAGCTATTTCACTAAAGAACATTCGA TTTCACCTCAACGATGGCGATGAAAAGCTCCTTGCCCAAGCAGAAGTGCATCTGCAAATCACTGGTGAAAAAGAG GTTCATATCCCTATTGACCAAGCCAGACTTAAGCTTGTGTTACCACGGAATGCGGGGCCTATACGTGACTGTCGA CTACGAGTTTATCTCGACTCAAATACTAAACGGGGTCGCTTTAACTTGACCGGGTATCGAATAAGCGACGGCAGC CTGATCTACACCAGCGCGGTAACTATTGAAAAAGTGTATCCAATTCATCCCCGTTGA

#### >CP102, 1920 bp

CTCCTTCCTCTAAGCAGTACGGAACTGCTCGACACGCCTCGCCGCCGCCAGCTACTGGAGAACATCTGGCAGCGC GCCTCGCTATCCAAGCAGCAATTCGAGGAGATCTACCGGCGGCCACTGGCCAACTATGCCGAGCTGGTCCAGCAG GCACTGAAGGTACGGCAGACCTACCTGCTCCCGATCGGCGCAGCGCCGGAGTCACAGTCAGCCCAGACTGAAGCC TGGTCGGCCGCCGCAGCGTATGGCGCCCTGGCTCACGACCTAGGCAAGATCGTCGTAGACCTGCAGGTGGAGCTG CAGGACGGCAGTACCTGGCACCCTTGGAACGGACCGATCAACCAGCCCTACCGCTTCAAGTACGTGAAGTCCCGC GAATACCAGGTCCACGGCGCTGCCTCAGCACTCCTCATCCACCAACTGCTACCGCGCACTGCACTCGACTGGCTC AGTCGTTTTCCAGAGCTGTGGGCTCAATTGATCTACTTGTTCGCAGGGCAGTACGAGCACGCCGGGATCCTGGGC CCGAAGCAGTCGCTGCAGCGGCAGTTGGCAGACGGGCTACGCTTCCTGGTGAAGGACAAATTCAAGCTGAATCAG AGGGCCTACCTGCTGGCTCAGGGAATCGAAGGGGTCCCCTCCTACAACGCGTCATTCTTCAACATGCTCCAGGAC CAGGCCGTCATCCAGACGAACGCCGAGGACAAGGCCATCTGGACGGCCACGATAGACAATGGTGCTGGGTGGAGA AACAAGTTCACGCTCCTCAAGATCGCTCCAGCCTTGATTTGGGCTGACCCTGCCGAGCGGCCTGATTCCTACAGC GGATCACTCGTCATTGAAGAGGGCAACGCCTCCTCTGAAAAGCCCGGAAACGACCTGCGAAATCCCCAACGATTCG ATTGAACAGCGACAGGCGCCAGAAGCCAAGATGACGCTCCGCCAACCTACGCCGAGCGTTGCGAAACCGTCAAAC GAGATGCGGGCGATTGCGAAGCCCTCAGCTGAGGATCAGGAAGAAACAGATGATTTGTACGCGCTTCTTGGTAAT ATCAATTCGCCACCAGAAGAGCTAGACACTAGCCACGACTCACCGGCTGCTTCTTCTACGAACACTCGCGGGGAG GAGAACCTACAGCAGCCACTAGGGACCAAGGAGCCAACAGATTGCGCTCCTGAAGCAGTTGAAGATGTATTTATG CCTAGCAGAAGCACTGATCTGGGACAGGGATTCGTTGGCTGGATGAAATCTGGCATCGCGGCCCGTCGCCTGTTC ATCAACGACACCAAGGCTTTGGTGCATACCGTCGACGGGACCGCCATGCTGGTCACGCCAGGAATCTTCAAGCGC TATGTCCAAGAGCATCCGGAGCTTGAAAAACTGGCCCAGGCCAAGGAAACGACCGGCTGGAAGCTGGTGCAGCGC GCGTTCGAGAAACAGGGTCTTCACCGAAAGACCAGTAAGAACCTGAACATCTGGACCATCAAGGTTTCAGGTCCT CGCAAGACAAAAGAGCTCAAGGCTTACCTGCTTCAGGATCCCAAACTGCTGTTCCCTGTACAGCCTCTGGACAAC CCAAGCCTCACGGTCATCACCGATGCCGAAGGGGATGTCGAATGA

## >CP103a, 1284 bp

ATGACGCCGCAGCAGCTCACCGAGGAGTACATCTTCGCGCACGATCTCCGAGAAGCCAGCGCGAAGATCTACCGC GCCGCAACCAAAGCGCTACTCAAGCACTTCGGCCCCACGGCAACCGTACAGGACGTGGATCACAGGGCCGTCCTG GGATGGCGGCGCAAGGTACTGGAACAAGGCCTGTCGAAGCGGGGGCTGGAACACGTACTCGAACCACCTGCGCACG ATCTGGGGCTACGCCATCGAGCACGAGCTGGTGACGCACTCCCAGGTCAACCCATTCCGAAAGACCACCGTGATT CCCCCCAGGCGAGCAAGCAAAACTGTCGCCGCCGAAGCCATCCTGCGCGCTCGCAGTTGGCTCAGCATGCAAGTC GGCGCCGAGCGCTGCACCGGCGATCGTGCACGCATCACTCCCGCCTGGTTCTGGCTTTGCACGTTTGAGGTCTTC TACTACACCGGCATCCGGTTGAATGCGCTGCTGTGCATCCGCAAGCGCGACATCGACTGGGATAATCAACTGATC CTCATCCGCCGCGAGACAGAGAAAACTCATAAAGAGTTCGTAGTGCCAATAACGGAGGGGCTTGTGCCTCACCTA TCGCCGCTCCTGCAGGAAGCCGAGAAAGCCGGATTCGCCGATGACGATCAGTTGTTCAACGTCAACCGGTTCTCA CCGCATTACAAGAGCAAGACGATGAACTCCGACCAGGTCGAGGCCATGTACCGGAAGTTGACCGAGAAGGTTGGG GTGCGGATGACCCCGCACCGTTTCCGGCACACCCTGGCCACCGACTTGATGAAGGCACCCGAGCGGAACATCCAT CTCACGAAGTGCCTGCTCAACCACTCGAATATCCAGACCACGATGAGCTACATCGAGGCCGACTACGACCACATG CGTGCCGTGCTGCATGCTAGAAGCCTGGCCCAAGGCGCGCTGGAGAACGTCAGAAAGGTGGATTACAGCGGCTCT AGGACAGAACCGTCAGAACCAAGGGAGCACACAAGAGACAGGCATTCAGAGAGGTCCAACCTCGTGGGAAGCA GAAGCGGTACCACGCCACCTGACACCTTCGAGCAAAGCGTGCTGTTCACTCTGATGGCTCAACACTTATCGAAC CGTGCCGCCACTGCATCCGCGGTTCCCGCCGCAACAAGCGGATCTGGTGGAAGGGGATCTGCCGCCCGAGACAGT CTCGCCTAG

# >CP103b, 507 bp

CTACTCAAGCACTTCGGCCCCACGGCAACCGTACAGGACGTGGATCACAGGGCCGTCCTGGGATGGCGGCGCAAG GTACTGGAACAAGGCCTGTCGAAGCGGAGCTGGAACACGTACTCGAACCACCTGCGCACGATCTGGGGCTACGCC ATCGAGCACGAGCTGGTGACGCACTCCCAGGTCAACCCATTCCGAAAGACCACCGTGATTCCCCCCAGGCGAGCA AGCAAAACTGTCGCCGCCGAAGCCATCCTGCGCGCTCGCAGTTGGCTCAGCATGCAAGTCGGCGCCGAGCGCTGC ACCGGCGATCGTGCACGCATCACTCCCGCCTGGTTCTGGCTTTGCACGTTTGAGGTCTTCTACTACACCGGCATC CGGTTGAATGCGCTGCTGTGCATCCGCAAGCGCGACATCGACTGGGATAATCAACTGATCCTCATCCGCGGCGAG ACAGAGAAAACTCATAAAGAGTTCGTAGTGCCCAATAACGGAGGGGGCTTGTGCCTCAC

# 12.3.3 Integron TNCP23

# Gesamtsequenz von TNCP23, 23061 bp

GTTCGGAAGGCTCTGTTGCAAAGATTGGCGGCAGTCAGAGGTAGGCTGTCGCTCTGCGCCGATCAGGCGGCTGCTGCGAA ATGGTGGTTGAGCATGCCCATGGCCTCCGTCAGCGCCGAGGGCCCCAATGCCAAAAGCTCTCTCCACAAGGCGCACCTCGC CCCTGATGCCGGGCTGCAGGCACCAGGGGCGAGCCTGTCCTTTGCGCAGGGCTCGCATGACTTCGAATCCCTTGATCGTG GCATAGGCCGTGGGGATCGATTTGAAACCGCGCACCGGCTTGATCAGTATCTTGAGCTTTCCGTGATCGGCCTCGATCAC GTTATTGAGATACTTCACCTGCCGGTGGGCCGTCTCCCGGTCCAGCTTTCCTTCGCGCTTCAATTCGGTGATCGCTGCAC CATAGCTCGGCGCTTTGTCGGTATTGAGCGTGGCAGGCTTTTCCCCAGTGCTTCAGGCCTCGCAGGGCCTTGCCCAGGAAC GTAGGTCCACTTGCCCCGCACCTTGACGTAGGTTTCATCCAGGCGCCAGCTCGGATCAAAGCCACGCCGCCAGAACCAGC GCAGCCGCTTCTCCATCTCCGGGGCGTAGCACTGGACCCAGCGATAGATCGTCGTATGGTCGACCGAAATGCCGCGTTCC GCCAGCATTTCCTCAAGGTCGCGATAGCTGATCGGATAGCGACAATACCAGCGCACCGCCCACAGGATCACATCACCCTG CAACAGCCATTACGCCCAATCAACTGGTGCAGTCGTCTTCTGAAAATGACATTTGGTATCTCTCATAAACGGATGTTTTT GGCAGGCTGAAGGCCGAGCAAGCCTGACAGGCCCGAAAAGCCCGGCACGGGCGTCGGCGGCGATGACGGCGGCGGCGTTA TCCAGGGTTGATGATGGAAGTGGAGGATATCGACAACCTCTCGCGCAACCAAGACATCGCGGTCGGACTGCAAGTGATCT TGAAGCCACGGGCCCGTCCCACCCCGACATGGACCTCGATGCCCCGAACGGACGTTAGATTTCGAGTTCTAGGCGTTCTGC GATGAAGGTTGGATCCCAGCCGGGATTGAAAGTGTCGACGTGGGTGAATCCGAGCCGCTCGTATAGGCCACGCAGGTTCG GGTGGCAGTCGAGCCGCAGCTTGGCGCACCCCTGCGTTCGCGCGGCATGGCGGCAAGCCTCGATCAGCGCGGAGCTGACA CCCCGGCCCGCATGTGTCCGTCGCACCGCGAGCTTGTGCAGATATGCGGCCTCCCCCTTGAGGGCGTCGGGCCAGAACTC GGGATCCTCGGCCGACAAGGTGCAACAGCCGACGATGCCGTCGCTGCAACTCGCGACTAGGAGCTCGGATCTCAGGACGA TGCATCAGCCGCACAACCTCGTCGATATCACCCGAGCAGGCGACCCGAACGTTCGGAGGCTCCTCGCTGTCCATTCGCTC CCCTGGCGCGGTATGAACCGCCGCCTCATAGTGCAGTTTGATCCTGACGAGGCCCAGCATGTCTGCGCCCACCTTCGCGCGA ACCTGACCAGGGTCCGCTAGCGGGCGGGCCGGAAGGTGAATGCTAGGCATGATCTAACCCTCGGTCTCTGGCGTCGCGACT GCGAAATTTCGCGAGGGTTTCCCGAGAAGGTGATTGCGCTTCGCAGATCTCCAGGCGCGTGGGTGCGGACGTAGTCAGCGC CATTGCCGATCGCGTGAAGTTCCGCCGCAAGGCTCGCTGGACCCAGATCCTTTACAGGAAGGCCAACGGTGGCGCCCAAG AAGGATTTCCGCGACACCGAGACCAATAGCGGAAGCCCCAACGCCGACTTCAGCTTTTGAAGGTTCGACAGCACGTGCAG GCAAGGCGGAAACCCGCGCCTCGAAGAACCGCACAATCTCGTCGAGCGCGTCTTCGGGTCGAAGGTGACCGGTGCGGGTG GCGATGCCATCCCGCTGCGCTGAGTGCATAACCACCAGCCTGCAGTCCGCCTCAGCAATATCGGGATAGAGCGCAGGGTC AGGAAATCCTTGGATATCGTTCAGGTAGCCCACGCCGCGCTTGAGCGCATAGCGCTGGGTTTCCGGTTGGAAGCTGTCGA CTCGCGTCCGGATGGCTGGCGGCCGGTCCGACATCCACGACGTCTGATCCGACTCGCAGCATTTCGATCGCCGCGGTGAC AGCGCCGGCGGGGTCTAGCCGCCGGCTCTCATCGAAGAAGGAGTCCTCGGTGAGATTCAGAATGCCGAACACCGTCACCA TGGCGTCGGCCTCCGCAGCGACTTCCACGATGGGGATCGGGCGAGCAAAAAGGCAGCAATTATGAGCCCCCATACCTACAA AGCCCCACGCATCAAGCTTTTGCCCATGAAGCAACCAGGCAATGGCTGTAATTATGACGACGCCGAGTCCCGACCAGACT GGCGGAAGGGGCAAGCTTAGTAAAGCCCTCGCTAGATTTTAATGCGGATGTTGCGATTACTTCGCCAACTATTGCGATAA CAAGAAAAAGCCAGCCTTTCATGATATATCTCCCCAATTTGTGTAGGGCTTATTATGCACGCTTAAAAAATAATAAAAAGCAG GTCGGCTTGGACGAATTGTTAGGCCGCATATCGCGACCTGAAAGCGGCACGCAAGACCTCAACCTTTTCCGCCCCGAGTG AGGTGCATGCGAGCCTGTAGGACTCTATGTGCTTTGTAGGCCAGTCCACTGGTGGTACTTCATCGGCATAGTAAAAGTAA TCCCAGATGATCGCCTCCCAGCTGTTACAACGGACTGGCCGCCGGCGATGACGCCCTCAGCCGCCTCTGGGCACGAGCC CTGCGGAGCCTCCGCGATTTCATACGCTTCGTCTGCCCACCAAGCAGGTTCGCAGTCAAGTAACTCATCCCCGATCTCCG CTAAGAATCCATAGTCCAACTCCTCCATGACGCCCCGCCGAGCATTTCAACTATTGCCTCGAGCTCGCCGCGCCCTCTCG  ${\tt CCAGAGCGGCAGATTTCGCTCATCTGCCGCAGCTAGAATTTTGTGTATCAATGTGACCTGCGTTGTGTCCATGCGGCCTA}$ ACTTTGTTTTAGGGCGACTGCCCTGCCGCGCAACATCGTTGCTGCCTCCATAACATCAAACATCGACCCACGGCGTAACGC GCTTGCTGCTTGGATGCCCGAGGCATAGACTGTACAAAAAAACAGTCATAACAAGCCATGAAAAACCGCCACTGCGCCGTT ACCACCGCTGCGTTCGGTCAAGGTTCTGGACCAGTTGCGTGAGCGCATACGCTACTTGCATTACAGCTTACGAACCGAAC AGGCTTATGTCCACTGGGTTCGTGCCTTCATCCGTTTCCACGGTGTGCGTCACCCGGCAACCTTGGGCAGCAGCGAAGTC GAGGCATTTCTGTCCTGGCTGGCGAACGAGCGCAAGGTTTCGGTCTCCACGCATCGTCAGGCATTGGCGGCCTTGCTGTT CTTCTACGGCAAGGTGCTGTGCACGGATCTGCCCTGGCTTCAGGAGATCGGAAGACCTCGGCCGTCGCGGCGCTTGCCGG TGGTGCTGACCCCGGATGAAGTGGTTCGCATCCTCGGTTTTCTGGAAGGCGAGCATCGTTTGTTCGCCCAGCTTCTGTAT GGAACGGGCATGCGGATCAGTGAGGGTTTGCAACTGCGGGTCAAGGATCTGGATTTCGATCACGGCACGATCATCGTGCG GGAGGGCAAGGGCTCCAAGGATCGGGCCTTGATGTTACCCGAGAGCTTGGCACCCAGCCTGCGCGAGCAGCTGTCGCGTG CACGGGCATGGTGGCTGAAGGACCAGGCCGAGGGCCGCAGCGCGTTGCGCTTCCCGACGCCCTTGAGCGGAAGTATCCG CGCGCCGGGCATTCCTGGCCGTGGTTCTGGGTTTTTGCGCAGCACACGCATTCGACCGATCCACGGAGCGGTGTCGTGCG TCGCCATCACATGTATGACCAGACCTTTCAGCGCGCCTTCAAACGTGCCGTAGAACAAGCAGGCATCACGAAGCCCGCCA  ${\tt CACCGCACCCCCCGCCACTCGTTCGCGACGGCCTTGCTCCGCAGCGGTTACGACATTCGAACCGTGCAGGATCTGCTT}$ GTCGTTTTCAGAAGGCGACTGCACCAGTTCACTGGGCTGGCCGCCGTGTGTGCATAGAACTTCTGACCGGGAACGGTCAG AAGTTCTATGCACGAAGCGCCGCGAGAGATCGGAATTGCTCAGAACTCTTGTGCACGGCGCGACAAAGCCGGAAACCGCCG AAAATTCCGGCGATCAACCGGCAAGCTGCTTGATGCGCTCGGCCAGGCGGCCGAAAGCCTCGTTCACGTATTCCAGCACC TTGGGTTCTGCGCCCTGCGTGCGCAGCGAGTCTTTGAAGGCTTCCAGGTCGGACAGCCATTGCCGATGCAGGCGGCCCAG CTCGTCGAGCTGAGGCCGGAAGTCTTGGAGACTGCCGCTCGCACGAAACGCCTGGTAGCCACGCTCAAGCGTGGCCGCCG TGGTCAGCAGTTGCGCGCCCATTTGCTTGTGCTGTTCGGAGAACTCGGCCATGCCGTCATAGGGCCGCGAAGCCTTGCGG CGCTCGGCTTCGGATGCCTCTTCCATGATGCGGGCGTAGCGGTAGAACCCTGGGAACTCGCGGGACAGCGCCATGAGCTG CTGATCGGATGTGCCGACCCAAATCCTGTGCAGGTCAGGCCCGTACCCCATCATGCGATTGATGATGGCATGGGCCTCGC TGACACCCTGGGCGGCAAGCTGCTGCATGTGTTGGTCGATCTTCGCGGCCAGTCGGCGGAATTCGTTCATGCTCATGTCC GTCACAAAAGGCGCGTTGATTGCCCTTGCGCCGTGAGAAGTGCCACCGCCTTCTTATCGAAGGAAACGAAGGTTTCCCCG AGACACGCAGCAGCACCCAAACAAATTCGCATAGGCACGGCAGCGCGACCGCGATCAACTCGGCGTCGGTCAAGACTGCG GCGGCAACGTCCGCTTGTGCGGGATCGTCACGCACAACCGCACGACGACGTTGGTATCGACTGCGACCTTCATTGC TTACCTGCCCAGCCTTGCGCCGCCGCCGCCTCGTTGATTTCTTCGATGGTGGCAACCTTCTGCGTCTTGCCCGCGAGCAGGCC GACAAAGCTGGCTATCGTCCCTGCGGGCCGTGCCGCCTTGAGCACGCCCCGACCGTCTGGCAACAAGTCCAGCTCGATCT TGTCGCCTGGCCTGATGCCGAGGTGTTGCAGTACGTCCTTCCGAAACGTCACTTGTCCCCGTGCGGTAACGGTCAATGTG GTCATGGTGGTTTGCCCTCGCAATCAAGGTTGATGCTTCACATAGTAATGCCAAAAATGCCTTACCGTCAATGTCCGTCAA ACGATCATTAGTCGGCCATGCCGGACACTGTCCAGCAAAGTTATTGCACAACGGGTTGTCGGACATTAAGATAGGCGGAC GGAATGACGGACAAGAGGGGGGCAAATGGCACTGATCGGCTATGCGCGGGTATCGACGGCGGAACAGGACACCGCCTTG CAGACGGATGCGCTACGCAAGGCAGGCTGCGAGCGCGTTTTCGAGGACACGGCTTCCGGGGCCAAGGCCGACCGCCCGG CTTGGCTGATGCGCTGGCCTACCTGCGCGACGGCGACGTGCTGGCCGTCTGGCGGCTGGATCGGCTCGGGCGCTCTATGC CGCACCTAATCGAAACGATAGGCGCGCTGGAAGCGCGAGGCGTCGGCTTCCGTTCTCTGACGGAAGCCATCGACACCACC ACGCCAGGCGGGCGGCTCATCTTCCACGTGTTCGGCGCGCTGGGCCAGTTCGAGCGCGACTTGATCCGCGAGCGCACCAA CGCGGGAGCACATCGCCAACGGGCTTAATGTCCGAGAGGCCGCTACACGGCTCAAGGTGAGCAAGACGGCCCTGTACACC GCGCTGCAATCCACCAGTGCAGCCGACTCCTGATATTCCGTGCAGTCGTCTTCTGAAAATGACACCACCCTGCCCTTTCC CTGGCGTTTTTTGTCGCGTGTTTTAGTTGCATGAAATAGAATACTTGCGACTAGAACCGGAGACATTACGCCATGAAAGA AGCTGCACGCCGCAGGCTGCACGCGCATCTTTGCCGAGAAGATCACCGGCACCAGGCGCGACAGGCCCGAGCTGGCCCGC GTGCTCGATCACTTGCGCCCTGGCGATGTTGTGACTGTGACCAGGCTTGACCGCCTGGCCCGCAGCACCCGCGACCTGCT GGACATTGCCGAGCGTATCCAGGCGGTCGGCGGGGTTTGCGCAGCCTGGCCGAGCCGTGGGCCGACACCACCACCCCGG  $\tt CCGGCCGCATGGTTCTGACCGTGTTTGCCGGCATCGCCGAGTTCGAGCGTTCCCTAATCATCGACCGCACCAGGAACGGC$ CGGGAAGCGGCCAAGGCCCGAGGCGTGAAGTTCGGCCCGCGCCCTACCCCCGGCGCAGATCGAGCACGCCCGCGA GCTGATCGACCGTGACGGCCGGACGGTGAAGGAAGCGGCCGAGCTGCTGGCCGTGCATCGTTCGACCCTTTACCGGGCGC TGGCGCGTGGCGAGGAAGTGACAAAGACCGAGGCCCGCCGACGTGGTGCGTTCGCCGAGGACGCATTGAGCGAAGCCGAC GCCCTGGCGGCCGTCGATGATGAACGCCAGGAAGAAGGCCCCGCGTTCCTCGATGGCGACGGCCCGGCCGCCGACCTGCC GCCGCCGCCGTATCGAACGCAGAGCCTGCCGCAAATCCTGGCGGCCCTCCCCGATGACGAGCTGGCGAGCTGGCCCGGTG AGCTGGCCGACCAGGAGCGGGAACGGCGTATTGCGGCTAAATGATGATAAGTGCTTTTACTCATTCGCTCATTGTGCTAT GATGCAATGAGTAAGCCATCATCCGCACTACACCGGGAGAACACATGAAAGTCATTGCCGTGCTGAACCAGAAGGGCGGG AGTGGAAAAACCACCATCGCCACCCACCTTGCCCGCGCCTTGCAACTGGACGGCGCCGACGTGCTGCTAGTCGATTCCGA CCCCCAGGGCAGCGCCCGCGATTGGTCAGCCGTGCGGGAAGATCAGCCGCTAACCGTTGTCGGCATCGACCGGCCGACCA TTGACCGGGACGTGAAGAACGTAGCCCGCAAGGTGGATTTTGTCGTGATCGACGGCGCACCCCAAGCGGCCGACCTGGCC GTGTCGGCCATCAAGGCGGCCGACTTCGTGCTGATTCCGGTGCAGCCATCGCCTTACGACATTTGGGCCACGGCCGACCT GCACCCGCATTGGCGGAGAAGTTGCCGAGGCGTTGGCCGGCTACGAGCTGCCCATTCTGGATGCCCGCATCACGCAGCGC GTGAGCTATCCCGGCACGGCCGCCGCCGCCGCACGACCGTTCTTGAATCCGAGCCGGACGGCGATGCAGCGGCCGAGGTTCG CGCCCTGGCCGCCGAAATCAAGCAAAAACTCATTTGATACTTTAAGGAAATAAGAAATGAGCAAAGCAGCAACCACACT CAGCGCCGGCCCGAGCGCACGCACGGACAAATCCAAGGCCGCCACGCTTGCCAGCCTGGCCGACGACGCCAGCATGA AGCGGGTCAATTTTGAACTGTCGGCCGACCAGCACCAAGCTGAAAATCTACGCAACCCGGCAGGGCAAGACCATCAAG GAACTATTGACCGAGTATGTCGCCAGCCTGCCGGATTGACGCTCAAACACATATTTACTCATTTGAATTTTAGCGGCTAA AGGGCGAAGCCATGACAAAGAAGCAGCGAGAAGGGCAGGGCGCGCAGCAGATCGGCGAGATCATGGGCGACCTACTGGCC

GCGCGATCAAAAGCTGATCGAGGCCAGCGCGGAGATTGCCACTACCCCCCCGAGTGGCGAGGACATGGCTTTCACTCATG AATGTCCAGGCCGGCTACCTGGACGAAGGGCATGGCCCGGTTCTGCAACCTATCCCCTATGGCGTCATGCCCCGGCTTGG CCTGGCGTGGGTTTCCACCTTCGCCGTGCGCAACAAAGAGCGCGAAATCCCCATCGGTGACAGCGCCGCCGAGTTCCTGC GCAGCGCCCCTATGGCCTGGCGTCATGCTGCTGTCAGAGGACTATTACGGCTCCCTGATCGAAAGCGCCGTGCCGCTGG ATCGAGGGCAGAGGGGTAACGCTGCACTGGAAGTCGCTGCGCGAGCAGTTCGCCCAGGAATACAAGGGCAAAGACCCGGA CAAGGATTTCAAGAAGGAGTTTTTGCCGGTGCTGCGCAAGGTGCTGGCCGTCTATCCGCAGGCCAAGGTGAAGCCTGTCA CCGGCGGCGTGCTGCTGATCGGCTCGCCACCGCCCATTCCCTACAAGGGCGGCCCCACGGTTTAGCTAAACTTCGTGAAA TCGCCCCCCCTTGCAGCACCGCACCGGCCGCCCCAGATCGAGGCGGCCGCGTCGTTTCTGGCGTGACCTGACCAGCACC TACCCCCGAGCGGTCGAACTGGGGATAAACCCTGTGGATAGCTGCACTTATCCACGTGAAATCGCCCCCCCAGGTTCGT GAAATCGCCCCCCCTTCGCGGCTTATCCACGTGAAATCGCCCCCCCTAAACCTGTAAGGTAATCCTTTAAGATTTTT GCTCAAAAATGGCTGGCCTGCGGCCAGGCATCTACCAGGCGCGGCACGCCGCGCGGCGCCAACTCCACCGCCTGCGCCC ACTCGAACACCTGCGCGAGCTGGAAGGCCGCAAGGTTGAACGCCAAGAAGAAGGGCCGCCAGGCTATCGAACTGGCCAG CATCGCCATATCCGACGATGACAACCGCCAAGCAATGCACCCCAAGCCGCACAGGGACGCGCAGGAGGCGCGAAAGAGGGC CGAGGGTAGGGGATAGGTGCCGCCGACCCCAAAAACGCCGCCACGGGCCCCACAGGGCCGAATTTCGGCCGCCACGCGCT CCCGGCCGGGCCGACCCGAGAACCGGGCGCAAATAACGCTTGCATAAGAACAATAAGAATAATATTATTATTCTTATCTT ATCCGCCGGAGCCAAGGCCATGACGCAGCAAGCCCCCCAAATTCCCGCCGACGTGCGCGAACGCATCATTGCCGCCGCCG CCGATCTTTTCGAGCAGTCGGGCCGCGAGACGATGCCCACGGTCGATGCCGTGCGCCGTGCCGCCGCGTGGACATGAAC GCCGCCAGTGCCGTGATGAAGGAATGGCGCCAGGGCGCAGACGGCCCAGGCCGCGGCGGCGGTGGCCGTGCCGGAATC CACAGGCCGCATGGGAAACCGAGCGGGCAGAGCAAGACGCCATGCGGCAAGAGCTGGCCGAGGCTTTCGAGCGTCAGGCC GGCGAGCTGGAAGCCTTGCAATCCCGCCTGGCGTCCATCGAGGCCGCCGAAGCGACCGCCGCGGCGAAGCTACCGAGCT GCGCGGCCAACTGGCCGCCGCGCAGGAGCAGGCGCACACGGCCGAGGCCCGCGCCAGGAGATCGAGCGCCGCGGCGGTG CATGGCCGAACGCCTCACCGCTGCCCAGGCCGAACGCGATCAGGCCACGAAAGCCGCCGGCCAGGCCCGCGAGGAAGCCG CACGCATGGCAGGGCAAATCGACACGCTCAAAGAGCAATCCGCCGCGCTGCTGGCCCGTATCACGCCAGCCGAAGCCAAG CCGACCAGGAAGAAGCCCGGCGGCGAGTGAATGCCTGCCCCTCAAGTGTCAATAACCCGCCTCGCCGGCGGGTTTGCACA AGCGCAGACAAAGAAAAGGCCGGAAGCATGGGGCGCTTTCCGGCCTGATATTGACACTTGAGGGGCGGCCCATTTTAGCC **GCTAAAATCATTTACTCATAAAAGGTAAAACTCAAAAACTCTTTTATTCTTTTTCCTGCCGCTGGCGGAATGCCGCCAGG** TCGATCACGTCCGCCGTGCGCCTTGTGGCGGCGCGCCTGCATCGGCGGCGGCGGCCGGGCCGGGCCGGGCCGGGCCGGGCCGGCCTTG TGGCCGGAACTGTCGCCACAGTTCCGCGAAGAACGACCAGGCGAAGATGAAGGGCAGCAGCGGCAGCACCAGGACGAAGC GATGACACCGAGAACCGCCGCGATGATGAACGCCATACGTCATCCCTCAACTATGGTAGGGATTCGCGTCGAACAGCCCG GCATATTCGGCATCGGCCAGGTAGTTCAGCCGGTCGAGCAGGTAGGGGCGTTCCCCGCGCACCAGGACAATCGGATGCTC  ${\tt CGGCCCCAGGCGCATGACTTCATCCGGCGTCAGCAGTTCGCGCCCGGTGAATTGCTGGCTTGTGCCGGTGCTCTTGCCCCC}$ GGTTCATCGAGCCGCCGCCGCCTGATAGGCCGCTGCCGCTGTTCTTGCCGGTGTTTTCCGTCTCAAACTCAATCGTGGCT TTGCCCAGGCTGTCGCTGATGTATTTGGCCGTGTCGTAATCGTCAGTGCCAAAGAAGCTTTTGGCGCTGTTCGCCAGGAA GCAGTGAAACGGCGTCCTCGATCTGCTTCATGTAGCCGAGCTGGCCGAACTCATCGAGCAGGAACGCGACCCGGTGCGCC GTTGGCGGGCATGACCAGGAACACCGTCATCAATTCGGACTTGATCGCGGACAGGTCGAAGTCGGAGCGCGATAGCGCCG CCCATGATGGTATTCGCGGCCCTGGCCGGGATGCCGAAGGCGGCCGTTTCGTCGGCGGCCATCATGCCCAGGAGGTCGAA AAACTCGCCTTCACCCGTGGTCAGCAAGCGGCGCAGCTCGCCCAGGTTCCGGCCTCATCCAGGCTAACAACGT GAAGCATCAGTCCTTGAAGTAGGTTTTTTAGCCGACTCATCGAAGAACTTGGATTCGGCTTTCTCGCTGCCGATCACTAGG CAATCGGCCAGCGTGGCGGATTCGCTCACACAATCCGGGTTCCACACGTCCAGGCGATCCAGGACGTTGAAAGCGGCCGC CGTTTTCGCCCTTCACGTCGAGAACCAGGGCCGATCCGGGATAGTCCAGGAGGTTCGGAATCACCGCGCCAATGCCCTTG CCGGCCAAGGGCGAAGCCGCCCGGCTTACCAGGCGCGACCAGGTGGCCGCCCTGGCGGATTTCATCGACCGTTCCCCAAC GGGCCCGAGCCGTGCGAACCCAGCGGATGCGTGCTGCTGTTATCGACCGCCGCGCCGCCGCACCGGCGGCCGCAACTGGC  $\tt CCGGACGGTTGCACCTGGCCGCGCGGGGTTTTCAATCGTTGCGCCGAGGATGCGCAGCCGCTTTCCTGTCGGAGACTCCGC$ GCCGACCAGGCCCGCGAGCCAGCCGAACACCCGGCCCGCGTTCAGATACGTTGCCACTGTTCCGGCGACCGTCGCGGCGA 

ACGGCCGTGCCGACCGTCACAGGGTTCTGCCGTCGCTTGTGCGCCACGCGCCGACAAAGCAGACCGTGACCAGGTA GAACAACCAGCCACCGAAAGCCGCCTTGATGCGCTCGCCGAAACCGCCGAAATAGCCGCTCACGGTCGAGCCGCCGAGCT GTTCCATGCGTTCCGCGCCGCCGCTGCTGAACTTGGGCGCGGATACTCCGCAAGAATCGTTTCCGCTTGTGCCGTCCCGATG CCCTTGCCGAACTCAACGCCTCGCGTCACGGATTGCTGCACGACATTGACGCCAGCCGTTGCCGCCGCCGCCGCCGCTGCCGTTC GCCGTCCAGGCCCGCCAGAATCCGGGCGCTGAAATCGTCCAGGCTGCCCGCCGAGGCCAGGCCCGCATTCTGCAAGAACA GGCCCAAATCGTTGCGATACAGACTAAGGATGTTTGCCGCGCCTGGCGCGTTCCGGTTCGCCACCGCAGCGGCTTCCAGT TCCTTCAACACCGGCAGCAATTCGGCCCACTTGTCCCGGTAGGCTTGCCAATTCCCGGCGTTCGTCGCCATCGCCAAATC CCCAGGCATCCGAATCTTCCGCGCCGTAGAACTTCGCGGCCTCTGCCGCCGGGTTGCATTCAGGGAAAACGCGGGCGTGC GCCGTGTTCGCCAACGACAGCACGAACGCCCCAAAAAATACCGCTACGACAGCGGCCCAAAATCTCGCCAAAAAATCTCT AACGTCCATCATGCTTCACCTCTATGTCAGGTTGAATTGACGGCTAGGAACGGTTGCCGCCGTCCTCTCCATCATCGGAA AAAGCCTCATCGCCTGCCGCCTCAAAGCGTGCTTTTGTAGCGTCAGCGTTTGGCCCCATTTAGCGCACCGGCCGCGAGGGT CAAAGCGCCCAAAATCACAGACGCCGGATAGCCCGCCATGCCGGACTTTATGACCAAGCCGCCGAGCTGGATTTTCCGGC GGGTATCTTCTCCTGGCGTTCATCCGAAGGCGTCCCAAATCGCGCTCAATCTGCGCTATTCGTTGCCGCCATCGGGGC AGCTTGCCTTGCCTTCGCGTATTGCGAAATTTCGAGGCGACAGCCTCAAACTCCTTCCGCAATGAAGCGTCGTCTATGTCGA GATCGCCGAGGCCAGCGGCAAGGGCAATCTTACCAATGCGTTCAGCGGCCTTGCTTTCCAATTCGGCCAGTTCTGCCTTG ATGCGGTTCAGTTCGGCCAGCTTGTCGGCCTTGCGTTCGGATAACGTCTTTCGTGCCATCGTCATAGCTCCTTTCGAGAT CGAAATGCGCACTTACGGGTTGCTGCGCAACCCTCATGCGGCCGGGGATACCCCGGCACCCCTTTTTAGCGGCTAAAACG CGCCTATCGTTCCGCGTCGTCGCTGGTAGATGAGCGCACCGGAGAAGTGTTCGATTTCACCCGCAAAGGCGGCGTGTTGT CGTCCGAGATAGTCACGCCCGCAGGCGTGCCGGTTCCCGAGCGTGCCGCCTTGTGGAATGCCGCCGAGACCGCCGAGAAG CGAAAAGATGCGCGAGTGGCCCGAGAGTGGCGGGCGGCCCTGCCGCATGAGCTGAACGAAGCCGACCGTAAAGAGCTGGC AACGCGCATGGGGCAGGCTATCGCAGACCGCTACGGCGTGGCCGTGGATGTGTGCATTCACGCACCAGACAAGGAGGGCG ACGACCGGAATTTTCACGTTCATATGCTGGCGACCACGCGCACCATTCAGGCCGATGGAACGCTAGGCGCGAAGGCCGTC ATTGAGCTGGCGAACAAAGACAGGCAGAAAGCCGGGCATTCCTGGCACAAGCCAGGGCGACATCATCGAGATTCGCCAGCA GTGGGCCGAGCTAACAAACGAGGCGCTAGAGCGGGCCGGAATCAGCGCCCGCGTAGATCATCGCAGCTATGCAGATCAGG GCGTAGAACTCACCAACCAAGCACATCGGCAGCGATGCCGTGGCGATGGACAGGCGGCCTGGAGGCCGACCGCATC GACATTCACAACGCCGACCGGCAGGAGCAGGCGCGGCGGCAGATTGTCGAGCGGCCGGAGATCATCCTAGACAAGCTCACGGC CACGCAAGCGGTATTCACGCGCCGCGATATTGCCGCAGAGCTGAACCGCTACATTGACGATGCCGACCAGTTCCAGGGCT TGCTTGCCAGGCTGGAAAAATCGCCGCTTCTGGTCGAGATGGAACCGGCCAACGGGCGCGACCCGGCGAAGTTCTCTACC CCCCATCACGAACGCGGCGATTGACGGCGCAGGCACCCTATCGGCAGAGCAGCAAAACGCCGTCCGGCACGTTCTCAAGC CGGGCAGCCTGGCCGTGGTCATCGGCGACGCCGGCACAGGCAAATCGTTCTCGATGAAGGTTGCACGCGAGGCATGGCAA GCGCAGGGCTTCAACGTGCGCGGCGCGCGCCTGGCGGGCAAGGCGGCCGACGAATTGCAGGCGGGTAGCGGCATCGACAG  $\tt CCGCACGCTGGCATCCCTTGAATTTGCCTGGAAGAACGGAAAAGACAAACTCACTTCCCGCGATGTTCTGGTGATCGACG$ AAGCGGGCATGATCGGCAGCCGCCAGCTTGGCCGCGTGCTGAAAGCCGCCGAGCAGGCCGGGGCAAAAGTCGTCCTGCTG CACCGAGGTTCGACGCCAGAAAGAGGCATGGGCGCGTGCCGCCGGCCAGGAGCTTGCGCGGGGTTCCGTTGCCGATGGCT TGGCGGCCTATGCCGAGCGCGGCCACGTCAAAATCCACGACAGCCGGGACGCCGCCGCGACAGCCTGGCGGCCGCTTAT GTCGGCGACCAGGGCAAGGGTAGCCAGATCATCCTTGCGCACAGCAATAAGGACGTGCAGGCGCTCAATGAAGCCGTGCG CGAGGCCCGCAAGGAACGCGGAGAGCTGCGCGCGCACGGCCCGCTTTATGACCGAGCGTGGCGGCCGGGAATTTGCCCCAG GCGACCGCATCGTGTTCCTGAAAAACGACCGCGACCTTGGCGTTAAGAACGGCACTCTTGGCACCGTCGAGCGTGCCGAA GATGGAAGCCTGGCCGTGCGCCTGGACAGCGGCGAAGCCCGCCGGTTCCAGGCCGCGCAATATGCCGCCGTCGATCATGG TTATGCCGTCACGATTCACAAAGCCCAGGGCGTTACCGTCGATAGGGCTTACCTGCTGGCGACCCCTGGCATGGATAGGA GCCTTGCCTATGTCGGCATGACCCGGCACCGCGAGGCGGCGACCCTGTTTGCAGGAGCCGACGACTTCACAGACCGCCGC GCCGGCCGCCTGGTCGATCATGGCGCAGCGCCCTACGAGAACAAGCCGGAGAACCGGGCCAGCTACTTTGCCACTCTGGA AAACGACAACGGCGAACGGCACACCATTTGGGGCGTCGATCTTGAACGCGCCATTGCGGCCAGCGGCGCGCAAGCGAGGCG ACCGTATCGGCCTGGAACATGGCGGCTCTGAAACCGTGCGCCTGCCAGACGGCACCACGGCCGAGCGCAACACCTGGCAC GTTCGCGGCGCGGCCGAGCTGGCCGGCCAAGCTGGCCCAGGTGCTAGGCCGCGAGCGTCCGAAGGAAAGCACTTTGGA CGCGGCGAAGTTCCGGCAGCAGGTCAGCGAGGAACGCGGCGAGCAGCGCCGCAGCAGCGGCCCCAGGCCGAGCGCCC CGGCACCCGACCCGCTGGCCGGATTCCGCGCCGGTGTCGAGCGTGCCGAGGCGGCGGCGGCGGCCTGGCCCTGGACGTG GCGAAGGCACAGCTTGCCGTCGCCCAGGAGTTCCACGCGGCCGGGAAAGACCCCCGGCACCATTCGGCGGCCATCATGCA GGAAGGCCAGCAGCGGGCCTTTGCGGGCCTGGCGCAGCCGTCCCAGGCCAAGGCCGAGCCGGAGCGCCTGGCGGCCGTCC AGGTCAGCGAACAAGACCGCAAGCGGGCAGAGATGAATGCACGCCAAGAAGTCAGCCGGTTCAAGACGCTGGCAGCAGGC CGAGCGGTTCAATGCCATGCCGAAAGAGCGTCAGGCCGTCGAGCTGGACAAGATGCAGCGCGAGCTTGCCGACAGGTATG TGAGTTAAAACGCTTTTACTCATTTGCGTTTAGTGTTATGATGCAATGAGTAAATGAGAATTTGAGGTTTACGCCAGGAG GAAAGACGATGAGCACCGAACCGAACGAAGAACTTGCCAAGAGCTATGCAACGAAGATCGAGCAGGCCCAGGAGCGC

ACCGCAGGCCAAGCAGGCCCAGGGCTTCGAGCTGGACGCGCAGAACCAAGACAGCGCAGAGCAGCGCATCGACCGCAACG AGGGCGCGGGAAATCGCCGAGCGGTTCAAGGAGAAGGCGGCACGCGACCGGGAGCAGTCCCGCAGTTTCAGCCGCTAAAA AGCGGTGCCCAGGAAGGCGGCAACCCACCTGGACACCTGACCAACCCACCTGACATAGAGGTGAAATCATGGCTACTT CCAATGTTACCGGCCGGGCAGAACCCGGTATATCGAAATATTGCATCACCTTCGGCGTATCGCTGGCCGCGCCCCTCATCCTG GCCGGCGGCGTGCTGGTCTTTTCCTACTGGCAGCACGTCGAGCTGCTGCATGAGGGCGACCGCGTAGGCACGCGCCTGGA ACGCTTGGGCCTGATCGACCGGGAGGGCGCACAGCATGAGCCGCGCGTAAAGCCTGGCGGCGTGCCGCCCTTGCAACCTAC ATCGCCGCCGGCGCTGCATTGACCCTGGCGGGCTACACCGTGGCGACCACGCCGAACGCCAACACCCTGCGCGACAC GCGGGAGCGCATCGAGGACTTCCAGCGCGAGCAAACCGCCATTGCCGAGAACTCGATAAGCGCGGCCAGTGTGCGGCGCG GCCCTGGCGGGCATCGACAAGCCCTATGGCACCGGCCAGAACAATCACGCCTGGCGTATTCCTGGCGTTCAACAGAACGC GGCTACGGCCGCCCTCACCCGCATTCGCGCTTGGCATCGGGATTGGCCGAAAGAGGATGCCAAGCGGCGGCAGCGCATCA TCTGCGGCGGCGTGGCCGTCGAAGGAAACAAGGTGCTGACCGTGGCCCATTGTGTCGAAGGCCAGGAAGCATTGCGCGTG CGCACCGCTGCCGGCGAGTGGCGCGAGGCCCGCGTGATCGGCGCGGACATTTCCCGCGACGTGGCGCTGATCGAGATCGA GGGCGACCCCCTGCCCCGATTCCGGTTGCTGGCGTCATGCCCCGCCAGGGGCAGGACGTGATGGCGATCGGTTCGCCAG GCGGCTACGGCTTCGCCGTGGGCGTGGGCATCGTGGCGTGGTATGGCCGCGATGCCTTTCCCCCCGATGATTTC ATGCTGGTGACGGCTTCAATCATCGGCGGCGAACTCGGGCGGCGTTGTCGTGAACACCAGGGGCGAAGCCGTTTCACTGGT GAGCTATGGCTATGGCATCTACACGCAGACCGTGCCGATAGACCGCGCCCAGGCAGTTGCGGCCGCGATCGAGCGCCGCG TCGTGCGGTAAGCCCTGCACAGAACCCGAAGGCCGGGCGCTGCGCCCAGGTCGATACCGGACGCCGCCGGCGTCTCGATG TCGACCGCGCACGCCGGCCAGGATGCCGACGCGGCCCGCTTTTCGATCATGGCCCCTGTCCAGGCGGCTTATGACGCCTA CCAGGTCACGGCGAGCCGGGCGCAGAACACAATGGACAGCATCGAGGCCGAGCTACGCGAACCCGGCTTGTCGGCCGAGC GGCGCGAGCTGCTGGCGGTGTCGCTTGCCACCCTTCGCGCCCGCGAGGCCGCCGCATTGGAGAGGCTGCACGCTGAATCA GCCTTGGCACAGTTGAAGATGGCAGACTGGAACGCGAGCCGGTAACGGCGACCAGGAACAAGAAGGGCGGCCACTGGCCG CCCTTTTCACGTCTGGATCTTGCATCGTCATTCCTGGCGATGAGATCCACCGTCGCGGCCGTCATCGTCGGAACTGGCGA CATGCCGTGCGCTGCCGCGACGGCGGCAGCTTCGGCTTTCACGTCCGCAGGAACGGCGGCGCTGATGGTGGCAGCCTGGT TCATACGGCCAAATCCAGCGGCAAATCGGAAATGTCTTTCAGGCGCTTGCCATCGACCATCACGGCCAGCATGTCGGCCG CCCAGGGCGATAGAGGCAAGGCGGCTTGGTGTCGGTTCGGCCGTGACGACCACCACATGAGGCAGACGGCCCTTGCGGTT GCGCACCAGGTTCAACGCTTCGGAACGGGCGTTCTGCGCCCGGTCGCGCAATTGTCCATTTGCATGAAATGCTGGCGT GCAGCAGCGGCAGGCCGCCGTTTTTCTTCCGCAGGCTGGCAAGCGTGGTCACACTGTCATCGACCAGGAGCGCCGGGGGCG TTGATGGCGCTGTCGTCCTCGGTGTCGCGCGCACCACCACAATATCCCGGCGTGATGGTGTAGTCGCTGCCCAGGGCGGCCGC CAGTTCGGCATCGGCCTTGGCGGCCCGGTCGAGCGCGACCAGGTGCGCGTATTGCTCATAACGGGCAATTTCCAGGCGGT TACGGCCGGAGACTTGATGCACGTCCCAAATGCCGGGCCGGAGGTGGCCGAGCTTGAGGAAGGTTTCCCGCACGAAGCCT GCGCAGATGCCTTCAAACTGGTGGCTCTGTTGCAAAGATTGGCGGCAGTCAGAGGTAGGCTGTCGCTCTGCGCCGATCAG GCGGCTGCTGCGAAATGGTGGTTGAGCATGCCCATGGCCTCCGTCAGCGCCGAGGGCCCAATGCCAAAAGCTCTCTCCAC AAGGCGCACCTCGCCCCTGATGCCGGGCTGCAGGCACCAGGGGCGAGCCTGTCCTTTGCGCAGGGCTCGCATGACTTCGA ATCCCTTGATCGTGGCATAGCCGTGGGGATCGATTTGAAACCGCGCACCGGCTTGATCAGTATCTTGAGCTTTCCGTGAT CGGCCTCGATCACGTTATTGAGATACTTCACCTGCCGGTGGGCCGTCTCCCGGTCCAGCTTTCCTTCGCGCTTCAATTCG GTGATCGCTGCACCATAGCTCGGCGCTTTGTCGGTATTGAGCGTGGCAGGCTTTTCCCCAGTGCTTCAGGCCTCGCAGGGC CTGCCCGGTACAGGTAGGTCCACTTGCCCCGCACCTTGACGTAGGTTTCATCCAGGCGCCAGCTCGGATCAAAGCCACGC CGCCAGAACCAGCGCAGCCGCTTCTCCATCTCCGGGGCGTAGCACTGGACCCAGCGATAGATCGTCGTCGTATGGTCGACCGA AATGCCGCGTTCCGCCAGCATTTCCTCAAGGTCGCGATAGCTGATCGGATAGCGACAATACCAGCGCACCGCCCACAGGA CACGATTTTTGCAACAGAGCC

# 12.3.4 Geninsel PAGI-4(C)

# Gesamtsequenz von PAGI-4(C), 23395 bp

ATTCTGCAGGCGTAGCAATGCGCCCTCGACGTAATCAGCGATTACAGAGGGTACTGCGGTGTTGGCCTTGAAACTGCGGG GCTCTGCCAGCATGCCGGCGCTGGAATCTAGGCGCTCTCGGTAATTCCAGATTTTTCCTACAGGCCTAGCGAACTGCTGG GAGGCGCGGCTACCTTTCGTCCGGTAGCCGGTCCTTCAGTACCGGTATCGCTAGGCGAGACTGCTTCGGGCAGTAGATCC CCATCCACCAGATCCGCTTGTTGCAGCGGGAGCCGCGGATGCCGAGGCGGCACGGTTCGATAAGTGTTGAGCCATCAGAG TGAACAGCACGCTTTGGTCGAAGGTGTCAGGTGGCTGTGGTAGCGCTTCTTCCCGCACGGTTGGACCTCCCTGAATGCCT TTGCCCGCATGGCTTCGGTTTGGCAGAGGCCTTGCGGGGAGCCGCTGTAATCCACCTTCCTGACGTTCTCTAGCGCGCCCTT GGGCCAGGCTTCTGGCATGCAGCACGGCACGCATGTGGTCGTAGTCGGCCTCGATGTAGCTCATGGTGGTCTGGATATTC GAGTGGTTGAGCAGGCACTTCGTGAGGTGGATGTTCCGCTCGGGTGCCTTCATCAAGTCGGTGGCCAGGGTGTGCCCGGAA ACGGTGCGGGGTCATTCGCACCCCAACCTTCTCGGTCAACTTCCGGTACATGGCTTCGACCTGGTCGGAGTTCATCACCT TGCTCTTGTAGTGCGGTGAGAACCGGTTGACGTTGAACAACTGGTCGTCATCGGCGAATCCGGCTCTATCGGCCTCCTGC AGGAGCCGCGATAGGTGAGGCACAAGCCCCTCCGTTATTGGCACTACGAACTCTTTATGAGTTTTCTCTGTCTCGCCGCG GATGAGGATCAGTTGATTATCCCAGTCGATGTCGCGCTTGCGGATGCACAGCGCGCGTTCAACCGGATGCCGGTGTAGT GGTCTTTCTGAACGGGTTGACTTGGGAGTGCGTCACCAGCTCGTGCTCGATGGCATACCCCCAGATCGTTCGCAGATGAT TCGAATACGTGTTCCAGCTCCTCTTCGACAGGCCTTGTTCCAGGACCTTGCGCCGCCATCCCAGCACAGACCTGTGGTCC ACCTCCTGTACGGTTGCCGTAGGGCCCGAAGTGCTTGAGCAGCGCCCTTGGTCGCGGCGCGGTAGATCTTCGCGCTGGCTTC TCGGAGATCGTGCGCGAAGATGTACTCCTCGGTGAGCTGCTGCGGCGTCATTCCACACCTCCTTCGGCATCGGTGATGAC CGTGAGGCTTGGGTTGTCCAGAGGCTGCACAGGGAACAGCAGTTTGGGATCCTGGAGCAGGTAAGCCTTGAGCTCCTTCG TCTTGCGAGGACCAGAAACCTTGATGGTCCAGATGTTCAGATTCTTACTGGTCTTTCGGTGAAGACCCTGTTTCTCGAAC GCGCGCTGCACCAGCTTCCAGCCGGCGGTCTCCTTGGCCTGGGCCAGCTTTTCAACCTCCGGATGCTCCTGGACATAACG CTTGAAGATTCCTGGCGTGACCAGCATGGCGGTCCCGTCGACGGTATGCACCAAAGCCTTGGTGTCGTTGATGAACAGGC GACGGGCCGTGATGCCAGATTTCATCCAGTCAACGAATCCCTGTCCCAGATCAGTGCTTCTGCTAGGCATAAATACGTCT TCAATTGCTTCAGGAGCGCAATCTATTGGCTCCTTGGTCCCTAGTGGCTGCTGTAGGTTCTCCTCCCCCGCGTGTGTTCGC AGGAGAAACAGCCGGCGAGTCGTGGCTAGTGTCTAGCTCTTCTGGTGGCGAATTGATATTACCAAGAAGTGCGTACAAAT CGTCTGTTTCTTCTTGATCATCAGTTGAGGGTTTCGCAATCGCCTGTATGTCGTTTGACGGTTTCGCAATGGTCGGCGCG GGCTGGCGGAGCGTCATCTTTGCTTCTGGCGCCCTGTCGCTGTTCAATCGGATCGTTGGGGATTTCGCAGGTCGTTTCCGG CTTTTCAGGGGAGGCGTTGCCCTCTTCAACTACGAGTGATCCGCTGTAGGAATCAGGCCGCTCGGCAGGGTCAGCCCAAA TCAAGGCTGGAGCGATCTTGAGGAGCGTGAACTTGTTTCTCCACCCAGCACCATTGTCTATCGTGGCCGTCCAGATGGCC TTGTCTTCGGCGTTCGTCTGGATGACGGCCTGGTCCTGGAGCATGTTGAAGAATGGCGCGTTGGAGGAGGGGGACCCCTTC ACCCGTCGGACGGGCCGGCCGGCTGATTCAGCTTGAATTTGTCCTTCACCAGGAAGCGCAGGCCGTCTGCCAACTGCCGC TGCAGCGACTGCTTCGGTGCAGCCAGCGCTCGATCCGGATTACCCCCCAGCTCCTGCGCGACTGAGGCCTGGTCTGCCTT  ${\tt CACGATGATCTCGCCGAGGATCCCAGCGTGCTCGTACTGCCCTGCGAACAGGTAGATCAATTGGGCCCACAGCTCTGGAA}$ AGCGACTGAGCCAGTCGAGTGCAGTGCGCGGAAGCAGTTGGTGGATGAGGAGTGCTGAGGCAGCGCCGTGGAGCTGGTAT  ${\tt TCGCGGGACTTCACGTACTTGAAGCGGTAAGGCTGGTTGATCGGTCCGTTCCAAGGGTGCCAGGTGCTGCCGTCCTGCAG}$ CTCAACCTGCAGGTCGACGACGATCTTGCCTATGTCGTGAGCCAGGGCACCATAAGCCGCGGCGGCCGACCAGGCTTCAG TCCAGGCCGTGATCGATCATCCCGCCTGGATGGGCATGGTGATGGTTTTCCGAAGCTGGGAGCTGCTGGACCAGCTCGGC ATAGTTGGCCAATGGCCGCCGGTAGATCTCCTCGAATTGCTGCTTGGATAGCGAGGCACGCTGCCAGATGTTCTCCAGTA GGGGTGGGGGACGGCTTCCTAGAGATCCAGGAAAGGAGTTGAAACATGGGAGGCTCCATGACGATTCATGGAGCGGGCTT TTCCGCCAGATCAGGGGCTGGCAACAACGATAAAACAACGGTGGCGGGCAAGGGGTATTTTGTTGGCAATGTGCCATCCC TCGTGTTCGCCGGCGCGAACGCAGCCATTTCTGCCTTCCGGCAGGCCCTTTCGGGTAGGGCTTTTACCCTTGTGAACCAT TCCATTCACCCTTCAAGCCCATTTCCCCTTTGGGCCATTTGCTCCTGCTACAGTTGCTCACCGATGGGGCAGGTGTTGAT CCAGATCCATGGAGTCGTGAAGCACGCGAACCACCTCGAGCACCTGGTCAGTCGCAACCCGGAAGAAGACGAAGTGCCTG GGCCGAACAACCTTACCGACGTTGGGCATCGAGCGGCAGTAAACGAGGTGGATGCTGCGCAGGCCAGCTCCCAGCTCTTC ACGGCTGATGCTGCCTACCTGTTGTGGGTCTGACGCAACTGCTTCCAGCGCTGCGCCGATGAGTGCCTGGTAACGTCGGC GCGCGGCATCGCCGAAGCGGTTGTGGGTGAAGCGCAGGATGTCGATGATGTCCGCCTGAGCATCATGGGAGATGCGGTAT TTGGCCATGCTTCAGTGGCTCGCCTGGTTGCCGAGCTCGTCGAGGTATTGGGCCCAGGTCGTCGCTGGTAAGCTCGTCGTA CTCGCCGCGCTCCAGTTGCATCAGCCCACTGGATGTTGCGTTGCGGAGGGCTTCGAGCTTGGCGCTATTCTGGGCTTCCT GTTGCAGCAACAGGCGCAGGCCTGCCCGGATGACTTCGCTGCGGTTCTGATAGCGGCCGGTCTCCACCAGCTCGTTGATG ATGCCATATGGCTTGCCAAATCACCTTTTTCGGCGTATAGGTGATAGCAGGATACCTCCCTTTGGGAGCCAGGAGATTGA GATCGCCGTCCAGCTCTACGTTGGGTTAAGCGAGTTAGCCTATTCTTGTTAGCAACTCTTGTAGTGTCACAGAACTTTAT GTGGCTTGCTGGGGTATCAATGACTCTACTATGTGTATTTCTGGTGGGGTATGCCTTAGTTAAAGGGGATATCTCCGTCT  ${\tt CCAAAGAGTCTCCAAGTCGAGATGTCACAACAATGACTTCTCAAGCTGAAACTGAATCTGTAGCAGAGCTGTTTGACTAT}$  ${\tt CAGGCAGCTCACCATTACCGGGACTAGCCCCCGGTAATGGCTTTATACTTTTTAAACCACGTTTTTAACTCTATTTCCT}$ GCTTCCTTACCGGCGGCTTGAACTCCTTCGGTCCCTCTGCTCAATCCGTTCAGTACAGACCCTGCTTGAATTCCGGACCA GCCGATCGCTGTCATCCACAGCAGTGGTAAAACAATGAACATAGAACCCATCACGAAGTTCAAGATTGCATCTTGAGTCG

CCGTATTCAGCCCCATAACTGGGTCGAACGAAAGATGCGGTGATCCCGAGCCATAGAAGGCATCAAGGATCGTGCTGTCG ATGTATCTGGCTAACTGAAACCAGAAATCGACGAACATCATCGCCAAAGAAGACGACCGTCATCGTCATGGCAACTTTCAG TTGATAGGTGCCGATGACCAGGACCATCGGAATGCAGATGACCATTGCCATCTTCAGGAACGACATCACCATCGGCAGTG CCTGGCGGACCATATCCATCGCCGGGAAGTAGGCCAGGCTGCCCAGGGCAACGCCGAAGGTTCCCAGCGGTTCTCGCGATG  ${\tt CTGGCGGATGACTGCCTCGGTCACCTCGTCCTGGTCCAGCCATTTCGCCCATTTGAGGAAGCTGGTCATCAGGTCCGGAT$ GTAGTACCCCGGGGTGTTCAACAGGAATCGGGAGCCGATCCAGTTCAGGTCCTGCAGCGCCTTGTTGTCCTCGCCGACGG AGCCCAGATCGGGTTGCCGCATGAACAGCCGCGCACGGGAAGGTCCGTAGCAGTCCCTGGAAAAGTCAGCGATTTCTTGT GCCAGCAGCGGGTTGTTCACGCGCGTATTGTCCACTTCCATTCGCATCTGCCGCAGATCCGTGCCGCACGGAATGGCCGC GACCGCCGGCGGCGGTGAAGCCCTTGGACAGGGCGTGCATCATCGCCCACCAGAGCGGCATCTGCGGCACTCTTGCCGGCCA GGCTGCTGAAGGAGGTCGACCAGCCGGTGTCTGCCGGCGCGCGGGCGCGGGCCTGGCACTGCTGGCACTGCTGGGCGCGGGCCTGGTCG AACTCGATGGTGTCGAAGCTCACGTTGACGACCGGGATTCCCCGCCAGGGCGACCACGATGTAGCCGACGTAGATATGCGT CTCGATGCGGGCCAGAGACAGCACGCCTTTGTTGCCCTCGTCGGCGCCTTCCCCGCGAACTTTCAGCCACTCACGCATCA CAATGGCCACGAAGGGCACCGCGAACAGCCCTGTATCCGAGATCATGTTCCAGATCCCGTTGTTGATGATCCAACCGAGG AGGGTGAGGTAATACTCCAGGTAGTCATTGGTCATGAAGGTCATGCTGCGCCCCCCGTGCGGAAGTAGGCTTTGCTGAAT TCGATGAGCAGGATCAGCAACAGCACCAGGATCTCGATCCGCCGAATGCGCCGCTCATGCGCGCTCAGCTCCTTGCG GCCGCCAGGCCTCCAGGCCCTGGATGCCGCCGAAGTGGTTCAGGGCGAAGAGGCTGAGCAGCGTACCGACCACTGCCAGA  ${\tt CCGACGACGATCATCACTCCGACCAGTAGCTGGCCGAGGAGCTTTCGGCTGGTGAGCGTATCTGCCATCACGGTCTCCCT}$ CCCGACCCCGACTTGCCGCCGGCGGCAGAGGGGGCCTGCAGGCGATCAAGGCGATCAGCATCGGGCGCCGACTCGAACAC GCCGCTGGACCCTGAGGCGCGCTGTTGCCCGCGCTCGATGACCCGCATGGGCGAATTGCTGGCCAACTCGCGACGGAGTT  ${\tt CCAGTTCGGTCTTGAGGTTCGAGATCTCCTGCTGCAGGAGGCTGGTCTGCTGATCGACGGCTTGGGTGGCCAGGCCGTTG$ GCGGCGACGTTGGGCTCCTTGGCGCCGGCGAACATCAGGCGCTGTAACAACAGGGCCTTGCTGAGCACGTCCATCAGGGA GACATCGGACGCCAGGCGGCGCGCCAGGACGTCCTGGTCACGCTCGTCGCGCAGCGCCTCGATGACGCCGCGGGTGATTG GCAGCGCATCGGTGCCGGCCGCAGCCAGGTTCTCGGCGGTCAGTGGCTTACTTTTCGATAGCAGCTCCTGCAGCGACTGG AGCTTCTTGTCGTAGGTCTCTTGGATCAGCGGGGTCAGGCCGACGCCTGCAGCCGTCACCGTCTTCTGGCAGCCTTCACA GGTCTGCTGCTGCTGCTCCCCCAGTACCCGGGTGGCGAATGCAGCGGCTTCTTGGGGGGGAGGACCAGGTGTTGCAGACCA GTCACGTCGTTGACGATGCGAATGGGCTTCTGGCCGGAGCCGCCGGCCTTGTCTCCACCGACCCAGGTTACGCCATCGTT GCCGCCCTTCTTCTCCACTACTTCGAGGGCGGATACGGCGTCTTTCCCGCCAGAGGCCAGCGTGGCGCCCAGGGCCTGGC  ${\tt CTTCGGCGATTTTCCCCCAGCGGTCTGCTCCCCAGCGATGTCAGCCATCTTCTCGGCGATCGCTCTGCAAGTCCCTTTC}$ CAACGCCGGTAGCGACATGACCGCGCCGGTCGCGTTCTGGATGACTGAGCCCATGATGTTCTGGAAGCCCTGTGTGGCAC  ${\tt CGTTGAGCTGGTTCTCCAGGGTGGTGCTCAGGTTCATGTTTCCGCACATCAGGTCGTTGTTCCAGCCGAAACCGACGCCG$ ATCGAGTCCATCTGGCCGGCGCTGCCCATGCTCACCGCACTGCCGCCGATGCTGTATAGGACCTCGTCGCTGAGCAC CGTGCCGGTCTTGGACACGTTGATTGGGTCGTCGGCCTGGGCAAGTTGCGCTGCGAGCACCGACGACCGAGG TGATGTTCATTCGCATGATTCGTCTCCGTGTCCTTATTGGAAGTCGGTACTGCCCGAGGAAGATCTGCCCCTTGCGCTGGC AGCAGGAGTAGGGACGCCAGAGCGCCAGGCGTAATCGCCGTCGACGGCTTGCGTCTTCGGCCCTGAGTTGGGAAACACC CCAGTAGCCGTCCTTGGGTGCTGCGCGCATGGGGAGGTAGACGTGGAGCTGGCCGATTCGCGTGGTGATGTCGCCGGCGC TCGCCGGAGAAGATTCCACCCACCTCGCGCAGCCCTGGGACCAACGCTTCGGGGTACACCTGCTCGGGAATGCCATGCCG CCAGCCAATGGCGTCCAGTGTGCTGAGGAAGTACGGCACCAGCGGGAAGGTGGCGCCAGGGCAAACGTACCCAGAGGCGC TGGCGAACCGGCTGAACGTGGCCCCGCCAGGATGGCCGATCACATCCGCTTCCTTGAAGCGGCCGATGCTGTTCTCGGCC TTGTAGTTGGTGGTCGCGTCATTGCCGGCCTGGGCGAGGGGATTCGGTGTGCCCAGCGCCGACACCTCGGTCCAGGGGTT GCTCCCGGTATTCGCATAGCTGGAGACGACGGCGTCAGGCACGTAGTGGCGGACCTTGACCGACGTCTTCACCTTGCAGC CATGCGGGCCGCAGAGCAGCCAGTAGCAGATCCCGACGACCTTGTATTCGAGGCACTGAGGGGAAAGGGTGGAGGAGACG ATGGCGGCGCTGTTGATCGCGGCCGCGGCCGTGAACGAGAGGCTGAAGGTGGCGGCCGCCGCTGCCAGGCGGCGGAGGTT GAGGCTGGTCATCAGCGCGTCCTCCTGGCCTTGGCGATCAGCTCAAGAGCGCGCGGTACGTCCGGTTCGCCGTAGACCAC GTACTGCCTGTCGACTACCACGGCAGGGATCTTCTCGACACCGAGACTCCACGCATCGGTGACGTCTTGTTGTGCCTTCA CCAGCTCTGCCTGCAGGCGTCGCCCCTCGGGGGCTCTGTAGCAACTGCTGAAACGCTACCTGAGCTTGTTGAGGATCCTTG GGCAGAGCGTCAGTCAGTTGCTCCTCAAGGTGTTGCTGGGCATCCAGGAGCAGGACTCGCGATGATCCGGTGGCGGTGAC CGGATGGGCCTGGTCAGTGATGACCCAGGTTTCGGCCTGGCTTGCGCCGGTCAGCAGTACAAGTAGTAAGCCAACGGCCA GGGGGCGTGGCCACCAGGCTGGGGGGGGAACGATGAAGAGGCATGGGTCTGTACCGGTTCGAATAGGTACAGGTAGGAGAC AGGATCGCTTCCGATAGGGCAGCAGGAAATCATCACTACGTCGCCGGGGTATTTTTTACCGCTGTAATGGCGAATTGTTG GCGCATGGTGCAGAGGAGGGAGCCTGGTAACTCATAAGGTAGAAGTGAGCTTCCAAGCCATCTTTTTTCAGGTGTTTGC GCGGACTGAGCAGTCGCTGTCGAAACAGTCATTTTTGTTGCTAAGAGGCAGGAAGGCTGCGCTGAGATTCATACTAGTAA ATTAGATAGTTGTTGTCTTCTGAAACAGAATTGAAGCGAAATTGGGGGGTAGGTTTTTCTAGGTGAAGGGTAACTCTTGAG AATTACAAAGGTGTGACGCAAATGTTGTATTTTCTTGCGGTATGAAGATGGGTGGTTGGGGCGGATATAGGTGCTTTTC AGAGAGAGAGAGAGATTTCCCGGAGTTAATGATAATGAAGAGGGGGAGTGTGAGGTTGAATCGGCTGAACTGCGATCCAATT

GCATGGAGAGGTCTTTTGAAATGAAAAAATTACTTTTTATGTCGACTGTGCTTTTGGTGGCTAGCAATTTCGCATGTGCT GATGAGGGCTCAAATGATGGAAGTGAGATATGTCGGGCGCAGGGTGGGGTTGAAATAACAAGTCTAGGGGAAGTCTCAAA GGGTGTGAATGTTGAAGATGTTGTAGTTTGTTCGATTCTTCCAACTAATATGAAGTCGAGTCAAAGGGCGCCTACACTCC  $\tt CTCCTCTGCAAAGGATGATCATTTCGGCAATGCCTTCACCAGGAACGGTCACTGTTTCTGCCAGCGGAGATAGGAAGTTT$ ACAACATCTTGCCGGGCAAATCTTTATGCTCCACGTTATGCCAATTTATATCGGGGGTCATGCCGAGATAAGGGGAAAATT  ${\tt CATTCATTTGGAATGTAAGCCATTGCTCTGAAAGGCTTTCTATCCGGCAAGCGCTGGCTTGCACCTCATGGTCTATCTTT$ TCCGTCTGGTTCAAGGAAAGGAGTGACACATGGCATCCCTCGAACGTACCGCCTACCCTGTTTTGTCGCGCCTCCTATTCG AGGGCCGAGCTTCAGCGTGAATTCAGCTTCTCCGAGGAAGAAGTCACGTGGGTCAAAAGTCGCTCTAATGCAGCATTCCG ACTGAATCTCGCTGTTCTGTTCAAGACTTTTCAGGTACTCCGATACTTTCCAGAAATCGCTGAAGTGCCGGAGCCAGTTG TCGATTTCATCCGCACAAAATAGGTCTACGCAGCAAGGTTGCGCTATCACCCTACAAGTGGATGCAGCTTTACCGCCAT ATGAGTGCCGTTCGGGAAAAACTTGGGGTTCGACCGTTCTACGGCTCGGATGGTCAAGACATAGCATCCACGCATGCACA GTTGATGGCTCCCCTCCTCGAACAGCGCGCTGACATTATTAATGCGATCATTGACGAGTTGCTGCGCCAAAACTACGAGC TGCCCGCCTATTCGACCTTGAATGACCTAGCAGAAGCCGCTCGTGCAGAAGCACAAGAGAAAATCTTCAACCTTGTGGTA GCCAGAGCTCCAATCAAGGTGATCTATAAGCTAAGGGATCTTCTCGACACGGACTTCGGGCGTCGGCAGAGTGACCTCAA CACACTCAAACAGGCACCCCAAGAAACCCTCGCGCAAGCATCTGGAGGTACTGATCGACCACCTAGCCTGGCTAGAGAGTT TCGGGAAACTGGATGCCATTTTTGATGGGATCGTCGATACGAAAATTCGCCACTTTGCTGCCCAAGCTGCGGCGTCGGAT CCGAGATCACCTGGCCGAGATGTTCATCCGAAGAATCTCCACGATCCACAAACGCGCCCAAGGAGGAGCTGGAGCAAATCC AGGCACGTCAACGTCAGAAGTTGGAACAACTGGCGGCCACCCTGGACGGCGTGGTGCAGATTCTGGTTCAAGAGCCGGAT GACCAGGAGGCTGGTAGCCTGATTCGAGAATACCTCTCCCCCGATGGCAACATGGATCGGTTGCGAGAGGTTTGTGCTGA AGTTCAGGCCACAGGAGGTAATAACTACTTGCCGCTGATCTGGAGGCACTTCAAGTCCCATCGTTCACTGCTGTTTCGCC TCAGCCACCTTCTCCAGTTGGAGCCCACCACCAGGATCGCTCACTTATCCAGGCGCTTCAGCTCATTCAGGACAGTGAG AATCTGCACCGTGAATGGATCGATGAGCATGTCGACTTGTCGTTTGCATCAGATCGCTGGGTGAAGATCGTGCGTCGCCC TACCAGTGAAGGGCCGCCTACCAACCGACGTTATCTGGAGGTCTGCGTGTTCTCCTACCTGGCCAGTGAACTGCGCTCGG GTGATCTGTGCGTGCAGGGATCGGAATCCTTCGCCGACTACCGTAAACAGTTGCTGCCTTGGGAAGAGTGTCTCCAGCGG CTACCGGCATACTGCGAGAAGGTGGGCCTTCCTACCACAGCGAAGGAGTTTGTCGCCTCGCTCAAGAGCCAGTTGGAGGA AACCGCGCAACAGTTAGATGACAAGTTCCCTTCCTGTCGAGGGGATGTCGATCAACGATGCAGGCGAGCCGGTACTGC GTGCTGGACATTATGGCCAACATTGAGCACTGGATTCAGTTCACGCGGCATTTCGGACCGATGTCCGGCAACGAGCCAAA ATCTGGCCGGTAATGTCACACCGCATATGCTGTCCTATACCAATCGCCGCCACCTCTCGCTGGAGAAACTGGACAAGGCT AATCGCGAGTTGGTGGAGCTCTATCTGCAACTTGACCTGCCCAAGCTTTGGGGCGATGGCAAAGCAGTGGCCGCAGACGG TACCCAGTTCGACTTCTATGACGACAACCTACTGGCCGGCTACCACTTCCGCTATCGCAAGATGGGGGGCCGTGGCGTACC GACACGTGGCCAACAACTACATTGCAGTGTTCCAGCACTTCATCCCGCCAGGCATCTGGGAGGCGATCTATGTGATAGAG GGACTGCTCAAAGTCAGCCTTAGCGTCGAGCCCGATACGGTCTACTCCGACACCCAGGGCCAGTCGGCCACAGTATTCGC CTTCACTCATCTCCTGGGTATCAATCTGATGCCGCGTATCCGCAACTGGCGCGACCTAGTGATGTGCCGACCGGATCGAG GCGTATCGTACAAGCACATAAACCGACTGTTCACCGACACTGCCGACTGGCACCTGATCGAAACTCACTGGCAGGATCTG ATGCAGATTGCGCTGTCGATCCAGGCCGGCAAGATTTCCTCGCCCATGCTGCTACGTAAACTTGGCTCTTACAGCCGGCG CAACAAGCTCTACCTCGCAGCACAGACGCTGGGCAGTGTTATCCGCACGATTTTCCTGCTCAATTGGATTGGCAGCCGAG AGCTGCGCCAGGAGGTCACTGCGAACAACAACAAGATCGAGTCCTACAACGGCTTCTCCAAGTGGCTCTCTTTTGGCGGC GATGTAATTGCCGAAAACGATCCGGACGAGCAGCAGCAGCAGCAGCGTCTGCGTTACAACGACATGGTGGCTTCGTCGGTGATTCT GCAGAACACCGTGGACATGATGCGCATCTTGCAAAAACTAGCCCGCGAAGGGTGGCAGTTTACCGATGAGGACGTGTCCT ATCAAGGATTCGGTATTCCAACAGGCTGCCGGCTCGTTGCGAGTCAACTCGACCAGTAAGGCCGCGGCCGAGGAGGCAAT ATGATCGAGATTGCGTCAGCGTCTTTTCGAGTCACACCCTACGGTGAGGTGGACATCGCAGCACTGGACAGAATGCGAGC TGCGTGACGAACTGCTGAAATTGCACGCAATGGCACTGACTATCGTCGAGGGGACTGCCCCGGCTGCGCCCACCGAGAAC GCGTGTATCTGGGCTGAAGCAGAATCTGTGCAGTTGGGCCTAGAAGCGCTGGCGACGTGGATTCGCTCCGCTCAGGGCTT CCTAACTCCCTTGACCAGTCTTGAGCCTGAGCATCAGCAGTAGCTCGTTAAACCGTATCAAGCCGAGCCGGAATCAGCCC GGCTTGATCAGTGACCTAGCGATTCGGTAGCCGCTGAGCGATCACGACAAAGAAACGCCGGCATTGCCCGAACGTCGACC AGTTCAGCAGCCAATTTGACAAGGGGCTGCGTAATCATAAAAATGTATATCTTTACTTGAGACTATGACTCATCATAACG AATCGCTCGCGAAATTCGAAACCTGACTTCTTATAAAGACTTACTGCTTTAGGATTATTTTCGTCCACTTCTAGATGAAC TATTGCGGCACCTTGAGACTTCAAGAAGGACTTGACCTTTTCTAGAATCTCACTGCCAAATCCCTGTCCTCGGCACTGTT CATCGATATAAAATTCATCAATCCAGACCTCAATCCCCCTGAACTCGATACTGTAGCAATTGCAAGTAGCAATATATCCA GTCTTCGTCAGTCATCTCAATACCATCGTATAGGTGGTATTTTTTCATTAGCTCCACGAGTAAGAGCTCATCATCTATTG AGGCTGAGATCAACTTGATATTTGAATTTTTGCTCATGGCATCTTCAGATCTTGGTCATCATTATTACGCCGGCAACGAT TACGACTATGGCGCTCATGCGCTTATATGCGTCCGACGAGCTAAAGTTTTCGCTGAGTATCTTTGGGTCAACTATTGCTA GCCAATGACTTAAGGCTAGCACATATACCGGGTGAAGACTGACCAAAACCGAGACCACCGCAACGTTTCCACCAGCAGAT AATGCGCCAATAAAAAGCGCGTATCCACCGGCGTCGAAGAGATTGCTCAGCGCATACACCGCCCAGCCCTTTGGTGGCAT TTCGGAGACATCCTTTGCGATGGAATGGCGCCATTTCGGAACCAGCAGCATCAGAGTCCCGCCAAGACCGTAGCCTGCAT AGTTAAACATAAGAACCGAGGGCAGGCTGTGACTCAGGAGCAGGTGATCGTATAGTAGCGTAGCCACCGCCCCAAAAACT

GCTGAACCTATTAGAAGCAATACTGCTGATAAACTTATCGAGCCTGGTCTCCCTTTGCCGATTGCCACAGCAAAGTAAAC ATTCCAAAAATGCATAATCCTGACAGCAGGTTCAGAAGCGCTGAGGTTGTGTCAAAGTCAGATGGTGTAAAGAGAAAAA AATCAGCGCAGAATAAAGAAGATTTCCAATGCTCAGGAGAAATATAAATGTAGTCCAGTGATTCGCATGATGGATCACTG GTACCTCTAATATGGTATCGCGACTATCCTTCAATAAAACATGAGAAAAGTCGTCGGTGTCATGGTCAAATATAAAGGTT CGCTGATAGTCGAAGCTCTCTGAAGTTTCGAATTCCACAATCTTGTCTAGAATCGCCTCAACCTCATCAAAGCGATGAGA GTGATTAAGGCGAAGAATTTTCATTGCATTACCGTAATGGGCTGCCTCATCACGGGCAGCATATCTAATCCAGGTTGAAA GAGAGAAGAATTGTGAATTCATCCTTCATGAAGTCTTCGATATGAGAAAAGTCCGGAGAGTTCGATCTAATCTCGCGATC AATCATGTCTTCCGGCATGGAGTAAAGTACGCTATTAATCTTTCTCAGTCCGCGATAATGATTTTGCTCATCGAGATGCC ACAGGCATACGAACTCGATAAATTCATTGCTAAATTGAATGTCGCGACGGCCAAACAAGTAGCGCCAAGAAGTTTATTGAA TCAAATTCAGAGCTCATGTCATGCCAAAAGAAAGGCCGACGCTCCTCGAGCTTTGAGGGATTCGACTTTATCTGTTCAAT TGACAAACCCTTCAGCAACTCCAGGGATGACCATTCGTAGCTTTTAAGACCAATACCCGACTTAACATTTGACACTTGAA TTGGTAGGATTCCAGTCCGAATAAACCCCCTTTTAGTTCGCCTAGATACTGTGAAATATAAGATAGTGCCACTTCATGATC CATGTCTTCGGCTTCAATTATTCCTGCCGACGGATGGCTCAGTATCCATAAGTAACCGGAAAGAACTCCGGCTGCTACCT TTTTCGTGCCCCATAAGAAGAACACCGAGGTAATCAGAACCCGACAATATATCACCAGGACGAAGTACTTTTGTCTTTTC TGGAGTCATGCAATCATTGCCGAACCATTCATGTACAGAGAGAATTGCTTCATCGCTTGGGCGATAGGCATAATGGACAG TTGGTCTATATGTCTCATCGGCAGTTCTGAGCGTCAAAAAGTCAGCAATTGAAATTGCCTCGTGATGAGTTACCAAATAA  ${\tt CCTAAGCTAGGGCCGTTAAATGGCGTCCATGTCTTAACTCTAACAGAGGCCCCTGGCTTCTCAATATAGATTGCTGCTCC$ GCATCCATCTGTATGCATTGACGCATCCGTGGGTAGACTTCGCTCGTGACTTCCCCAGCCCAACTCTGCCGGTTGTTGCG ACTCACTTATGAACCCATGCACTGACCAAGTATTTACGAACTCACCCCTCTCCCTAGATTTCTGAGAAATTTGCGAGTCG TACTCTGCGACATGGATTACTTTGACACCCCAATCTTTGGCTTAGGATAGCCCACTGCTCTTTATTAGAGGGGCTTTTTACA ATCACCCAATATCTCTTCCGCTAAATCTAAAAGAGCACGTTTAACGAAGTGGGATACCAACCCAGGATTCGCGCCATGCG GCATAATTCTATCAGGGCAAGACTTGAGACATCGGTTGATAGATTTATTAGAACCGTCCCTTCACCAAGAATCGGCACAA GAATGTCGCGATAGTTGATTTGATCAATTGCAGAGTTGATAAATTTTAAGCCAAAACTGTTAGCAAAGTACTCAATAAGC  ${\tt CCGTGGCAAGTGACAATGATTTTCACTTGCACATCACGCACTATGCAGTTTTTGGGCTTGCCCGCTTGAAACTCCCTTCT$ TATCGCCGCACTCGTTGGAGCTTGCAATCAAGACTGGCAGCCAGGCCCAGAGAAGGGGGCCAGGCCTTAACCGCAGTGGAG CCTGGACGTCTTCTTCTGTGGGGAAAGAAGAAAAACGTCTTCTGCGGCGGCGCGATCAGGATATCGGTGGACTTGATGC TCGTGCCTTTGCGCCGCCTGCTCTTGCCTTCCTTGTCCACTGCCTGGATATCGCCGTTGGCCACCGCGACATCCAGGGCC AGCTTCACGCGACTTTCGTCTGCCATGGTGAAGTTGGTGAGCTCCGTCATGAGCTGGATGAAGGGACGACGCCCGACTTC GAATACCTGTTTGGGTAGCAGCTCGGACAGTTCCCCGCGAATCCGGGTATCAGTCACTTGGTCGAACTGGTGTTCTCCTT CGCAGAGTAGGTCCGGCTGGCCGGTCACCCCCACATCCCGGTTAGCGTCGTAACCAAAGAAGCAGGACGGTGATAACAGG TGGGAGAAATTGTTGCCGTACTTCCAGTGTATGGCTTTCATCACGTCGTTGGCGCGGTAGCTGTTCGCCAGGTGGATGAA  ${\tt CCAGTAGGCCATGGGGTTGGTGCCGTGTGGGCGAATGAAGAACACCGTCATGAACTGCGCGCCGCTTTCCTGCTTGATCC}$ CGTCCGACAGATAGCGCTGGATCAGGTACTGCCAATCCTGGGAGCTATGTGCTTTTAAGTGCCGTAGCTGTTCCCAGGGG ACATACTGTTCTAGACCGATACTGGCAATAGCCTTGCGGTTGGCGTGGCGGTCCGCTAGGTACGTGATTAGAAAGTCGAC ATTGAAGGTCAGCAGGACCTCAGCATTGCTGAGGTGCTGGAAGATCCATTTGATCTGGCCGAATGGCACGTCTCCGTAGC CGTACTGATCGAGCAGAAACAGAACGCGCTCGCTTTTTCCAAAGGCCTTGAGGCTTTGCGCAATGGCCGGAAGAGCTTTG GTGAACTCGGCGGTATGCAGGTGAATGTCCTGTCCAATGCGGGCCTGATGTCCGCGGCCTGGCCAGGACGGCGTGCAAGCA AGCAGTATTCTTCGGCTTCACATCCACAAAGTGATGCTGCGAGCAGATCGGTCGATACTTGATGCGCCCCACGTTGTTGC CCTCCACCGCTGAAGCCATCGACAATTGATAGGCCAAGCAGTGGCATTTGCTGATTCCGCATCAGGACATCGATGTAGGC  ${\tt CTGGATGTAGTCGTCGATGATCTGGTGCTTGATCTTGCTGTGTGGGGTGGGGAAAGGTTTGGGTTGCCCAGTCCC}$ AGCGGTACTTCTCGTCATCCTTGGCCATCGGGTCGTCCTTGTTTTGGTATCAGGCGAGGGTCAGCAGCGGAATTTCATCC CAGGTCTGGCCCTTCAGCAGCCGGCCATTAGCTTTCTTTGAACGCTTCACGCCATCGGAGCCCCAGCCGCCCCATTGTTT GAGAGGAAACGGATCGCGGCGTTGATGCCACGCAGGCAGTCGATTCTGGGCACGCCGTACTCCCGGTCCTCGACCGAGAC CCCCAGCCAAGCGTTGGCCGGCGGTGTGCGCTGGCTGAAATAGTCGGCCAGGCGCTCGGCCCGCTTAGTGAGGATCTGGA AGGTGTGCTGTGAGGCCTGGTGGATAACCGCGAACACCTGGTCGATGTAGGTGTCCGGCACCTGCTCATGGAACAGGTCA GACATGGAATTGACAAAGTAGATGGTCGGCTTCTTGCGCTGCAGAGGCTCCTGCAGTTTCTCTGGGCGCAGGCTGAGGCG AAAGCCGTTCTCGTAGCCGGGCGTGCCCATGGCCTGCAAGCGACGCGCCATGTTCTCGGCATAGCAGTGTTTGCAGCCCG

GCGACACCTTGGTGCAACCCACCGGGTTCCAGGTCATTTCCGTCCATTCGATGCTGGTCTGCGTACTCATTGCACCG TCACTCCTGTCGTGCGTCGATGTTAGTGAGAAGCTGGCACTTGAGTCAAAGTGCTGGCATTTAGTTCGAGAGCAGGCCTC GCAGCGAGGCCGCCAAAGGAGATGGCAGGGTCGATGTAGCGCATCGCCGATTTGATGTCCTTCCACCCCACGTAGGTCAT TAACGCCTTAATGTCCCAGCCATTGGCCGTGGCCCAGGTGGCGAAGCCTCGACGCAATGAGTGGCTGGTGTAAAGGTCAG  $\tt CCCCAACGGTCCAGCCGACGAAAAACCATCCCTCGAGCAATCCCTGCTGCACCGATCCAGTCGAGATAGGCCTGTACTGG$ GCACAGCCGCCTCAGCGCAGGTACGTAGTGAGTGGTGCCAAGGTTGTCCCGGTCACCCTTGCTCCAAGGCAAAAACAGCG TCATGCCAGCACCGGCTTCGGCTTGAATGTGCTCCACCTGCAAGCGGCACAGTTCATCGCTACGAAAGCCTCGCCAGAAG CCGATTAGTAGCAATGCCGTATCCCGCCGACAGCGCAAATATCCCCGCCAGGTCTTCGGCTTGAAACAGACACATAGCCTC CTGCTCCAACCACTCAACCGCATGCTCCAGATGCTGTAATTGCAGCGGCGCGGCCTGCTTTGTCTGGCTCGGGTGCAGGG TGCGAATTCCCTTCAGTACCTGGTGTACGGTCGGGGTCTTGGTGGGATCGGGGAAGCCGTGCCTGATATGCCACTGCGCG AGGGCGGCGAGGCGCTGCTTTAGCGTGTTGAGGCTCAGCGTGTCGGCGTAGTCCACCAGGTAACGCACGATGGAGTCACT CGTGGCCGGCAAGAAGCCGCCCCAGGTCACCTCGAAATGTTCGACGGCCGACTGGTAGCTACGCCGGGTGTTTTCCCGCG CGTTTTTGCCAATCATATTGAATAATCATCGGTTATTTTATCTGAAACAAGCCTTCAAATCCTGCTTTACTTCATGACAA TTTAGTATGTAAATACATGGTATGTAATCCATTATGAAATCGTAGGAGCAGACCATGGCCCGCGGCGGCATCAACAAGGC ACTGGTTCAGAAAGCCCGCCAGGCCATCCTGGCGCGGGGGGGAGAATCCCAGCATCGACGCAATACGGGTCGAGCTGGGCA ATACCGGCTCGAAAACCACCATCCATCGCTACCTGAAAGAACTCGAAGACGCCGACCGCGGCCGGAACGCGGCCGCATTG CCGCTCAGCGAGCAGTTGGCCAACCTGGTGGCCCAGTTGGCGGATCAGCTCAAGGAGGAAGCGCAGGCCGACATGGCCCA GGAGCGCGAACAACTGGCACGGGAACGACTCGATTACCAGAACCAGATTCGGCAGGCCGAAAGCCGTATCCAGCAGCTGG GCCGAGGTCGAGAATGCCCGCCTGCAGCAAGCCAACCACGACCAGGAAGCGCGCCTGCAAGACCGCGACGGGCAGATTCG CTCGCTGGAGGACAAGCATCAGCATGCCCGTGATGCCCTGGAGCACTATCGCCAGGCCAGCAAGGAGCAGCGTGAGCAAG AGCAGCGCCGGCACGAGTCGCAGGTACAACAACTGCAACTGGAACTGCGACAGCTACAGCAGACCCTGATCGTCAAGCAG GACGAGCTGACCCACCTGAACCGCGACAATGCGCGCCTGCTTGCCGAGGCGGCAGCAGCAGGAGGATCAGCATGCGCA CCCTGGAGCAGCGCTGCCACGCTCTGCAGGATGAGGTGACCCGGCTTGGTGAAGCCTCCTCGATTCAGGCACAGCAAACC CGCAAGTAGCTCATGATCCGGCACACTGAGGTCAGAAGCCGGAGTGGAGGTTCAGATGACGCTACCCTACGAACGTACCCG CTCGGTGGTGCAGGCCCAGGAGTTTCTCGTCGAGCTCTCTCGTGACACCACCTTGTCGGAGTCCATCCGCAATGAGGCTC TTCGAGCCTGTCTTCAGCTCTTCGATTGAAGACTGAACGGCTACCACTCCTGATATCTGCGCTCAGGCTCAGCCATCGCC CCAGAATTCGTCACGCCGCACCAGGCCGAACTCATCCTTCGTGGAATCAGGCTCCTCGTCGAACATGGCGTTGACCATGC GCTCGCGACGTAGGCCGCTTAGTGTGCGGAAAAACCAAAGCTCGCAAAGATGAACCTTGTAGCGCTCGCCATCATGCTTG GAGCCATACCCCCAGTGTGCCTGAAGGGTTCCAAACTGTTGACCATAACCTTCAACGCTAGTGCTCTGGCGGCAAACATC ACAGGTAATGTCTACGACCGTTTCAACCGGTTGAGCGGCAGTGTGCTCCATGATCAGTACCTCCTGCGACGGTTGAGGAA AGGGCCATCCAAAAGCCTCAAAGTCGTTTCTGCGCTACGAGCGGATCAAAAACGCTGTCGGCGGATGGGAATGGAGTTCG CAGCACAAGATAGAGGCGGGTGTGGTTAATGCGATCATCGCCCTAGGGCTTTCATGATCAAAAACAGCTACTTACAGACC AAATGAATGAATTTCCCCCTTATCTCGGCATGCCC

# 12.3.5 SpB-Insertion

# Sequenz der SpB-Insertion Contig 1, 83175 bp

TCACACCTGGCGGCACGCCATGAAGGGCGAGTTCGCTGGCAGTGACGACTTCGAGGTGGTGGCATTTCTCGTCGTG CTGCCCGATGAAAAAAGTATTTGATTACAAGGACCCGCATGAGCTTTCGCACCGCCGAACCCGCATTGAAAGATGTCCTC GATGGAATCGCATCGGGGCAAATCCAGCTTCCTGACTTCCAACGCGGCTGGGGTGGGGATGACAACCATATTCGGTCGTT GATCGCGAGCCTCTCGCTGTCCTACCCGATCGGCGCGGTCATGTTTCTGGAAGCAGGTGGGGTACCGTTCAAGCCCCGGC TGTTTGCCGGCGTCAACCTGCAGCCTGCGCCTACTCCAAAGACCCTCGTACTTGATGGTCAGCAACGCCTGACCTCGATG TACCTGGCGCTGCGCAGCGGCCAGCCCGTGCCGACGCGCACGGAGAAAGGCGCGAACATTCGCCGCCTGTATTTCCTTGA CATGGCCCAATGCCTGGACGAATCGGCAGAACCGCGAAGAAGCCGTTCTCTCGGTGCCGGAGACGCTGCAAGTCACGTCCG ATTTCGGTCGCAAGGTTGAGCTGGACGTCAGCACGCCAGACTTGCAATACAGCCAACGCCTCTTCCCTGTGACATTGCTT TTCGATATTCAGGGTTTCATGGCTTGGGAAAGCGGCTTCAGCGCCCATCACCAGTTCGCAGCGGAAGCGATGCAGTTCAT GCAACGATTCCGCAACGACATCTGGCTACGCTTCCAGCAGTTCAAGGTTCCCGCCATCGAGCTGACTCAGGACACGCCAC GCGAAGCCGTGTGCCAGGTGTTCGAGAAGGTCAATACCGGCGGCGTGACGCTCACCGTTTTCGAGCTGATGACGGCCACC GGCGGTGGATGGCACCAGCTTTCTCACCGCAGTGACTCTGCTAGCCAGTTATCAAAGGCACAAGGCACAGGGCACGCCCG TCAGTTGCAAGCGCGCCGACGTGCTGCGGCTGCCGTTGGCGGATTTCAAGGCGTTCGAACCCGCGCTGGAGCAAGGGTTC AAGCGCGCAGCAGAGTTGCTTGCAGAAGAAAAAATCTTCGACGACCGAAGCCTTCCCTATGCCACACAGCTCATACCGTT GTCGGCCATCTGCGCTCACCTGGCAGACCGCACGACGCGCACACGGCGTCAAACAGAAGCTGCTGCGCTGGTACTGGAGTG GTGTGCTTGGCGAACTGTACGGTGGCGCCAACGAAACCCGTTTTAGCATGGACATCCAGGATGTGGTCGCCTGGGTCGAA GGCGGCAGCGAACCGCGCACGGTCCGCGATGCCAACTTCGCACCGACAAGGCTGCTCTCCCTGCAAAGCCGCCTCGCTGC GGCCTACAAAGGGCTGGCCGCCTTGCTCATGAAGCACGGTGGCCGTGATTTCGCCAGCGGCACGCCCATTGATCTCAATA CCTACTTCAACAACGCCATCGACATCCACCACGTCTTTCCCCGCGCCTGGTGCGAAAAGCAGAAGCTGCCCAAGGAAAAG CGCCCGTATCCAGAAGGCCAAGCAGGTTGCCCCCGACAGTCTCGATGAGTTCCTGACTTCGCATGTGATTCCGGTACAGG CACTTCGCTCGGACGACTTTGATACTTTCATCCGCCAACGCGCTGCTGCGCCGCTGTTGAAGCTCATCGAACAGGCCATGGGC GTTGCAGCACTGTGTCTTCCCGACAGCGCACGGGTGGATCAGCGCGTCCCCCAAGAAGCTGTTGCTGGAGAACGGTGCGCC CACGGCATCCGACAAGCGCCTGATCACGGACGCCATTGAAGAAATCCAGTGGCTTGCCGCACTCAAGCCCAACACCATTG GCGTACCCAGCTACCGGGACGCGCAGCGTGAATACCTGGAAGTCACCGTGCTTGGCTTGACCCTGCGTGGCACCGTCAAG CCCGCCAGTCTCGCTCGCCTTGCCGAATTGATGCATCGGGCCGTGCCGTATCCCGTGTTGCTGCTGCTGCGAAGGCCAGGC ACTGACCCTCTCGCTGGCGCACAAACGCTGGGCGCAGAACGAGGCAGGTAAGGTCGTGCTCGACGGCGACCCCGTGTTGG CCTCGCTGCCCCACGCAACCGAAGATACCGCCGCAGTGGAAGACGCAATAGCCCCCCGAAATCGAGCGCGCCTTCGTGCAG GTGAGCGGCTGGAGAACGAGATCGGCCGCCTGCGAGCGCAAGCCACCAAGGAAAAACAACTGGCGCCGCCAGGTAGAACTG AACCTGACGCTCAAGCGCATCCAGGCCGAACTGGCCGCTGCGCCGACAACTTTGAAGATTGAACGAATGACGGAGAAG ACCATGGAAAAACTCACGGCAGCCCAGCCCCGAAGCCCAGTCCGCCGACTTGGTGGCGGCAAATATCGAACAGCTCAAGGC AGCACCGGCACCTTGCGCCCTGCCCGGAAGACAGCGTGGACTGGGAGACCACCCAGAACCTGATGATCGAGGGCGACAA CTTGAAGTGCTCAAGCTGCTGCAAAAGAGCTATGCCGGCAAGGTTAAGCTGATTTATATCGACCCGCCGTACAACACCGG  ${\tt CAAGGATTTTGTGTACCCGGACAATTTTCAGGACAACATCAAGAACTATCTGGAACTGACCGGACAGGTAGAAGGTGGGC$ AGAGAATTAGCAGCAATACCGAGGCCAGCGGGCGGTTTCATACCGACTGGCTGAATATGATGTATCCACGACTTAAGCTG GCAAAAAATCTTCTTCTCGATAGTGGATTAATAATTATCTCCATTGACTCTTCTGAAGCCACTAACTTGCGGGCTAATTAT GGACGAAGTTTTTTGGTCAAGAGAACTTCATCGGCTTACTGCCGACTATCATGAATCTGAAAGGCAATAACGATGCCTTCG CTTTCGCGGATACTCATGAATTTACAGTTGTTTATGCTCGGAATAAAGAAAAATGTGTGGTTTTTCAACTTCCAGTGTCA GAGGAATCGCTAGATGATTGGCTGGAAGATGAGCGTGGCCTCTACAAGCGCGCTGACACTTTAAGGCGGACAGGGCAGGA TGCATCGAGGGAGCGCCGTCCTAACGGGTGGTTTCCAGTCTTTATTGACGAAAAGGGTGAAGTCTACGCGACGCTTGATG CACTCTCGGCGACCTCCCAACCAGCAAGCCCAAATCGATTCTCTACAAGCCTGAGTACAGTAGTAGTAATGGAACGGCCG AAATTTCATCGTTGCTGGGAAGCAATGTGTTCGATAGCCCTCCAAAACCTCGCTCATTAATTCGTGACTTTGTAACAATT GGTACGTCTCCTCAGGACATCATTCTTGATTTCTTTGCTGGAACTGGAACAACTGGTCATGCAGTAATGGCACAGAATTT CTTAGATGAAGGAAACCGTAGATTTATTCTTGTTCAACTCCCCCAGTATCTCGATCCGGAGGATAAGGGGCAGAAAAATG CAGCCGAATTCTGCGACCAGATCACCAAGCCTCGTTCTATCGCAGAACTCACTAAAGAGCGCCTTACGCCGCGCAGGCACC AAGATTAAGGCTGAAAGCTCTGGCTGGCAGGGCGACACCGGCTTCCGCGTCTTCAAGCTCGACACCTCCAATATCCGCGT CTGGAATCCCAAACCAGACGATCTGGAAGCCACACTATTCGACCATCAGGATCATCTGCTCGAAGGTCGCAGCGAGGCTG GTCCATGCCATTGGCGGCGGCGTGCTGCCTGGCGTGCCTGGCGAGACCATCACCCGCGAACAGGTAGAGCCGCTCGCCCA GGGCATCATCGGCTGGCACAAGGCGTTGGCCCCTGCCGGTGACACCACCTGCGTGTTCCGCGACAGCGCCTTTGCCGATG ACGTGGCCAAAACCAATCTCGCAGCCATTCTGGAGCAACACGGCATCCAGAACGTGCGCAGCTTGTAAGGGGGGCTTGCCA TGAAACTGCACTTCGAGCCCAACCTCGACTACCAGATGCAGGCCATCGAGGCTGTATGCGATCTTTTCCGTGGTCAGGAG GTCTGCCGCACCGAATTCACGGTGACCATGAAATTGCCCGATGACGTGCAGATGTCACTGGGCGTGGCGCAGTCCGACCT TGGCGTTGGCAACCGCTTGACCCTGCTCGATGACGAGCTGCTCAAGAATCTGGCTGACATCCAGTTGCGCGGTGGCTTGC CGCCTTCCAGTTCGCTGACTTCGGGCGACTTCACTGTGGAAATGGAGACCGGCACCGGCAAGACCTATGTGTATCTGCGC

TCGATTTTCGAGCTGAACAAACGCTACGGCTTCACCAAGTTCGTGATCGTGGTGCCTTCAGTGGCGATCAAGGAGGGTGT TTATAAAACCCTGCAGATCACCGAGGAACACTTCAAGGGGCTCTACGCGGGCGTACCCTTCGATTACTTCCTATACGACT  ${\tt CCGGTAAGCCGGGGCCGGTGCGCAATTTCGCCACGAGCTCCAACATCCAGATCATGGTGGTGACGGTGGGCGCCATCAACATCAAGATCAG$ AAGAAGGATGTGAACAACCTCTACAAAGAGAGCGAGAAAACCGGCGGCGAGAAGCCCATCGACCTGATCAAGGCAACCCG GCCGATAATCATCGTGGATGAGCCGCAAAGCGTGGACGGCGGCATGGAAGGCCGTGGCAAGGAAGCACTGGACGCCATGA ACCCGCTCTGCACGCTGCGCTACCCGCTACCCATGTGGACAAGCACCACATGGTATTTCGCCTCGATGCCGTCGATGCC TACGAGCGCAAACTGGTCAAGCAGATCGAGGTGGCGTCGGCCACGGTAGAGGACGCGCACAACAGGCCCTTTGTGCGCCCT GGTGAAGGTGGAAAACAAGCGCGGCCGCATCAGCGCCAAGGTCGAGCTAGATAAACAGACCGCCACTGGTGTGCAGCGGG CTGAAGTGACGGTCAGCGACGGCGACGACCTCCAGCAGAGCGCCGATGGCCGCGCGATCTATGCCGATTTTCGCGTCGGC GAGATCAACACGGCCAAGGGCGAAGCGTTCATGGAGCTGCGCTACCCCGGTGGCGAGGTGTTTTTGCAACCTGGCCAAGC CCACGGTGATGTGGATGCGCTTGCCGTGCAACGCGAGATGATCCGCCGCACGATCAAGGAACACCTGGACAAGGAGAAGC ACCTGCGCCCGCTGGGCATCAAGGTGTTGAGCCTGTTCTTCATCGACGCGGTGGACAAATATCGTCAGTACGATGCGGAC GGCCAGCCGGTCAAGGGTGTGTATGCGCAGATGTTCGAGGAGGAATATCGCCGTGCCGCCAAGTTGCCGGCTTACCAGAG TTTGTTTGCCGAGATCGACCTGGAGTCCGCCGCCGAAGAAGTGCACAACGGTTATTTCTCCATCGACAAGAAAGGCGGCT GGACTGACACCGCCGAGAACAATGCCGGGTAACCGGGAGAATGCCGAACGCGCCTACAACCTGATCATGAAGGAGAAGGAG GTTCCAGATTTGCACCTTGCGCGACATCCAGACCGAGCGCGAGCGCCGCCAGACCATTGGCCGTGGCCTGCGTCTGTGCG TCAACCAGGATGGCGAGCGGGTACGCGGCTTTGAGGTCAACACCCTGACCGTGGTGGCCACGGAAAACTACGAACAGTTT GCCGAAAACCTGCAGAAGGAAATCGAGAAAGACACAGGCATCCGCTTTGGCATCGTGGAGCAGCACCAATTTGCCGCCAT TGCCGTGACTGGCGCTGATGGGCACCGCCGCCGCCGCCGCCATCGAGCAATCAAAGGCACTGTGGGAGCACCTGAAAGCCG CCGGCCATATAGATGCCAAAGGCAAGGTGCAGGATTCACTGAAAACGGCGCTGAAGAACGGCACCTTGGAACTGCCGGAC GAGTTTGATGCGCAAAAGGCCCAGATTGCTGAAGTGCTGCGCAAGGTGTCGGGCCGGCTCGATATCAAAAATGCCGATGA ACGCAGGCAAGTGCCGCTGCGCAAGGGCAAGGATGGCAAGGCCGTTTATCTGAGTGACGAGTTCAAGGCACTGTGGGACC GCATCAAGCACCAAACAACGTACCGCGTGCAGTTCGATAACGCCAAGTTGGTGACGGATTGCATCGCAGCGTTGCAGAAG GCCCCGGTGATTGCCAAAGCACGACTGCAATGGCGCAAGGCCGACATCTCTATCGGCAAGGCGGGTGTCGCCGCGACGGA CCCAGCTCACCCGGCGCACCATCGTCAGCATCCTGACGGGAAGCGGTCGCCTGAACGACTTCAAACGCAATCCGCAGCAG TTCATCGAATTGACTGCCGAAACCATCAACCGCTGCAAGCGCTTGGCCCTGGTCGATGGCATCAAGTACCAGAAGCTGGG AGAAGTCGATCTACGAGCACGTGGTGTACGACTCGACCACTGAGCGGGATTTCGCCGATGGGCTGGAGAAGAACGACGCC ATCAAGCTCTACGCCAAGTTGCCAGGCTGGTTCAAAGTGCCCACGCCGCTGGGCACCTACAACCCCGACTGGGCCGTGTT GGTGGAAGAAGACGGCACTCAGCACCTGTATTTTGTGGTGGAAACCAAGAGCAGCCTGTTCACCGACGATATGCGCGACA AGGAAAGCGCCAAGATCGAATGCGGCAAGGCGCATTTCACTGCGCTGGAGGGCGGCGAGAACCCAGCCCGGTATGTGGTT GCGCGCTCGGTTGGTGATCTTTTGACCGAGGCGGCAAAGGGGTAGGTTCTGCCGTCGCGACGGCACGATAAGTTTTCGTC ATGCACACGAGCGGACACCGTAGCTTTGAATAAAGGAGTTTTTATATGAGCAATATCCCATTCGACCCGTCGAAATTCAC GGCACCGAAAGCGAAGCCTCTACCAGTCGTGCTTCTTCTCGATGTCAGCGGCAGCATGAGCGGAGAAAAATCCGCAATG TGAATGATGCCGTTCGCGATATGTTGGATACGTTCAGCGACACCGAGAACGGTGAAACTGAAATCCATGTTGCGATCATC ACTTTCGGTTCTCAGGTAGCGCTGCATCAGCCGCTTGCCAGCGCCAGCGATATTCATTGGCAGGACCTTTCAGCTGGCGG GTCCAACGGTCGTATTGGTCTCTGATGGTGGGCCTAATGATGCGTGGGAAAAACCTCTGAACGCGTTTATTAGCGACGGA CGCTCTGCAAAATGTGACCGTTTGGCAATGGCGATAGGCGCTGATGCTGACGAGGCGGTACTTGGGAAATTTATCGAAGG CACCTCGAATCGCCTCTTCTACGCAGAGAACGCCAAGCAGCTACGTGACTTCTTCAAGTTTGTCACCATGTCGGTGACCA TTCGCACGAAGTCACAGACGCCAAATAATGTACCTGAAGCGAGCACCATTGACATCCAGCCGGCCACAATCGAAGCACGC CAGGATAAACAGAACTCTGTGACACAAAGTTCTTCGACAGAAGATGGAGGGTATTGGTAATGGCACAAGCAATCGGCGAT  ${\tt CCAGAAGAACTTGAGCGCTTCGCATATTCGTTACAACAATTTATTGATTCGCTCAACGATGCTGTCGGCAATCTTAACGG}$ TGCCTTTGCTTCACTCGGAGACACCTGGCAAGACGAAAAGCGGGCGCGATTTGAGGAGGATTACAACGCGCTCGTTCAGC AGTTGCAACACTTCAACGACAACGCGTCTGAGCAGGTTCCATATCTGGCAGCGCTCGCGGGCGCGCGGGGATTATTTG CAAAGCTAAGGGCAGCGAGGTCGCAATGGCACAAGTTTCAATTGGGCAAGTGGAGAATTTGGAAGACCTCGTGCGCGATC TGCAGTCAGTGCGCGAGGCGCTAGAGGCCGCATGCCGCGAACAAATTGCTGTTGCGGAGCAGAAATGCGCAGAGGCTCGT GAAGAAGCGCAGAACAGCGCAAGCATGTTGGAAAGTGCCATCCAGCAGGAGCAAGCCGCCACGCAAAATGTTGACGGCGC TGAGCAAGCGCTCGATAGCAGTCAGAGCTCGCTTTCTTCCGCCGAGTCTGCGCTATCTGCTTGCCTTGCCTCAGCCGCACG ATGACGATGGACGTTGCCCGGACTGCTCCGGCGAGGACTCTGCCGTGGCTGAAGCAGAAGCCGCTGTTGAGCAGGCTCAG AGCATGCTGGAGCAAGCAAGAGCAGAGCTTGAGGTGGCGAAAGGAGATCGCATATCCATGGAGCAGCGCGTGGATCTTGC GAATCAGGCCGAGGCGATGGCGGAACATACCCTGGAGCAGACCCTACAAGCATGCAATGCGCACTTGGCAACTGTCGATC AGGCGATTGAAGCTGGCACTGCACGCTTGATATCCGCGCAACAAGCACTGGATGCTTATCTCGCGACAAACCCGTCCGCT GCGCAATTCCATGCTTGGTTGAAATGGGACCCTGCCAAAGATGGCCGCCCTGTGACTCCGGATATGTTGCGAGACCGCAT GAACCTATCGTCAGAGCAGAGACGATTGCTTCAGGAATATCTTTACGACCGTGATCCAGCGTATCGCAAGCAGGTCGATA AATTTCGGAACCAATGGGTAGCCGCCAAGGGTGATGCAGAGCGAAACATCGTCGCACGTAAGGCACGGATACACCTGAGC GGTGAATTCGGGGAGCAGATAGTTCGGCACGCACTTGCGCCACTTGGCGGCCGGATCGAGACGCAAGGGCGAACCTTTGT GGGCGATAACGGACGCTACACAAAAACAGATTTGATAGTCACTGACTTGCGGGTTCCGGTCATTCTGGGACGTGGTGAGG GCATGGGGGGCTCCTGTGGGAGGCTCGATGGCATTCGAAGTGAAATGCGGCAAGGCGGAATACCTCTATTCGCAGAAAGAT CACATGATTTTTCAGGCCGAAGGGCACAAGCAAGCAGACGCGCAATGCACTCTTTGCTCACGAGACATCCACGATTTGCC AGAAGAAAAACAGAAAGAACTGCGCGATGCCCTGCGCGAAGCTGGCTCACCGATGGTGGGAATGCTGCCAAGGAAAAATG

AAATAGATCAGTCCTGTCTTGATTTCATCCGCCAAAACGAGGAGGAGCAACCATGAAAATACGTTTCGCAATTATTAGCC ATGACCTTCTCGCGCAAGTTCGAGCTGAGGTTGATGTTCTCCTGCGTGCAGTCAATGTCGGAAATATGGACGGTGTGGAT AAGCGAACTCAGGGCCAAGAGCCCGGAGTTCGAATCGAGCTACCTTTTGCCTGGGACTATTTGCGCACCCCTGTTTCCCA GGCTTTTGGAATGGCTGCGATGTGTGCTGGAAAATTTCGCGAGGGAGTGCGTGATACGTTCGGCGCGCCCATTGTTGCCG GATCGAACTTTGAATGACGTTCGCGAGCTTCAATTCAAAGACAGCGGGTGGAATCAATGAGTGGAAGCGCAAAGGATTTT  ${\tt CAGAGCATCATTTCCAAGCTACAAAGGCAGTTGCGGACTATCAAGAAGGTTGTGCGCGCATCGACCGCGAATTCGATAC}$ AGTGGGAAAGAAATGCAACTGCTATAGCGAACGCAAGCTCGCAGCTCAGACAACAACCACCTGCCTTCGTGGATTTTTGT GTAGATAAGCCATTGATGGCATCAGAAATTCCAGCAGGTCTTGTGCTTGGCACGGAGCAAGTCTCTTTTGAGAAGCTATC TTGTCAGGCCCCTAAATTCATCTCATTCCCCCTTATCCAGTGCTCTTGTTTTTTCACAAGGCGATGCAGAGCAGAAACGCC TCGTGCATTGTCTCTTGTTACGGTTGCTGCAGGCTTTGCCAGTAGGTCAAGTAGAGTTGACACTGATTGACCCCCTGCAG  ${\tt CAGGGGCAATCGGTCGAGCCGTTCCGGCCATTGCTGAAGGTAGAGCAATTGGTGCCGCAAGGTCATGTTCTTACTCGTTC$ GGATGAAATCGAAGCTGCGCTCGGAAAGCTGACGGACGAAATTGAGGAGTTGATCCAGCAGCGGTTCAATGACAAGGCAT CCAACTGGTCGGAATACAACGCGATCAACCCCGGCAATTCATTACCTTACAAGGTGGTGGTGCTTTTTGATGTGCCAGAG CAGATGTCGGAAAAATCTCTCTGGTTTCTTGGCCGCATTTTTGAAAACGGTCCACGCTGCGGCGTGCTGCCCATCGTTGC AATTGATGAGCAGCGCATGGAAGACCGGCGATATGAAAAGCTCAACGCCACGCTGAAAAACTCAACCATGCAACTGAATG ATCTGTTGCAACGCGCTGGGGCTGGCGAGCTGTCATTCACATACCAGCCGGAGCAATGGCCGCGACAGGATGTGCTGGAT GGCTTTCTCGCAAAGCTCGTTGAAGATTGTGCTGCTAAGACGCGCTTCAAGAAAACGATGCCTGATCTCTGGACGAGCTT CGGCAAGGGTGAGACGACTCTTGCTGGCTTTGATATTCCCATCGGCTGGACGACCACAGGCGACTTCGCTCCCCTGAGAC TGGGCGCGACGGACTCCGAGCATCATGTACTGCTTGCGGGGAAGACAGGCTCGGGAAAATCCAATCTGCTCCATGTTTTG ATTCACACGTTATGCGAGAAATACCCGACCGAGGAGCTTGATCTTTATCTACTGGATTACAAGGAATCGACTGAGTTCAA TATTTACGCAACTCCCCCAGTCCCCACAAGCCCGCCTTGTCGCTACGGAAAGTGACCCTGAATATGGCGTCACTGTATTAA GGCATCTTGTGGATGAACTGGAAACGCGTGCACGCATATTCAAGTCAAAAATGTCAACGATTTCAGCGAATACCGAAAA TCAAGCGGGATACGGTTGCCACGCGTCCTGCTAGTCATAGATGAGTTCCAAAATTCTGTTCTCAGAAAGTCGCCAGGTGGC AGAAGCTGCTGAGCAGTTGCTGTCGAAGCTCTTGAAACAGGGGCCGCTCGTTCGGTATTCACATCCTCCTGGCTACTCAGA CTTTGAAAGGCATCAACGCACAGTCAATCGGAAGCATCATCACCCAGTTGGGATGCCGTATTGCACTGGCTTGTGGGCAG GAAGACTCCGCAATGATCCTCGGGGGGGGGGGGAATTGGGCAGCCGCAGAGCTGCGCAGCCCACCTGAAGGCATCATCAACAA TGCTAATGGTGCCAAATCCGGCAATGTGAAGTTCATGATTCCATTCGCCGGAGAAAGTGAGCATCGACGTGATTTGTTGA  ${\tt CCGTCTCCCTTTGAATATCAGACAGCTTGTGCGCATGAAGAAGCTCTTCTTTTGGGCGAAAACCTCGCATTCGATTCAAA}$ ACCGTTGACGGTATCACTTACTCGTCGATCCGCGTTCAATGTTCTATTCAGCGGCTACAATGACCACATTCACGATGGAC  $\tt CCAGGAGGAGGATTCTCAGCCGCAGGCGCAGATGCTCGGTGCACGCCTCAAGATATTCGACGATATATCCGAGCTACCACT$ TCAAGCGATATCAGACGATATTGGGAATCGCCGCGTAGCATTGATTATCGATGGCCTGGATTCCGAGAAAGTACTACAGC CAGCCCCAGCGTTTAGATCGCCCAAGCCTGGCGAACCACCTACCCCGGCTGACTTGTTAAAGCGTCTCGCCGAGGACGGC  ${\tt CCAAGAAAGGGGACGTTTGTATTTTATTTTGTTGACCGTTGGCAGCGCTGTGCCAGTGCCTGCAAAGACCTTTTCTCCTT$ TTTCGAATTGCGCGTGGCGTACTGCATGAATGAAGACGATGCCGGATCGCTTGTGAGTGGCGGTGTTGGTAAGTTCAAAG GTATTGAAAAACCGAGCCGAGCTGTATTCGTAAACAAAATGACGAATGACATCACATGGTTCCGGCCATATGTTCAGGAA AGCACTCAATGAAGAGATTTCTGCTCACGTGGTATGGAATCACCGATTTTCGCGCGTCTCTGGGGTTTGAGAATACCGAC CAGCGAATTGATCGAGGCACAGAAGACGTTCACGCTTGAATTGGCGTCAATACGAAGCATGGGGCAAGAGAAAGACTGGA AGCTTACTAATCAGTTTGTCTCCAGGTTCGCCAATACCTCTGTCGCACATGAACATTTTGAAGCCTGGCTGAAAAAGAAA GCCGCCGCCCTGGGCTGCAACGCAAGGATCCGTTTAAATAGCGAGAAACTTTACCAGCTCAACGACACCGAAGGTATTTA CGCTAGCGCAATGCGGGCGCTGGATGGGGTTGAACAGGAGCCAGGTGAAAAGCTCGTCACGCTCTATCTCAGCCCAGGAA ATTGGCAAAGCACCTGAAGTCATAGCGTTGCCTGCTGAGTGGCTTGAGCGACACAGCTCAAAACAGGCTGCGATCCGAGG AGTCGGCGCATCACATTTTTGTCAACTCAAAAGACTTCCCTGCTGCATGTATGCAAACCTTTATTGGCTCTCGGGACCTG CATGAACTTACCGTTGACCCCTGGGATGATCGCGCTGTTCACGAACAAATAACCGAGCTGGCAAAGCAATTTCCAGAAAA AACACGAATTGGAATCAATTTAACTGGCGGCACAAAATTGATGTTTGCTGGCGCGCCTCTCTGCTGCACGTGAACTGGGCG CTGTTCCGTTTTATTTTGACAGCAAGAATCGTCGCGTCATATTCATTGACAGTGTTCGGCGCGCAAAAAATCAGGCAGATT AAGTCGCCAACTTCTGACCGAGACCCTTTGGCTGCATCGTGACAAGGTGCGTAGATTTTATAGAGAACTGACCGACTATA ACAATGCATTCAGGCCATTCGAGATTTGTCGTGACGGCTTCAATTTCAAGCTGGATGACATGGAGGCAGTATCCGTCCAG GGCTACGGATTAGATCTGAGATTTGAGAAATGGCCTGATTTCGCCAAATACCTATCTGGCGGCTGGTTCGAGGAGTTTGT TTATTTGCAGTGCAAACCCTACGAGGATGCTGGAGTCATTCAAGACTTGCGCATCAATGTCAAGCTGAACTTGAATTTAG AAGAGTCAAAAGGCTATTCGAGCTTCGGTGTTGAATACAACGAGCTGGACATCACCATTCACCGACGGTTATTCGCTTTAT ATCGTGGAATGCAAGGCGGGCAATGTAACGCAAGAGCAGATTATGAAGCTGCAGAACCTTGTGCGCTTCTACGGAGGAAT TGCTTTGGAGTGGTGCATCATTTTCTGAGCAGATAACGGCAATGATGAACAGCATCACTGAGCGGGCTGAAGCGAGTGAG

GCAACGCCATGATGCTCCATTTGGTTTGCGACATCTCCGGCAGCATGAGGAGGAGGTAAGCCCTTCATCCTGCGAACC TTGGCCACGACCGTGGCGCAATGGGTGCGGCAGGGCTATGGACAGGCGGAAATCCACCTTTGTGCTTGGAGCAGTGAGGC ACGCAACATCCCGAACTGGAGCGTCAAGGAGGATCTCCCCGGTGGAAATGCTGGTTTGCCAAGGGGGTACCAATGGCGAGG AAGACTCTGAGCCGCTGGCAGGAAGGCTTACCGCCGGACACACTGCGCGTCATCCAAATCGGCGCGGATGCTAACCCGCA TCTGTCCAAGGGGCTCAAAGGCGCAAAGGTGTTTGTCGCAGAAGAAGTGCTCTCCGTGCTCGATAACTGGCTGCAAGCGG ATGAGGAATGGGCATGACGCTTTGGAAAAGTTTTGGGGCAAGCGTTCGCGGCCCGCACCATATCGCCGAAGGTTTGCCAA ATCAGGATGCGTGGGCGAAGTTCCACCATGTTTGGGGGGGATGGCATCGTCGTGTCCGACGGGGTTGGCTCCAAGCCTTTC TCCAGCTTTGGCAGCGATGCCGCTTGTCTCGCTGTTGAGCTCGCGGTCCTGACTTGCTGCCCTGATGGTGAAATCGAACG CAACTCGCTGTTCAGCAGCATCCAAGCTAACTGGCTAAGGCTTGTCGCCCCGCTGGAACCTCGCGATTGTGCGGCCACCT GCCTCTTCGCGTTACGTCTGGATGGCGTGATCCACATAGGAATGCTCGGCGACGGACTTGCAGCCCTTGTCAAGTCCGAT GGATCAGTCGTTTCGCTGTCGGAAAACAAGACGCAAGGCTTCTCCAATATCACCACTGCGCTTTCCGCCAATGTCTCCGC TGGATAACGCTGACGGGTTTGTGAGCAGCTTCGTCGAAGCGCATCGAACCCTCGCTTCGGTAAGCGCCAACCGGCGCATC CACGAGATGCTCGAAAACTGGCCTACGCCCAAGCACAGCGACGATAAAACCCTCGCCTGTCCAGTGAGGAGGTGGC AGATGAGTGACTCCGAACTCCGGGCTCCTAAGCCACTTGTGGATGAATACGGCAATGTCCATCACATTGCCGATGAGCTT GCACGCGGTGGACAAGGCGTGGTCTATCGCACCAAGGATGCAGATTTGGCTGTCAAGCAACCGCTGGATGCATCCGGCCA GCCGGATAAAAACGCCAATCTGCGCGAGCGTTTCCAACGCATCCGCCTGCTGCCCATACCGCAACGTATCCCCGTTTCCC TGCCACTCGCCATTCTGCGTGACAAGCCGGGCTATGTGATGCGTCTGTTGAACGACATGAAGCCGTTCACCGTTTTCGAG TTGGATGGAAGAAGCAAAAAGAAGCTAGAAGATGAAAGGCAAGCCTTGCCGCAATGGCTGACGAAGATTCCTGACAAGGA CCTGGCGCTTCGACTGCTGCATTACGCCAGCACGGGGTCTACACGTCGTCGTCGGCGAGCGCTGGCAAAGTGCGCCGCCA TCCTCGCTCGCCTTCACAGCGCGGGACTGGTCTATGGCGACCTCTCCCCCAACAATGCGTTCCTTGGTGAAGGCGACACT CCCGATGTCTGGCTCATAGATGCCGACAACATGCGCCTGGAATTATCCAGCGGCGGCGTGTCCGTCTATACGCCTGGTTA CGGTGCGCCGGAGGTGGTGCAGGGCCGCGATCAGTCCCGCCGCGAACGGATTGTTGGGCTTTCGCGGTAATGACCTTCA AGCTGCTGGCTCTATGCCACCCTTTCATCGGCAACAAAGTGCTGCAAGCGGTGGACGAGGACGGGGGTTGGGATGCTGAG TCGCAGCTGAGCGGCGACGGTGCGCCCACCAATATGGAAGATCGGGCATACGCCGGCTATTTACCTTTCGTGGATGACGA AAACTTTCGGTGCGGGACGGGAACTGCCGCCGCCGCCGACCTCCAATAGCGTTCTGGACACTGGAGCTTGCAAGGGCTGCG GATCTGTCGCTGGACTGCCCCGTATGTGGCATGAGTCATTTCGTCGATGAACACGCGCAATGCCCCGTATTGCGGCGCGAC GCATTCGGCCTTCATTCGCGTCAAAACGCCGCGTTGGGAAATCCTGATTCCCGGCAGCGCCACGGCGTTCCTGCTGCCGA AACGGCTGTTCTACCCGTTTTCATTCGAGCATCACGACGACGACGGTATACGAAGCCGTGCTCAACTTCGCGGCAAAAACC GCAGTCCCTGTGCGAGGCACGCAGCCTTTCCCGGACAACCTCAGCTTTGAGTTCGTGGAGGGCGGCAAATGAAGTTTCAG GACATTCCCACCAACATCCTGAGTGTCCGCATCAAGCGGTCTGACAACGGCGAAGCCCTGCCAGAGCAGCCTATCTTCTC GGTGGATGCCAGACCAGCCCACGCGGATGAATTTGAAATTCGCTTGGAGAATGCGGTGGCCATCGTCCGCCCTGTCGTTG CAGCAGATATTCGTCGCCTCAACGCCGAACTGGCCAGCGGTCGTGCCCTGCTCGCCCAACTTGCAAACCCCGCCGCCGAT GGCAGCGTCGAATTGCAAGTCGCTTTTTTCACTGGTGAATGCCTGGAAATGGGCGACGTCGAAATCGGCGTGGATGAATA TGTGGAAAAAGGGACTGAAGAAGATGGGGCATGGCTTCAAGGGCCAGAGCCCCTACGAAAAACTCGGCCAACTCTGCAGCT TTCAGCAAGGCGAAAACAATTTTTTCTTTCTGACCTCTGGCTCTGCCATTCATGGAGAGCTGGAACTAGACGGCGAGAAT GCACCAAACGAAACAAGGACAGAGGCAAGCCAAAAGAATTCCTTCGGCATTACCGGCGACACTATCCGCTTCGTTGCTAC TGAAAAGTCAATACCGGGCGGAAATTCCATCTTCATCGCCACCCGCCTGACCAAGCCAAAGAACGAGCCTGACCGCGCCT TACGCCTCGCCAAAGGCAGGCTGCGTTTTGTGGACTGGACACAGGCGGGACAAGTGCAAATTCTTGCCAAAGCGCAAATG ACAGCACTCACTCAGGACGATGGAAGCTATCTGAAAAAGTGGGACGAGTTTGGTGAGGTTGAAGGTGAACTGCTGCTCAA TCAGGCACGTGCAGTCGGCACGTTGCAGTTCACGGATATGGAGCAGAGGCGGGACGGGACTGTTACGGTTCGCATTGTCG AAGCCTCTGATTTAGCCATAACCACCTTGGCTGAAAATAAAGTACCAGAGCTCGAACTCGTAGATGAGCTGCCAGACTAT TTGCTGAATGAGAACTTGAGTTTCAAAGATTTTGAAAAAGGCATAAAAAGTGCTGCGGATCTCGATAAGAAGATTGGAGA AAAATTCATACAGAGCAAAGAGTGGGTTTCTTTTGCAGTAAAAAACTTTGACAAGGAAACCCGCTCACTTGCGCTCAAAA AATCCGTGTGCCGCAAAATATTCCACCGCTTACAGCATTTGTTCGTAAGAAAATTTTCCGCAATGACCCAACCGTGATGC AGGAAAAAGCCGTTGAGGTCGCATTGAACACACCCCGACATCGCGCTTATTCAAGGTCCGCCTGGTACTGGCAAGACAACC GTTATCGCTGCGATTTTAGAACGCCTGAACGAGATGGCAGACAAGCGCGGTGTGCGTGTCAAAGGTCAAATTCTATTGAC GGGGTTTCAGCACGACGCGGTGGAGAACATGATCGAGCGGCTTTCGCTCAACAGCCTACCCGTGCCGAAATTCGGAAAAC GATCTGGCGCAGCAGAAGATGATTACAGTGCTTTCGAACGCAATCTTGAAAACTGGTGCTCGAATTTAGCCGCTGATTTG CGCGACCGTAATCCGCAGCTTGCTGGGGTGGAGCAGGAAAGGGAGATAAAAAACCTATTCTTGCAATATGTCCAGGCACC GACTCGCCCATTGGCCGCCAGCCTTGTCAGGAAAATCATCGCGCCTTGGCATTTCGGTGCTTGGCGAAGACGACGCGCGGC GGGCGGACAATCTGGCGAAGAACCTGATGCGTGAAGAGCGACTTAACGTCGATTCAGGCCAATGGCTTGTTGCCGTACGC CGTCTGCGTGTGCGCTTCGAAAGTTTCGCTGATGATGGTGCGGCAAGGGCGGCGGACGCTTTGGACGACCTGAGCGATGT AATTGGAAGCCCTGAAAAGGAGACTTCTTGTTCGGTTGACCACCCCCCGGTCTTTCGCGTGGAAAAACAAAACGACGAA GTGATTGGGCTGGCGGAACTTGCCATCCAGCGCATCAAGACCGTAGGGTACTCGGTTAAAGATAAAAAATCCGCTGCGCT CCACTTGCCAGCAAAGCGTAAATCGGGGGGATGCAAAATGCAAAAAGGCATCATCGGGCGTGATGTCAATGAGAACCTGAAA GGGATGGAGTACGAGTATGTGATCGTGGACGAGGCCGCTCGGGTATCGCCTCGTGACTTGATGGTGGCTATGGCGCAAGG

CAAGCGCATTATTCTGGTGGGCGACCACCGGCAGTTGCCGCACATCATTGACGAAGAAGTAGCTCGCCAGATGGAGGAAG GCGAAACGGGTCAGGGAGAAAATGACTGGCTAAAAAAATCCATGTTCCAGTATCTGTTCAGTACCCGCCTGAAGACCCTG  ${\tt CCGTAATTTCTACGAACGCTTTGATCACACGGAGAGGTTTGGCTCTGGGCGGCCAGAAAGCGATTTTGCCCACGCTCTGC$  $\tt CCGGCACGAACGGCAAGCCTGCCGTTTGGTTGGATGTGCCAGCACAGAGAGGAAAACATCAAAAGGACGGGACCAGTTGG$  ${\tt ACGCGCCCCGCAGAAGTCACTGTCATTGCCCGCCAGTTACAGGCATGGATGAGTTCGGATGCAGGGAAAGATCTCTCCTT}$ CGGTGTTATTTCGTTTTATAAGGCGCAGGCCGACAGCATCAGGGAAGAACTCAAAAGGCAGCTTGGCGGGGATCGTGAGCG ATGACAAGCAACTGCGTGTTGGAACGGTAGACTCCTTCCAAGGCATGGAGTTCGATGTCGTCTTCCTCTCAATGGTGCGA ACCTTGCCGCAAAACTGGCAGCCAAAGGATGATGACTGCGAGAAACAAGCCAGAGGGCTGTTTGGCCATCTCTGTCTTTA CAACCGTCTGAATGTCGCCATGAGCCGGCAAAAGAAATTGCTGGTAGTCGTGGGTGATACTGGTGCGTTGCAAAACAAGC TCGCCGCGGACTTTGTTCCGGGGTTGGTGGATTTTCTTCACCTTTGCCAGCGTGAAGGTGTGGTGCTGCCATGCTGAGGC TCCTGGACTACGGCAAGCCCAATCCCTTCAGCGGCATCATCGGCAAGTCGCGCAATCTCGCATGGCCGGTAAACGCGTAT CGCGTGACCCTGCCCAAGAGCTCCAACGATCGTGATGGCTTGAACGCATTTGAGCGTGTCATCCTGAAAATACTTGATGC TGTCGGCGCGCTGGATGCAGATGATCTGGCGGCCGAAACTTGCATTCCGCTTGATTTAATCAATGGCATTCTTCTGCGCT TGCAGGACAAGGGATTTATTGACGAATACAACGCCATCCTTATGCAGGAGCACGATGGATTAGGCGGCGAAGATAAC GCTCCGGTCTTCGTTACCGCGCTTTTGTTCCGTGAACTTGCCACCGGTAAAATCCTACCTTTCCTGCACTGGTTGAACGA CGCGAATCCATTGCAAAAAAAGGAAGGCGAGGAGAATGATTTTCGAACAATCCGTTGGGATGCTATTCACAAAGGAAACA CGCCCACAACGCGATGTTATCAACGCATTGCGGGGCATGAAGAAACGCGCGGCAGTTTTTGGCATGGAAGAAAAGATG CCTCCTGTTCAGCAAATCACGATAACTGCCGAACCAGAGCTGTATCACCTTGACTGCCCCATCGCCATTCAGAGAGTCGA TAGCGAGTTCCGCGTTGCTGACCCGTTTGGTAACGGATTTTCGTTGATTCTTGAAAAAGCCTTTGAGCAGCTTCTTGAGC GAGAAGATAACCTGGCTGGATGGCTGCTCACTTGGAAAAAACTACTAAGTAGTTCTCGACCCGAGAAACCGGACATCAGA ATGTCATCACAACACTCAGACAACACGAACAGAGCCAACATGCTGCGCTCTTGGTGAAGGCAGCGCAAACGATAGGGTTT GGTTCTTGCCATCGCTATGCTTCAGGCGCGCGATGACGTAGGGCATCCCTTGCGGCGGCTTGTCTCCGTGCATCCAGGTT GAACTGGCTGATGACCCGTTTATGCGCGAAACAGTCTATGCGCTTGTGCCGGACATTGTTTTTGCCGACACACCTGCTAT TGCGCTAGACAAGGACGTGCAAGGTGATGCACTGCTGGATGCCCGCGCCAGCATTCAGGTGGAGTTGGGCTTCAAGTTGT TCAATCGCCTGGGCACGAACCTGCAGGACCGACTGGTTCACGCGGAGCGTTTTTTCCTGTCTTGCCATGATGGGGATGAT GCTTTGGCCTATGTTCTAGACCTCTGTGCCGCCGTACAAGCCTCATTCGAGGGAGTTTTGGTAGGCAAGTTGCCGCCTGA CACCAATGACGCGCAGCTCAATAGCACGGCTGAAAGCAAGGCTATTGAGGCTGGTTTCTGTGCGGTCCTGCCAGAGAGTT TGCTAACCGTCAAGACATTGGCTGTGCGCCAAACCTTGCAGGGTGGCAGTCAATCACTAGGCGCTTGCGTCATCGCGTTT  ${\tt CTTCTGGTGTCTGACGAGGATGTACTTACCTCAATTTATGACGTACAGCCGTCCTTTGTAGATGATATGGCCAGCCTCAT}$ TATTCGACGTGGGCACGGCAACGAGCCATTGCCCCTGCCCAAGGGCGACATCGGGCATCTTCGCAAATCAGCTCTTACAA GCGACTGCAGAGCGTCAAGCCATCGAGCAAGACAAGGCCAAATTGACGCAGCGCGAGCAGGCCGTCACGCAGGCCGAGCA AAAGCGCGATGCAGGCTTTGCCGCTGAACGAGCCGCGCTGAACGATGAGCTGCGTGAAAAGCGCGTCCAGGGCGAAAAGG AGATCACCCATACCCGAGAAAATAAACTAACTGCTCTGGAAGATGAAATTGCCAGACTGAAAGCGAAGCGCTTGGAGGCG GTTGCCCATGCCGAAGACGTCGAACGGGAGCGCATCAGAGCGGAAATCGCCAAGGAGCGCGATGCATGGGCAAAACAACA GGATGACGCTCGACATCGGTTGAACTCAGATCGCACGGAATTTGAAAAGCAAAAAGGCGCACTTTCTGCCTTGCAAAGCG AAGTCGAAGGTAGGCAGGCGGAGCTTGAGACTTCAGAGCGAACACTCGAACGCAAAGAACAGCGGTTGGAACAGCAGAAC CAGAGGCGCAGCGAGCAACTGGACGATGAGGTTGAGAGGCGTGTTGAGGATCGCCGCAAAACGCTAGAGGCTGCTCAGGA ATCTGCCAAAAAGGAAAACATTCGGCTGCGCGAGGCGCTTCACACTCAGGACCAACTTCTCGGCGCATTCGAGCAGTTAA GAGGAACTTGCCACCCGTCCTACCGAGGAAATGCGTGAGCGGTATCAAGCCCTTGAATCGGAAGCCAAGAATCAGAAGGC ACGGGCAGACCAGTTAGAACGGCAACTTGCCACTAATGAGGCTGCGGTCGCTGAAATTGGCGAGCTGCGCCGTCAAGGCT TGTGGATAAGGTCAAGCAGCCGGTGCAGCACGAGATCGATGAGCTAACTTGGCTCACTGGGATTGGCAATGCTTGCGACA CATATGGGCTACATTTCAATCCGCGTATTTTGAAAGCTTTTCATACAGCGCTCAAAACAGCTGAATGGTCGCCGCTCACT GCTGTCTGTCCAACCGAATTGGGATTCGCAGGAATCCATGCTGGGTTTTTTCAATTCCATAGACAACAAGTTCGATGCGC ATGTCGCCGGATCAGCAAATGGCACTTGACCCTGAGAAGGACAAAAATCTAATTGAAGCGTTGAAACAAGCAGATTATCC AGGATTGCAGGACGCAGTGTGTCTGGTTCTGCTTGATGAGATGAATCTAGCACACCCCGAGCTTTATTTTGCGGATTTCT TGAGCAAGCTAGAACTGCGGCGTGGCAGAAAGGGTAATGACGTCCCGTTCATCCCGGTGAAAATCGGCGCAGGCATGGAG CCCTATAAACTTCCCCTCGGTCGCAATGTGCTTTGGACAGGGACGATGAACCAAGATGAAACCACCAAGTCACTTTCAGA CAAGGTGCTTGATCGATCCATCATCATCAACTTTCCGCGCCCGACGGAGCTCAAACGCCGCCTGAAGCTTGCTCCACTTG ATGACAAAAATCGAGGCCCAGCGCTACACAAAACGTCGTGGCAGAGTTGGCTAGCGCAAGGCAGCAACTTCTCCGACGAT CAGGTCAGCCCGTTCAAGAAATTCATTGAAGGAATCAATGCCTCTCTCGCGGTCACAGGCCGTGCTCTCGGTCACCGCGT  ${\tt TTGGCAATCCATTGAATACTACATGGCCAATTACCCGGATGTTCGTGCTGCACCCGATAAAGATGCGCTTGCCAGGGCTA$ 

TGCATGTCGCCTTCGAGGATCAACTCGTGCAGAAGGTCATGCCCAAGTTGCGGGGTATAGATACACGCGGCAAGAGCAAG ACGGAGTGCCTGGACAGGATTCGTGGACAGCTCGTTACAGGAATCGGGAGTAACTCATTCAATCTGGCCGAGGATTTCGA TCTCGCCTGCGATCTTGGATATGGTCAGTTTATCTGGCAATCAGCAAACTACCTAAACGCCGGCGATACTATCTCTGATA AAAAACCTACGGCTGCTCTGGCGCCGGACGGGAGCGAAGAGCCACATCCACTTTTTATGAAAGAATCAGATGCAGCCAAA CGCCGTAAACTCTGGAGCGCAAAGACACCTGAGCAACGAAAAGAGCTTAGTGAAAAGCTAGAAGCGAATGCCGGAAGGGT TCCACATAACTCATGACAGTCAATCTAAAAAAAATCTATGTGGGTTATCGCGCTAAGGAGAAAATTTCTAGCGCCTTACT TGAACAATTAGATTGGTTTTATCGGGCTGCAGATTTCGATCCGAAAACAGGTTTGGCGTTGCCGCAGGCATTGTCTTCTT TTTTGAAGAAAATTGCGCAGCCTGTAAATAACAGCATAATCCATGATCGGCTTTGGCGTATCACAGAGCACAGCCGTGCT GCACTCGAACATCTAATGAGATCACTCAACGAGAGCCCGCGTCGTGAGCAAGCGTTGATGCCCATTCATGCTGTGCGCGA GCTCGACGCTAACAGTTTTATAAAACTCAGCAATCGCCCAGGGCGTACCATTCGAGAAAAACTTGCTGGTAAGCCTCATA TGCAGGCTGTGCGTCGTTTTCAATCTGTCGATCTGCCCGAAAATCGTCTATTGAAGGCATTTGTTCGCCATCTTGTTGAA  ${\tt CTGCTTGAATTTCGCCTAGATTACCTCGGCCATGAAGACGAGATTCTGCCAAAAATACAATCTTGGCTGCACTCCGAAGA$ AGCCCAAGCGATTGGCAACTGGGACAATCTGCCACCCAATAATACGCTACTCTCGCACCGTGATTATCGACGCATTTGGG ATTCATGGCGGTGGCTACAGACCTTGGATGATGATGTCGCTGGCGACTTTGTCCAGGTTGAGGCACGTGACAAAACGATG CGCTTATGGAGACAATGCGCGCAAATGTGGTCTTCCGGAAAACATCTATTTTCTGAGATGCCGCTTATTTTTGACTACGA GAAGTTTGAGATACTTCCCTGGTCTTCAAAACCGCCCTTGTTCAATACATCAAGGAAGAATATTTCGCGGCATAGCCTGC AATGTGAAATCACCGATCCAGTTTGTGTTGATTTCACGTCCTTGCGCCCGAGTTACGACTGCGGCGACGGTGCATTCGCA CAGTCTTTGCCTGATACGTTTCTGTGGCAGCAATGGAGGCGCGATGATGAGAGCATCGAACTCTTCCACTCCGA TGCAGTTTGGCTTCATCCGCAATCGATAACCATATCCGGGCCAGACCTCTTATTTGCCAAAGGCAACACATCAGAGAACT TTTCTCAACGACTTTGAACTTGAGCTTATCCGTCGCAATCTCAATGCTCGTTTCTCCAACGCTGAACCGTTACCGCGCAG CGTGGCAGCAGTTTTCGCGCTGGCTGATCCAGAAAAAATAAAGGGTGAGGGTTATGCCGTCGTTGTTGTAGATACCATTG GCAACAAGACCTGTGCAGTCAAGCTACTTGCCAAATTCGACGAGAACCTGAAAAAACGTCTTCCCATAACTCGCGGATTT TATTGGGAGCGCTGTCCACCAGTTATCATTGCTAACGCGGATGATAATAGAACCGAATTTCAAGGCTACGATATTAGCGT GGTTGATGCCCAAGAACGGTGGCACGATGCAATTCCCCGCTAGCAGGAGCGGATACATCGATCCCGAGCACCTCAAGCGCG ATCGGCGTATCGGAGGCTTCGCGTTCTGCATCAATCTAACGGGAAGCCCCGTTGCAGGTGGCGTCCGCCTACATACCCTC CCAACGCTTTCACTTGGTTTCACGTGGGACAACTATCAAGCCTGTTCGCGGAAAACCCGTGTTCATTCCCATTGCTGAAG AATTCACACTTCTAGCAGGAAAACAGCATTACTCGTTCCCACTCTACATCGGCAGCAATGCTGACGACCTTGGCTTTTCC **GCTCGTCTCGATTCACCCGATTTTCCGCTAAAAGGTGATGTCCTGTGTGATTTAAACTTGACCTTTGAATACGGCGCAGA** CACCCCTTATAAGCTTGTGTTCACTCCACGCGCAGAATCAATTCGACCCATGCGGGCAACGTGGCAGCGCATGGACGAAA TCGTCATCAGCGATGCCCCGCGCCAGAATATCCAACGCCGATAACGTGGTCAGATTTGCGGATTTTCCCGAAATCCGGC AGTAATGAAACTACCGACTTGCTCGACTGGATGCAGAGGGGAATTGCACAGCTTGACCGCCATCTTTATATCCGTCCCAA GCCACGGATAACAGGTGAAATAAGCAGCGCATGGAAGATTGATAAAAAAGGAGGGAAATTTACCTTTGCGGCTTGCGATG  ${\tt CAGTGGAGGACTCCGTTTTCATCCATCAGAATAGCTTTATTCATGAATTGAATTTCGTTGACTTTTCAGAGGGGCAGGAA$ TTTAAAGTTTTTTGATAAGGAATCAGAAAAAGACTTAGTCGCCAATATTCGCAAGAGCCTTTATTTTCCAGTCATTCAGG CTCGTTGCCCTATTGTCAGAAGATGAGCTTCCTGAATCAGTGAGGGCAGAAATTATATTTCTGCTTTTCTGTATGCATAA AGATGTGCCTGACGACTGCATTCAGTTGATCTTCGATAAGATCAGAGATGGTAATATTCTTGAAAAGAGCCTGGTCGGTT  ${\tt TCGCGCTTGGTGATGTTTCAAAGCAATGGCAATATGATTTGCTATCAAAACTTGTTGAGAATCTGACAGGCGATGTGCTT$ CGCATTTTTTCTTACGCCATCTGGCGAGAGCAGAATTTCGTTGATAAAATATGCCTCGCGGACATGCGTAGCATTCTGAA TACTCTGAGCATCATGCTTGGTAACATAAAGCAGTGTCCGCCACGGAAATACGAGAAAGACGAATGGACTGCGCGTAATT GGATTCGTTCTACAACGGAGCCACTTGAACTTTTGCTAGGCCTGCTGCGCACCCGGGCATCGTCCAACCCTGAAATCAAA ATGCTCCTTCAACCGCATCAAAAAATAACTAAAGAATTTGCGAAGCAAATTGAGCATGTAACTGAAATCATCTTGCAGTC GGATATTCCTCTTTTTTCCCGTGTGCAACTCAATCTCCAGAAGCCGAAGAGCGATCGCGCGCCCGATTTACTTTATGCAC TGCGACTTTACCTCGGCGGGGATGACGGAGCGGACGCGATTCACATCTCCAGTGTTTCTGATGGAAATTCTGATTGAAAT TTAAGCCTCATGGGTTATTTGACTAATTGATGGTTTTTGATTTAATCAAAAATAGATATGGATTATTTGAGGCCGGAAGA TCGAAAACCATTTGTGGTTTGATAAGTAAATAGCCATGTAGCTTCCTCGATTTTCTGGGGGCCTGTGACTTCGCACGTCCA GATGTTCAAACCACTCGGCTGCTTGCGATGTAATTGCAGTCGCTCGAAGCGCTTCTGCACCCACTGCCAATCCTGCAGGT GTGTCGCTCACGGTATGCACCAGCGCTTTCGCATCATTGATGAGGCGCCGCGCGGGCGATGCCCCTGTTTCAGCCACGC CATGAAGTGTTCGCCGGATGGCTGTGCCGTCGAGGATGTGGAGGTCGGCGGCGAAGGCGCGGCGGCCAGGGTCGGCA CCTACCATCGCCAGCATGTCCTCCATGGCGTCAGGGATGGCCAGGGCCTTGGGCGGAAGGGCCGATGCGATTCCACGACC TTCCACTGGCGGAGCGTTTTGGTTTTCCAAGGCTGACGCCGCGCCGTCCGCAGAAAGGGGGGGCTGCTGCCTCGGCAGCTT CGCCTGCCAGTGCCGCGTCGATCGTCACCATCCCTGCAAAGGGTGCTGGTCGCTCACCAGATTCCCAGATCAGCGCGGGG GCGAGGCGCAACAGGGTGAACGAGTGAGTCCAGCCGGTGGAACTGGTCACGGTAGCGCCCAGATCGCTTTGCCGTCCGG CGTGGACTGCAACATGCCGTGGTCCTGCAGCACGTTGAACACGGCGGTGTTGTTCGCAGGGATGCCGTCGATACCCTGGG GCTTCCGGCTGGTTCAGCTTCAACTGTTCCTTGAGCAGGTAGCGCAAGCCATCGAGCAGCTTGCGTTGCAGCGCGTGCTT GGGTGCGGCCATGGCACGTGTGGGGTCGCCACCCAGTTCCTGGGCCACGGAAGCCCGGTCGGCCTGCACCACCAGTTCGC  ${\tt CCAGCACCCCTGCATGCTCGTACTGCCCGGCCAGGACATAAAGCAGCGGCGCCCACAGTGATGGGTAGCTGCTGAGCCAG}$
TCCAGGACTTCTCGGTCAAGCAGTTGGTGGTGGGAGGCAAACCGCTTGCGGCGCTGTGCAGGCGGTACTCGCGATCGTCACG GTAGCGGAAGCGGTATGGCTGGTGTAGCGGGCCGTGCCACGGATGCCAGGTATTGCCGTCGGCCAACTCGACGTGCAGAT CGACGGCGATCTTGCCGATGTCGTGCAGCAGGGCGGCGTAGGCGATGGCAGCAGTCCACGCTTCGGCTTGCGCAGCTTGG TCTTCCGGGCTGGCGCCGATGGGCAGCAGATGAGACTGGCGCAGCTTCAGGCTGTAGGCAACGATTTCCAGACCGTGGTC GAGCATGCCGCCTGGGTAGGCATGGTGATGCGCTTCGGAGGCAGGGAAAGCCTGGACCAGCTCGGCATAACGTTCCAGCG GCGCACGGTACAGCGCGGCGAACTGCTTGCGCGAGAGCGAGGTGCGCTGCCAGATGTGTTCCAGCAGCTTCTGCCGGCGC GGTGTCGCCAGCAGCGATGCGGCCGATTCCGGCCAGATCAGCCCTTTCGGGAGGTCGGTGGTGGTGGCGATGGAGC CGCCTTTTCGGGTAGGGCCTTTCCCCTTGCACCCCATTCCCTTGCCCCCTTGACCTTTTGGCCTTTAGAAGCCTTTGGAT GCTCTACGATGCGATCCATTGTTGGATGCTGGAGAGCCGCGGTGAGACCACAGATTGACGAAGTAAGGATATTTCCTTAC AATACAGGCATTGCGATCAGGAGAGCCGCCATGCCTGCCATTCACGAAGTTGCCACGCTGACCTCCAAAGGTCAGATCAC GCTGCCCAAATCCATCCGGCAGGCGCTGGGTGCCGATACCGGCAGCAAGCTCGCGTTCGAGCTTCGTGGCAGTGAAGTCA TCGTGACCCGCGCCGATGCCGAGCACGAGGACCCTGCCATTGCCGCGTTCCTGACCCTGCTGGCCCACGACATTGAAGCG GGCCGGAATGTGCGCGGCCTGCCCGAGGATTTGGCTCGCACCATGCTGGAGCACGCGGGCCACAAGGTGGAGCTGGGCGA TGATTTCAATGAGGACGTGGAAATCTGATGCGACAGCATGGCTGGACACTGCTGTTCCACGACAACCTGATCGAGCAGAT GATGAAGCTGCGGCGGCTGTGCGCGCGCGCCCAGGAGAACGACCCGGAAGGGTTTGGATCGAACGCCAACGTCAAGTTCT TCCGGGCCTTGGTTCAGTTGATACAGGATGTGGTGCCGAGTGATCCAGCACGCGACGAGTACCGTCAAGGCAATACCATG GGGCCGGTCTATCGCCACTGGCGGCGAGCCAAGCTCGGAAGGCGATACAGGCTGTTCTTCCGCTACGACTCGAAGGCCAA GATCATCGTGTGCCCTGGGTCAACGATGAGCAGACCCTGCGGTCTTCGGGGAGCAAATCAGACCCCTATGCCGTGTTCG GAATAGGCATTCCTCATGTAGCAGGAGACGACCGTGAACACCACTTCTCGCACCAGCACCGCAGAACGCCTCGGACGTAC  ${\tt CCGGCACCACCGTGCTGCTGTGGGCGGTCAAGCTGGCTGTGCTGCGGCTGCTGCTATACGTTGCGTTCTGGTTCGCCCTC}$ GTGTTGCTGGGCGTTGTGGCGGCAGGATGGGCTGCTGCTGCCAATACCTCGGATGACGACGAGTGGTCTTTCACCGATCT CACAGAATTGCGCAAGACGCCGGGCTACGATCCGAATCTGTACAACGACACGTCCCACGAGCTATACACCGACGACTGAC TCTGAAAGCCCCTGGATGGCGTGCCCGGCTCGAATTCCAACCCAGGTAAGACTCGCGAGCCAGAATCCCGGCAGTACAAG GAACATCGTCCCCGTGACGAAGTTCAACAGCAGATCCCCCAAAGGCGTTGTTCAGCCCCAACGAGGGATCGAAGTTGGCGT GTGGCCGGTTCCAACCGAAGCCCCAGCCATAGAGCGCATCGAGGATGGTGCTGTCGATCCAGCGTGCGAGCTGGAACCAG AAATCGACGAAGAACAGCGCGAACTGCACGACGCTCACAGTAACGACGGTCTTCAGGTCGTAGGTGCCCACAACCAGCAC CAGCGGGATGCAGATGACCAGCGCCATCTTGAGCAAGGCGAGCACCATGGGTAACGCCTGGCGCACCACGTCCATGGCCG GAAACGCGGCAATCGCCCCGACGGCCATGCCGACGTCGCCAGTGGCCCGCGTTACGATGTTCGGCAGGGTCTTGTCGATC TGGCCGCCGTAGTCGGTATAGACGCTGCCCTGGTTCAGTTTCTGCTGCCTCGGCGAGGCGATGGTGCGGATCACCGAGTC GTCCACCTCGGCTCGGCTCAGAAAGCCGGCCCAGCCCGCCAAGCGATTCAGCAGGCTTGGGTCTACCTGCCCCAGCAGGC  $\tt CCCGCGTCGCGGGTGCTGTCGTAGGGCCAGTCATCGCGTGGTGTGCTGGAGCGGTAGCTATCGTAGTAGCCGCCGGTGTC$ CGTGAAAAACCTCGACCCGATCCAGGTCACGTCGTGCATCTGCGCCTCATCGAGGTTTGGGCGCTGCATGAACAGCTTGG CGCGCGCCGGCCCGTAGCAGTCTCGCGAGAAATCCGCCACTTCCTGAGCCAGCACCGGGTCGTCGATGCGCGTCGCGTCG ATCTCCATCCTCATTTGCCGCAGGTCTGTGCCGCATGGGATCGCTGCCACCGAGGCCCCTGTGACGGCGCGCGAGAGCGC GTGCATGAAGGCCCACCAGACCGGCACCTTCGCCGATTGGTTGTTGAGCGTGCTGAAAGACTGCGACCAGCCGGTCGCCG GGGATGCCGGCGAACATCACCACCACGATGGCGACGAACACCCGGTTCTCGATGCGCGCAGCTGAGAGCACGCCCTTGTT GCCTTCGTCGGCACCCTCCGCACGGGCCTTCAGCCATTCCTGCACGATGATGGCAATGAAAGGCAGCGCGAAGACACCGC AGCGATCTCGCTGCGCAGCAGTCGCCGCCGCCGCCAGCCTATCCGCCCCGCGTTGGGCCTCGCGCGCCAGCAGGCGGCGAC GCATCCAGACCCAGCCGTAGGCGGTTGCGCCGTACAGGCACAGTCGCCACACCAGGAAGTAGCCCGCCGTGGCCGTCAGC CACCGCTCCCAACCGGCCACACTGCCAACGAGATAAATGCCGACGATGTTGGTGCCCACCGCGACGGCAACGAGCACCAC GTTGCCTCCCGGATTGCCCTTCTGGAGCCGGTCGAGGCGGTCGGGAATGGGATCGCCTTCGTAGATGCCACGCGAGCCAG CCGCGCGCGTGCCGTGGCGCTGGATGATGGCCATGGGCGAGTTGTTCGCCAGCTCACGGCGCAGCTCCAGCTCGGTCTTG AGGTTGCGGATCTCTTGGTCGAGCGTGTCGCTTTCGTGGTTCACGGCCTCGACCGCCAACTGGTTCGCCGCGACGTTGGG CTCCTTCTTGCCGGTCAGCAGGGTACGCTGGAGCAGCAGCGCCTTCTCCAGCACCGACGCCAGCGCGACCTCCGAGGCCA GGCGCCGCGCCAGCAAGTCTTGGTCAGGCTCGTCGCGCAGCGCCTCGATGACGCCGCGGGTGATGGGCAGCGAGGTGCTG CCGGCCGCGCGCGCAGGTTCTCGAAGGTGGTATTGCGCGTTCCCGAGACCAGTTCCTGCAAGGCCTCCAGCTTGGCCTCGTA CTCCTCCTGGATCAGCGGCGTCAGCCCGACGCCGGGCACCGTTTCGGTCTTGGTGCAGGCATCGCAGGTGCGCTGCACCT GTTCCCCAAGAACCCGCGTGGCCCATTCGGTCGCCTGCTGCGGCGAAGTCCAGGTCTGGCAGGACAGGCTCGCGCAACTG GCGGAAGCGATGGACGACGTGTCGGTTACGCTGCGACCGTTGACCAGGTTGTAGCCCGCACGGGTGACGTCGCCGACCAC GCGGATGGCCGACTGACCTGCACCGCCGCGTTGTTGCCGCCTACCCAGGGCACGCCGTCGTTGCCACGGCGCGCGTCTCTG CCTGCTCGATCGCCGACACGGCATCGGTGCTCGACACCGCATCGCCATGCCATGCCTTCGGCCATCTGGCTCCAGCCA 

CGCTGGTGGCGCTCTGGATCACGTTGCTCATGATCTGCTGAAAGCCGTTGGTGACGCCGTTGAGCTGGTTGCGCAGCGTG CCCCATGGACACTGCGCTACCGCCGACCGATCGAATACATCACCTCGTCGCCGATCACGGAGCCGCCGGTTTGAAAGCCGG TCTGCGCCCACGCCAGGCCGCTGCCAAGAACGAGCGCGCCAGACAGCACCCCGGTCAATACCCCAGTCAATACCGTGGGA CGCAGCAGGCGGCACGCCTTGGTGGAGAGGTTTGTCAGTTCAGGACGCTTCATCGCCGCACCCTCATTGGAAATCGACGC TGCCGAGGAATACCTGGCCGCGACGCTCGCAGCACGCATAGGGCCGCCACAGTGCCCAGGCGTAGTCGCCTTGCTGCGCC TGAGTCAGAAAGCCGCTGCGGGGGAAGACCGTGCAGGACGAGGACAGGACGGGCGTGAGTTCCTGCCACTTGCCCGTCGA GGCATCGCTTTCCATCAGCGCGCCGGCAGGCCAATATCCGGGCCGCGAGTTGGCGAGCAGCGGCTGATAGACGTGGATTT GCCCACGGCGCGTGACGATATCGCCGGCGCGCGCGCGCCACCACGGCGCCGGCCTTGTGGTCGTCGGCCTGGTGCAGGAAG CGGGTAGGCCATCTCGGGCACGTTGTAGCGCCAAGCCAGCGTGTCCAGGGTGCTGAGCAGGTACGGCATGAACGCCGTGC CCGCACCCTCGCAGAAGTAGCCCGAAGACGAGACGAACTGGTTGAACACCTCGGCGCCGGGATGGCCGATGACGTCCGCG TTCTTGAACTTGGCGAGATTGTTTTCGTGGTCTTCGTTGGTGGTGCCGTCTCCGCCGGCCTGTGCGGACGGGTTGGGCAC GCTCATCGCCCGGACTTCGACCCAGGGGTTCTCGCCGGTGTTGCTGTAGCTGGAGACGACCGCATCGGGGGATGTAGTGGC GGACTTTGATGGACGTGCGCACCGTGCAGCCCGTCCAGGTGCAGTAGAGCCAGATGCCGACGACGCGGTATTCG AGGCAATCTGGTGATGCCACTGAGCCAACGATGGAGGCGGTGTTGAGTGCGTAGCTGCCCGTGGCGCTGAGCAGCAGCAC TGAGGCCACGCCGCGCGCGCGCGCGCGCGCCCCGCTCGAAGGCTCGGGTCATGGCTGCGACCTCCGATGTTGTTCGATGTG CGCGACGGCACGGGCCACATCCGGCTCGCCATAGACCACGTAACGCTGATCCACCACGACCGCCGGAATACTGATGACGC CCAAACTCCAAGCGTCGGTGACGCCCTGGTAGGCGGAAGCGATGCGGCGCTGAAGGTCGGCGCCACCTTGATTCAGTTGG CGCTTGACGATGGCCGTGGCCTGCTCGGGATCGATGGGCAGTTGTGCGGAAAGCTCGGCTTCGATGCGCGGGCCTTCATC CATCTCAATCAGCCGCTCGCCACCCATGGTCTTGACCGGGTGGCGGCTATCGGTAATGACCACCACATCGGCGGCGAAGG TGGCTGGGCTGAAAACAGCCAAGGACGCCGGTAGTGCAACGGCCAGGGCCAAGGGTTCGCCAGCCTGCTGTGAAGCGGAGT ATGCGCATCGCGGGCACCCCGCATACCTGTTCGGTGCTGCCGTATGGAAAAAAGCGGAGGCCGAAGCCCCCGTTGTGATC AGTGAACCACGTGCTTTCCTACAAAAGACCCGACTCGGCGAACGAGTACGGCGTGCCCTGACCAATCACGAAATGGTCGA GTACGCGCACGTCGATAAGCGCCCAAGGCGGTCTTCAACTGCTCGGTCAGCACGCGATCCGCATTGGATGGCTCGGTGGAA CCCGAGGGGTGCTGATGGGCGAAGATGACCGCAGCGGCGTTCAGTTGCAAAGCGCGCTGCAGCACCGCCGTGGATAAAC CGAGGTCGCATTGATCGTTCCATGGAACATCGGCTCCACGGCCAGCACGTCGTGCATGCTGTTCATGAATACAACGACGA AGATCTCGTTGGGCTCGGCGACCAGCTTCAAGCGAAGGTAGTCCCTGACCGCAGCGGGCCCGTTCAAGACGTGGCCCGGCT TTGAAAAACCCGTCGCTCCAGCAGCACGATGGCTTGCTGAACGATCCAGTCTTCGTGCTGAGCGGCAATATCGGAAAGTGA CTCCAGGCAGGAGTCATTGATGACGACAGACATGGCGAACCTCCAGACAGGGAAATCGAAGGGCGCACATGCCCCAGGAG  ${\tt CAGGATGCGAGGCGAACGGGTCGCGGTCAGCGCAGCGTGCTGCGCCGTAGCCTCAATGACCGCAGGCTACCTGGGCATGT$ CGCCGACAACGTCGGCAGGCATTTCGGTGGTCGGTGGAGCGGCGGCATCCTCAGCCACCAGCATGTCCATGGCCGACAGC AGTGCATCGCCTTCGATCGGCCCCGGCAGCACGATTGCCTGACCGGTTTGGCGATCCTGCAGACGAATCGAAGGCGTCGC CGGCTGGGTTGAGGCCGGGATAGCGCAGACCCTCGGGCAAGCCCAAGCCGTCGCTACGTGTGCGCATAGATCCATTCA ATGGCCTGCCAAAAGGCCGCATGCCCACCTGTCTCGGCGGCGCACTCGGCCAGGCGTGCCTCGGCGGAGGCGGCCGGTTC GTGCGCGGCCAGCGGCTGGTGGTGCCATTGCAGGGCTACGTCCGCGTTGGCATCCACCCAGCGCTTGAGCTGCGGGAAGT ACGCTCGACAGAACGGACATTCGAGGTCGGCATAGAGCGTCAGCGTGAATCGGCCCTCGGGGTTGCCCATCTGCCAGGGA CAACAGCAGCGCGATCAATCCAGCGGCCAAGAACCAGGGCCAGCGCTTGTGCGAGCGCCGACGGCGGAACGCCTGCACCG GCATAGGAATGGAAGGACGTTTCGGTTTCACGGCAGTCTCCGGCGGCTATTGCGGCAGGCCCACGGCTGGCGACTTGATG  $\tt CCGCCGCCTGGTCGATTCTCTCGGCCACTTTGAAGGCCGCATCGAGTTCGCTGATGCCGTGTTGCTGCATGAGCTGGTA$ ACGCTCGGCCTTCTCCTCGGGTTCCGTCTGCGCGAGCGCGAGATAGAGGCTCGGTGGCACGGCCCGAAACAGCACTTCCA GGCTCTTGGAGAGGATGACGCCCTCGGTGAACTTCCCGGCTTCCTTGCGCGCGGAAAGCATCAGCGCCTTCTGCGCAGGC GAGAGTTCGCGGAACCGCGCGATCTTCTCCACCTCATCGGGCGGCATCGACAGGCAGATCCACCACTCGATCATGTTGAG CATGGGCTCTGCAGCGCGCGCGAGTCGTCGATGTTTTGTGTGGCGAGCCAGAACCAGGCCCCCAGCTTGCGCCACATCT TGGTGATCTTCACCACGTAGGGTGCGAGCAGCGGGTTCTTGGTGATGATGTGTCCTTCGTCGGTGACGTTGATGATCGGG CGGCCCAGGTACTGATCGCGCTCGGCAATGTTGTTCACCGTGCTGATCAGGCTGATGTAGGCAATAGAGAGCTGCGCGTT GTAGCCTTCGCGGGCATAGGTCGCCAGATCCACCAGGGTGATGTCGGCTTCGGGCCACGGCGAACCGTCGCGGTCGAACA TTTCGCCGTCCGTGCCTTGGCAGAACATGTCCATGGCGTCGGCCATCTCCAGCAGTCGCACACGCCGCATTTCCGGCAGC GTCGGGTCCTGGCTGCGCGTGCGCAGCGCGTTGCGCACATCGCGCGTGAGAACGGTTCGCTTCTCGCCATCCTTGCTGTG GCAGTGCTCGGCGGCATCGAGGATGCACTGACGGATCAGTGAGCGGTCGGCTCGCGTCATCCGGGCTTCTTCTTTATCTT CGCCGCCGGTGATCATCAGCCTCGCGGTGATCTCCAGTTCACCCAGTACGTCGCGCTGCTCATCTGCCTCCATGGCCACA ATCCGCGAACGGCGCCAGGGTAACGCCCGAGCCGGGCGAGCTTGACCCGATTCACGGTCAGGCCCAGGCGCCGGGCAA AGTCGCTGAACAAGCCGAAGCTGTTGCCGGCCTCGACAATGAACAGGCGGGGACGGTAGATCGCCGTGACCTGATTCAAG AGGTTGTTGAGGGTCGCCGACTTGCCTGAACCTGTCGGGCCGAACAGAAACAGGTGGGCATTCATCTGCCGATCCAGGCG GTTGAGCGGGTCGAAGGTGATCGGCCCGCCGCCGCGGGTTGAACATCGTGATGCCGGGGTGCCCCGTACCTTGGGCGCGGC TAGCAGCACGGCAGCCAGCGCAAGTAGCTGTTCAGCGGTGCCACCTCGTCGTCTTCGCGAACCGGCTGCAAACCGGCGTT GAGCATGACGTTCGCCAGGTCGAGGCCGCGCCGATCCAGTTCCGCCTCGTCGCGCCGCGCAGGTAGAACGCCAGCGTGC

CACGATAGAGCTTGTGCGCGCTGCCGATCAGGGAGCGGGCTTCATGCACGTCCTTGAGCGTCTGCTCGGATGCCAGGGTT TCGCCCACGGCCTTCTTCGCCAGATGATTGAGATCCGCTTCGAGAACATCCTGCGGCGTGGCGACCAGCGTCAGGCAAAG GATGGTGTCCTCGGGCATCTGGTCGAACAACGTGTTGATGGCGTCGCCCTTGCGCGTCTCGCCGGTCAGGTGTCCCGTGC CTGGCGGCATGCGCAGGCGGTCGGTGATCAGCACGCGGTGCGGCATGCCGTCGAAATGCCAGGTGCCGTGCGCCACGTCG GAACGCGGCTGGCCGAAGAACAGCCGTTGGCTGAAATCCCGTCCGCTCGCCAGCTCGATCTCGCCGTCCTCGCCTTCCTC CGCACTGTCGGGATAGCGCGCCAATGTATAGAAGCGCTCCCGGTCTTCGGCCCCAGGCCCGAGCAACGTGGGGCGCGGGT TGAACCAGCGCAGCAACCAGTCATGAACATCTGCCGCGACCATGCGCCGGGCCTGAATGCCGGCGTTCGCCAGTCCGCCG GCGGTAGACCACCATGCGCACGCGCCGGGTCTGGCCGCCAGCGCAGCCGTGTGACCACAGTGTCCTCGAACAGGCCGC CCGGCTTGGCCACCGCGCGCAGGTGGTGGCCGAAGAAGCGCAGGTAGAACTCGCTGAACGCTGTATCACGGGCGCGCGGC TGCACATAGTCGCGCAGGGTCTGCATGTACTGGTCAAAACTGGGCTCGTCCTGGGCGTAGAGCTGCAACACCCAGGGAGT CTTCGGTGCCCAGCGGCACCAGCTCGTAAAAGGCCGCCACCGATTGCCCGTCCTCCAGCAACATGGCCTTCGACTGCGGC CCTGTGACCTTGCACCGCCGTGCCGGGTTCGGGGATGCCGGCCTGGTGCAGTGCCTCGACGTGGCGCTGCCAGCCGTCCG GCTGCTCGTCATCGCCAGCGCCGGACGCGGCCAGCTTCGGTGCGGCCAGCGTCGGCCAGGGGAGTTTCCAACGCATCAGT AGTCCTCCACGCGCTCGCCTGGCATGGCGTACTGCACGCGCTGGTACAGCGGGAACACAGTCGTATAGCCCGGAATCGGC ACCGGGTCGGTGCCCGCCAAATGGGGATACACGTACATAACGAGGTCGGGGTTGGGCAGGCGCTGGAACTGGCGATAGAC CTCATTGCGCGCGGTGCGCGTGTAGCGCATCTGCTCGGCAGGTACGGCTTGCACGTCGGCCTCGGTCAGCGGACGGCGAA GGCTCTGGCGCGCATCAAGCAACTGTCTGCGCGCCACCTGGCCGCGCCACCGCTGCCATCACCGGCGTTCTGTTGCCAG ATGTCCATCATCGTGCTGTCGCCGTGGGTCAGCAGCTTTTCCTTGCTGGTGGCGCAGCCGCCGAGCAGCGCGACGGTCAA GGCCAGCGCCAGGCCTTGAGCCCAGCTATTCAAGTTCGAGAGCATGGCTTTCTCCTGCGCGGTGATCGACCTTCCGGCCT TCTGGGTCGAAGTCGATGGCGAGCGGCTTTTCGAGGTGGACGGCGACCTTGGCACCGGGCTGCACATAAACGGCAGCGAA GGCCTGGCCGTAGAGCTTGTTGACCCAGCTCGACATGTCCTGAACGCCACTGGCGAGAATCCGGCCCACGGCTTCCTGGC CGCTGATGCCCACGCTGCCGATGGAGCCGTCGGCACCGACATAGGACGCCCTGCCACTGTCGGATTCGATCAGTGAGGCC ACGCCAGCGCCAGCCGCCGTGATCAGCGCCTGGGTGCCGAGGTACTGCTGCGCATTGCTGCGCCGCTGCCGCCGCTGACACA CCTGATGCGGTGCCGGAGAACACGGCTCCGGCCACATCGGGAATGTCGATACCGTTCGCGGTCAAATTGTCCGGCCCGAC CAAGACCTTGAAGGGGTACGGATCGTTCACCGTGCCGTCGATCGGCACGCGGCCAATCAGCGCTGTCATTGCCACCGACC CCATCAGCGTTGAGTTGGTCGGCACGGTGTAGACGGGCGTCGCGGGTCTTGACGCCAGCGGCGCGTGCGCCCGCGTTCGCC ACGGTTTGCGCTGTGGTTTCCAGCGTGCTCTGTGCGGAACCGGAACTGGTGGGAAAATTTATGCCGCCATTCGACCTGCC TCGTCCATCGCTTTGTTTCGCGTCATCAGGCTCCACCCAGCGCATACCGCCTTCCATGCCGGCCTCGTCGCCGTCACGCA GGCCCAGCCCCACCGGCAAATCGGCATGGCTGCCGCCACGCCGCCGATGCTGTCCAGGCGCTGCTGCAGGTCGGCGAGC AGCCCCTCGGTCTGCTGGCGCGCGCGCTGTCCGCCTGCTGGTCGCGCGCGCGGGGCGGAGCGTTCGGAGTCCGAGGGCCGA ACTGATACGCTGGTCGATGGCGCTCTCGCGCTGGCGCAGTCGCTGATTCTCCTCGCGCTGCGACCTGTTGTCGGACAGCG  ${\tt CGGTCTGAAGCTCGGTGCGCAACTGCTTCACCTGGGCAACCAGCGTCGCCACGGTGTCGCCGCGGGGTATCGCCCTCGATG$ CCCAGCGCCTTCATTTCCTCCGGCGTGAGCCTGCCGCCGCCATCTGCGCTGGGCGGCGCCGACGCACCGCCTCCAGAGAA CAGCCGGATGGCGACAAACAGCACCAGCAGGGCCACGGGGATCAGTAGCCACTTCAGGAGTCCGTTACTGCGCATGGCGG GCCTCCCTGTCGTCGCTGCGGCTGCTTTGGGCTGCGGAAGATGCACTGCGGGGTCGAAGCGATGGATCGCCGGCAGCAG CGACTGCGCGAGGCCGTGCCCGCGCGCGCACCAGGTACAGGACGGTCGTGTCCTCAGATGTTCCGCGTGGGCCGAGCGCCT GGTTCTGTGCCGCAAAGCGTGTCAACACGACAGGGATTGGCGTTTCGCGCCGCGTCGTCCGGGTGTCCGCCTGATTCTGG ACGCGCGTCTGGGGTGTATCGGGTCCGTCAGGCTGACCGCCATAGCGCGCGGGTTGCTGTCGCCTTCAACGATGCGCAC CGGCTCCAGCTCAGTTTCGCTGTCCTTGGGCAGTTCCGCCGCAATGTCGAGCAGGATCAGCGCGCCCGTGTCGGCGTCCT GCAATTGCAGCCGTGTTGGCTCAATTGGCTCGCTGGCACGCAGGTACACCGCGCCGCCGCGCTCTGCACGCGCAGCCGC TCACCGACGCCCGCAGGCACGCCCACGCGGACGTTTCGGTCGATGAACACGATGCGCTCCTGGCCGACCTTCAACGGCAC CGCCAGCGGCATGCGCTCCCAACGTAGGATTTCCACCGCCTGGACGGCGGGGGGGCGCGCCACTGTGGCGGCCACGGCCA GCAGCCCCAGCAGCGCGAGTACAGGATGCTTCATGGGGAATTACCTCCTTGAGGCGCTTGCGGCGTCATTCCACCAGGCA CTGGGCGCGTCGGCTCCGGTGCGCTGATGCGCTGGGGGCGTGCCTTCGTAGCAGTCGAGCACCAGGCCGAAGGGGTTGCGG GCGGGATCGACGTCCACCCGCGCGACCTTTACGGGGTAGCGCACCAAGGCGCGTTTGACCTGCTCGGCGCCGTAGTACTC AGGAAGGCCTGGCAGAACGGGGTGAGGTACGGCGAGAGCGTGTGGAGATTGCGCGGGTAGTCTTCTTCGCCATTCGTCGG CCAGCGGTTGAGGGTCTGGAACACGTAGAACGTGAACGCATAGACCGATTCAGGCGGTACTTCCCACCACTTGCGGGTAC TGCCGGAGCGCAGGTCAGGCGGGACGTGGATGGTCAGGTCGCGCGGTGCGCTCCACCATCCTCCGCCCATGACCAGGGCG CATCGTGCGCCCCCATGCCTGCCGCGGGTAGTCCAGAAGCCAGAGCGCGAGATCAGCACATCGTCGCCCAACC GGCCATCAGCGGATGGCGCGTGGCAATCCGCCATTGCAACTGCCGGTACAGCCAAGTGTCGGGACGCCCACGCTTGAGGC GGCGCAGAATGCCGCCGCCGATGAACACGCCCAGCGCCACGCCCAGGACAACGAAGGTCGGCGCGATGGCAATCGTGCGG 

GCTCGGACATGGCCCGTCCTCGCTTACAGGATGCCGGTGGCTTCGGTGAGCAGCCAGATGCCGATCACGAGCAGGACAGC GCCGATGGCGACCGTGAGGCCGAACTGGCCCCACGTCTTGCGGCCAGTGTGGATTTCCGCGTAGGTGCCGTAGGCGTGAT AGCACACGCCGATAAACATCGACGCCACCACCAGCAGGGCCACGAGCATGATGTGTCGTAGCCGTAGTTCCTGATCGTG TCCATGATGCCGCTGCCAGCGCCGCGGGTCGGGTTTTCCAACTGCGGCAGGCCTTGCGCGAACGTCAGCGCGGGCAATGC GGCGGCACCCAGGACGACGGCGGCGCGTTGGACAAAACGAGTAGTGAGGATGCGGTTTTGCATGGTCAATCCCTTCAGGT  ${\tt CAGGAGAGGAGGAAGAACGTCAGCACGAGGTACATCGCGACGAAGCGGATGCAGACGCCGAGGAACTGGCGCTGGTTGAG$ GCGGTTCTCGGCCCACCCACGTAGGCCGTTCGGATGGCCCAGACGCCCAGACGAGCAGAACCGCGAACACGACGCCGA  $\tt CCAGGACGGTCGCCATCGCGGATGGTGCGATGCCGCTGTTGGCTTGAAATGCCGAGACCTGGGCGCCGTTCATGGTCTGC$ TGGGCGCGCGACGGTGTGAGATGGGCCAGGATGCCAGCGCGCACACGCTCAAGGTCAGCCAGTAGTCGCGGGTAATCGAA GTGGTAGCGCTCGCCCGGTGTGATGGGGGTATGCGTCGCGCTATCTGCGACGGTGCGCTCCAGCGCGCCGAGCTGACGCA GCGCGGCAACCAGCTCCTGACGCTGCATCGGGGGATTCGGCCAACGCCATCGAAGACTGCCCCATCAGTAGGGCCGTCACG AGAAAAGTGGGCACGCCGCGATGCGCGGCGCGCGCAGCCAGATCGGGAGCCAACATCGCGCCATTCCTGTGTGATCAGCAATG GCTTGATCGTGGCGATCAGAGGCGTTTCAGGCCGCAAACAATAGGAACCCAACCACTACCCGATTGATCGGAGAGGTACT TCCCAGAAATGAACAAGGTCAATTGATGTACGATTGACGTACATCGTCAAGAACCTTATCGTCGGGGGAATAGCCTGGC CATTCCGAGGCGCAATATGACCGCAGCAGTCCATCATCCGGGGAGGAGTTCTCGCCCAGCGTCTTGAAGCTGTTGGTGTGT CGCCGACTGAGTTGGCGCGTCAGCTTGCCGTCCCTGCTAATAGGGTCACTCAGATAATCAACGGCAAACGTGGGATCACT GGTGACTCTGCGCTGCGGTTTGCTCATTGGTTCGGTGACGCCCCAGAGTTCTGGATGAACTTGCAAGCACGGTACGACTT GGAACTTGCAGAGGTTGAATCGGGACGATCTATCAGGTCGCTCCCTACCGGCCCAGTCGTTCGCGGCCATAAGACTAACA AGCATGTGAAAGCTACGTAGGGAAGGTCTTTTATGACAAAAGGGAGCAAAGACTTTTCTTACGTTGGTGAGGGCGTTTGG AGGAGGAGCGGCGCATGACTGATGCACCGACAGACATCACATTCCACTATCCACCAGAGCTGTTCAATCTACTGGTGGAT GTCGTGCCGCTGCTCAATCGCTCGAAGCAGGATGTGCTGGTGTTCTTCCGGGGGCGCAGGAGTGCCTGACAACATGACTTC TGACATTGCCGCTCACTTGAGGGCTGCACCGAAGGACGTCAACAAGTACCAGATGGTTCGCACGGTGCTTGACCGCCTCA ACGCAAAGGGGGAACACGCTCTCCGTGAACGGCGGGAAGTACTGCGGCGCGTGGTGGACTTTGCGAACTTCGATTCGTGC TGGCCCGCCGACCAGGCCAAGGGCCTTGTCGCTAGTATCCGCGAAGTCGTTAACCAGAAAGACGCTTTCACGCG CATGAACAATGCCCGCGAAGAAGAACGACGACAAGCTCGCCTCGCCGAGTCGAAGCGGATCGCAGCAGAAAATCGCGAGCGCA GTTCCAGGATCGAGAATGCCAAGCAGGGTTTGTATGCATTGTTTGGCACCGCCGCGACGGCGCAGGAACGCGGGAAATTG CGCAGGGATTGTCGAGCAGATTGATGGGGTCATTGAACTCGGCGGTGTTCTGTACTTCGTGGAAATGAAGTGGTATCGCA ATCCGGTGGGAAAACCAGAGATTGCAGAGCATCTTGTACGTCTCATGTCGAGGGCCGAAGTTCGAGGTATCTTCATCTCT GCCAGTGATTACACGGAACCTGCGATTCACACGGTACGAGAGTTCCTGCAACACAAAGTTCTGGTTCTCTCGACGCTTCA GGAGGTCGTACGCCTGCTTGAGCGACAGGACGACCTCACGGATTTTTTCACAAAAAAGTCCAGGCAGCACAGATACACA AAAACCCGTACTTCTGCCCTCATGGTAACCAGGGACAAGGTGCGTCATGACAGCAAGTTGGAAGGATATCAATAAGCCGC CGATCCCCGCGACCGTTGTTACGGCCGCACAGGTGGCGAACGGCCCTGTGATGCCGCCGCAGCAAAGGCTACTGACCTAC TCGCCAGGAGAGTGGGAGGGGTTCGTCGAGGAGTGGGCTTATTACTGCCTCACGACGAAGTACGAACACGTTCAGCGCTT CTCAGGTGCTGGTGATATGGGTATCGACGTCGCTGGGTTCGCTGACGGAGAACGCCTTCAGGGTATATGGGAAAACTTCC AGTGTAAGCACTACGACCATGCCATCAGGCCCAGCGATGTATGGACTGAGTTCGGTAAGGTCATCTGGTACTCGTACAAA GGTGAATACGCGGCCCCCGTCGCTACTATTTTGTTTCGCCGCTCGGTGCTGGCACGTCGCTTAGCCGCCTATTCTCGAA TGCAACGAAGTTACGCGAGGAACTGTTTGCGAACTGGGATAAGCATGTGAAAGGTGCGATCACTAGCACGCAAGAAGTGC TGCTCGATGCGGAACTCCGGGCCTATGTGGACACCTTCGACTTCTCCATCTTCGACGCCAAGACTGCGCTTCAGCTTGTT GATGATCATCGTGCCACACCGGTCCACACCGCGCTTTCGGTGGTGGACTGCCAACGCGGCCTGCATCCGAAAAACCTCC CCAGGAAGTCGCTGTCACCGAGAGTCGCTATGTGACGCAGTTGTTTGGCGCATACAGCGAGCACAAAAAACAATTGTGA CTGACCCCTCGACCTTGTCCGTACCGAAGCTCAAGGATCATTTCCGCCGTCAGCGCGAAGCGTTCTATGAGGCGGAGTCG CTGCGCGTCTTCGCACGCGACAGTGTACCGCCCGGCACATTCGAGTCCTTGCTAGACGACATCCACGATGGCGTTATCGA CACACATGACGGGAACCACGCCGATGGCTACGAAAAAGTCTGCGCCGTCACCAAGGCGGCCCGCGACATGCAGATTACGG TGGACACGATCATGAGCCAAGAACATAAGCCGATCACCTTCAATGGCCCACTTGAGGCCGGTATTCGTGCGGTCTCGATT  ${\tt CTGGGTGCCGCCTATCCGCAAACCTACGACCTCCAGCGGCTTGTCGCCCTTGACTACCTTCTTGTTCATACCGGCGATAT$ CGACGGCCCCGACAATTTGCACCCAACGACACCAATGCACTCGGCTGAATTGCTCGTGCGCCGGAAATTGATCGAGCAAT CGCTGCTTCTAATGATGACCCGCGACCTTGTGGAGCGTGAAGTTACACCCGAGGGAATCAAGTATGGTGCAGGCGAGAAT GCTGCGACGTTCCTGTCGTCAGTATCTTCCAACTATCTGCTGTCTCTAAAGGATCGCGCTGTATGGCTTGTCGAAACCAT TGGTGACCTAACGGACGAACAGTTCAAAGGTATGATGCGCCGCTTCTTCGATAAATGGGTCGAGGAATTCCAGCGCGTCG AGCAAAGCCTGGGAGGCGAAGCATGACGTCAGTAACTCCCGGCTTTCGCCTTGCGCTTCCTCGGTTTTTTCGGCCCACAGA AGCCGCCCGCAACAGTGACCTTCGGCGCCGGTCTCAACGTTATTTACGGCGCGTCGAATACTGGAAAGTCTTTCATTGTC GAAGCCATCGACTTCATGCTCGGTGGCAAACCACCCTGCGAGATATCCCTGAGCGCGTCGGCTACGACCTCGTTCTCTT GGGAATTGAGACCCTTGATGGGAAGTCATTTACGCTCTGGCGCAGCGTGGATGGTGGTGGTTTCCGGCTCTACGAAGACT TGCACCAGACACCGCCGACGCCCGACATCCCCGTACACGCAACTTGACGAGAAGCACAGCGATAGGAACAGTGCGAATCTT CTTTCGCAACATTGCGCGCTTGATGATCGTCGATGAGACGGAGATCACAACAAAGCTCTCCGCTCGTTGATGGCAATC CCACCGCCAATACGCCGAACTTGGCGACGTTCAAGTTACTTCTAACCGGAGCGGACGACTCCGCATTAGTCGCCAGTAAT AAGAGTGAGCCGGAGGAGTTGTCGCGTGAGGCGCAATTGCATCTTCTCGATCAGCTTCTTGACGACTATCGCGATCGGCT CAAAGAGTTGACCAAGAGTCCGAAGGAGTTGGAGGAGCAGCTAGAGAAGATCGACACCTCGCTTCACCAACAGGCGGCTC

AGGTAAACACCACGGAAGCTGAATTTCAGGAGGCTGCCGGGAAGCGGCGAGAACTGCGCAAGAAACTGGAGGAAAGCCGA GCGTGCCATTGAGGAAGGCGGGACGCTGTTTAGCGTACTTGGCGCCGGGCATTGCCCTCTCTGCGGCGCGCAACCCCGATC ATCATCGCGCCGATGCTGGGTGCAATGGAGACACTGATGCCGTCGTTCAGGCTGCACGAATGGAGATCGCCAAGATCGAA GTTTTGCGCGCTGAACTTGTAACGACTGTCCAAAGCCTTGAGCGCGAAGGTGCCAACTTTGATCGCAGGATGCCTACTGT GGTTCGAGAGTTGGAGTCAATCTCAGAGTCGGTTGAAGAATTGATCGCACCTAAGCTTTCGACCCTTCGCAAGTCCTATT CAGATTTTGCCGACAAGCGGGCCCAGGTGCGCGAAGCACTGGCACTCTACGCCACTGTGCAAGACATGGAGCGCCGTCGC GCCGACCTTGAAAAAGGCACCGAAGAGGAGAAGGCTGGCGCGGTTGCAAACGCAGACCTCTCAACCACGGTGACCCACAG TTTTGCCAAGACTGTCGAGGGCATACTGACTGGTTGGCACTTCCCAGAGGCTGGGGGATGTTTACTTCGATTCCAAGACTC GGGATCTTGTCATTGCTGGAAAGTCGCGTAGTGCTTTTGGTAAGGGCCTTCGCGCCATCACGCATGCAGCCTTTACCCTC AGAGCCAGACGGAGCGGAAGATGATTTGACTGGTACTGACCTTCAAGAACAGTTCTATGCATATCTTGAAGCGTTGCCTA GCGACACAAGTCATCGTTGTTGAGAACACGGATCCGCCTGCTGCAATTATGCAGCGCGAGCAGTCCCTTATGTTCGGC AAGAACCCGTATCATGGACGGTACGGATTGTTCCCTTATGCAACGGACTCCGCTCAATAAATGAGCATAGAAACGGGAAA GATACAATAGCATGAGGTGATCGCGAGAATACCCGACCGTTGAAGCTGGGCGTTTTCGTATGGGGATTCGATTACAGGTA CCGAGATCGGCAAGGCCAGGTACGTGACCCAGGGCAGCACGGCCAGCGGCATCAGACTGGCTTTTGCTCGGTGGTAGATA AAGCCGGATTCGCGGCCCGGCCCCGAACCGGCGTACATCGCGGCGCACCAAACCGTCGATCAAACCGATAAATGCCGCCGT AGCTCTCGGTCCAGACATAGACCTGGCTGATGAAGTAACGGAAGTTCCGCGCCTGTCCTTGGCTGAGCGCACGGGCGCGC TCTGCGGTCTGGCTCATGCGCTCCAGCAGCCCTGATCGCACGAATACCCATTCATAACCGGTATCCACCAGCGCATGCGC CGTGCGCCCCGGCTCCTGCACGACCAAGCTGCGCGTGAAGTGCTCGGACAGGTGCCCCAACTCGTACTGCAACATCTGCT GGGAGTGCTGCCAGCCCTGGTCTTTCCAGAACAGGTGCATGCCGACGCACTCCACGACGATCGAGAACAGCAGCGAGCCG ATCAGCACCCCGAGCAGCCGGAACGGCAAGGTGATGGTGCCGACGATCAGGCCCTGGCGGCGGTTCTGCTCGCGCTGCGC AGTGGCTGCGGCATCGCTCATGGCGGGGTCTCTTCGTTGGCCGTGCCGCCCGTGTCGGTGATGGGGTGTGGCCGTTGGCCGC CTCATCGAGCAGGTCGTCCGGCAAGGCCGCGTCCTGCAAGACCGGGGAGCTGGTGAACTCCCACCACTGCGTCGCTTCGC TGTAGCTCTGACGCATATACCCTGCCAGTTGCTGCAAGTCCGCCGGCATCACCTCGTCCGGGTCCGGCGCCGGCAGTGGC ATGCGCACTTTCCAAAGCTGACCGCCCTGCAGCAGCGCGAAGCACTGGCCCTTGGGCAGGCCGACGACGTGCGATGGCTC GATCATCGGCACGCTGGACATGCTGATGCGGTCTTGGGTGTTCGACGTAAAGTCTGTCGCGCCGCGAATGTCCGAGCTGT CGGTCGCCGCCGCTGACGATGGTGGCCGTATAGACCTCGACCTTCGGCAATTGCCGGGTCAGCAATTCAGCGGTAGCCGTC TCGCGCACGCGCAGCATGAACAGGTTGTTGAAGTTGCCGATCACCTGACCGGCCTTCGCCCGGTTGCCGATGCGGGCCTTC GATGTCCGAGAGGGTCTGCGTGTACGCGGTGACTTGCAGTCCAGCGCCGCCGCCCTTGTTGATCAGCGGCACGAACTCGT GGCGTCGGACAGCGCATCCAGGCCGACATAGACCACGGCGCGCTTTCGGATCACCTGCATCCAATCGAAGATCGGGCGTG GGTCGGCCAGGTCGGAGTAGTTCGGGGGCCAGAAGCTGGGCGATCTTGCCGCTGGTGAGCTTCTCCAGCAGCGGCAGCAGC GATGCGACGATCTTGTCGAAGTAGGTCTTGTCGTAGCGTACTGCCGAGCGCAGGCCATCGAGCACCGGATCATAGTTGCG  ${\tt CGCCTGCGAGAGGTACTGCTCCAGCGCCACCACGCGCTTTTCGCGCCCGATCATGTTGCGCGGGATGTTCTTCTCGTTGA}$ GCTTGGCCTCGATCTGGACGATCACCTCCCAGGCCTTGGGCTCGGTCTTGGCCGAAGTAGTGCTGGGCGTACTCGATGAAC AGCGCGTCGATGTTGATGACGTGGCGCTGGATCAGCATGTAGTCCGGGCGCTGGCCCAGTTCCACCAGGGCGCGGGCGAT GATGTTGACGAAGCGCCACGCAAACTCGCGAAATGCCGCGCTGTTGCCTTCCCCGGAGAGCTGCCCTGCAACACGGGTGG CCACCTCGCTGATGCGCCCAAAGCGGCCCACAGCGTTGTAGCGCGCGGAAATGTCGGGCCAGCCCAAATGGAAGACATAG AACTCGCCCTCACGGCCCGCGCGTTTGGCCTCGACGTACACCCGCTTCAAAAGATCGGCATCGCCCTTGGGGTCTATGAC GATGACGACCTCGTGTTCGCCGTCGGCGTTCTTGCGCCGAATGTCCTGGGTCACGAACAACTCGGCCAACCGCGTCTTGC CCACGCGCGTGGTGCCCAGCACCAGCGAATGCCCGACGCGCTCACCCAGCGGCAGGCTGACGTCCACCTCATCGGGTTCG ATGCCGTGCAGGCGCGGCAGGCCGCCCACAGGCGGCAGCGGGCGCACCGGGTTGAAAGACACATCCCAGCCCGTGAGCGC GGGCAGCCGAGACAGCGGGAACGGCGCGAACTCCAGCCGTTCCTCCAGCCTGCGCGCCAGCCGGTAGGCCGGCGTCAACT CGACGTAGAGGCGAAACTCCGGTCGGTACGTCTGCATGAGCCGATGAGTGTGTTTCTGCTCCCACAGAAACCCGCGCCCC ACGAATAGACGCTGCTGGCTGACCGGTACGTCCTTGCTGGTCATCACGTAGTGCGGCAAGCGGCGAATGTTGCGCCGGTA GCGCAGGATGACGCGGGCATCGCGGTAGCGGATGGCACCGTAGGCGCAGAACGCCAGCGCACTGCCGACGCCCATGGCCG GCTGGGCGCAGCAAAACCTCGACCGGCTGTTTCCCCCGACATGGCTTCATTGCTCGATGCCGGTGGCTGTGATCAGCACCG GGTAATGTCGCAGAGCCAGGCGCCAGCTCGTCACCGGCCACAGGCGCGAGGGGGTACGCCCGGCACCAGGGCGCGC GCGCAGGCCAGGCTTGCGAAGCCTCATCGTCGCCGATGACCACGAAAGGCCGCAGGCCCGGTGCTTCGATCACCCGCCGCG CGACGGTGCCGGGCGTGAGCTTGGCACTGCGCACCGGCAACATCGCGGCCTCGTCCATGGGCGTGGCGGGCACCGGGAGC ATTGGGATGGGCGGTCGGGCCGGACCATCGGCGCGCGGCGGAGGGTTCAGAGCCTCGTAGTACGGCAGCGCCGACGCGCC CGACCGATTGCCAGCAACCAGTCCTCGCCAGTGGTGTGCTGCTCTTTCAGGATTTCAGCGGCGATGGAAAGATTGCGGTA CGGGTCGAGCAGGTCGCACGCGCTGGCGTAGCGCTGTTGGTGGTAGCCGAGGTTGATCTGGCCAAGGCCCGCGTCGATGC 

GCGACGTTGAGCGACCACGGCCACGGGACGATGCGTCCATTGCGTCGGATGCCGCTCTTGCAAGGCTACGGCGTAGAG CACCGTCGAGGGGATGCCTGCGCGCGTGTGCGGCAAGCTGGTAAGCCGGTGGCGGAAGCTCCTGGGCATGGGCGGCGCAGG CGCACAGGCCCGCCACGAGCGCCAGTGCGCCAAGCACTGCGAAACGGAGGTGGCCGTTACGGCTGGCGCTGCCATTGGC ATGCCACCGCTGCGCACGCGCGCGGATCGACGTTCGCACGCTTGGCCCAGTCGCGGATGCGCCTGTCGTCCTGGCGGCT ACGCGCTGCATGCCGGGATTCAGGCGCTGCCAGGCCTCGTCGTCGTCGCGCGCTGGTAGGCAAGCAGCTTCTCGACACGGCG CGCCTCGATCTGCACCTGCAGTTTGGCGTAGCGGCGCCGTTCATCGTCGGTGCGCGCCTCGATGCCCAGGGCGGACAGCG CAGTCGCTTGCCACCCTGTCGGTCAAGGTGCGAGTGACCAGCGGACGCTCCTGGCTCTGGGCATTGCCGGCGGTGGCCGT GTCCTAAGCTCAAGGGATCGCCACGCGACGGGTCTGGTCGCCGGCCTGAAACACGGCGGTATTGCCCTCGACCGCCTGTA AGCGCCATGGGCCGAGCGAATCGCCGGGCAGCAGCACCTCAAGCTGGTCGGGCGTGAAGTCCCCGTTGCTCGGCGCGCGACG GACAGGCTGCGCTGGCCGGCGCGAAGTTCGGCGCCGACTATGCGGAACGGCAGTGGCAGCGGTTCCGGCTTGGCGTTGGG CCTGCGCGGTGTGCGCGGCTGAGCGGGTGCTGCGGTGCGCGCAACGGTCTGGCGCGCGTCTTGATTTGCTCGACCTCCGTGC GCAGCGCCTGAAGGTCGTCAGCAGCGGCATAGCCGCTCAGCGTTGTCTCGACCTGGGCAGCGCGTGCTTCCAGGAGTTCG CGGGTGTCTTTAAGGTCTGCCGCCGTTGCGACGGTTGGACGCTGCTGGATGGCCTCAATGGCCTCGGCCAGACCTACCGC CTGCGCTTCGAGACGTTGCAGGCGGGAATTAAGCAGCTCCTGGTCGACCTGCTCGTTCACCGCCTGGTAGCCGAGAGCGA CGAAAACGCTGAGGCCGATCAGCCAGAGCCACATCAGGCTCTGCAACATCATGGCGGTGATCGGGCGACGGGGGAGACTGC GCGGCATTCATGGCTGGCCTCCCGAAACCGAAGGCATCAGCGGAAACGTCTGCACCGCCTCGGCAGCAGGCGGTTCGTGT GCGTGCTCGGCGGTCGCACTGCCTCCAGCCTGCTCAAAGCAAATCTGCCGTGCCCGGTCATTCGCGTGCAGTTCCCAGGC CGGGCCAGCCAGGGTAAGCAGCGCATCGCGCAAGGTCATGGGGCCCAAGATGCAGGTGCGCCGCCGGCAGCGGCAGCGCAT ACAACTCGGTCACGGCGTGGGCCATCTCGCAAAGCTGGTAACCACTGCGTTTGAGCACATGCCGCAGGCCATCGCCCACC GTGGCACGGGCATCCTCCGGCATGGACACATCGATGGTCTGCAACAGCAAGTCACGCTGCGCTGCCGAGGGTGCCAGCTC AACCAGCGTGTAGCGGCCATAGCGCACGGGAATGAACTCGGGTGCCTCGGGTTGGGGAACGGAGGCGATTTCCTCTA TGGCGTCTGGTGCCAGTGGCGCGGTCGTGGTGGCGCAGCCGCTGGCCAGGGCAGCGGCCAGGAGACCAGCGCCCGACCAGA CGCCGGGATACATGGATGGCGGGCATGGCATCGGCTCTTCTGTTGCGATGCCGATACATTGGCGGCGCGATGCCGTGCGG TCAGCCAGGAATGCGAACTGGGTGGTGCCCGGTTTGCTGCCTTGGGCAAGCGCTCGGCCTTCACGGGAACACTTTGGAAT  ${\tt CCGGCTTGTGGCGTGGAAATCAGGCGGCGACCAGTTGTCGGGCCAGTGCGACCTCGACGGAATCACCGTCCTGGTTGAGC$ CATCTGCGAGGAACCGGAGTAGCCCAGGTAGATCACGCGCACAGGCTGCTTCTGCCCGATGCGCCAGGAGCGGCGTGCTG  $\tt CCTGCTGGAGCGAGTACACGTTGTAGCCCGACTGCATGAACACGATCGTCGGGAAGTCCAACAGGTCCAACCCCGTCTTG$ ACCAATTCGGGATTGGTGATGAGCACGTCGATACCACGGTCCAACTGCTCCGCAATCCAGTCTTCGCGACGGCTGGCATC CACGCTTGCGCGCAGCACCGCCACCCGAAAACCTTCCTGCTCCAGCAGCACCTTCAACCGGCTGGTCGTCGCGTGTGC CGGTATAGACCGTGTAGGCCAGGACCTTGCGGCCCTGGGCCTTCTCTTCCTTGCAGATCTCGATCAGCTCACGCTCCTTG GGGCTGATCTCGAACTCGTTGAACTGAGCCGGGACGAACGCCAAGGTGTTGCGTGTGCGCGGATGCACCACGGTTTCCGA  ${\tt CCGGAAGCAGCAATCCGGCCAGGCCAGCAGCACGTTGAGCACCACCCCCAGCAAGGTCGTATCGCGTCGCGCCAGAGCCT}$ GTTTCAACTCCGCGGTCAGCCGACCCGCCAGATCGCGGTAGGCCGCGGCTTGCGCCGTGTCCATTGCGACCTCACGGAAC TCTTCGTCATACGGCGGAAGCACGTTGCCGCCGATGTCTCTGAGCTTCAGGAAGATCGTGAACGGCAGGATGCAGCGCAA  ${\tt CACGCCCTTGGGGCCGAAGCCTGGGGCCTTGACCGTTCTGACACTGACTTTCGTGCCCTTTCGCGGTCTTGTGCGCCGTGC$ CGGTGCTTTCGGAATAAATGTCCTTCAGGACACCGTGATCGCGCCATGAACGCCATCGCGGCCGAGGTCATGCTGCCGCTC GTGGTCGGGTGGTAGCCGTCTTCGATCATCCGCCCGGGAAGGGCTCGGAACAGCAGGTAGAACAGATCGTCGCCGTAGCC GCCCATCAGCGTGCCGGTCAGCAGCAAGGTCTTGCGAGCCTTCGCTGCCAGCACGCCCATGGCCTGGCCTTGGGCACTGC CACCGTTCTTGTACTCGTGGGCCTCGTCGGCGATGAGCAGGTCGAACGTGCCTTGCGGCAGGTAGCGTTTGATGAACTCG GACGGCTGGTAGCCGCCCTCGCCAAAGCCAAACTCCATATTGGCCATCGCGCGTTCCATGCGCGTAGCCTGGCGGTCGGA AAACACCAGCTCGCCGTTGCCGTCCATGAGGTTGATGAACTCATGGATGTTGTCGCCCAGCATCGACGCCAGGAACCCGT CACCGAACTTCTGCATCAGCTTCTGCGCGGTGACTGCCCCGATGGTCGGGATGCGCTTCAAGGCTTTCAGCACGGCCGAG GACTGGTCGCTGCCGGACAGGCTGCGCGGGCGGATCAGCGTCCACAGGGGCGCGCGAATGGCTGCACTTCCTGCGGTA CTCCTCGGCTTCGAGCGCGACCGGGTTGACCGGCTCGCCGTCGAGGTCGGTGATGACCGTGCCGCAGTCAGGGCACGCTG CCACGTCGCCATGGCGGGTGCGCCGCGTGGTGAAGACGGGCTTCCAGTGGAATCCCATCCGCATCCGCACGCGCCCCAGG ACAAAGAACTCCTGGCCCGTGGGCTGCACACCCAACTGCTCGCGCAGCTTGATGAGCTTGACCAGCGTGTCCGGGCCGTT GAGCACCCAGACCTTGGCGCCCGCCACCGTCTCCTGGATCTCACGCCGCCACTTGTAAACCAGGTGCGGCGGCGAAAGAA CCAGGGTGCGGCGGTAGCCTTCGGCGTTGAGCACGGCGGCCGTAGCGATGCCGACGGTCGTCTTGCCGCAGCCCATCTCG CCGTTGACGATCGCGGCGCGTTCGCCACGATCGATCAGCAGCTCGGCGGCGGCATGGACGACTTCGGCCTGGGCCTGGAA CAGCTTGCGCTTGAGGCTGGCGACGACGACGAATTGGCGATGCGCCTGCGGTTGGCCGGCATAGACCGGCGGGTTGGCGCGGT TGAGGGAGTCGAGCAGTTCGTCGCCGAACTCGCCGACGAAATCCTGAAGGCTCAGGGGTCAGAGGGGAAGATTCCGCATCG ACCAGTTCGCCCTGTACGGGCGTTGCATCGTTGGCGGTGGTATCGAGATCGAGGGACATGGTGATGCTCCAAGGAAAATG GGGCATGCACCCCCCAACGGGGCGATGACATGCCCCGTGGTGGGAAGAGAGACGGCGAACCGTCGGTGGTTGGACAGT ACAGGCGCTCCTTGGCCTGCGGTGACAACTCGCGGTCAGTACTCGTTGGGCAACAGCGTGGTGACGCTGCGATCCCA TTCGGTGATGATCCAAATCTTCAGGCCGGGTGTGACCTGGTAAGAAGAAAACAGACGATCCTCGCCGGACTTCAGCGCGG CATCGTTCTGCCGCCTGTCGCCGACGTCGACGCTCGCCCCAATCGCCGCCGACGCGACGCAGGTAGGGAGTCGGGTTG

AGCCGGCCCTGTCGGACCAGGTCATCGACGCCGCAGGTCATGACCACCTGGCCTGGCGAGAAGCGCAGGCTCGGTGTCTG GCTGATGGAAAGTGCTTGGGCTGCCATGGAAGGCTCCTGGATATGGAGGGGCCACGGCACCCCATCGGGGCGACTGGACC CCGGTGGGTGGAAAAATCGACGGCGAACCGTCGGCGGTGAAAAACAATCAGCGAATGGTCAACACCTCGCCCCGTGTCGG GGAATCAGGCGTCATGTCCCACGCGGGGAGGGGGGAACAAACTTGTCGGTGAGGATGCGCGTCTCGGCGATCGAGCCGT  ${\tt CTTCGCGCTCGGTGAATTCCCGCTGGAGCGTCTTGTCCTTGTGGGTATCACCTTTGACGACGAGCACGCGCCCCGTCTTG}$ GATTGCACGACTCCCGAGATCGCGCCTGCGGCCAGAGCCAGGGCGAGATGCCAGTGGGACAAGGCCCGCGCCGCGGTGGACG TAGCGTCTGCTGCGCGGCCCCCAACTGCGTATCCCGCGACGGCCAGAGGCCTTGCAGTCTGCCAACCTCATCGGCGAACT GCTCCGGCTCCATCGTCACGCGGAAGAAATGCCCCGGCTCCGCCGGGCTGGCGGGGACGATGTACGGCAGGAACGGCCAT TCGCTCGGCAGCTCCTCGGCTTCGATTTCGCCAAGCCCAATCTGCAGCAACAGACTGCGCACGGCCTTGACGGCATCGGG TGTCTGCTCACGCTGACGCACCCGTCGCCCGAAGATCACCACCTGCTTGAACTGCGTTTCCACCGCTCGATAGATCCGCA GGTCGGTGTAGTGGCGTGTCAGCCAGCCGACCAGCTCGGCATCGAGCACGTAGCCGGGGACGATGAAGACCAGCACGCCG  ${\tt CCGTACTGCAACAGGGGCAGCGTGCGCTGGTAGAACAGCTTTTCGAGGCGGGCTCGGCCCTGACCTTGATAGCCAATGTT}$ GCCGTTGACGTCCTTGGACAGGTCGCCATACGGCGGATTGAGCCAGAGCAGACCGAAGGACTGCTTGGAGATCATCGTGT CCATCAGGTCCGCGTGCAGACAGTGATCGACCAGACCACGGGCATGGCGCCCCGCTCTGCGTCGAACTCGACGGCGAAC GCCTTGGCATGCTCGCGCCCCAGGGCATGAGCCGCTTCAGCGATTGCCACGCCTTCGCCGGCGCAGGGATCGAGGATGCA ACCCGTTTTTCACGAAATTGCGGGCGAGCCGCGGGAACATGAGAGCCATGGAAGTCTCCTGGTTGGCGGGGATGATTGGC GCAGGCACGCCTTGGCGTGCCTGCGCAGGTGGGTCAAGCCGCTACCGTTTCCGGCGTCCAAATCTTGGCCGGATAGGGAT ACCAAAGGCCCGAGGGCGAACGGCAGGCGGGTCAGCATCTCGCGGCTTTGCAGCAGTTCCAGCACGGTTTCGCGCCAGTG GTCGAGCAATGGCAGTGGGCAGGTGTCCTGCACCAACGTCCACAGGCGGTCAAGCCGGTGGTCGCCTATCGCGGGGCAGCA ATGCCAGTGCGCTGGCGTTGGCCTTGTCGGGCTTGACGCAGCGCCGATCGAACAGCCACACGTTGGACAGCGAACCGAAC AGCGTTCGCCGGTAGGCGCGGGTCATGCGCTTTTCCAGGCGATCGACGTTGCCGACGAACACCGGGACGCCGCCCCTG GTCGGTGATGACGTGGAACTGCTCCAGGCCTTGCTCGTCACGCCCGAGGGTCAGGCGAGCAAGGAACTGCTGGACGGCGG TGTCCCGCGCCCAGATCGACAGGAAGATCAGATTGCCCTGGTCATCGCCGACGCAAGCGTCGGCCATCACGTCCGGGCAT TCGTCGATGCGATACAGCGTGGTGGAAGAAGGGTTTGCGGGCATGGTGGTGTCCTCGGATAAGCGGGAACAGCAGCGCCG CTGGGGCAATTGCTGCCCCTTGGGGTGGTAGGGCAAACGCCCTGGTTCAGGCCGTCGGGGCTGCTGCTTTG GGTATGCGCCTCTGCGCGTGGTAGGCGCGAACGCCTGCACGCCAGTCGGCGGATTGCTCCGGTGCGAGATCCAGATAGGA CAGCGGGCACGAGTAGTAGTACGGGTGCATGGATTCGTCCAGCGGCTTGTAGCCCCACTGGCCGCCGCTGCGTTGCAGCA GATCGCAGCGGATATAGCGCAGGGACTGACCTGGCGCGAGATCACGATGTACGCCGTCGGCTTTGGCCGTCACTTGCGTA ACAGACCAGAGGACGTTGCCACGCAGTGCGTGGGCGATGACCTTCACGCTGGTGCGCTCGGTCTCTTGCGGTGTGATCAG TTCCGCGATCAGTTCAGACCGCGATTGGGGGGGGAGAAATACCAGCCCATGAGAGGCCTCCGGGAGAAATGAAGCCGGAGGC TTCCCCCGAGGGGAAGGCCCCCGGCGGGTGGGTGAGGAACACCGCAGATGCAGCGTTCCGTACTACGCGGGTTGCAGTTC TGCGGCGGTCGATGGTCGAATCCAGTTTCACGGACTCATCCAGTGGCCACAGCGGCCGAACAGCGCGGCATCGCCCTCT GGATGCCTGCACAGGTGCGGGCTTGGCGGGCCTGGACGATTTGGCTGGTTTGGCCGGTATTGCCGGCGTTACCGCAGGCT GTGCGCCCAGCTCTTCGTCAAGTGGATCGAGGTCCTGAGTGGCGAAGCTGCGTGCCTCGTCACGGCTCAGTTTGTCGATG GTACCTGATGATGAATTCCCCGTCGTACTTGCCTTCGGGGTATTGCTCCAGCTCCGGGTCCTTGACCTCGAACGTACCGA GGTGCGTGGCGAGGCGACCGACGGTGAAGGGGCCGTTCTTGCCGCGAATGGTGCGCAGCGTGAGTTGGCCGGGGACGACA ATGGGCGAAACCGATTTATCGGATGCCGATGTGGCTGCCATGATGGTTCTCCTTAGCGATGGGAAAACGACAAGGCCCG CGAGGGCCTTGCCGATCAGAACGAAGCAGCCAATGCCGGCTCCTGCTTCTCCACTTCACCTTCGGGCTCGCGCTCGGCGG GCTCGGCAGGCTGATCGGCAGCGGGGCCGGCGTCCTCGGCTTCGGACGCGGATGCGTCCTGGGCTGGCGGCGTCTCGGCT TGCGCGGGGCTCGTCGGATAGACCTTGGTGCCGTCGATCTTGATCAGGCCGATGTGGATCAGCGTCGATTCCAGGCTTGC CCTTGCAGTCCCCTTCGATGGCCTGCACGCACCGGCGAACCAGATGCTCGGCTTCAGGGGTGGTAACGATGGTGTCGAAG TACCGATACTCCGGTTCATCGACAGGCCCGGCCAGCGCGGCGACGGTGCAAGAGAGGAACGGGTCGCCATCTTTGGGCGT GACGTCCTTCGGACGGCTGAGGTAGCCGATGCCGCGGGTGATCAGCTCGTGATGCCTGATCGAAGCCAGTTCGGCTCGGT CAAGTGGCTCGGCCTTGAGCAGTCGCGCCTTGAGGGACGCGGCGGCTTGGCCTTTCTGCTCGCCCCTTGTCGCGGATGTAC GCATCGCCCCACAGGTCGCCGAGGCGAAAGCGCACCAGCGGGCGCTGCTTGGGATCGTCAACGCCGATGCAGCGCTCGAC CAGCTTCTTGGCCTCGGCACCCGAGACCTTGACGTCGAAATAGCGATAGCTGGGGTCCTTTGCGGAACCGACCAGCGCGG CGATGGTGCATGCCAGAAAAGGCTGCGCACGGCGGCCGCCCCGAACAGGCACTTCACGGACACGCTGGATGTAACCGATG CCCGAGGTGTGGAGGTCGAAATACGATTTCTCGTTGGACGTGGTGCTCATGGTGAATCTCCATAGGGATGAAGCGGAGAC ACACCAGTCCCACGCTGCGGGGAAAGGTGCGTAACCCCGCGATGGGTTGATAAGGCGAAAGCATCCACCACCAGAGACTG GTGGCCGCTCGCGGATGGATGCGGTGCGAGCTGGCTCGGTCACGCAGTGGGAGCTGCGCCGCAACCTCGAAGACCGATGG TTGCCTGGCATGTCGCTGACAACGTCAGCAGGCATGGGCTCAGCATGGCCTCGCCTCGCCGCGCGAGGCAGCCATCAATCG ATCGATCAGACGCCAGCGTCCGTCGTCGATGAGCCGCTCCAGCACTTCGCCGAGCATGTCGAAGTACACCTCGTCGTGCC GATCGACCAACTCGCCGTCGCGGCGCGCAGCTCCACCGCATAGGTATCGCTGCCGCGCTGGTAGAGGATCGTCACCTGGCCG GCGAACTTCGCGGTCGAAACCGTGAAACTGATCGCCGGGGGGCGTTTCGATGATCCTGGACGGCTTCGGATCGACCCAGGT GAAGTCGTGGGCGCCCGCATCGACCAGCATGTGGGTGATGCGCCGGAACCCGTCGGGCGCCGGCATTTCCTCCAACTGCT

CGATGAGCTGACCCAGTTCCAAGCACTGCGGCTCGGGAATGGGCAGCTTGGCCGGCGCGGGGCGCGAGGATGTGTGTCTTG GGCATAGGGTTGGACATGCACCTTGGTGCCCTCGCTGGGAACGGTGGTCACCAGGCTGGGATCGAGTACCGCGAACTCGC TGGGCTTGAGCTTGACGACGATGGCGTCTTCGCTGGCTGCTACCACCTTGCCGTCGAAAGGCTGGGGATCAATGACGAAG  $\tt CCCAGTGTCGAGGACTGTGGTTGATCATCGAACACGCGATACTTGAACGACCGCACGTTGCGCGGCACATGGCCTGCGAC$ GGGAGAGATCCCTTGTGGGTGAATGGGCGCGATGCGTCCGTAGGAAGAAACAACCAGCACGGTTTCCCGCGCTTGCAGCC CGCTCAGCAAACCGCACCGCGCCGCGCACCCGCTTTCCTGCGCCGGGACAAGAAAAGGCCCCTCGAAAGGGGCTGGGTGGTC AGGCTTGGTACACGAAGTAGTGTTCGCGCTGACGTGGAAAGAACACGTGCTTCCACGTGTCGCCGCCGGTGTTGCCACCG TCGAAAACGACCATTTCGTAGTCGTCAATGTCGGTGTCGGCCAGATCGGCGCTGGCGATATGGCGCATGTGCAGCGTGCC ACTCAAGCGCTCGAATACCAAGATCTGGCCGATGGCGTCGTCCTGGCCCATGGCGTTGACGCAGGCTCCAAGCTGATGCT CGAAGTCGCGTGCGGGCGAGATGAGGTCGGGGGAACATAAAGTGCTCCTATGAAATTGGACCAACCCGGCTCCTAGAAAGG AGACGGGCTGGCATGGAGGGCAAAGAGGAAGGTGGGCTCGTGGTGTTTGCTAGGACTCGGCCAGCGGCAAGCCCGGCA GGGCGTTGAGATCAGCTTGACGCCGATCGCCGGGCTGTACGGAACCCGAAAGGCCATGAACAAAAAGGCCTCCGGCGTGG CGAGGTCCGCCAGATTGGCCGAGGTACTGGCCGGTTTCCTGGCTGATGTGCGCGCTGCTGATTTCCCAGCAGCGGCTGTAG ACCGTCGAAGTCCTCGCCATGAATGGCATAGACCACGGCACCGATCACGCCTTCGCCGTTAACGCCCTCATCGGCATCGC ATTCGGCCAGCACCTCGGCGCTTATAGGTTCAGAGCCGTTCGTGACCACCGCGAAATCGCTGGTGACGATGCAGGAAGAT GAAATCAGTTCCTGGTCGGAAAGATGTTGCTGGCTCGGGTGGATATTTCGCCAGACATGCGGGCTTCCGTCCTCGTAGCT GATGGACAGCGTGCGGACGATTTTCAAGTTCCAGTAGCCGCGAACAAAGGGATTGGGATTCTGAGACATGGGAACGCTCC AGATTGAATAATGGAGCCAATTCCCGCCACCGGGAATTGGACCCGGTGGGTTGAAAAGGGAAAATTCGTCAGTCGGCGCT GATCGTTGGCTTTGATTCAGCCGCTTTACGCTGGGCTACGGAAAGGAAATCGAGGGACATGGCCGTGTGGGCGCATGTCC CTCGTGGGGAACGAAAAGACGGGGGTGTGCCCGAAACGGGCTCACCAGCCGCTGTAGTTCACCATCAAGTCGGCGATGAC CTTGCGGCGTTGCAGATCGAGGCCGTCGAAGTCCGACAGCCCGTCGAAGTGGCAGCGCTTGAGCATGGCACCGCCCTCGC GCGCGTTGTAGAAGCTGACCATGGCGGACAGGAACATGCGTTCGCCGCTGCTCAGGACGCCGAGGGCATCATTGAGCAGC AGCATGTTGGGACGCAGATCCCACTTGCTCTTGGCCTGGTTCAGACCTTCACGGGTGCCGTCGCCGAACCACTCGGGACC AGCAATCTCGGCACCACGCTTCCAGGCCTCGAAGAAGGCTTGGGGCGCGGCAGCGAAATGCTGCTCTTCCCGCATGATCT GATCGACGACGTCCTGCGGCAGCAGTTGATTCATGGCGTGATTCCTCCAGTTGGATCAGGGAATGGCGAGCTGGGACCAG  $\tt CCGCCTCTTTCGAGGGCACGTTGAGCCGCCGCATGGCTGCGGAAGTATTCGTGCGATTCCCGCGAAACGGGACCTTCGGT$ ATCGCGCGTGCCGATGTAGTGGCCGGCGCGCGCTTTGCAGGACTTCGAGCGGCAGGAACTTGCCGCAATAGGTCAAGGCCA ACTGGCCGAAAGAGGCTTTGTGGGACATGGGTAGGCTCCTTGAAAAAGCGAGGCCTTGTCCCTCACGGGATGGCAGCTCC CGCACGCGGTGGATAAAAAGCATCGGCGTCACGGGGACGCACGTCCGCAGACTTGATGCGATACGGACTGGCGGGTTACG CGGGGAGAACCCGCGGCAGCCTGAAACCCATGGCTGCGGGCATGTGCTGACGAATCAGCGAACATGCGGGCAGCTTCGTC CGGGGGGCCGTGCTGCGTCAGTTGGAAAACGGCATTCGGCCCAGCCCGGATTGATGGGCGCGGAGACAGAAAACCCGCAT CGAGTGCGGGCTGTCAGGGGTGCGTGGGTGCGTTGGCTCACTCGGGCGTTTCGCCCAGGACATACTGCTTCCACAGGGCG ACGGTCGGCGATGGACTTGAGATTGATGCCATCGATAAACAGCAGCTTGCCACCCTTGATGAACAGCACCTTGTTGCCAA GCAGGCCCGGTCGTCGCTCGAACCGTCTGCTCATCAGCAATCACCACGCCCATGTCGTGGTTGGGGGCCGGCATCGTCT GGCGCACATCCGCGCACAAAGGGAGCCCGTTTTTGCGCCGGTGGGCACCGGCACTGAATACCGCTGACCACAAAGGGTCT CCGGGTGGCTCGCGCTGCCAGGCAAGCCATCGGGGGACCCTTCGCAGTAGGCGAGAAAACACAGACCAGCAGAACACGC GGGAGACGGTTCGCGGAAAAGCTACCTTCAGGTCCCGCAGCCGGGGACGGCTGGACGGGACGCGCACACGAACAAGAAGG CGTTGCGCGCTGGGCGACCCGCAGGGGCGTGCGGGGACACGGGCCACGCCTTTGAAACAGGGTGCGGCCCACGGGAAACGG AGTCGGTCAGGCGCCTTTGCGGCTGCTGCTACGCGAGCGCGAAGCGCCACGCTTGGGCGGACCGGATTCGACCGGCAGCG TGCGGGCATGCTGGCCCATGGGGAAGCTTGATGGACAGGGACATGCTGCCGTACTGCGCGATCAACTGCGAAATCCAGGT GGTCTGCTTGCTGAGGAATACGTCCAGGGTGAGCTGTCCGGCCTCGATCATGTCGAGCGCCTGCTCCCACACCGCTGTGG TGCCGGGGTCTGCAATCGCTGCGGGCACGGCGTCGATCAGCGTGAACGCCGCATCCGATGCGCGAATGGAGCGGCCCTTC TTCACGATGTAGCCACGGGCGATCAGCACGCTGATGATGTTGGCCCGCGCGCCGCGGCGGCGGCGGCGGTGCCCGTTGTGTCTTT GAGCTTCTGTTTCAGACGCGGGTCGGTTACGAAACGCGCAACGCCCTTCATCGATTTGACCAGTTCGCCCTGGGTATAGG GCTTGGGCGGCATCGTCTTGAGCGCCTTGATCTCGACCTCGGCCACCTGGCACGCCAGGCCCTCACGCAGCGGGGGCAGC ACCTGGCTGCGCGCGCGCGCGTCGCCGTCCTCATCCGCTTGCGGCCCGGCCAGCACCCAACCCCTTGATGACCAC CTGTTTACCGGTGGCCGCCAGCATCTGCTGCCCGCAGGAAAACTCAGCCACGGTACGGTCGAACTCGTGGTGCGGTAGGA ACTGCGCCAGGTAATGCGCCCGGATCAGCCGGTACACCGCCAGTTCCTTCTCGCTCAGAGCAGAGAGGTTCGCGGGTTCG AGCGTCGGAATGATGCCATGGTGCGCCGTGACCTTGCCGTCGTTCCAGGCGCGCGAACGCTGGGAGCGGTCGAGCTGACC CATGATCGGGCGCAGCGACGGGTCGGTCTTGAGCAGGCTGTCCAGGACGGCGGGCACCTCGGCAAACATGCTTTCGGGCA GGTAGCCGGAGTCCGAGCGTGGGTAGGTCGTGGCCTTGTAGGTTTCGTACAGCGCCTGGGCGATCTCCAGCGTTTCCTGT ACGTCCAGCCCGAGCTGCCTGGAACAGACCTCCTGAAGCGCCCCCAGATCGAACAGCAGCGGCGGGCCTTCGCGCACGCG CTCGGTCTCGATCGATACCACCTGGACGCTGCCCGCAGCGCGAATCTGCTGCGCCGCCTGCTGGGCGACCGGCTGTTGCA

GGCAACGACCGGCGTCGTCGGTGCAGCCATCGGGCGCAACCCACAGCGCGGCGAAAGCCTGACCCTCTACGGACAGAGAC ACGTCGATGCCCCAGAACGGCACCGACTTGAAAGCCGCGATTTCGCGGTCGCGGTCCACGACCAGCTTCAGGGTCGGGGT CTGGACACGTCCGACCGACAGCACGCCGTCGTAGCCTGCTTGCCGCCCGAGCACAGTGAAAAGTCGGCTGAGGTTCATGC CGACGAGCCAGTCTGCCCGCGAACGCGCCAGCGCCGAGTAATACATCGGCAGCGTATCGGACGACGGTCGCAGCTTGCCG AGCGCGGTGCGGATCGACGCATCGTTGAGTGCCGATAGCCACAAACGCTCGATGGGACCACGGTAGCCGCACAGGTCGAT GATCTCGCGGGCAATCAGCTCGCCCTCGCGGTCGGCATCGGTGGCGATGACGAGATGGGTCGCCTTCGCCAGAAGCGCCT TGACGACCTTGAATTGCGTGGCGGTCTTCGGTTTGACCTCGACCCGCCACTGCTGGGGAATGATGGGCAACTGCTCCAGC GACCAGCGCTTGAGCGCCGCGTCATAGACCTCGGGGGGCTGCCGCTTCTACGAGATGGCCGATGCACCAGGTGACGGTGAC GCCGGAGCCGTTGAGGCAGCCTTCACCACGCTGCGTCGCGCCGAGAATCCGGCCAATATCCTTGCCCTGGGAGGGCTTCT CGCACAAGAACAGCCGCATATCCGTCCATCCGATTTCCGTGGTTCATTGAGTTGCTGGAATCGAGGATGCCGGGCACCGC CAGGGGCAGCAACAAGTCGCAAGCGGTGGCGACCACTTTCACGGGATGGAATGGCTCGGGCGGAGATAACGTGCAG CCGGGGTGTGCGGGGCGGGGGCGCGCGATTTTCGGGAGCGCGTGGAAGCCGGTGGACGTTGATGGAGCTATCCCCTGGGGA TAGCTCGCAGGTGCATGGACAGCAGCGAAGCACCGCCACCGCCTCCATGCCGGATCACTTCCTGCGCTTGACCTCCTTCG GCGCAGTCGGTTCCTGGGCTGCTGGGGCTTCGGCTGCGCGTCCTGCGCGGTTTTGGGGCTGAGGGTCACGGACTCGACG GCGCTCCATGCGGCCGACGACCAGCACGCGCATGCCTTTCTGGTACAGATCCTTCCAGTGCGCGACGTCACGGTGCCAGA TTTCCACCGGTGCCCAGAAGCCGCCGCGATCCTCGAAGTCGCCGCCTTTGGTGGGAACGGGGTTGTCGAAATACACGTTC  ${\tt CCAAAAGTGCGTGCTCATGTTGCAATCTCCATGGTGGTTGAAATACTCGTGCCGCGTCGGCTTCGGGCGCGTACTGGGGA$ GTCCGGTGCCATCACCGGTCACGCATTCCAGATGGGATGGACTTGAGCCTGCGCAGGTAGGCGTCTTCCGCCTCGGCCGC CTTGCTGGCGCATTCCTGTGCCTGCCTGCCCAGGGTGTGCAGCAGACTGATCTGCATGTTCAACGTGATGCGCTGAAGCT CGATCGCGTGCAGCTCGGCCAGCAGATTGACCGGCGTGCCGGTGCTCGCCATCAATTCCTCCCACAGGGCCACACCCATG GCTGAGCGGTCGTGTTTGCGCCAGCGCAAAAACGCCGTGCCTGCGCCAGTGGTTTGCTGGACCAACTCCACGGGCAGCAG GTGGAAGGGATGCCCGACTGCCTGTTGCAGCACCTGCCGCTGCGTCAAGCCAATCAACTCGTCGCGCATGGCGAAGCACT GGCTGGCCCAGGCCTCAAGATCCCCCTTACCCTTAAAAGGCTTCAAAAGGCCTTTTAGAGAGGCAGCGTGTTCCAGCTTC ATGAAGGCTGCCTGTTGCAGGCCCAGGAAGTAGCGGGGTTCGCGGTTCGGATCGCTCATGCCTGCTCGCCCCCGATCTCG ACTCTCGGCACGCTGTTGCAGGCCACGGCGCACGATGGGCGGCGCGAACTTCGAGCGGCGCGTGCCTTCCAGCACGTCCT GCGGCAGTTCGCCGAATTTCTCCAGCGCCGCCCGAGCTGCGGCGTTCTTTGATACGAAATCGTCGCGCGTACAGCCCGAA TAGCGGTATTGCTGGGCCAGCGAGAACAGGCTGCGCAGTGCATGGGCGCCCTCGTTGAGCCAACGCTCCAAGGTGCTGCG GTCGATGAGTGCCGTGTGGGGGGGGGGGGGGATCAGTTTGCGGGCGATGTCGTCGTATTCGGCCAGCAGATAGACGGCGGCAA AGCCGAGCTGCGCATTGACGAACAGCGGCAACTTGACGGGCTGAACGTTGAGGTTTTCGCCCAGGCTGAGTGCCGGCGGC ACGCTCGCCAGTGCCTGATCCACCTGCTCGCGCAGCGATTGCAGCGTGGTCTTGGTCTGGTCGAGCTTGACCTCGATGCG  ${\tt CAGCATCCACCAATCCGAGTACGGGTCGTCCTGTTCCGAACCGCGCGCATCTTGTTCATTTGGGCGATGTAGCCGTTCA}$ GGCCAACGATGCCCGGTCGCCCCTCGGCGGCGGCCCGGCCATGCCAGATGCGCGAAGCGTGGTGCGTGTGAAGCGTCAGC GACATCGCGCTGCGCAGGGAGCCGAGATTCAGTTGCAGTGGTTCATTGGTTGCCATGGTGTCCGCTCGTTGTGTGGAAAG AACGCAGATGCTGCTGCAGATGTTCGAGGCCAGGCTTGCGACTGCACGGCATCCGCCCCAACGGTGAAACTATCCCCAGG GGATAGCTCTATTGGCATCCATGGGCGTCCACTTCACGGCCTTGTCAGCCGGCTCACTTGCTGGCGAGCAGGTCTCGCAG CGTTTGGCGGAGCGGGTGCCGGTGGCGGGTCTTTCTTGGCCCAGGCATTGAACTCGCCGTGGATGGCTCGCTGGATGATG CCGAATAGATACCCAGCGGGATTGCCGGATGCCGTGGTTGCTACAACGCGCGGCCCATTCGTCCAGCACATCCTGCCTCAG CGAGGCATCAACCTGCTGCAATGCCACCTTGGCACCCGCCTGCTGTTCCGCCTTCAGTTGCGCAAAGCGCTTGGGCCATT GCAGATCGTCCAGCGCGCGCGCCTGCGCAGTAGTACGTATTTCATTAATACAACTACTACGTACTGTACGGGCCTGCTTC GGATTCCGAAGAGAGGCGTCTGGCGCGGGTTTCGGCTCTGCTTCGGAATCCGTAGAGGGGCGTTCGCCATTCCGAAGAAA GCTCGGAACCCCTTCTTCGGAATCGTGACTGGCGTCTTCCTGTGGATAACTATCGCTGGCCGTAAAGTCCTGGTTGGCGA GACGTTCGGCCATCACCTGCAACCGTGACGGGAGGGTGCGTCCGGCCAGCAATGGGTCTTCACCGATTTCCTTGAGCGTG TGCAGGCCCACGATCTGCACGGCCTTGGCAGAATGGCCCGAGCGCCTGGCTGACGAGTTGCAGGTAGTCGGGGGTCGAGCTG CATGGCCTCGAACGGTGTCAGGGACTCGTCGTGCAGCACGTACAGATTGCCGAGGATGCGGCCGGTCTTGGGGTCACGCC GTCGCTGAACCAGGCTCAGCCAGCGGGTCAGGCGCATCAGTGTCAGCGCCCGTGCTACGGTTTCATGCGAGGCTTGGCCC GCGCAGGGCATGGACGCCAGGCCGCGCAACTGCTCGTAGGTGGGAAATGCAGTCACGCCATCGTCGTTGAGCATCAG CCGGAACACTTGCCAGGCGTTTCGTTCCAGCGGTGTCAAGCGGCGGTCAAGGAACAACTTGCGTGGCACCGTCTCGTGCC GGTTGCCACTGAACAGAAAAGCATCGCCGGAGGTGGGCGTGGGCGACTGTGCAGGTGTAGACGCAGGTGCGCCTGGGGGGCG GGCTTGGGGGCAAGGTCTTTCAGCGCAGCATCGAACAGTTCTGCCAGTGCGATGGGACCTTGGCGTCGGACTCGTGATGC GGGTTCGTCCATGGCCATGACTCAAGCCAATCCCTGATCGACCCAGCCTTTGATCGAGGCCCAGACCACCGACAGAGGCA GCGACATGCCTTCGGCCAAGTCCATGGCGGCATCGAGGATGGAGGTTTCGTCTTCGAGATCGACGGTTCTGCTGTTGGTC ACGGCCTTCCATCGCCGCCACAGCTCCGTGTCCTGCTCCTCGTCCAGCACGGGTGCCGCCCCTTGCGCTTGGGCAGACC GAGGATTTCACGGCGAAGCGCTACTTCCTGATGCGTCAAGCCATAGAACTTGCTGACCATCTCGGTGCTCGCGCCCAGTC TGAGCATGCGATCGACTGTGGCGATTTCCTTCTCCACGTCTTGTGCCTGCGGAGCAGCCGCCGCAGCACTTCGCGGTTG ACCGTCACTGAGCACCACGAGACGTTGGCCGTTGGCCAGCACGCTGATTAGCGCGGGATGCTTGAGGGCGTCCAGCTCTGC CTCGCCAAACCCCATTAGTTTGCAGCGGCGCAGTTGCCCATTGCGCAGGTCATAGAGGGCCTGGGCAATGACAGCCTGGT TGAGTGGGTGTGCTGTGGACATGCTGGCCTCCCTCGGCTCCAGGTTCCAGAGCCCGGCCTCCGAGATCGAGCAGG

CAGCAGCGCTGGCAGGTCGATGACGAGTTGCCCGTTGTCCAGACCGACGTCGGCGGGCTGCTGACCGGCCAGGCAAGCCA ACAACGCATGGACGGCACGGCCCAGCGGCGCTGGGTTGGTGGTGCGAACACGGCAGGCCGAAGCCGATGCCGTCTGGGCGG TCATCGATGCACTCGCCCAGGTCTACCTCGACCGCAATCTCGCGGGCAAACTGCGCGACGTGGATGCGCAGGTGTTCGGG TGTGTCCAGGCCGGGGGGGGGTGTACCAGACATCCGAGATCGGATAGAGCCCGGCCAGCCTGCACCGGGATGGACTGCAAGA  ${\tt CATTCGCCGAGAAGTCGTGCGGCAGTGCATCGCCCAACTGGTTGGCGACCATGCGCTGGATGAACTCAAGCCGTTCGGTT$ GTCGGCGCCGGGGGAGACAATGTGCTTCTGAAGCAGGTCGCCATCTGCCGCCGGACTGACCGCGCCCGAATGACTGTCATC CGCGTCGCTCTCGCCCGTCGAGGGCGTTGCCGTCGGCCTCGTGGCAGGTGGCCGCGGTATTGGCAGGTGGGCGCGCGATGG CCTCTGGCTCTGGCAAGGCAGGCGGTGTCGAGGGCGGCGTCGGCTCGCTGACCAAGGCACGCTGGCGGCTCTCGGATTCG GTCATGTCCAGAGCGAGCACGTCGTAATCGACGTTCAGCAATTCGGTCATCTGGCCGATCAGCTCGTCCTGTACGCGCTG CGCAGAGAACTCGTCAGCCTGGACATCGAATTGCGACAGCACTTCCTGAAAGAACTCGTCGAAGTCCTGAACCAGTGAGC GGCCTTTGGCGTAGTGCTCCCAGGTGCGCTCGCAGGCCTTGCGCATGACCGACAACCGCTCGACCTGGTGACGCCCCAGG GGGGTATCCGTCGGCGGCCAGCCGGGCCAGCTCGGACTGGCTCAGGGTGGAGCCGCTTTCCAGTTCGTAGAACTCGC GCGCTTTCTCGACGCCCAAAGCGCGCTCGATGAAGGTGAGGCCACCGCGCAGTTCGTTTTCCGCAAGATGCCCGGTGAGC GCGACGATCTCGCCACGCTCGGGCCATGGGCGGAACAGGCATGAGACCCCGAAAAAAACGTTCGTCCCTGGTCTCCGACCA AAGTTCGCGCAGGATTGCCAGTCGCGTGTTGCCGCCATTGCGGATGATGTAGTGATCGTCGCCGGGCCGCCGGGTGATGG CCGGAGCCGCGTCCAGGCCACGTTCGCGGATGGATGCCTTGATTTCCTCGTACACCGGATTGCGCCTTCTTGCGCGGGTCG TGGTCGTAGGGGCGCAATTGGTCGAGCGTCACGACCATGGGCGTGTCGGCGATCGGGTCGCTCAAGGTCGTTGCTGACGG GCCGCTGCGCTCGAACCCGGACGCAAGCAGTTTGCCGGCCATCTGCTGGGAGGTGATCTCAGTCATGGCCGCCCCCTGC GCTTGGGATCGGGTCTCGCGCTCGGCACGACGGATCTGCGCACGGGCGTTGAGGGCTGCCCGGTGATCGCTGGCCGTCGA ACTGGTGTAGATCGCGGCGCAGCCTGCCTTGGTGAACTTGAGGTGACCGCCGCGCGTGCGCTTGACGTGCCAGCCTTCGC CGACGGCGAACTCGATCAGGGCGCGCGCGCCGGCTGTGACCTCGGGCCAGTTCATGTGCGTTGGCCATGGGGCCTCCTGGT ATCAAGAGGCTGTGGCGGACGGCCGGACACTGCGGTAAATCGATCCTGCCACTGTGGGAGCAATTCGCCGGCAAGATCGC GCATGGTGGCGAGCGGCGGGGGGGGGGGGCGACTCTGCCCACTGGCTGACGGTACTCGAGCCGATGCACCGGCAGGCCGCGCGTC GCGGCACGCGGATAAGCCTCAATGGCCGGCACGTCGGTAGCCAACACACGGATGTCGGCATGGTTCTGGAACAGATCGCG CAGCGCCTGCTGGATCAGGCGGGCGTTGGCGGACACCGGATGGACGCGGTTGATGAGCAGGTGCAGCTGCGGTGGCTCGA AAGTGTTCAGTTCGCCTCGGTGGTCGTTGGAGAGCACCAAGTCCAGGCCCGCGATGATCGTGCGGGACACAAGCTGGTCG AGGTCGCGCTCGTTGAAGGCCAGCAATTCATAGATGCCGCCCGGCGCGGCGGTGAGCCAGCTCATAGTATGAGGACAAGGT GGGCTGCACATCGAGGTCGAGCAACAACACGCGCAGTCCGGCGTCCGCAGCGAGACCGCCGAGGTTCGCAGCGGTGGTGG TCTTGCCGACCCCACCTTTGGTTGAAATGATGGATACGACCTGCATGGCGTTCTCCGTGTCAAGATGAAAAGTCCGCGGG AGAACGGGTCAGGCCCGGCTGTTGACGCGCTCGTCGATCCACTGATCGATTCGATAGAGTCCCAGCCCACAGCGCGCAC GCCCAGACGCAGCGCCTGCGGGAACTGGCGCTTCTTCATCAGGTTGTAGATGTGGGCGCGTTTGAAACCGGATTTCGCTT CGACTTCTTCCAGGCGCAGGATGCGGCGCTCGTTTGGCTGCAGTACAGATGTTTGCGACATGGCAGTCACTCCTGAACGC TCAGTGGCGTTTGTTGGCGTGACCTCTATTCAATAGACACGGCTGCGAAAAGACATTGCAAATGCAATCTCCGCGACTGC ACATACAAGCTGGCAAATCTCAGCGGGAGGCGCTACGCAGCCGGCGCCTGGCGGAGCTTACCGTTCAATGTCCGC TCCGCGATGCCCATGGCGCCGCTGTGATGGGCGACCAGCGCGCTGACCACGGCCTCCTGCGTCTTGAAGCTGGAGTACGG TGATCGGAGACTGCGCGCATGCCGGAATCACCGTGGGCTGCTTGAGCAGCGCGTCATGCTTGTCCTGCAACTCGCGAAGC TGACGTTTGGTCTGTTCCAGGACGGATTTCAAAGCCTGGCGTTCGACCAGCATGGCTTGCCCTGTTTCCAGAGAGATGAA GGGATGGGTGATGCGCTCGCTGCGGGGAGAAGAGAAAGCCGGGCCGCTGCTCGGGGTAGTGCTGGCGCATCCAGCACTTCA AGTTCCCCGTTGAGGATGCCGTCATAGATGCGGTCGGTGTACAGCCGCAGTTCGCCCAAACGTGGACAGTCCAGCGACTG CGGCAGATTCATCGGCGACGAGACCGAAGCCAGGATCGCCTGCTCGTATCGCAGCAGTCCGGCCCAGCGGATGGACGCTT CGAGCGGGCGGTAGAACACCTTTGATGTTGGTGCATCATTTTTGTTCTCGTGCATGCTCCGTCTCCTTCCAGGAGAAGAA CTACAGGGCCGACTGCTTTTGCAGCCGTCCTCATGGTCGGCCTGTTGTCCGCGCAAGACGCGAGTGATGACGCCCGCTTT TGATTACTTCTGATCAGTTCGCGCAACGAGTAGGCGTTGTGTGCTCGATGTACAAAAATCCATTGAGCACAAGAAAAGCG AGCGTCAGTCGCGGCTCGACAGTGACGCTTGCGCTATCAGGATCGTGAGAAGTGGCGGCTCACGCAAAACCGTATCGGTA TGGTCTGATACGGCAGCGGTTTGAAAAAGCTGCGAGCGGTCGGAATCTATTGATCCGGGCTTGGGATTGGCTGCGGAAAT CCGCTGGCGTCATATCCGATGGGGATACTGATATAGCGAGATAGCATCACAGAGAAGTCACCTATGGTGACTGCCAAGCG CAGATTCGACGCTAAACACGGCCTACCAACACTTGGAAAGTGCGAGTTGGCGGGTGGTCATGCAACGATCGACCTATTGG TTCCCTGCTTGGACCTTGACCGGACGGGCTGCCGTCCGGCCTCAGCTCAACGGGCGACCAGATCTTCGGGCGTATCAACC AACATTGCCGTTTTTACCAGGCGCTCTGCAGTCTGCCTGGCCAGCACCGGAGATACTTCCGATTGCTCTGCAAGCTCATC GGTTTCTATGGCATGTGCGGCGACCAGTCGAGCTGCAAGATGCAGGTTGGTCGGATCGACTGCCTCGATGACTGGACACT GCCTGAATCAGCTTGCGTTTGATGGGGTTGAGTTGCCAGTCCGGGACGCGCTGTCCACGGTGACCCAGATGGATCGACAG GAGATTGCCAGCCTGAATCTCGTAAGTGATCCAGCGGCGGGACTTGCCAACCAGCTTGGCGTAGTCGGCCACCGACAGGT TGTGGGATGCCTCGAACATCTCCAGCAATTGCAAGCGCTCGCGCTGCACCTCTGACAGCGTGGGTCGCGCGTACTCGGGC AGATGCACCGCCGAAAGTCGATAGACGGAAGCTGGAACCGCTGGCGCATCCGGTGCAGGCGCAACGATCAACTGAGGGGC GTTTGGATTCATGGCGGCGGCGGCTGCGCCGCCTGTCCGGCAATCGTGGGCAGACCCTGCAGCGTGATGGTCAGGTGCG

TGCTGGCAACTTCGACCTGATTCTGCTCGAACAAGTCCAGGCGGTCGGCCCAGTCTTGCATCATGACGCGGCGCGCTGCTCG ATAGCCCAATTCATTGAGCGCGGTCGAGATGGTGGCGCGCGAACGCCGTGCCCAGTGAGCTGGTCTTCATAGCCCATGCGCT TGAGCGCGCCATTGAGCGTGTTCTCGCTGAGAGGTTTTTTCAGGCACCAATCACCGGGAATGAGATAGACCTGCGCTGGC TTCAGATTTCCCAGCAGATGACGAACGACTTCTTGTGCCTGCAATGACAGTGGCACGATGTACGGCGGGATGTCGGCGAA ACGCTGGCGCTTCTTCTTGGTGAGCTGCTTGCGTTGCTTGAGCCTGACAACCGGGATGATCCACAGACCGCGCTCCAGAT CGAACTGATCGGGCGTGGCGTAGCGCAATTCACCGGTGCGCACGCCCGTGAGCAGCAGACGTAGACCCAGTTGCGTA TTCAGGCGGCCGCTGTACTTGCGCAACGTCTGCAGCATTGCCGGCAGTTCGGGCATGCGCAAAAAGGGGTTGTTCTCCAC CGGCGGCAGCGGCATCGCCACCACCACCACCATCCTTGGCCGGGTTGTCGCCCATGTTGGACACCACCACCGAGGCGTAGG AGCAGGTGGGCGCGGGTGACGTCGTAGACGGTCAGGTGGCGCAATACGGGAAACACATCCTTGGCGAAGACGCGTCCGAT AGGTGTGCTCGCCCGCCAGGACGATGGCGTGGCGCTTGCGCTTGCGCTCCGAATGCGGGTTGATGCCCTTGGCCAGCATG GCCCGGGCCTCGTCGCGCGCAGATTGCGAGCGTCTTTCAGGGAAAGCGCGGGATAGCCACCGAAGGACATGCGCTCGCGCTT GCCGCCCCAAGTGAAGCGGAAGTGCCAGGCCTTGAAGCCGGTGGCGGAGATGTAAAAGTAGAGACCGTCGAAATCGACAA GCGAATACGCCTTGCCGGTCACCTTGGCCTGTCGAACCTGGAGGTCTGAAAGCATGAGTCCAACTCCTGCGAAGCGAGTT GGATGCCATGTTCCCGACGGAACCCCGGCTCCTCCAGCAACAATACGGTTTTGGGGACCTCCGTATTGCCAGTGTACCGC TCAACGTACCAGTTAGAACCGGCTGGGAGTGGATTTCGCTGGATGTCGGTGGATTGAGATCAGGTAAAAATCTCAATCCT GACAATGACTTACGACGTTCCCTGGCGTTCGGTGGAAGTCCCTGGAAAGTCGAAG

# Sequenzen der ORFs aus dem Contig 1

## >BR1, 1065 Basen, unvollständig

## >BR2, 1788 Basen

ATGAGCTTTCGCACCGCCGAACCCGCATTGAAAGATGTCCTCGATGGAATCGCATCGGGGCAAATCCAGCTTCCTGACTT CCAACGCGGCTGGGTGTGGGATGACAACCATATTCGGTCGTTGATCGCGAGCCTCTCGCTGTCCTACCCGATCGGCGCGG TCATGTTTCTGGAAGCAGGTGGGGTACCGTTCAAGCCCCGGCTGTTTGCCGGCGTCAACCTGCAGCCTGCGCCTACTCCA AAGACCCTCGTACTTGATGGTCAGCAACGCCTGACCTCGATGTACCTGGCGCTGCGCAGCGGCCAGCCCGTGCCGACGCG CACGGAGAAAAGGCGCGAACATTCGCCGCCTGTATTTCCTTGACATGGCCCAATGCCTGGACGAATCGGCAGACCGCGAAG AAGCCGTTCTCTCGGTGCCGGAGACGCTGCAAGTCACGTCCGATTTCGGTCGCAAGGTTGAGCTGGACGTCAGCACGCCA GACTTGCAATACAGCCAACGCCTCTTCCCTGTGACATTGCTTTTCGATATTCAGGGTTTCATGGCTTGGGAAAGCGGCTT CAGCGCCCATCACCAGTTCGCAGCGGAAGCGATGCAGTTCATGCAACGATTCCGCAACGACATCTGGCTACGCTTCCAGC AGTTCAAGGTTCCCGCCATCGAGCTGACTCAGGACACGCCACGCGAAGCCGTGTGCCAGGTGTTCGAGAAGGTCAATACC GGCGGCGTGACGCTCACCGTTTTCGAGCTGATGACGGCCACCTTCGCAGCCGATGAATTCAATCTGCGTGACGACTGGGA GGCCCGGCGGGAGCGGTTGACCGCCAAGCATGACGTGCTCAAGGCGGTGGATGGCACCAGCTTTCTCACCGCAGTGACTC TGCTAGCCAGTTATCAAAGGCACAAGGCACAGGGCACGCCCGTCAGTTGCAAGCGCGCCGACGTGCTGCGGCTGCCGTTG CGACGACCGAAGCCTTCCCTATGCCACACAGCTCATACCGTTGTCGGCCATCTGCGCTCACCTGGCAGACCGCACGACGC AACACGGCGTCAAACAGAAGCTGCTGCGCTGGTACTGGAGTGGTGTGCTTGGCGAACTGTACGGTGGCGCCAACGAAACC CGTTTTAGCATGGACATCCAGGATGTGGTCGCCTGGGTCGAAGGCGGCAGCGAACCGCGCACGGTCCGCGATGCCAACTT CGCACCGACAAGGCTGCTCCCCTGCAAAGCCGCCTCGCTGCGGCCTACAAAGGGCTGGCCGCCTTGCTCATGAAGCACG GTGGCCGTGATTTCGCCAGCGCCACGCCCATTGATCTCAATACCTACTTCAACAACGCCATCGACATCCACCACGTCTTT CCCCGCGCCTGGTGCGAAAAGCAGAAGCTGCCCAAGGAAAAGTGGAACAGCGTGGTCAACAAGGCTCCGCTGGCGGCAGG CACCAACCGCTTCATCAGTGGCGATGCCCCCAGCGTCTACCTCGCCCGTATCCAGAAGGCCAAGCAGGTTGCCCCCGACA GTCTCGATGAGTTCCTGACTTCGCATGTGATTCCGGTACAGGCACTTCGCTCGGACGACTTTGATACTTTCATCCGCCAA CGCGCTGCTGCGCTGTTGAAGCTCATCGAACAGGCCATGGGCAAAGCCATTGCCGGACGCGACAGCGAAGAAACCATCAA GGCCTTTGGCGCGGAACTGTCGTCATGA

#### >BR3, 795 Basen

#### >BR4, 384 Basen

#### >BR5, 1662 Basen

GTGCTCAAGCTGCTGCAAAAGAGCTATGCCGGCAAGGTTAAGCTGATTTATATCGACCCGCCGTACAACACCGGCAAGGA TTTTGTGTACCCGGACAATTTTCAGGACAACATCAAGAACTATCTGGAACTGACCGGACAGGTAGAAGGTGGGCAGAGAA TTAGCAGCAATACCGAGGCCAGCGGGCGGTTTCATACCGACTGGCTGAATATGATGTATCCACGACTTAAGCTGGCAAAA AATCTTCTTCTCGATAGTGGATTAATAATTATCTCCCATTGACTCTTCTGAAGCCACTAACTTGCGGCTAATTATGGACGA AGTTTTTGGTCAAGAGAACTTCATCGGCTTACTGCCGACTATCATGAATCTGAAAGGCAATAACGATGCCTTCGCTTTCG  ${\tt CGGATACTCATGAATTTACAGTTGTTTATGCTCGGAATAAAGAAAAATGTGTGGTTTTTCAACTTCCAGTGTCAGAGGAA$ TCGCTAGATGATTGGCTGGAAGATGAGCGTGGCCTCTACAAGCGCGCTGACACTTTAAGGCGGACAGGGCAGGATGCATC GAGGGAGCGCCGTCCTAACGGGTGGTTTCCAGTCTTTATTGACGAAAAGGGTGAAGTCTACGCGACGCTTGATGATGAGGC CGGCGACCTCCCAACCAGCAAGCCCAAATCGATTCTCTACAAGCCTGAGTACAGTAGTAGTAATGGAACGGCCGAAATTT CATCGTTGCTGGGAAGCAATGTGTTCGATAGCCCTCCAAAACCTCGCTCATTAATTCGTGACTTTGTAACAATTGGTACG TCTCCTCAGGACATCATTCTTGATTTCTTTGCTGGAACTGGAACAACTGGTCATGCAGTAATGGCACAGAATTTCTTAGA TGAAGGAAACCGTAGATTTATTCTTGTTCAACTCCCCCAGTATCTCGATCCGGAGGATAAGGGGCAGAAAAATGCAGCCG AATTCTGCGACCAGATCACCAAGCCTCGTTCTATCGCAGAACTCACTAAAGAGCGCCTTACGCCGCGCAGGCACCAAGATT AAGGCTGAAAGCTCTGGCTGGCAGGGCGACACCGGCTTCCGCGTCTTCAAGCTCGACACCTCCAATATCCGCGTCTGGAA TCCCAAACCAGACGATCTGGAAGCCACCATTCGACCATCAGGATCATCTGCTCGAAGGTCGCAGCGAGGCTGATGTGC GCCATTGGCGGCGGCGTGCTGCTGGCGTGCCTGGCTGAGACCATCACCCGCGAACAGGTAGAGCCGCTCGCCCAGGGCAT CATCGGCTGGCACAAGGCGTTGGCCCCTGCCGGTGACACCACCTGCGTGTTCCGCGACAGCGCCTTTGCCGATGACGTGG CCAAAACCAATCTCGCAGCCATTCTGGAGCAACACGGCATCCAGAACGTGCGCAGCTTGTAA

#### >BR6, 3006 Basen

CGAGATCAACACGGCCAAGGGCGAAGCGTTCATGGAGCTGCGCTACCCCGGTGGCGAGGTGTTTTTGCAACCTGGCCAAG CCCACGGTGATGTGGATGCGCTTGCCGTGCAACGCGAGATGATCCGCCGCACGATCAAGGAACACCTGGACAAGGAGAAG CACCTGCGCCCGCTGGGCATCAAGGTGTTGAGCCTGTTCTTCATCGACGCGGTGGACAAATATCGTCAGTACGATGCGGA CGGCCAGCCGGTCAAGGGTGTGTGTGCGCAGATGTTCGAGGAGGAATATCGCCGTGCCGCCAAGTTGCCGGCTTACCAGA GTTTGTTTGCCGAGATCGACCTGGAGTCCGCCGCCGAAGAAGTGCACAACGGTTATTTCTCCATCGACAAGAAAGGCGGC TGGACTGACACCGCCGAGAACAATGCGGGTAACCGGGAGAATGCCGAACGCGCCTACAACCTGATCATGAAGGAGAAGGA TGTTCCAGATTTGCACCTTGCGCGACATCCAGACCGAGCGCGAGCGCCGCCAGACCATTGGCCGTGGCCTGCGTCTGTGC GTCAACCAGGATGGCGAGCGGGTACGCGGCTTTGAGGTCAACACCCTGACCGTGGTGGCCACGGAAAACTACGAACAGTT TGCCGAAAACCTGCAGAAGGAAATCGAGAAAGACACAGGCATCCGCTTTGGCATCGTGGAGCAGCACCAATTTGCCGCCA TTGCCGTGACTGGCGCTGATGGGCACGCCGCACCGCTGGGCATCGAGCAATCAAAGGCACTGTGGGAGCACCTGAAAGCC GCCGGCCATATAGATGCCAAAGGCAAGGTGCAGGATTCACTGAAAACGGCGCTGAAGAACGGCACCTTGGAACTGCCGGA CGAGTTTGATGCGCAAAAGGCCCAGATTGCTGAAGTGCTGCGCAAGGTGTCGGGCCGGCTCGATATCAAAAATGCCGATG AACGCAGGCAAGTGCCGCTGCGCAAGGGCAAGGATGGCAAGGCCGTTTATCTGAGTGACGAGTTCAAGGCACTGTGGGAC CGCATCAAGCACCAAACAACGTACCGCGTGCAGTTCGATAACGCCAAGTTGGTGACGGATTGCATCGCAGCGTTGCAGAA GGCCCCGGTGATTGCCAAAGCACGACTGCAATGGCGCAAGGCCGACATCTCTATCGGCAAGGCGGGTGTCGCCGCGACGG ACCCAGCTCACCCGGCGCACCATCGTCAGCATCCTGACGGGAAGCGGTCGCCTGAACGACTTCAAACGCAATCCGCAGCA GTTCATCGAATTGACTGCCGAAACCATCAACCGCTGCAAGCGCTTGGCCCTGGTCGATGGCATCAAGTACCAGAAGCTGG CAGAAGTCGATCTACGAGCACGTGGTGTACGACTCGACCACTGAGCGGGATTTCGCCGATGGGCTGGAGAAGAACGACGC CATCAAGCTCTACGCCAAGTTGCCAGGCTGGTTCAAAGTGCCCACGCCGCTGGGCACCTACAACCCCGACTGGGCCGTGT TGGTGGAAGAAGACGGCACTCAGCACCTGTATTTTGTGGTGGAAACCAAGAGCAGCCTGTTCACCGACGATATGCGCGAC AAGGAAAGCGCCAAGATCGAATGCGGCAAGGCGCATTTCACTGCGCTGGAGGGCGGCGAGAACCCAGCCCGGTATGTGGT TGCGCGCTCGGTTGGTGATCTTTTGACCGAGGCGGCAAAGGGGTAG

#### >BR7, 735 Basen

#### >BR8, 270 Basen

ATGGCACAAGCAATCGGCGATCCAGAAGAACTTGAGCGCTTCGCATATTCGTTACAACAATTTATTGATTCGCTCAACGA TGCTGTCGGCAATCTTAACGGTGCCTTTGCTTCACTCGGAGACACCTGGCAAGACGAAAAGCGGGCGCGGGGCGGGATTTGAGGAGG ATTACAACGCGCTCGTTCAGCAGTTGCAACACTTCAACGACAACGCGTCTGAGCAGGTTCCATATCTGGCAGCGCTCGCG GCGCGGCTGCGGGATTATTTGCAAAGCTAA

#### >BR9, 1311 Basen

GATGCCCTGCGCGAAGCTGGCTCACCGATGGTGGGAATGCTGCCAAGGAAAAATGAAATAGATCAGTCCTGTCTTGATTT CATCCGCCAAAACGAGGAGGAGCAACCATGA

### >BR10, 345 Basen

ATGAAAATACGTTTCGCAATTATTAGCCATGACCTTCTCGCGCAAGTTCGAGCTGAGGTTGATGTTCTCCTGCGTGCAGT CAATGTCGGAAATATGGACGGTGTGGATGCGTCCACCGCACGCCTCTTGGAGCTGACAGTTAATTGCAGATCGATTGAGT TGTCCGAGCAAGAGTGGCGCGCATTTCTAAGCGAACTCAGGGCCAAGAGCCCGGAGTTCGAATCGAGCTACCTTTGCCT GGGACTATTTGCGCACCCCTGTTTCCCAAAGTCTCGGTAGCTGACCACTATGTTCTCGAACTTCCAATCGATGGTGATAT GGAAGAGGAGGAAGCTGATGTTTGA

#### >BR11, 231 Basen

ATGTTTGATGAGGCCTTTTGGAATGGCTGCGATGTGTGCTGGAAAATTTCGCCGAGGGAGTGCGTGATACGTTCGGCGCGCGTC CATTGTTGCCGATGTACTTGATCCGATTCTCAAGGAAGTCGATTCACTCTGCATTTTCAATGCTGCTTTTCAGCAACAAT CGCTCGCCATTGATCGAACTTTGAATGACGTTCGCGAGCTTCAATTCAAAGACAGCGGGTGGAATCAATGA

#### >BR12, 2685 Basen

GTGGAATCAATGAGTGGAAGCGCAAAGGATTTTCAGAGCATCATTTCCAAGCTACAAAGGCAGTTGCGGACTATCAAGA AGGTTGTGCGCGCATCGACCGCGAATTCGATACCACCAAAAAAGCATTAAGCGAAGACCAGGAACGCAATCGAAACATAA GGAGGTCGAATTGGCAGGCAGGTTTTTCCAAAGAGTGGGAAAGAATGCAACTGCTATAGCGAACGCAAGCTCGCAGCTC AGACAACAACCAACCTGCCTTCGTGGATTTTTGTGTAGATAAGCCATTGATGGCATCAGAAATTCCAGCAGGTCTTGTGCT TGGCACGGAGCAAGTCTCTTTTGAGAAGCTATCTTGTCAGGCCCCTAAATTCATCTCATTCCCCTTATCCAGTGCTCTTG TTTTTTCACAAGGCGATGCAGAGCAGAAACGCCTCGTGCATTGTCTCTTGTTACGGTTGCTGCAGGCTTTGCCAGTAGGT CAAGTAGAGTTGACACTGATTGACCCCCTGCAGCAGGGGCAATCGGTCGAGCCGTTCCGGCCATTGCTGAAGGTAGAGCA AGTTGATCCAGCAGCGGTTCAATGACAAGGCATCCAACTGGTCGGAATACAACGCGATCAACCCCGGCAATTCATTACCT TACAAGGTGGTGGTGCTTTTTGATGTGCCAGAGCAGATGTCGGAAAAATCTCTCTGGTTTCTTGGCCGCATTTTTGAAAA CGGTCCACGCTGCGGCGTGCTGCCCATCGTTGCAATTGATGAGCAGCGCATGGAAGACCGGCGATATGAAAAGCTCAACG CCACGCTGAAAAACTCAACCATGCAACTGAATGATCTGTTGCAACGCGCTGGGGCTGGCGAGCTGTCATTCACATACCAG  ${\tt CCGGAGCAATGGCCGCGACAGGATGTGCTGGATGGCTTTCTCGCAAAGCTCGTTGAAGATTGTGCTGCTAAGACGCGCTT}$  ${\tt CAAGAAAACGATGCCTGATCTCTGGACGAGGCTTCGGCAAGGGTGAGACGACTCTTGCTGGCTTTGATATTCCCATCGGCT$ GGACGACCACAGGCGACTTCGCTCCCCTGAGACTGGGCGCGACGGACTCCGAGCATCATGTACTGCTTGCGGGGAAGACA TCTACTGGATTACAAGGAATCGACTGAGTTCAATATTTACGCAACTCCCCCAGTCCCACAAGCCCGCCTTGTCGCTACGG AAAGTGACCCTGAATATGGCGTCACTGTATTAAGGCATCTTGTGGATGAACTGGAAACGCGTGCACGCATATTCAAGTCA AAAAATGTCAACGATTTCAGCGAATACCGAAAATCAAGCGGGGATACGGTTGCCACGCGTCCTGCTAGTCATAGATGAGTT CCAAATTCTGTTCTCAGAAAGTCGCCAGGTGGCAGAAGCTGCTGAGCAGTTGCTGTCGAAGCTCTTGAAACAGGGGCGCT CGTTCGGTATTCACATCCTCCTGGCTACTCAGACTTTGAAAGGCATCAACGCACAGTCAATCGGAAGCATCATCACCCAG TTGGGATGCCGTATTGCACTGGCTTGTGGGCAGGAAGACTCCGCAATGATCCTCGGGGGCGGGAATTGGGCAGCCGCAGA GCTGCGCAGCCCACCTGAAGGCATCATCAACAATGCTAATGGTGCCAAATCCGGCAATGTGAAGTTCATGATTCCATTCG CCGGAGAAAGTGAGCATCGACGTGATTTGTTGACGAAGTTGATAGCGCGTACATCTCTTTCTGGGGTGGCTGAAAAAACC AAAATCTTCAGCGGTGCATTCCTTCCGCAGATACCGTCTCCCTTTGAATATCAGACAGCTTGTGCGCATGAAGAAGCTCT TCTTTTGGGCGAAAACCTCGCATTCGATTCAAAACCGTTGACGGTATCACTTACTCGTCGATCCGCGTTCAATGTTCTAT TCAGCGGCTACAATGACCACATTCACGATGGACTCCTGTCCGCTACGCTTTTTAGTCTGACTTTCGTCGATGGCTTTGAT GAAATCGTGTACTTCAACGCGCGCGGGATCCCCCCAGGAGGAGGATTCTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCGGTGCACGCCT CAAGATATTCGACGATATATCCGAGCTACCACTTCAAGCGATATCAGACGATATTGGGAATCGCCGCGTAGCATTGATTA TCGATGGCCTGGATTCCGAGAAAGTACTACAGCCAGCCCCAGCGTTTAGATCGCCCAAGCCTGGCGAACCACCTACCCCG CGCTTGTGAGTGGCGGTGTTGGTAAGTTCAAAGGTATTGAAAAACCGAGCCGAGCTGTATTCGTAAACAAAATGACGAAT GACATCACATGGTTCCGGCCATATGTTCAGGAAAGCACTCAATGA

#### >BR13, 1764 Basen

AGCACCTGAAGTCATAGCGTTGCCTGCTGAGTGGCTTGAGCGACACAGCTCAAAACAGGCTGCGATCCCGAGGCATCTCCA CATCACATTTTTGTCAACTCAAAAGACTTCCCTGCTGCATGTATGCAAACCTTTATTGGCTCTCGGGACCTGCATGAACT TACCGTTGACCCCTGGGATGATCGCGCTGTTCACGAACAAATAACCGAGCTGGCAAAGCAATTTCCAGAAAAAAACACGAA TTGGAATCAATTTAACTGGCGGCACAAAATTGATGTTTGCTGGCGCGCTCTCTGCTGCACGTGAACTGGGCGCTGTTCCG AACTTCTGACCGAGACCCTTTGGCTGCATCGTGACAAGGTGCGTAGATTTTATAGAGAACTGACCGACTATAACAATGCA TTCAGGCCATTCGAGATTTGTCGTGACGGCTTCAATTTCAAGCTGGATGACATGGAGGCAGTATCCGTCCAGGGCTACGG AGTGCAAACCCTACGAGGATGCTGGAGTCATTCAAGACTTGCGCATCAATGTCAAGCTGAACTTGAATTTAGAAGAGTCA AAAGGCTATTCGAGCTTCGGTGTTGAATACAACGAGCTGGACATCACATTCACCGACGGTTATTCGCTTTATATCGTGGA ATGCAAGGCGGGCAATGTAACGCAAGAGCAGATTATGAAGCTGCAGAACCTTGTGCGCCTTCTACGGAGGAATTGAAGGTC AGTGGTGCATCATTTTCTGAGCAGATAACGGCAATGATGAACAGCATCACTGAGCGGGCTGAAGCGAGTGAGGCAACGCC ATGA

### >BR14, 489 Basen

## >BR15, 717 Basen

ATGACGCTTTGGAAAAGTTTTGGGGCAAGCGTTCGCGGCCCGCACCATATCGCCGAAGGTTTGCCAAATCAGGATGCGTG GGCGAAGTTCCACCATGTTTGGGGGGATGGCATCGTCGTGTCCGACGGGGTTGGCTCCAAGCCTTTCTCCAGCTTTGGCA GCGATGCCGCTTGTCTCGCTGTTGAGCTCGCGGGCCTGACTTGCTGCCCTGATGGTGAAATCGAACGCAACTCGCTGTTC AGCAGCATCCAAGCTAACTGGCTAAGGCTTGTCGCCCCGCTGGAACCTCGCGATTGTGCGGCCACCTGCCTCTTCGCGTT ACGTCTGGATGGCGTGATCCACATAGGAATGCTCGGCGACGGACTTGCAGCCCTTGTCAAGTCCGATGGATCAGTCGTT CGCTGTCGGAAAACAAGACGCAAGGCTTCTCCAATATCACCACTGCGCTTTCCGCCAATGTCTCCGCCAAAGACTGGCAA TATTTGTCGCTGTCGGCGGAGCAGTGCATCGCAGTATTGCTCTGCACCGATGGCGTGGCTGACGATTTGGATAACGCTGA CGGGTTTGTGAGCAGCTTCGTCGAAGCGCATCGAACCCTCGCTTCCGGCAACCGGCGCATCCACGAGATGCTCG AAAACTGGCCTACGCCCAAGCACAGCGACGATAAAACCCTCGCCTGTGCAGGTGGAGGAGGTGGCAGATGAGGAG

### >BR16, 1350 Basen

ATGAGTGACTCCGAACTCCGGGCTCCTAAGCCACTTGTGGATGAATACGGCAATGTCCATCACATTGCCGATGAGCTTGC ACGCGGTGGACAAGGCGTGGTCTATCGCACCAAGGATGCAGATTTGGCTGTCAAGCAACCGCTGGATGCATCCGGCCAGC CGGATAAAAACGCCAATCTGCGCGAGCGTTTCCAACGCATCCGCCTGCTGCCCATACCGCAACGTATCCCCGTTTCCCTG CCACTCGCCATTCTGCGTGACAAGCCGGGCTATGTGATGCGTCTGTTGAACGACATGAAGCCGTTCACCGTTTTCGAGTT GGATGGAAGAAGCAAAAAGAAGCTAGAAGATGAAAGGCAAGCCTTGCCGCAATGGCTGACGAAGATTCCTGACAAGGACC TGGCGCTTCGACTGCTGCATTACGCCAGCACGGGGTCTACACGTCGTCGTCGTCGGCGAGCGCTGGCAAAGTGCGCCGCCATC CTCGCTCGCCTTCACAGCGCGGGACTGGTCTATGGCGACCTCTCCCCCAACAATGCGTTCCTTGGTGAAGGCGACACTCC CGATGTCTGGCTCATAGATGCCGACAACATGCGCCTGGAATTATCCAGCGGCGGCGTGTCCGTCTATACGCCTGGTTACG GTGCGCCGGAGGTGGTGCAGGGCCGCGATCAGTCCCGCCGCGAACGGATTGTTGGGCTTTCGCGGTAATGACCTTCAAG CTGCTGGCTCTATGCCACCCTTTCATCGGCAACAAAGTGCTGCAAGCGGTGGACGAGGACGGGGGTTGGGATGCTGAGTC GCAGCTGAGCGGCGACGGTGCGCCCACCAATATGGAAGATCGGGCATACGCCGGCTATTTACCTTTCGTGGATGACGAAG ACTTTCGGTGCGGGACGGGAACTGCCGCACCGCCGACCTCCAATAGCGTTCTGGACACTGGAGCTTGCAAGGGCTGCGGA TCTGTCGCTGGACTGCCCCGTATGTGGCATGAGTCATTTCGTCGATGAACACGCGCAATGCCCGTATTGCGGCGCGACGC ATTCGGCCTTCATTCGCGTCAAAACGCCGCGTTGGGAAATCCTGATTCCCGGCAGCGCCACGGCGTTCCTGCTGCCGAAA CGGCTGTTCTACCCGTTTTCATTCGAGCATCACGACGACGACGGTATACGAAGCCGTGCTCAACTTCGCGGCAAAAACCGC AGTCCCTGTGCGAGGCACGCAGCCTTTCCCGGACAACCTCAGCTTTGAGTTCGTGGAGGGCGGCAAATGA

#### >BR17, 3369 Basen

GCCCTGTCGTTGCAGCAGATATTCGTCGCCTCAACGCCGAACTGGCCAGCGGTCGTGCCCTGCTCGCCCAACTTGCAAAC CCCGCCGCCGATGGCAGCGTCGAATTGCAAGTCGCTTTTTTCACTGGTGAATGCCTGGAAATGGGCGACGTCGAAATCGG CGTGGATGAATATGTGGAAAAAGGGACTGAAGAAGATGGGGCATGGCTTCAAGGGCCAGAGCCCCTACGAAAAACTCGGCC GACGGCGAGAATGCACCAAACGAAACAAGGACAGGGCAAGCCAAAAGAATTCCTTCGGCATTACCGGCGACACTATCCG CTTCGTTGCTACTGAAAAGTCAATACCGGGCGGAAATTCCATCTTCATCGCCACCGGCCTGACCAAGCCAAAGAACGAGC  ${\tt CTGACCGCGCCTTACGCCTCGCCAAAGGCAGGCTGCGTTTTGTGGACTGGACACAGGCGGGACAAGTGCAAATTCTTGCC}$ AAAGCGCAAATGACAGCACTCACTCAGGACGATGGAAGCTATCTGAAAAAGTGGGACGAGTTTGGTGAGGTTGAAGGTGA ACTGCTGCTCAATCAGGCACGTGCAGTCGGCACGTTGCAGTTCACGGATATGGAGCAGAGGCGGGACGGGACTGTTACGG TTCGCATTGTCGAAGCCTCTGATTTAGCCATAACCACCTTGGCTGAAAATAAAGTACCAGAGCTCGAACTCGTAGATGAG CTGCCAGACTATTTGCTGAATGAGAACTTGAGTTTCAAAGATTTTGAAAAAGGCATAAAAAGTGCTGCGGATCTCGATAA GAAGATTGGAGAAAAATTCATACAGAGCAAAGAGTGGGTTTCTTTTGCAGTAAAAAACTTTGACAAGGAAACCCGCTCAC GAAAATTGCACAAATCCGTGTGCCGCAAAATATTCCACCGCTTACAGCATTTGTTCGTAAGAAAATTTTCCGCAATGACC CAACCGTGATGCAGGAAAAAGCCGTTGAGGTCGCATTGAACACACCCGACATCGCGCTTATTCAAGGTCCGCCTGGTACT GGCAAGACAACCGTTATCGCTGCGATTTTAGAACGCCTGAACGAGATGGCAGACAAGCGCGGTGTGCGTGTCAAAGGTCA AATTCTATTGACGGGGTTTCAGCACGACGCGGTGGAGAACATGATCGAGCGGCTTTCGCTCAACAGCCTACCCGTGCCGA AATTCGGAAAACGATCTGGCGCAGCAGAAGATGATTACAGTGCTTTCGAACGCAATCTTGAAAACTGGTGCTCGAATTTA GCCGCTGATTTGCGCGACCGTAATCCGCAGCTTGCTGGGGTGGAGCAGGAAAGGGAGATAAAAAACCTATTCTTGCAATA TGTCCAGGCACCGACTCGCCCATTGGCCGCCAGCCTTGTCAGGAAAATCATCGCGCTTGGCATTTCGGTGCTTGGCGAAG ACGACGCGCGGCGGGCGGACAATCTGGCGAAGAACCTGATGCGTGAAGAGCGACTTAACGTCGATTCAGGCCAATGGCTT GTTGCCGTACGCCGTCTGCGTGTGCGCTTCGAAAGTTTCGCTGATGATGGTGCGGCAAGGGCGGCGGACGCTTTGGACGA CTTTTCTGACGGAATTGGAAGCCCTGAAAAGGAGACTTCTTGTTCGGTTGACCACCCCCCGGTCTTTCGCGTGGAAAAA CAAAACGACGAAGTGATTGGGCTGGCGGAACTTGCCATCCAGCGCATCAAGACCGTAGGGTACTCGGTTAAAGATAAAAA TTGCTTTTGCTGCCACCTTGCCAGCAAAGCGTAAATCGGGGGGATGCAAAAGGCATCATCGGGCGTGATGTCAAT GAGAACCTGAAAGGGATGGAGTACGAGTATGTGATCGTGGACGAGGCCGCTCGGGTATCGCCTCGTGACTTGATGGTGGC TATGGCGCAAGGCAAGCGCATTATTCTGGTGGGCGACCACCGGCAGTTGCCGCACATCATTGACGAAGAAGTAGCTCGCC AGATGGAGGAAGGCGAAACGGGTCAGGGAGAAAATGACTGGCTAAAAAAATCCATGTTCCAGTATCTGTTCAGTACCCGC TGGCTTTATCAGCCGTAATTTCTACGAACGCTTTGATCACACGGAGAGGTTTGGCTCTGGGCGGCCAGAAAGCGATTTTG GGGACCAGTTGGACGCGCCCCGCAGAAGTCACTGTCATTGCCCGCCAGTTACAGGCATGGATGAGTTCGGATGCAGGGAA AGATCTCTCCTTCGGTGTTATTTCGTTTTTATAAGGCGCAGGCCGACAGCATCAGGGAAGAACTCAAAAGGCAGCTTGGCG GGATCGTGAGCGATGACAAGCAACTGCGTGTTGGAACGGTAGACTCCTTCCAAGGCATGGAGTTCGATGTCGTCTTCCTC TCAATGGTGCGAACCTTGCCGCAAAACTGGCAGCCAAAGGATGATGACTGCGAGAAACAAGCCAGAGGGCTGTTTGGCCA TCTCTGTCTTTACAACCGTCTGAATGTCGCCATGAGCCGGCAAAAGAAATTGCTGGTAGTCGTGGGTGATACTGGTGCGT TGCAAAACAAGCTCGCGGCGGACTTTGTTCCGGGGTTGGTGGATTTTCTTCACCTTTGCCAGCGTGAAGGTGTGGTGGTGCTG CCATGCTGA

## >BR18, 1956 Basen

ATGCTGAGGCTCCTGGACTACGGCAAGCCCAATCCCTTCAGCGGCATCATCGGCAAGTCGCGCAATCTCGCATGGCCGGT AAACGCGTATCGCGTGACCCTGCCCAAGAGCTCCAACGATCGTGATGGCTTGAACGCATTTGAGCGTGTCATCCTGAAAA  ${\tt CTTCTGCGCTTGCAGGACAAGGGATTTATTGACGAATACAACGCCATCCTTATGCAGGAGCACGATGATGGATTAGGCGG$  ${\tt CGAAGATAACGCTCCGGTCTTCGTTACCGCGCCTTTTGTTCCGTGAACTTGCCACCGGTAAAATCCTACCTTTCCTGCACT$ GGTTGAACGACGCGAATCCATTGCAAAAAAAGGAAGGCGAGGAGAATGATTTTCGAACAATCCGTTGGGATGCTATTCAC AAAGGAAACACGCCCACACAACGCGATGTTATCAACGCATTGCGGGGCATGAAGAAACGCGCGGCAGTTTTTGGCATGGA AGAAAAGATGCCTCCTGTTCAGCAAATCACGATAACTGCCGAACCAGAGCTGTATCACCTTGACTGCCCCATCGCCATTC AGAGAGTCGATAGCGAGTTCCGCGTTGCTGACCCGTTTGGTAACGGATTTTCGTTGATTCTTGAAAAAGCCTTTGAGCAG CTTCTTGAGCGAGAAGATAACCTGGCTGGATGGCTGCTCACTTGGAAAAAACTACTAAGTAGTTCTCGACCCGAGAAACC GGACATCAGACCAAAAGAGCCGTTCGAGACAGATGCCAACTGGCAACGCTACCCGAAGCTCATTGCCAGTTTAAGACCTG  ${\tt CAAGCAATGCAGATTTTCGAACCTTAGCCAAAATCCATGCATCCATAGAATGGGCGCTGTTCTACGCCTGTTCTGTCCGT$ CCATTCAAAAATGTCATCACAACACTCAGACACACCGAACAGAGCCAACATGCTGCGCTCTTGGTGAAGGCAGCGCAAAC ATCAAGAGACGGTTCTTGCCATCGCTATGCTTCAGGCGCGCGATGACGTAGGGCATCCCTTGCGGCGGCTTGTCTCCGTG CATCCAGGTTTCATAAACCGTCTTCTTGCCGTCAGCGTCAAGCGCAACGAAAAAGCACATGGCAAGGGGCGCGCGGATGC TCCACAGCAGGAACTGGCTGATGACCCGTTTATGCGCGAAACAGTCTATGCGCTTGTGCCGGACATTGTTTTTGCCGACA CACCTGCTATTGCGCTAGACAAGGACGTGCAAGGTGATGCACTGCTGGATGCCCGCGCCAGCATTCAGGTGGAGTTGGGC TTCAAGTTGTTCAATCGCCTGGGCACGAACCTGCAGGACCGACTGGTTCACGCGGAGCGTTTTTTCCTGTCTTGCCATGA

TGGGGATGATGCTTTGGCCTATGTTCTAGACCTCTGTGCCGCCGTACAAGCCTCATTCGAGGGAGTTTTGGTAGGCAAGT TGCCGCCTGACACCAATGACGCGCGCAGCTCAATAGCACGGCTGAAAGCAAGGCTATTGAGGCTGGTTTCTGTGCGGTCCTG CCAGAGAGTTTGCTAACCGTCAAGACATTGGCTGTGCGCCAAACCTTGCAGGGGTGGCAGTCAATCACTAGGCGCTTGCGT CATCGCGTTTCTTCTGGTGTCTGACGAGGATGTACTTACCTCAATTTATGACGTACAGCCGTCCTTTGTAGATGATATGG CCAGCCTCATTATTCGACGTGGGCACGGCAACGAGCCATTGCCCTGCCCAAGGGCGACATCGGGCATCTTCGCAAATCA GCTCTTACAACTATCAGAACACTCATGGAATTTTGA

## >BR19, 1746 Basen

ATGCGTGAGCGGTATCAAGCCCTTGAATCGGAAGCCAAGAATCAGAAGGCACGGGCAGACCAGTTAGAACGGCAACTTGC CACTAATGAGGCTGCGGTCGCTGAAATTGGCGAGCTGCGCCGTCAAGGCTCGGAGCTCAACGCCGAGAACAAATCTCTGG CGCAAAGGGCATCTATCTTCGAGGGAGCAGCCAACGAAGCACAAGCCGAACTCAACCGTTTGCGTGCAGCTTATGAGCGC CCCGCTGAAGTTGCCGCTCGCTACAAAGAAATTGAGATGCCGCACATCAGTGTGGATAAGGTCAAGCAGCCGGTGCAGCA CGAGATCGATGAGCTAACTTGGCTCACTGGGATTGGCAATGCTTGCGACACATATGGGCTACATTTCAATCCGCGTATTT TGAAAGCTTTTCATACAGCGCTCAAAACAGCTGAATGGTCGCCGCTCACTGTCCTGGCGGGGGTTTCTGGAACCGGAAAA GGAATCCATGCTGGGTTTTTTCAATTCCATAGACAACAAGTTCGATGCGCAGCCGGTGCTGCGCTTTCTCGCGCAAAGTC AGATATCAGGCCACGAACGATATGAACAGCGTATTAAACGTTGGCAGAGTATGTCGCCGGATCAGCAAATGGCACTTGAC CCTGAGAAGGACAAAAATCTAATTGAAGCGTTGAAACAAGCAGATTATCCAGGATTGCAGGACGCAGTGTGTCTGGTTCT GCTTGATGAGATGAATCTAGCACACCCCGAGCTTTATTTTGCGGATTTCTTGAGCAAGCTAGAACTGCGGCGTGGCAGAA AGGGTAATGACGTCCCGTTCATCCCGGTGAAAATCGGCGCAGGCATGGAGCCCTATAAACTTCCCCTCGGTCGCAATGTG CTTTCCGCGCCCGACGGAGCTCAAACGCCGCCTGAAGCTTGCTCCACTTGATGACAAAAATCGAGGCCCAGCGCTACACA AAACGTCGTGGCAGAGTTGGCTAGCGCAAGGCAGCAACTTCTCCGACGATCAGGTCAGCCCGTTCAAGAAATTCATTGAA GGAATCAATGCCTCTCCGCGGTCACAGGCCGTGCTCTCGGTCACCGCGTTTGGCAATCCATTGAATACTACATGGCCAA TTACCCGGATGTTCGTGCTGCACCCGATAAAGATGCGCTTGCCAGGGCTATGCATGTCGCCTTCGAGGATCAACTCGTGC AGAAGGTCATGCCCAAGTTGCGGGGTATAGATACACGCGGCAAGAGCAAGACGGAGTGCCTGGACAGGATTCGTGGACAG  ${\tt CTCGTTACAGGAATCGGGAGTAACTCATTCAATCTGGCCGAGGATTTCGATCTCGCCTGCGATCTTGGATATGGTCAGTT$ TATCTGGCAATCAGCAAACTACCTAAACGCCGGCGATACTATCTCTGATAAAAAACCTACGGCTGCTCTGGCGCCGGACG GGAGCGAAGAGCCACATCCACTTTTTATGAAAGAATCAGATGCAGCCAAACGCCGTAAACTCTGGAGCGCCAAAGACACCT GAGCAACGAAAAGAGCTTAGTGAAAAGCTAGAAGCGAATGCCGGAAGGGTTCCACATAACTCATGA

#### >BR20, 3345 Basen

ATGACAGTCAATCTAAAAAAAATCTATGTGGGTTATCGCGCTAAGGAGAAAATTTCTAGCGCCTTACTTGAACAATTAGA TTGGTTTTATCGGGCTGCAGATTTCGATCCGAAAACAGGTTTGGCCGTTGCCGCAGGCATTGTCTTCTTTTTGAAGAAAA TTGCGCAGCCTGTAAATAACAGCATAATCCATGATCGGCTTTGGCGTATCACAGAGCACAGCCGTGCTGCACCTCGAACAT CTAATGAGATCACTCAACGAGAGCCCGCGTCGTGAGCAAGCGTTGATGCCCCATTCATGCTGTGCGCGAGCTCGACGCTAA CAGTTTTATAAAACTCAGCAATCGCCCAGGGCGTACCATTCGAGAAAAACTTGCTGGTAAGCCTCATATGCAGGCTGTGC GTCGTTTTCAATCTGTCGATCTGCCCGAAAATCGTCTATTGAAGGCATTTGTTCGCCATCTTGTTGAACTGCTTGAATTT CGCCTAGATTACCTCGGCCATGAAGACGAGATTCTGCCAAAAATACAATCTTGGCTGCACTCCGAAGAAGCCCAAGCGAT TGGCAACTGGGACAATCTGCCACCCAATAATACGCTACTCTCGCACCGTGATTATCGACGCATTTGGGATTCATGGCGGT GGCTACAGACCTTGGATGATGATGTCGCTGGCGACTTTGTCCAGGTTGAGGCACGTGACAAAACGATGCGCTTATGGAGA  ${\tt CAATGCGCGCAAATGTGGTCTTCCGGAAAACATCTATTTTCTGAGATGCCGCTTATTTTTGACTACGAGAAGTTTGAGAT$ ACTTCCCTGGTCTTCAAAAACCGCCCTTGTTCAATACATCAAGGAAGAATATTTCGCGGGCATAGCCTGCAATGTGAAATCA CCGATCCAGTTTGTGTTGATTTCACGTCCTTGCGCCCGAGTTACGACTGCGGCGACGGTGCATTCGCACAGTCTTTGCCT GATACGTTTCTGTGGCAGCAATGGAGGCGCGATGATGAGAGCATCGACATCGAACTCTTCCACTCCGATGCAGTTTGGCT TCATCCGCAATCGATAACCATATCCGGGCCAGACCTCTTATTTGCCAAAGGCAACACATCAGAGAACTGCGACCGTGCCG TTTGAACTTGAGCTTATCCGTCGCAATCTCAATGCTCGTTTCTCCAACGCTGAACCGTTACCGCGCAGCGTGGCAGCAGT TTTCGCGCTGGCTGATCCAGAAAAAAAAAAGGGTGAGGGTTATGCCGTCGTTGTTGTAGATACCATTGGCAACAAGACCT GTGCAGTCAAGCTACTTGCCAAATTCGACGAGAACCTGAAAAAACGTCTTCCCATAACTCGCGGATTTTATTGGGAGCGC TGTCCACCAGTTATCATTGCTAACGCGGATGATAATAGAACCGAATTTCAAGGCTACGATATTAGCGTGGTTGATGCCCA AGAACGGTGGCACGATGCAATTCCCGCTAGCAGGAGCGGATACATCGATCCCGAGCACCTCAAGCGCGATCGGCGTATCG GAGGCTTCGCGTTCTGCATCAATCTAACGGGAAGCCCCGTTGCAGGTGGCGTCCGCCTACATACCCTCCAGCAACAAGCA CTTGGTTTCACGTGGGACAACTATCAAGCCTGTTCGCGGAAAACCCGTGTTCATTCCCATTGCTGAAGAATTCACACTTC TAGCAGGAAAACAGCATTACTCGTTCCCACTCTACATCGGCAGCAATGCTGACGACCTTGGCTTTTCCGCTCGTCTCGAT TCACCCGATTTTCCGCTAAAAGGTGATGTCCTGTGTGTGATTTAAACTTGACCTTTGAATACGGCGCAGACACCCCTTATAA GCTTGTGTTCACTCCACGCGCAGAATCAATTCGACCCATGCGGGCAACGTGGCAGCGCATGGACGAAATCGTCATCAGCG ATGCCCCCGCGCCAGAATATCCAACGCCGATAACGTGGTCAGATTTGCGGATTTTCCCGAAATCCGGCAGTAATGAAACT ACCGACTTGCTCGACTGGATGCAGAGGGGAATTGCACAGCTTGACCGCCATCTTTATATCCGTCCCAAGCCACGGATAAC AGGTGAAATAAGCAGCGCATGGAAGATTGATAAAAAAGGAGGGAAATTTACCTTTGCGGCTTGCGATGCAGTGGAGGAGCT

## >BR21, 1935 Basen (revers komplementär)

CTAATTGATGGTTTTTGATTTAATCAAAAATAGATATGGATTATTTGAGGCCGGAAGATCGAAAACCATTTGTGGTTTGA TAAGTAAATAGCCATGTAGCTTCCTCGATTTTCTGGGGCCCTGTGACTTCGCACGTCCAGATGTTCAAACCACTCGGCTGC TTGCGATGTAATTGCAGTCGCTCGAAGCGCTTCTGCACCCACTGCCAATCCTGCAGGTTCTCCTGTTTGGCCAGTTTGCC GCGCTTTCGCATCATTGATGATGAGTCGCCGCGTGGCGATGCCCTGTTTCAGCCACGCCATGAAGTGTTCGCCGGATGGC TGTGCCGTCGAGGATGTGGAGGTCGGCGGCGAAGGCGCAGCGGCGGCCAGGGTCGGCAGTGGCGCATCCGAGAGAACGAT CCATGGCGTCAGGGATGGCCAGGGCCTTGGGCGGAAGGGCCGATGCGATTCCACGACCTTCCACTGGCGGAGCGTTTTGG TTTTCCAAGGCTGACGCCGCGCCGCCGCAGAAAGGGGGGGCTGCTGCCTGGCAGCTTCGCCTGCCAGTGCCGCGTCGAT CGTCACCATCCCTGCAAAGGGTGCTGGTCGCTCACCAGATTCCCAGATCAGCGCGGGGCGCGAGGCGCAACAGGGTGAACG AGTGAGTCCAGCCGGTGGAACTGGTCACGGTAGCGCCGCCAGATCGCTTTGCCGTCCGGCGTGGACTGCAACATGCCGTGG TCCTGCAGCACGTTGAACACGGCGGTGTTGTTCGCAGGGATGCCGTCGATACCCTGGGATAGCAAGTGCGCCCGCAGCTT ACTGTTCCTTGAGCAGGTAGCGCAAGCCATCGAGCAGCTTGCGTTGCAGCGCGTGCTTGGGTGCGGCCATGGCACGTGTG GGGTCGCCACCCAGTTCCTGGGCCACGGAAGCCCGGTCGGCCTGCACCACCAGTTCGCCCAGCACCCCTGCATGCTCGTA CTGCCCGGCCAGGACATAAAGCAGCGGCGCCCACAGTGATGGGTAGCTGCTGAGCCAGTCCAGGACTTCTCGGTCAAGCA GTTGGTGGTAGAGCAAACCGCTTGCGGCGCTGTGCAGGCGGTACTCGCGATCGTCACGGTAGCGGAAGCGGTATGGCTGG TGTAGCGGGCCGTGCCACGGATGCCAGGTATTGCCGTCGGCCAACTCGACGTGCAGATCGACGGCGATCTTGCCGATGTC GTGCAGCAGGGCGGCGTAGGCGATGGCAGCAGTCCACGCTTCGGCTTGCGCAGCTTGGTCTTCCGGGCTGGCGCCGATGG GCAGCAGATGAGACTGGCGCAGCTTCAGGCTGTAGGCAACGATTTCCAGACCGTGGTCGAGCATGCCGCCTGGGTAGGCA TGGTGATGCGCTTCGGAGGCAGGGAAAGCCTGGACCAGCTCGGCATAACGTTCCAGCGGCGCACGGTACAGCGCGGCGAA CTGCTTGCGCGAGAGCGAGGTGCGCTGCCAGATGTGTTCCAGCAGCTTCTGCCGGCGCGGTGTCGCCAGCAGCGATGCGG CCGATTCCGGCCAGATCAGCCCTTTCGGGAGGTCGGTGGTGGTGGTGCGGCGATGGAGCGGCAGCGACCGCAGGCCGTTTC CCCCTTGCACCCCAT

#### >BR22, 318 Basen

#### >BR23, 459 Basen

## >BR24, 366 Basen

GCTGCTGCCAATACCTCGGATGACGACGAGTGGTCTTTCACCGATCTCACAGAATTGCGCAAGACGCCGGGCTACGATCC GAATCTGTACAACGACACGTCCCACGAGCTATACACCGACGACTGA

#### >BR25, 1521 Basen (revers komplementär)

CCTGGATGGCGTGCCCGGCTCGAATTCCAACCCAGGTAAGACTCGCGAGCCAGAATCCCCGGCAGTACAAGGAACATCGTC CCCGTGACGAAGTTCAACAGCAGATCCCCCAAAGGCGTTGTTCAGCCCCACCAGTGGATCGAAGTTGGCGTGTGGCCGGTT CCAACCGAAGCCCCAGCCATAGAGCGCATCGAGGATGGTGCTGTCGATCCAGCGTGCGAGCTGGAACCAGAAATCGACGA AGAACAGCGCGAACTGCACGACGCTCACAGTAACGACGGTCTTCAGGTCGTAGGTGCCCACAACCAGCACCAGCGGGATG CAGATGACCAGCGCCATCTTGAGCAAGGCGAGCACCATGGGTAACGCCTGGCGCACCACGTCCATGGCCGGAAACGCGGC AATCGCCCCGACGGCCATGCCGACGTCGCCAGTGGCCCGCGTTACGATGTTCGGCAGGGTCTTGTCGATCTGGCCGCCGT AGTCGGTATAGACGCTGCCCTGGTTCAGTTTCTGCTGCCTCGGCGAGGCGATGGTGCGGATCACCGAGTCGTCCACCTCG GCTCGGCTCAGAAAGCCGGCCCAGCCGCCAAGCGATTCAGCAGGCTTGGGTCTACCTGCCCCAGCAGGCGTGCGCGCAG GCCATTGCTGCCATCGGCCCACCACTGCCTGCAGGACGGATAACCGCCACCACTGGCCACCTGCGCAAGCCCCGCGTCGC GGGTGCTGTCGTAGGGCCAGTCATCGCGTGGTGTGCTGGAGCGGTAGCTATCGTAGTAGCCGCCGGTGTCCGTGAAAAAC  ${\tt CCCGTAGCAGTCTCGCGAGAAATCCGCCACTTCCTGAGCCAGCACCGGGTCGTCGATGCGCGTCGCGTCGATCTCCATCC}$ GCCCACCAGACCGGCACCTTCGCCGATTGGTTGTTGAGCGTGCTGAAAGACTGCGACCAGCCGGTCGCCGAGGGTTGTGG CGAACATCACCACCACGATGGCGACGAACACCCGGTTCTCGATGCGCGCAGCTGAGAGCACGCCCTTGTTGCCTTCGTCG GCACCCTCCGCACGGGCCTTCAGCCATTCCTGCACGATGATGGCAATGAAAGGCAGCGCGAAGACACCGCTTGCCACCAG Ψ

## >BR26, 372 Basen (revers komplementär)

TCAAGCGGCCTGCATCAACAGGCTGGCTTCCAGCGCCACAATGGCGGCGGCGCCAGCGATCTCGCTGCGCAGCAGTCGCC GCCGCGCCAGCCTATCCGCCCCGCGTTGGGCCTCGCGCGCCAGCAGGCGGCGACGCATCCAGACCCAGCCGTAGGCGGTT GCGCCGTACAGGCACAGTCGCCACACCAGGAAGTAGCCCGCCGTGGCCGTCAGCCACCGCTCCCAACCGGCCACACTGCC AACGAGATAAATGCCGACGATGTTGGTGCCCACCGCGACGGCAACGAGCACCACCGTCCACAGCAGCGCTTTCGCCGCG GTCGGTTGAGCAGCCAGCGTGGGCGCAGCCAACTGGCGCGCGGCAGGTTCAT

## >BR27, 1419 Basen (revers komplementär)

TCATGGGTTGCCTCCCGGATTGCCCTTCTGGAGCCGGTCGAGGCGGTCGGGAATGGGATCGCCTTCGTAGATGCCACGCG GTCTTGAGGTTGCGGATCTCTTGGTCGAGCGTGTCGCTTTCGTGGTTCACGGCCTCGACCGCCAACTGGTTCGCCGCGAC GTTGGGCTCCTTCTTGCCGGTCAGCAGGGTACGCTGGAGCAGCAGTGCCTTCTCCAGCACCGACGCCAGCGCGACCTCCG GTGCTGCCGGCCGCGCGCGGGTTCTCGAAGGTGGTATTGCGCGTTCCCGAGACCAGTTCCTGCAAGGCCTCCAGCTTGGC CTCGTACTCCTCCTGGATCAGCGGCGTCAGCCCGACGCCGGGCACCGTTTCGGTCTTGGTGCAGGCATCGCAGGTGCGCCT GCACCTGTTCCCCAAGAACCCGCGTGGCCCATTCGGTCGCCTGCTGCGGCGAAGTCCAGGTCTGGCAGGACAGGCTCGCG CAACTGGCGGAAGCGATGGACGACGTGTCGGTTACGCTGCGACCGTTGACCAGGTTGTAGCCCGCACGGGTGACGTCGCC GACCACGCGGATGGCCGACTGACCTGCACCGCCGCGTTGTTGCCGCCTACCCAGGGCACGCCGTCGTTGCCACGGCGCG TCTCTGCCTGCTCGATCGCCGACACGGCATCGGTGCTCGACACCGCATCGCGCAGTGCCATGCCTTCGGCCATCTGGCTC CAGCCAAGCTGTCCGCCCGCCGTGTCGGCCATCTTCTCGGCCATGGCACGGCCAGGTCAGCTTGGAACGGTCGAAATCCAT CCACCGCGCTGGTGGCGCTCTGGATCACGTTGCTCATGATCTGCTGAAAGCCGTTGGTGACGCCGTTGAGCTGGTTGCGC AGCGTGGTTTGGATGCTCATGTCGCCGCAGATCAGGTTGCTGTTCCAGCCCACGCCGACGCCGATCGAGCGCATGCCGGC CGCACGCCCCATGGACACTGCGCTACCGCCGCCAATCGAATACATCACCTCGTCGCCGATCACGGAGCCGCCGGTTTGAA AGCCGGTCTGCGCCCACGCCAGGCCGCTGCCAAGAACGAGCGCCGCCAGACAGCACCCCGGTCAATACCCCAGTCAATACC GTGGGACGCAGCAGGCGGCACGCCTTGGTGGAGAGGTTTGTCAGTTCAGGACGCTTCAT

#### >BR28, 948 Basen (revers komplementär)

### >BR29, 447 Basen (revers komplementär)

TCATGGCTGCGACCTCCGATGTTGTTCGATGTGCGCGCACGGCACGGGCCACATCCGGCTCGCCATAGACCACGTAACGCT GATCCACCACGACCGCCGGAATACTGATGACGCCCAAACTCCAAGCGTCGGTGACGCCCTGGTAGGCGGAAGCGATGCGG CGCTGAAGGTCGGCGCCACCTTGATTCAGTTGGCGCTTGACGATGGCCGTGGCCTGCTCGGGATCGATGGGCAGTTGTGC GGAAAGCTCGGCTTCGATGCGCGGGCCTTCATCCATCTCAATCAGCCGCTCGCCACCCATGGTCTTGACCGGGTGGCGGC TATCGGTAATGACCACCACATCGGCGGCGAAGGTGGCTGGGCTGGAAAACAGCCAAGGACGCCGGTAGTGCAACGGCCAGG CCAAGGGTTCGCCAGCCTGCTGTGAAGCGGAGTAAAGATGCTGGCAT

## >BR30, 495 Basen (revers komplementär)

## >BR31, 765 Basen (revers komplementär)

## >BR32, 2910 Basen (revers komplementär)

CTATTGCGGCAGGCCCACGGCTGGCGACTTGATGCCGCGCGCCTGGTCGATTCTCTCGGCCACTTTGAAGGCCGCATCGA GTTCGCTGATGCCGTGTTGCTGCATGAGCTGGTAACGCTCGGCCTTCTCCTCGGGTTCCGTCTGCGCGAGCGCGAGATAG AGGCTCGGTGGCACGGCCCGAAACAGCACTTCCAGGCTCTTGGAGAGGATGACGCCCTCGGTGAACTTCCCGGCTTCCTT GCGCGCGGAAAGCATCAGCGCCTTCTGCGCAGGCGAGAGTTCGCGGAACCGCGCGATCTTCTCCACCTCATCGGGCGGCA TCGACAGGCAGATCCACCACTCGATCATGTTGAGCATGGGCTCTGCAGCGCGCGGCAAGTCGTCGATGTTTTGTGTGGCG AGCCAGAACCAGGCCCCCAGCTTGCGCCACATCTTGGTGATCTTCACCACGTAGGGTGCGAGCAGCGGGTTCTTGGTGAT GATGTGTCCTTCGTCGGTGACGTTGATGATCGGGCGGCCCAGGTACTGATCGCGCTCGGCAATGTTGTTCACCGTGCTGA TCAGGCTGATGTAGGCAATAGAGAGCTGCGCGGTTGTAGCCTTCGCGGGGCATAGGTCGCCAGATCCACCAGGGTGATGTCG TGAGAACGGTTCGCTTCTCGCCATCCTTGCTGTGGCAGTGCTCGGCGGCATCGAGGATGCACTGACGGATCAGTGAGCGG TCGGCTCGCGTCATCCGGGCTTCTTCTTTATCTTCGCCGCCGGTGATCATCAGCCTCGCGGTGATCTCCAGTTCACCCAG TACGTCGCGCTGCTCATCTGCCTCCATGGCCACAGCATCGGGAGGCAGGTCTTCATCCAGCGCATCGGCGTCGAGCGTCT ACCCGATTCACGGTCAGGCCCAGGCGCCGGGCAAAGTCGCTGAACAAGCCGAAGCTGTTGCCGGCCTCGACAATGAACAG GCGGGGACGGTAGATCGCCGTGACCTGATTCAAGAGGTTGTTGAGGGTCGCCGACTTGCCTGAACCTGTCGGGCCGAACA GAAACAGGTGGGCATTCATCTGCCGATCCAGGCGGTTGAGCGGGTCGAAGGTGATCGGCCCGCCGCCGCGGTTGAACATC GTGATGCCGGGGTGCCCCGTACCTTGGGCGCGCGCCCCACACGGGCGAGAGGTTCGCCGCGTGCTGGGCGAACATCAGTTG CGTCGTCTTCGCGAACCGGCTGCAAACCGGCGTTGAGCATGACGTTCGCCAGGTCGAGGCCGCGCCGATCCAGTTCCGCC CACGTCCTTGAGCGTCTGCTCGGATGCCAGGGTTTCGCCCACGGCCTTCTTCGCCAGATGATTGAGATCCGCTTCGAGAA

## >BR33, 450 Basen (revers komplementär)

### >BR34, 1410 Basen (revers komplementär)

CTATTCAAGTTCGAGAGCATGGCTTTCTCCTGCGCGGTGATCGACCTTCCGGCCTTCTGGGTCGAAGTCGATGGCGAGCG GCTTTTCGAGGTGGACGGCGACCTTGGCACCGGGCTGCACATAAACGGCAGCGAAGGCCTGGCCGTAGAGCTTGTTGACC CAGCTCGACATGTCCTGAACGCCACTGGCGAGAATCCGGCCCACGGCTTCCTGGCCGCTGATGCCCACGCTGCCGATGGA GCCGTCGGCACCGACATAGGACGCCCTGCCACTGTCGGATTCGATCAGTGAGGCCACGCCAGCCGCCGCGTGATCA GCGCCTGGGTGCCGAGGTACTGCTGCGCCATTGCTGCGCCGCTGACACAGGGAATGCCGTGCGGGTCGCTGATC  ${\tt CAGCCCAGGCCGTCGCGTTGTTGGTTGTTTTGCTGGTTGCCCTCGCGATCCTCGGGAATGGTGCGGATGGTCCCGTCATG}$ CTCCGGCCACATCGGGAATGTCGATACCGTTCGCGGTCAAATTGTCCGGCCCGACCAAGACCTTGAAGGGGTACGGATCG TTCACCGTGCCGTCGATCGGCACGCGGCCAATCAGCGCTGTCATTGCCACCGACCCCATCAGCGTTGAGTTGGTCGGCAC TGCTCTGTGCGGAACCGGAAACTGGTGGGAAAATTTATGCCGCCATTCGACCTGCCTCGTCCATCGCTTTGTTTCGCGTCA TCAGGCTCCACCCAGCGCATACCGCCTTCCATGCCGGCCTCGTCGCCGTCACGCAGGCCCAGCCCCACCGGCAAATCGGC TGTCCGCCTGCTGTTGGTCACGGCGCAGGTCGGAGCGTTCGGATTCGAGGGCCGAACTGATACGCTGGTCGATGGCGCTC TCGCGCTGGCGCAGTCGCTGATTCTCCTCGCGCTGCGACCTGTTGTCGGACAGCGCGGTCTGAAGCTCGGTGCGCAACTG CTTCACCTGGGCAACCAGCGTCGCCACGGTGTCGCGCGGGGTATCGCCCTCGATGCCCAGCGCCTTCATTTCCTCCGGCG TGAGCCTGCCGCCGCCATCTGCGCTGGGCGGCGCCGACGCACCGCCTCCAGAGAACAGCCGGATGGCGACAAACAGCACC AGCAGGGCCACGGGGATCAGTAGCCACTTCAGGAGTCCGTTACTGCGCAT

#### >BR35, 930 Basen (revers komplementär)

## >BR37, 411 Basen (revers komplementär)

### >BR38, 360 Basen (revers komplementär)

## >BR39, 234 Basen (revers komplementär)

#### >BR40, 384 Basen (revers komplementär)

#### >BR41, 489 Basen (revers komplementär)

TCAATTGATGTACGATTGACGTACATCGTCAAGAACCTTATCGTCGGTGGGAATAGCCTGGCCATTCCGAGGCGCAATAT GACCGCAGCAGTCCATCATCCGGGAGGAGGAGTTCTCGCCCAGCGTCTTGAAGCTGTTGGTGTGTCGCCGACTGAGTTGGCGC GTCAGCTTGCCGTCCCTGCTAATAGGGTCACTCAGATAATCAACGGCAAACGTGGGATCACTGGTGACTCTGCGCTGCGG TTTGCTCATTGGTTCGGTGACGCCCCAGAGTTCTGGATGAACTTGCAAGCACGGTACGACTTGGAACTTGCAGAGGTTGA ATCGGGACGATCTATCAGGTCGCTCCCTACCGGCCCAGTCGTTCGCGGCCATAAGACTAACAAGCATGTGAAAGCTACGT AGGGAAGGTCTTTTATGACAAAAGGGAGCAAAGACTTTTCTTACGTTGGTGAGGGCGTTTGGAGGAGGAGGAGCGCCCATGA CTGATGCAC

#### >BR42, 996 Basen

TGCTTGAGCGACAGGACGACCTCACGGATTTTTTCACAAAAAAGTCCAGGCAGCACAGATACACAAAAAACCCGTACTTC TGCCCTCATGGTAACCAGGGACAAGGTGCGTCATGA

#### >BR43, 1008 Basen

GTGATGCCGCCGCAGCAAAGGCTACTGACCTACTCGCCAGGAGAGTGGGAGGGGTTCGTCGAGGAGTGGGCTTATTACTG CCTCACGACGAAGTACGAACACGTTCAGCGCTTCTCAGGTGCTGGTGATATGGGTATCGACGTCGCTGGGTTCGCTGACG GAGAACGCCTTCAGGGTATATGGGAAAACTTCCAGTGTAAGCACTACGACCATGCCATCAGGCCCAGCGATGTATGGACT GAGTTCGGTAAGGTCATCTGGTACTCGTACAAAGGTGAATACGCGGCCCCCGTCGCTACTATTTTGTTTCGCCGCCTCGG TGCTGGCACGTCGCTTAGCCGCCTATTCTCGAATGCAACGAAGTTACGCGAGGAACTGTTTGCGAACTGGGATAAGCATG TGAAAGGTGCGATCACTAGCACGCAAGAAGTGCTGCTCGATGCGGAACTCCGGGCCTATGTGGACACCTTCGACTTCTCC ATCTTCGACGCCAAGACTGCGCTTCAGCTTGTTGATGATCATCGTGCCACACCGGGCCTATGTGGACGCGCTTCGGTGGTGG ACTGCCAACGCGGCCTGCATCCGAAAAACCACTCCCCAGGAAGTCGCTGTCACCGAGAGTCGCTATGTGACGCAGTTGTTTG GCGCATACAGCGAGCACACAAAAACAATTGTGACTGACCCCCTCGACCTTGTCCGTACCGAAGCTCAAGGATCATTTCCGC CGTCAGCGCGAAGCGTTCTATGAGGCGGAGTCGCTGCGCGCTCTTCGCACGCGACAGTGTACCGCCCGGCACATTCGAGTC CTTGCTAGACGACATCCACGATGGCGTTATCGACACACATGACGGGAACCACGCCGATGGCTACGAAAAAGCATC TCACCAAGGCGGCCCGCGACATGCAGATTACGGCAAACGCTCTCATCACTTGTACGAACCCCAAAGACCGGGATGGGATC TGCCATCAACTCGTGAATGAAGAGCGCCTTCGGTGGACACGATCATGAA

## >BR44, 507 Basen

GTGGACACGATCATGAGCCAAGAACATAAGCCGATCACCTTCAATGGCCCACTTGAGGCCGGTATTCGTGCGGTCTCGAT TCTGGGTGCCGCCTATCCGCAAACCTACGACCTCCAGCGGCTTGTCGCCCCTTGACTACCTTCTTGTTCATACCGGCGATA TCGACGGCCCCGACAATTTGCACCCACCGACACCAATGCACTCGGCTGAATTGCTCGTGCGCCGGAAATTGATCGAGCAA TCGCTGCTTCTAATGATGACCCGCGACCTTGTGGGAGCGTGAAGTTACACCCGAGGGAATCAAGTATGGTGCAGGCGAGAA TGCTGCGACGTTCCTGTCGTCAGTATCTTCCAACTATCTGCTGTCTCTAAAGGATCGCGCCGTGTATGGCTTGTCGAAACCA TTGGTGACCTAACGGACGAACAGTTCAAAGGTATGATGCGCCGCTTCTTCGATAAATGGGTCGAGGAATTCCAGCGCGCT GAGCAAAGCCTGGGAGGCGAAGCATGA

## >BR45, 1878 Basen

CGGCGCCGGTCTCAACGTTATTTACGGCGCGTCGAATACTGGAAAGTCTTTCATTGTCGAAGCCATCGACTTCATGCTCG GTGGCAAACCACCCCTGCGAGATATCCCTGAGCGCGTCGGCTACGACCTCGTTCTCTTGGGAATTGAGACCCTTGATGGG AAGTCATTTACGCTCTGGCGCAGCGTGGATGGTGGTGGTTTCCGGCTCTACGAAGACTTGCACCAGACACCGCCGACGCC CGACATCCCGTACACGCAACTTGACGAGAAGCACAGCGATAGGAACAGTGCGAATCTTTCCTCATTCTTGCTGAATCTAT GTGGCCTTGGAAGCAAGCGTGTCCGAAAAAACTCCCGGAACGAAACCATCAGCCTGAGCTTTCGCAACATTGCGCGCCTTG ATGATCGTCGATGAGACGGAGATCACAACAAAGCTCTCCGCTCGTTGATGGCAATCCCACCGCCAATACGCCGAACTT GGCGACGTTCAAGTTACTTCTAACCGGAGCGGACGACTCCGCATTAGTCGCCAGTAATAAGAGTGAGCCGGAGGAGTTGT CGCGTGAGGCGCAATTGCATCTTCTCGATCAGCTTCTTGACGACTATCGCGATCGGCTCAAAGAGTTGACCAAGAGTCCG AAGGAGTTGGAGGAGCAGCTAGAGAAGATCGACACCTCGCTTCACCAACAGGCGGCTCAGGTAAACACCACGGAAGCTGA ATTTCAGGAGGCTGCCGGGAAGCGGCGAGAACTGCGCAAGAAACTGGAGGAAAGCCGAGAGCGGCGTGCAGAGGTCGGCG CGATGCTTGAACGATTCAGACTGCTCGACAGACATTACGTGTCCGATATTGAAAGGTTGCGTGCCATTGAGGAAGGCGGG ACGCTGTTTAGCGTACTTGGCGCCGGGGCATTGCCCTCTCTGCGGCGCGAACCCCGATCATCGCGCCGATGCTGGGTG CGACTGTCCAAAGCCTTGAGCGCGAAGGTGCCAACTTTGATCGCAGGATGCCTACTGTGGTTCGAGAGTTGGAGTCAATC TCAGAGTCGGTTGAAGAATTGATCGCACCTAAGCTTTCGACCCTTCGCAAGTCCTATTCAGATTTTGCCGACAAGCGGGC CCAGGTGCGCGAAGCACTGGCACTCTACGCCACTGTGCAAGACATGGAGCGCCGTCGCGCCGACCTTGAAAAAGGCACCG AAGAGGAGAAGGCTGGCGCGGTTGCAAACGCAGACCTCTCAACCACGGTGACCCACAGTTTTGCCAAGACTGTCGAGGGC ATACTGACTGGTTGGCACTTCCCAGAGGCTGGGGATGTTTACTTCGATTCCAAGACTCGGGATCTTGTCATTGCTGGAAA GATTTGACTGGTACTGACCTTCAAGAACAGTTCTATGCATATCTTGAAGCGTTGCCTAGCGACACAAGTCATCGTTGT TGAGAACACGGATCCGCCTGCTGCAATTATGCAGCGCGAGCAGTCCCTTATGTTCGGCAAGAACCCGTATCATGGACGGT ACGGATTGTTCCCTTATGCAACGGACTCCGCTCAATAA

## >BR46, 750 Basen (revers komplementär)

## >BR47, 2184 Basen (revers komplementär)

TCATGGCGCGGTCTCTTCGTTGGCCGTGCCGCCCGTGTCGGTGATGGGTGTGGCCGTCGCCGCCTCATCGAGCAGGTCGT CCGGCAAGGCCGCGTCCTGCAAGACCGGGGGGGCTGGTGAACTCCCACCACTGCGTCGCTTCGCTGTAGCTCTGACGCATA TACCCTGCCAGTTGCTGCAAGTCCGCCGGCATCACCTCGTCCGGGTCCGGCGCCGGCAGTGGCATGCGCACTTTCCAAAG CTGACCGCCCTGCAGCAGCGCGAAGCACTGGCCCTTGGGCAGGCCGACGACGTGCGATGGCTCGATCATCGGCACGCTGG ATGGTGGCCGTATAGACCTCGACCTTCGGCAATTGCCGGGTCAGCAATTCAGCGGTAGCCGTCTCGCGCACGCGCAGCAT GAACAGGTTGTTGAAGTTGCCGATCACCTGACCGGCCTTCGCCCGGTTGCCGAGGGCTTCGATGTCCGAGAGGGTCT GCGTGTACGCGGTGACTTGCAGTCCAGCGCCGCCGCCCTTGTTGATCAGCGGCACGAACTCGTCGCCCATCAATTCGTTG CCAGGCCGACATAGACCACGGCGCGCGTTTCGGATCACCTGCATCCAATCGAAGATCGGGCGTGGGTCGGCCAGGTCGGAG TAGTTCGGGGCCAGAAGCTGGGCGATCTTGCCGCTGGTGAGCTTCTCCAGCAGCGGCAGCAGCGATGCGACGATCTTGTC GAAGTAGGTCTTGTCGTAGCGTACTGCCGAGCGCAGGCCATCGAGCACCGGATCATAGTTGCGCGCCTGCGAGAGGTACT GCTCCAGCGCCACCACGCGCTTTTCGCGCCCGATCATGTTGCGCGGGGATGTTCTTCTCGTTGAGCTTGGCCTCGATCTGG ACGATCACCTCCCAGGCCTTGGGCTCGGTCTTGGCGAAGTAGTGCTGGGCGTACTCGATGAACAGCGCGTCGATGTTGAT GACGTGGCGCTGGATCAGCATGTAGTCCGGGCGCTGGCCCAGTTCCACCAGGGCGCGGGCGATGATGTTGACGAAGCGCC ACGCAAACTCGCGAAATGCCGCGCTGTTGCCTTCCCCGGAGAGCTGCCCTGCAACACGGGTGGCCACCTCGCTGATGCGC CCAAAGCGGCCCACAGCGTTGTAGCGCGCGGAAATGTCGGGCCAGCCCAAATGGAAGACATAGAACTCGCCCTCACGGCC CGCGCGTTTGGCCTCGACGTACACCCGCTTCAAAAGATCGGCATCGCCCTTGGGGTCTATGACGATGACGACCTCGTGTT CGCCGTCGGCGTTCTTGCGCCGAATGTCCTGGGTCACGAACAACTCGGCCAACCGCGTCTTGCCCACGCGCGTGGTGCCC AGCACCAGCGAATGCCCGACGCGCTCACCCAGCGGCAGGCTGACGTCCACCTCATCGGGTTCGATGCCGTGCAGGCGCGG CAGGCCGCCCACAGGCGGCAGCGGGCGCACCGGGTTGAAAGACACATCCCAGCCCGTGAGCGCGGGCAGCCGAGACAGCG GGAACGGCGCGAACTCCAGCCGTTCCTCCAGCCTGCGCCAGCCGGTAGGCCGGCGTCAACTCGACGTAGAGGCGAAAC TCCGGTCGGTACGTCTGCATGAGCCGATGAGTGTGTTTCTGCTCCCACAGAAACCCGCGCCCCACGAATAGACGCTGCTG GCTGACCGGTACGTCCTTGCTGGTCATCACGTAGTGCGGCAAGCGGCGAATGTTGCGCCGGTAGCGCAGGATGACGCGGG CACGGGGCCACCAGGGACAGAAACGCGGCGCCTGCACACGCCGCGACGGTATAGAACTCCACCGCTGGGCGCAGCAAAAC CTCGACCGGCTGTTTCCCCGACAT

## >BR48, 549 Basen (revers komplementär)

## >BR49, 606 Basen (revers komplementär)

## >BR50, 738 Basen (revers komplementär)

## >BR51, 642 Basen (revers komplementär)

## >BR52, 579 Basen (revers komplementär)

## >BR53, 2280 Basen (revers komplementär)

TCAGGCGGCGACCAGTTGTCGGGCCAGTGCGACCTCGACGGAATCACCGTCCTGGTTGAGCACATCCAGTCCGGATTCGG GTTGTAGCCCGACTGCATGAACACGATCGTCGGGAAGTCCAACAGGTCCAACCCCGTCTTGACCAATTCGGGATTGGTGA GCCACCCGAAAAACCTTCCTGCTCCAGCAGCACCTTCAACCGGCTGGTCGTCGCGGTGTGCCGGTATAGACCGTGTAGGC CAGGACCTTGCGGCCCTGGGCCTTCTCTTCCTTGCAGATCTCGATCAGCTCACGCTCCTTGGGGCCTGATCTCGAACTCGT TGAACTGAGCCGGGACGAACGCCAAGGTGTTGCGTGTGCGCGGATGCACCACGGTTTCCGACCGGAAGCAGCAATCCGGC CAGGCCAGCAGCACGTTGAGCACCACCCCCAGCAAGGTCGTATCGCGTCGCGCCAGAGCCTGTTTCAACTCCGCGGTCAG CCGACCCGCCAGATCGCGGTAGGCCGCGGCTTGCGCCGTGTCCATTGCGACCTCACGGAACTCTTCGTCATACGGCGGAA GCACGTTGCCGCCGATGTCTCTGAGCTTCAGGAAGATCGTGAACGGCAGGATGCAGCGCAACACGCCCTTGGGGCCGAAG CCTGGGGCCTTGACCGTTCTGACACTGACTTTCGTGCCTTTCGCGGTCTTGTGCGCCGTGCCGGTGCTTTCGGAATAAAT GTCCTTCAGGACACCGTGATCGCGCATGAACGCCATCGCGGCCGAGGTCATGCTGCCGCTCGTGGTCGGGTGGTAGCCGT CTTCGATCATCCGCCCGGGAAGGGCTCGGAACAGCAGGTAGAACAGATCGTCGCCGTAGCCGCCCATCAGCGTGCCGGTC AGCAGCAAGGTCTTGCGAGCCTTCGCTGCCAGCACGCCCATGGCCTTGGGCACTGCCACCGTTCTTGTACTCGTG GGCCTCGTCGGCGATGAGCAGGTCGAACGTGCCTTGCGGCAGGTAGCGTTTGATGAACTCGGACGGCTGGTAGCCGCCCT CGCCAAAGCCAAACTCCATATTGGCCATCGCGCGTTCCATGCGCGTAGCCTGGCGGTCGGAAAACACCAGCTCGCCGTTG CCGTCCATGAGGTTGATGAACTCATGGATGTTGTCGCCCAGCATCGACGCCAGGAACCCGTCACCGAACTTCTGCATCAG CTTCTGCGCGGTGACTGCCCCGATGGTCGGGATGCGCCTTCAAGGCTTTCAGCACGGCCGAGGACTGGTCGCTGCCGGACA ACCGGGTTGACCGGCTCGCCGTCGAGGTCGGTGATGACCGTGCCGCAGTCAGGGCACGCTGCCACGTCGCCATGGCGGGT GCGCCGCGTGGTGAAGACGGGCTTCCAGTGGAATCCCATCCGCATCCGCACGCGCCCCAGGACAAAGAACTCCTGGCCCG TGGGCTGCACACCCAACTGCTCGCGCAGCTTGATGAGCTTGACCAGCGTGTCCGGGCCGTTGAGCACCCAGACCTTGGCG CCCGCCACCGTCTCCTGGATCTCACGCCGCCACTTGTAAACCAGGTGCGGCGGCGAAAGAACCAGGGTGCGGCGGTAGCC TTCGGCGTTGAGCACGGCGGCCGTAGCGATGCCGACGGTCGTCTTGCCGCAGCCCATCTCGCCGTTGACGATCGCGGCGC GTTCGCCACGATCGATCAGCAGCTCGGCGGCGGCGGCATGGACGACTTCGGCCTGGGCCTGGAACAGCTTGCGCTTGAGGCTG GCGACGACGAATTGGCGATGCGCCTGCGGTTGGCCGGCATAGACCGGCGGGTTGGCGCGGTTGAGGGAGTCGAGCAGTTC GTCGCCGAACTCGCCGACGAAATCCTGAAGGCTCAGGGGTCAGAGGGGAAGATTCCGCATCGACCAGTTCGCCCTGTACGG GCGTTGCATCGTTGGCGGTGGTATCGAGATCGAGGGACAT

# >BR54, 312 Basen (revers komplementär)

## >BR55, 1122 Basen (revers komplementär)

## >BR56, 651 Basen (revers komplementär)

TCAAGCCGCTACCGTTTCCGGCGTCCAAATCTTGGCCGGATAGGGATAGGCGGTGAGCACGTCACTGCGGATCAGCGAGC CGAGCGCCTGGGTCAGCGCCGGCACGTCGATGGCCGACGCGATGGCCCACAAAGGCCCGAGGGCGAACGGCAGGCGGGGC AGCATCTCGCGGCTTTGCAGCAGTTCCAGCACGGTTTCGCGCCAGTGGTCGAGCAATGGCAGTGGGCAGGTGTCCTGCAC CAACGTCCACAGGCGGTCAAGCCGGTGGTCGCTATCGCGGGGCAGCAATGCCAGTGGCGTTGGCCTTGTCGGGCT TGACGCAGCGCCGATCGAACAGCCACACGTTGGACAGCGAACCGAACAGCGTTCGCCGGTAGGCGCGGGTCATGCGCTTT TCCAGGCGATCGACGTTGCCGACGACACCGGGACGCTGCCGCCCTGGTCGGTGAGCGCGGGTCATGCGCTTG CTCGTCACGCCCGAGGGTCAGGCGAGCAACGGCAGCGCGGCGGTGTCCCGGCCCCGGCCCAGATCGACAGCGAACACCGAACACTGCTGGACGCGGCGCCCCGGCCCAGATCGACAGCGAACAGCGTCGGCGATCCAGGCGAGCAAGGAACTGCTGGGCAACGGCGGTGTCCCGCGCCCAGATCGACAGCGTGGAAGAACGG TTGCCCGGCCATCGCCGACGCCAACGCGCCGCCATCACGTCGGCGATCGACGCGGTGGTGGAAGAAGGG TTTGCGGGCAT

# >BR57, 402 Basen (revers komplementär)

# >BR58, 699 Basen (revers komplementär)

# >BR59, 915 Basen (revers komplementär)

## >BR60, 813 Basen (revers komplementär)

## >BR61, 279 Basen (revers komplementär)

TCAGGCTTGGTACACGAAGTAGTGTTCGCGCTGACGTGGAAAGAACACGTGCTTCCACGTGTCGCCGCCGGTGTTGCCAC CGTCGAAAACGACCATTTCGTAGTCGTCAATGTCGGTGTCGGCCAGATCGGCGCTGGCGATATGGCGCATGTGCAGCGTG CCACTCAAGCGCTCGAATACCAAGATCTGGCCGATGGCGTCGTCCTGGCCCATGGCGTTGACGCAGGCTCCAAGCTGATG CTCGAAGTCGCGTGCGGGCGAGATGAGGTCGGGGGAACAT

## >BR62, 738 Basen (revers komplementär)

CTAGGACTCGGCCAGCGGCAAGCCCGGCAACACGGGCGCGTCGGCGTCGAGGATGAGGATGCGCACATCGGCCTGGCCAG CCAGTTCCAGGATGTTCGCGAGGTCGTCTGGCATGCCCTTGCTGCGGGTGCTCCTGCCGAAGCTGCTCGGCGGGTGATGCCA TCGGCGTGCTCCAGGTTCTGGTCCGTCCAGGCGTGGAGGTCAGCCGGATGACGCCGGTGTACGGAACCCGAAA GGCGATGAACAAAAAGGCCTCCGGCGTGGCGAGGTCCGCCAGATTGGCGAGGTACTGGCCGGGTTTCCTGGCTGATGTGCG CGCTGCTGATTTCCCAGCAGCGGCTGTAGTAGCCGGTCTCGAAACTCAGGCGCTGCACGATTTCCCGCGCGGCCTCGACC GAATAGCTGTCACCGACGTGGAATCAGGCGACCGTCGAAGTCCTCGCCATGAATGGCATAGACCACGGCACCGATCACGCC TTCGCCGTTAACGCCCTCATCGGCATCGCATTCGGCCAGCACCTCGGCGCTTCAGAGCCGTTCGTGACCACCG CGAAATCGCTGGTGACGATGCAGGAAGATGAAATCAGTTCCTGGTCGGAAAGATGTTGCTGGCTCGGGTGGATATTTCGC CAGACATGCGGGCTTCCGTCCTCGTAGCTGATGGACAGCGTGCGGACGATTTTCAAGTTCCAGTAGCCGCGAACAAAGGG ATTGGGATTCTGAGACAT

## >BR63, 393 Basen (revers komplementär)

## >BR64, 213 Basen (revers komplementär)

## >BR65, 246 Basen (revers komplementär)

>BR66, 2013 Basen (revers komplementär) TCAGGCGCCTTTGCGGCTGCTGCTACGCGAGCGCGAAGCGCCACGCTTGGGCCGGACCGGATTCGACCGGCAGCGTGCCAT CATGCTGGCCCATGGGGAAGCTTGATGGACAGGGACATGCTGCCGTACTGCGCGATCAACTGCGAAATCCAGGTGGTCTG CTTGCTGAGGAATACGTCCAGGGTGAGCTGTCCGGCCTCGATCATGTCGAGCGCCTGCTCCCACACCGCTGTGGTGCCGG GGTCTGCAATCGCTGCGGGCACGGCGTCGATCAGCGTGAACGCCGCATCCGATGCGCGCAATGGAGCGGCCCTTCTTCACG ATGTAGCCACGGGCGATCAGCACGCTGATGATGTTGGCCCGCGTCGCCTCGGTGCCCGATGCCCGTTGTGTCTTTGAGCTT CTGTTTCAGACGCGGGTCGGTTACGAAACGCGCAACGCCCTTCATCGATTTGACCAGTTCGCCCTGGGTATAGGGCTTGG GCGGCATCGTCTTGAGCGCCTTGATCTCGACCTCGGCCACCTGGCACGCCAGGCCCTCACGCAGCGGGGGGCAGCACCTGG CTGCGCGCTGCGGCGTCGCCGTCCTCATCCGCTTGCGGCCCGGCCAGCACCAAACGCCAACCCTTGATGACCACCTGTTT ACCGGTGGCCGCCAGCATCTGCTGCCCGCAGGAAAACTCAGCCACGGTACGGTCGAACTCGTGGTGCGGTAGGAACTGCG CCAGGTAATGCGCCCGGATCAGCCGGTACACCGCCAGTTCCTTCTCGCTCAGAGCAGAGAGGTTCGCGGGTTCGAGCGTC CGGGCCGCAGCGACGGGTCGGTCTTGAGCAGGCTGTCCAGGACGGCGGGCACCTCGGCAAACATGCTTTCGGGCAGGTAGC  ${\tt CGGAGTCCGAGCGTGGGTAGGTCGTGGCCTTGTAGGTTTCCGTACAGCGCCTGGGCGATCTCCAGCGTTTCCTGTACGTCC$ AGCCCGAGCTGCCTGGAACAGACCTCCTGAAGCGCCCCCAGATCGAACAGCAGCGGCGGGCCTTCGCGCACGCGCTCGGT CTCGATCGATACCACCTGGACGCTGCCCGCAGCGCGAATCTGCTGCGCCGCCTGCTGGGCGACCGGCTGTTGCAGGCAAC GACCGGCGTCGTCGGTGCAGCCATCGGGCGCAACCCACAGCGCGGCGAAAGCCTGACCCTCTACGGACAGAGACACGTCG ATGCCCCAGAACGGCACCGACTTGAAAGCCGCGATTTCGCGGTCGCGGTCCACGACCAGCTTCAGGGTCGGGGTCTGGAC ACGTCCGACCGACAGCACGCCGTCGTAGCCTGCTTGCCGCCCGAGCACAGTGAAAAGTCGGCTGAGGTTCATGCCGACGA GCCAGTCTGCCCGCGAACGCGCCAGCGCCGAGTAATACATCGGCAGCGTATCGGACGACGGTCGCAGCTTGCCGAGCGCG GTGCGGATCGACGCATCGTTGAGTGCCGATAGCCACAAACGCTCGATGGGACCACGGTAGCCGCACAGGTCGATGATCTC GCGGGCAATCAGCTCGCCCTCGCGGTCGGCATCGGTGGCGATGACGAGATGGGTCGCCTTCGCCAGAAGCGCCTTGACGA  ${\tt CCTTGAATTGCGTGGCGGTCTTCGGTTTGACCTCGACCCGCCACTGCTGGGGAATGATGGGCAACTGCTCCAGCGACCAG}$ CGCTTGAGCGCCGCGTCATAGACCTCGGGGGCTGCCGCTTCTACGAGATGGCCGATGCACCAGGTGACGGCGGA GCCGTTGAGGCAGCCTTCACCACGCTGCGTCGCGCCGAGAATCCGGCCAATATCCTTGCCCTGGGAGGGCTTCTCGCACA AGAACAGCCGCAT

## >BR67, 444 Basen (revers komplementär)

### >BR68, 528 Basen (revers komplementär)

#### >BR69, 801 Basen (revers komplementär)

### >BR70, 1245 Basen (revers komplementär)

TCACTTGCTGGCGAGCAGGTCTCGCAGCCGCTCGATGTGCTGCCTGGCGACTTCTGGTGGTACCGGCTTACCCTGCGTTT GGACCGACGATGTGGGTGGTGGCCGTTCGTTTGGCGGGGGCGGGTGCCGGGGGCCTTTCTTGGCCCAGGCATTGAAC TCGCCGTGGATGGCTCGCTGGATGATGCCGAATAGATACCCAGCGGGATTGCGGATGCCGTGGTTGCTACAACGCGCGGC CCATTCGTCCAGCACATCCTGCCTCAGCGAGGCATCAACCTGCTGCAATGCCACCTTGGCACCCGCCTGCTGTTCCGCCT  ${\tt CTACTACGTACTGTACGGGCCTGCTTCGGATTCCGAAGAGAGACGTCTGGCGCGGGTTTCGGCTCTGCTTCGGAATCCGT}$ AGAGGGGGCGTTCGCCATTCCGAAGAAAGCTCGGAACCCCTTCTTCGGAATCGTGACTGGCGTCTTCCTGTGGATAACTAT CGCTGGCCGTAAAGTCCTGGTTGGCCGAGACGTTCGGCCATCACCTGCAACCGTGACGGGAGGGTGCGTCCGGCCAGCAAT GGGTCTTCACCGATTTCCTTGAGCGTGTGCAGGCCCACGATCTGCACGGCCTTGGCAGAATGGCCGAGCGCCTGGCTGAC GAGTTGCAGGTAGTCGGGGTCGAGCTGCATGGCCTCGAACGGTGTCAGGGACTCGTCGTGCAGCACGTACAGATTGCCGA GGATGCGGCCGGTCTTGGGGTCACGCCGTCGCTGAACCAGGCTCAGCCGGGTCAGGCGCATCAGTGTCAGCGCCCGT AGTCACGCCATCGTCGTTGAGCATCAGCCGGAACACTTGCCAGGCGTTTCGTTCCAGCGGTGTCAAGCGGCGGTCAAGGA ACAACTTGCGTGGCACCGTCTCGTGCCGGTTGCCACTGAACAGAAAAGCATCGCCGGAGGTGGGCGTGGGCGACTGTGCA GGTGTAGACGCAGGTGCGCTGGGGGGCGGGCCTTGGGGGGCAAGGTCTTTCAGCGCAGCATCGAACAGTTCTGCCAGTGCGAT GGGACCTTGGCGTCGGACTCGTGATGCGGGTTCGTCCATGGCCAT

## >BR71, 561 Basen (revers komplementär)

## >BR72, 1629 Basen (revers komplementär)

GCGCGGCGTCGCTCAATCGTCGGGTTACGTCACCCTGGCCGTGCAGCAGCGCTGGCAGGTCGATGACGAGTTGCCCGTTG GGTGGTGCGAACACGGCAGGCGAAGCCGATGCCGTCTGGGCGGTCATCGATGCACTCGCCCAGGTCTACCTCGACCGCAA TCTCGCGGGCAAACTGCGCGACGTGGATGCGCAGGTGTTCCGGGTGTGTCCAGGCCGGGGGGCGATGTACCAGACATCCGAG ATCGGATAGAGCCCGCCAGCCTGCACCGGGATGGACTGCAAGACATTCGCCGAGAAGTCGTGCGGCAGTGCATCGCCCAA CTGGTTGGCGACCATGCGCTGGATGAACTCAAGCCGTTCGGTTGTCGGCGCGCGGGGAGACAATGTGCTTCTGAAGCAGGT CGCCATCTGCCGCCGGACTGACCGCGCCCGAATGACTGTCATCCGCGTCGCCTCTCGCCCGTCGAGGGCGTTGCCGTCGGC GCAATTCGGTCATCTGGCCGATCAGCTCGTCCTGTACGCGCTGCGCAGAGAACTCGTCAGCCTGGACATCGAATTGCGAC AGCACTTCCTGAAAGAACTCGTCGAAGTCCTGAACCAGTGAGCGGCCTTTGGCGTAGTGCTCCCAGGTGCGCCCCGCAGGC CTTGCGCATGACCGACAACCGCTCGACCTGGTGACGCCCCAGGCCGGCGTAGAGCACGGTCGGGATTGCGGGCAGCAGGT AGCGTACCGCGTCGGCCATCCGGCTGATGTGCGACTGCTGCACGGGGTATCCGTCGGCGGCCAGGCGGCGGGCCAGCTCG GACTGGCTCAGGGTGGAGCCGCTTTCCAGTTCGTAGAACTCGCGCGCTTTCTCGACGCCCCAAAGCGCGCTCGATGAAGGT GAGGCCACCGCGCAGTTCGTTTTCCGCAAGATGCCCGGTGAGCGCGACGATCTCGCCACGCTCGGGCCATGGGCGGAACA GGCATGAGACCCCGAAAAAAACGTTCGTCCCTGGTCTCCGACCAAAGTTCGCCGCGGGATTGCCAGTCGCCGTGTTGCCGCCCA TGGGCGTGTCGGCGATCGGGTCGCTCAAGGTCGTTGCTGACGGGCCGCTGCGCTCGAACCCGGACGCAAGCAGTTTGCCG GCCATCTGCTGGGAGGTGATCTCAGTCAT

## >BR73, 876 Basen (revers komplementär)

GCGATGATCGTGCGGGGACACAAGCTGGTCGAGGTCGCGCTCGTTGAAGGCCAGCAATTCATAGATGCCGCCCGGCGCGCG GTGAGCCAGCTCATAGTATGAGGACAAGGTGGGCTGCACATCGAGGTCGAGCAACAACACGCGCAGTCCGGCGTCCGCAG CGAGACCGCCGAGGTTCGCAGCGGTGGTGGTCTTGCCGACCCCACCTTTGGTTGAAATGATGGATACGACCTGCAT

>BR74, 213 Basen (revers komplementär) TCAGGCCCGGCTGTTGACGCGCTCGTCGATCCACTGATCGATTCGATAGAGTCCCAGCCCACAGCGCGCACGCCCAGAC GCAGCGCCTGCGGGAACTGGCGCGCTTCTTCATCAGGTTGTAGATGTGGGCGCGCTTTGAAACCGGATTTCGCTTCGACTTCT TCCAGGCGCAGGATGCGGCGCCCCGTTTGGCTGCAGTACAGATGTTTGCGACAT

>BR75, 756 Basen (revers komplementär)

>BR76, 1929 Basen (revers komplementär)

TCAACGGGCGACCAGATCTTCGGGCGTATCAACCAACATTGCCGTTTTTACCAGGCGCTCTGCAGTCTGCCTGGCCAGCA  ${\tt CCGGAGATACTTCCGATTGCTCTGCAAGCTCATCGGTTTCTATGGCATGTGCGGCGACCAGTCGAGCTGCAAGATGCAGG$ TTGGTCGGATCGACTGCCTCGATGACTGGACACTTGCCCAGGGCATCGTATGGCCGCAGCAGTGCGTGATAGATGTGCCA GGTGTCGATGCCGCGCGCGCACCAGCTTCAGGACAGCCTGAATCAGCTTGCGTTTGATGGGGTTGAGTTGCCAGTCCGGGA CGCGCTGTCCACGGTGACCCAGATGGATCGACAGGAGATTGCCAGCCTGAATCTCGTAAGTGATCCAGCGGCGGGACTTG CCAACCAGCTTGGCGTAGTCGGCCACCGACAGGTTGTGGGATGCCTCGAACATCTCCAGCAATTGCAAGCGCTCGCGCTG CACCTCTGACAGCGTGGGTCGCGCGTACTCGGGCAGATGCACCGCCGAAAGTCGATAGACGGAAGCTGGAACCGCTGGCG GTGGGCAGACCCTGCAGCGTGATGGTCAGGTGCGTGCTGGCAACTTCGACCTGATTCTGCTCGAACAAGTCCAGGCGGTC GGCCCAGTCTTGCATCATGACGCGGCGCTGCTCGACGTACTCGGCGTGGTTGTAGGTCGCGCTGATCCGATCCGGATCGG CATGCGAAAGTTGGGCGTCTACCCACTTGGGCGGATAGCCCAATTCATTGAGCGCGGTCGAGATGGTGGCGCGAACGCCG TGCCCAGTGAGCTGGTCTTCATAGCCCATGCGCTTGAGCGCGCCATTGAGCGTGTTCTCGCTGAGAGGTTTTTTCAGGCA ACAGTGGCACGATGTACGGCGGGATGTCGGCGAAACGCTGGCGCTTCTTCTTGGTGAGCTGCTTGCGTTGCTTGAGCCTG ACAACCGGGATGATCCACAGACCGCGCTCCAGATCGAACTGATCGGGCGTGGCGTAGCGCAATTCACCGGTGCGCACGCC CGTGAGCAGCAGCAGACGTAGACCCAGTTGCGTATTCAGGCGGCCGCTGTACTTGCGCAACGTCTGCAGCATTGCCGGCA GTTCGGGCATGCGCAAAAAGGGGTTGTTCTCCACCGGCGGCAGCGGCATCGCCACCACATCCAAATCCTTGGCCGGGTTG CGAGCCACGCTTTTCCACTCTGCCGATGATGTCCAGCAGGTGGGCGCGGGTGACGTCGTAGACGGTCAGGTGGCGCAATA CTCCGAATGCGGGTTGATGCCCTTGGCCAGCATGGCCCGGGCCTCGTCGCGCAGATTGCGAGCGTCTTTCAGGGAAAGCG CGGGATAGCCACCGAAGGACATGCGCTCGCGCTTGCCGCCCCAAGTGAAGCGGAAGTGCCAGGCCTTGAAGCCGGTGGCG GAGATGTAAAAGTAGAGACCGTCGAAATCGACAAGCGAATACGCCTTGCCGGTCACCTTGGCCTGTCGAACCTGGAGGTC TGAAAGCAT

## Sequenz der SpB-Insertion Contig 2, 61461 bp

ATGTCTTGACTCGCACAGCATAGCATATTCTGATTTTTTCAGCGGCAAGCCTTTATCTTGTCCATTAAGAATAAGGCTGT AGGGAGCATGCCTTGAGAAATCTAATCCGTTGCTTGACTTCCATGAAGCGGAAATTCCAATATTTCTACTTGCTACATAT AATAGCCCTGCCTCGTATACCGGCGAGCAAGAGTCATCCATTAGTGATAAGTGAGAGTCCTGTACAATTTTTATGAGGTT  ${\tt CTCTATATCTATTTTGCTTTGGTGTATTCTCCAGGAACTCCTAGGTTCTCTAGAAAGTTTAGGTGGCCAGTAATTGGTT$ TCGACTGTAGGTATATATGCCATGCAAACAAGTGGCCCTCTTTGTACATTTCTGAAATTCTGTCGGCGCCATAAACGGAA AGATCAATCTCCCGGTCTGTTACTAGAGCGCTGTCGAGTAATTTAGAAATTCCGTTGAGGTCGGCTGCAGCCTTGTCTGT GACGATGCACAATATGTCAGCGTCGCCTCGCGTAATCAAAGTCTTCTCTGATAATCGATCCAAAGTACCGCAAATCTAATA TTCCGGATTCTTTCGTCTTCATCGTCTTGAGAAAACTCTAAAGAATACTGAAAACCAAAAGACCAATAATCACATATCTTA GTGATATCGCAGCTACAGAGAATAAGAAAGGTATCTTTAAGGTGTAATCTGTTGCCTCGTAAGGTATACCGAGAAATTCG CTAGTTGAAAGCTTTAATGCTTGAAGTAATACGGGGGGTGGCATTGCCGGATGTGAGAAGCTCGGTAGAGTTTCCGTTGTA ATACGAGGCCGGATATTTTTGATATGCACCACTGTAAGAAGAAGCCCAGTCTCTCAATGTGGCCGTATTTCTCTCGATAG AATCTATCTTTTCCCAAGAATGCAGATAAGTGAAATTTTTCGCTTGCTGCAATTTCTTTTCTTATATAGAAGCTCTCGTC TTCTGCATTGCCAAGCTCGCGGGCGTCAACTCGTAGATTTCTCAACAGGTCTCGTTGGATGTTTGGCTCTCTTGGGAGGT TTGGTATTATCTCCTTGGCGTCAATTATTGTTCGTCTGAACATTGAGTAATTGAACACGCAGCCGATAAATTTTGATTCT TTAAAGTTGCAGTCTATAAATTTTGCTGCCGTGAAGTTACAGCCTACGAACGTTACGTTTCTAAAGTAGCAGCGAACAAA TACTGTTGATCTAAAAGAGCAGGTCTCGACCCTTGGGTTTTTTCCAGTCGAGCCCAGGTTCTCTATGTAGTCATTATCAA AAACTTCATTGCTTAAGGAGGTGAAGCTTTTTGAAAAGTGCTCGCGAGAAGTTTTTTCAATTAGGTTCATGAACAAGCCT CATGGCACTGCGCTCCTTGACGAAAATCTTCCTTTCGTTGATCCGCAATTTTATCGGTAAGTGCTAACTCGCTTCGTCGT ATTCCGGGCTGGTCTGCCCGATCTCTGGGGCGATCTCGCCGCTGATCAGCCATAAGCGATAGCGGGGGAACAGCGCTTGA AGCACTTCTAGTTCCTCAGTGCTCATCCGAACGCTCTTGAAGCGAACGCTATGCCACCGCTGGAAGCCGATCTCGCTTTC CTTCACCAGCCGATCCATTCCGGCTTTAGATATAAGCGTTCTAGCTCTGCTCTGTATTGATTCCATAAAGGTCTAACAAG **GCTCTTGTGGAATAGTTTCACTGGAAAATATAGTGGACAAATTGCAGTGAAATTATTTCACTGGGTTTTCGACCATTGGA** ACGAATAGTGACGGAACAAGCATGGAACTGGAAGAGCTGAACCCCAGCGCCCTGATAGGGCCGCAGCAGGACATAGAACC GATTGAGCATTGGGCGGAGCGCAACGGCATGAGTTTCGGCATCGCCCGCGCCTGGGTGTACCGCGCGCATCTTGCCCTCGG ACGGCAAGGAGAACTGGAACCTCGACCTGTGCGGCATCGCCACCTTCGCGCGGAGATGTGCGGCGTGACGTATGACGAAGCG GCTCAGTGGGCAGAAGACGGCACCGTCCCGAGCATACAGATGGGCTGCTTCCGCATGATCAACCTGATCCGCTTCCGCGC CGATCTGGAGCGCGGCAAAGCCACCTTCGACGCAGGGGACTACAGCCATGAGTAACTCACCGATCTCCCTGGATGCTCAG AGCGCGCTGCCTTATCTGGGCAAGACCGTCCTCGTCGAACTGGGCTGGGAGGACGACCCCGAAACGGTCTGGCGCGTGCT ACGAATTCGCGAATGAGACCTTCTGGGACACCATTCGCACGATCAGGGTGATGCGGTACCGCGACCGGCAGGGTTCCGGC AACGTACTGGGCCGCATCGCCCGCCCTGAAACATCCCGGTCAGGGGCCGCGCTCCCGGGCTCGTCGGAACAGCTCCACCGT TCCGGCGAACGGAAGCACGGGCGGAGCGAACCCTTGACCGCGCCGCCGCCAGAAACAGCCTCGGCTTGGGAGGGCGGTGCA GCTCTTCCGCACCGCGCTCCCGAGCCCTCGGCGGCGAGAGCGGGATGACAAGGGCGGAGCCCTTGGTGTTGGAATGGCGT  ${\tt CAGCCATTGACGGAATTCATCGATCAGAGCGTCCGTTATTGGCGTCGAGTGTCCGTTCCGTCACTATTCGTTCCATTGCGT$ ATACATCAAGTTTTCAGCCATCAAATCAAACAATTAGCCGCGCCCTCGGCTGTTTGATTCAATACCGATATCCCACTGCA AATCCTTGATTGCGCAGATGAACTGGCGAGCGCGCCTGTTTATCCGTGCCGGGTCAACTCATGCCTGCGAAAAGGCAACG GAGGCAGCGCAATGCAACTACCCGACTGGACCCTGGAGTTCGTGCTGATGGTGCTGGCCTATCTGCTGGGCGCGCCCTCTCG GCCCTGGGTTCTTCCACGCCTGCCGTGGCGTTTCCTTACTGATGTGCCTGAACCGGGACGTACGCCGCGCCCCGGCCGA ATTCGTAGCTATTTGGAGTGTTTAACATGGCAAAGCCCTATCACATGCTGCGCATTACCCTGAAGCCCAATGGCGAGTTC GTGGAGTCGGAGAGCGGTCGCCTGTTCTTCGATGACCAGCGCAAGCGATTCATTGACCTGTCCAACGTCCGGTTGCTGCG CTGCGGCGTCGACACCGTTCGCCAGTTGTACAACGGCATGATTCGCCCTGAAGTCATGGCGCTGTTCGAGCAGCCGGAAG AGTTCGTCAAATTTGCTGGCCACCAGTGGGCCAAGGGCAGGGTAGGGCGCGACTCGGGCTATCAGTACCGTCTGCAGAAC GCCGACATGGGCGTGATCCTGCTGATCAAGAACCACACGTGAAGCTCGAGAACATCGGGGGCTCACCTCAAGTTCGAGAT ACTGCGAAACCAATCAGTGTGCCGTGCACCTCGCCCTGGATGTGCAGGGGTGGGAGCCTCCGCGCGACATCGTGGAGCAC ATGCATTGCCGGTCGCATCGGGTGCGCCAGATTACCGGGATTGAGCGCATTGAGTTCGACAGCAGCGCCTCTGTTTACGG TCGCGGTGAGACGTACATGTTCGGCTCTGCCAGTGGCCTGCAACTGTGCATCTACAACAAAACCCTCCAGGCACGCGCCA CCGACAAACTCGATTACTGGAGCAAGGTATGGGCGTCGCTGAATGGTGATCCGTTCGGTGATGGTGACCCGGCGTACAAG CCTGAAGAGGATGTTTGGCGTCTTGAGTTCCGCTTCCACCATTCGGTCATTCAGCAGTTCTCCGAAGGCTCCACGCTGTC CTCTGGTGAGGTGATCGGTTGCCGCACCTATGCCGGCCTATGTCCGCACCTGCAAGGCCTCTGGCGCTACGCCTGCGACA ACTTCCGTCTCTTCAAATCGAAGTCCCGCCTCGATCCGTTCTGGACCCTGATCTTCCAGGATGCAAAGGTCCAGGTGGAA GCCGATCCGCTGATTGATCGCACCGAGTACCGCCGCTACTACAAGACCGCACAGGGCTTCTCCGGCAAGAACTGCGAGAT GTTCCTGGGCCAGTTCGTGAGCCTCATCGCACGGGAGCGCGTGAACATAAAAAAGGCTATTGAGGTCGGCAAGACGCTGC CGTTCTGGCACGTGATCGAGGATCACTACAAGGCCAAGGGCTTCACGACTGTCGACCTCGAAAAGCACATGCGCAAGCTG  ${\tt CTGAATGACCGGTATTTGCGACGGGGGTACTCCATCTAGTGACCATCACCAAGCTCCCGGATGGTCGCTGGTTTGTCGAT}$ GTAGAGCCGATCAAGGGCAAGCGTTTCCGCAAGCGGTTCAAGACCAAGATGGAAGCGCAGCAGATCGAGGCCAATGCTCG  ${\tt CCAGAAGTGCTCTGAGAATCCGAACTGGACGATCAAGCCCCAAGGACCGCCGCAGGCTCTCCGAATTGGTCGAGCTCTGGT$ ACGAGCTGCATGGCCAGACTCTGGCAAACGGTAAGCGCTGCGTGGCGATTCTGCGGCTGATAGCGAAGGATTTGGGTGAC CCGGTGGCGGTGTCCCTGGAGCCGGCGAAAGTGGCCTGTGTGCGCTCCTTGCAGGTCGCTAAAGGCATGTCGGGCAAGTA CGCTAACAATCGCCTGGGCTACCTCAAGTCGATGTACAACGAACTCCGGCAGCTGGGCACCATCGACTACGAGAATCCTG

TTGGGCGAATGCGCCCGTTGAAGCTTCAGGAGAAGCCGCTGTCGTACCTGACCAAGCATCAGGTATCCGAGCTGCTGGCT AGCGCAGGCACTGACCCTGGATCGGTTGAAGGGCAACACGGTGATCTTCGCCAACACCAAGTCGAAGCGCGTTCGCTCGG TTCCGATTTCGGAAGGGTTGGCCAAAGAGATTCGCCAGCACTGGCAAACCCACGGGCCGTTCACCAACTGCCTCGGCGTA TTCCGCATCGTGCTGCTGTCTACATCGATCAAGCTTCCGAGAGGCCAAGCCATGTGCTACGCCATACGTTCGCAAG TCACTTCATCATGAACGGCGGGCACATCGTGACGTTGCAGCACATCCTGGGGCACGCCTCGCTATCGATGACGATGCGGT ATGCTCATTTATCTCACGATCATCTGTCCGAAGCGCTCAGATTGAATCCTCTCAGTTTTTGTTAGAGTCTTCGTCGAAGA TTTTGATGGTGTGAGCTTTCTTGGCTTTCTGGTGAGGTTAAGACTTGTGGATATTCTGCAAAAAGGCACTGGACAAAATAG TCTGTGAGTATGCGCAAGAAGCCGATGGAGATGAGGCGCTAGAAGCGCTAGAGGAAGCTCTGAAAAATAGCTACATCGAG ATTCTTGCATCCACTCCGATAAAAGTTCTTGATTCAATAAAGAAGGCGGCTGCGGACGGTGGGCCTTGAAGAGAAGAAAA TCTGCACAAGGGATTTGTTGAGCGAAATTATACTCGATGGAAAGAGGGATTTGACTCGTTAGAAGTTTTAATAGAAATCT GCTCGGAAGCCGGGGAATCTAACGCTCAACGGCTTGGGTCAAACGAGCTAATTCATGACAATCGCTATGGCGCCTTGATG ACGATGGCGCGCTTTGCATGAACTGTCGGTTACTGCAATGTTCCTGGGACGGTGTGATGAAGGTACTGTCGAGAAGTACT TCTTGCATGAGTGTGTTGAGTCCTATAAAGGTGCGCTGATGCACCGAAAGTATGAAGACCGGCTTCAAGCCAAGGGTGTT AATGACGAAGAGCTGGCTGAATTAAAGGCACTTCATGATTCAGTGGTCGAGAAATATGGGCAGGATTTTAAAAAATTCATA TGGATGGGCTGAGGCTTTTTTTAAACAAGAAGCGTGTGAATTTTCTTGATATTGAAGAGTATGTAGGGCTTGATCATTGGC GCCCATACTATAAATGGGCTAGCCAAAATATACATGCAACGGCAAAGACGCTGACTTGCTCGCTTGGAATGGTTGAAGCG AAAGAGGAGGGGTTGCTGGCGGGGCCGAGCAACTCGGGTCTGACAGACCCAGCTCATTCAATGGCAATTTCCCTGGTTCA GCTGACTACGGTTCTGTTGAGCGTTGACCCCAACCTAGATGATTTGGTGAGCATGAATATGATCAAGACACTGATCGATG AGATTGGCGACGCTTTTCTCCGGGGGTGCTGGCCTTGCATGAGTAGGCCCCCCTTCATCGTCACTTTTTCGACACCTTT GCGGCCCCGAAAAAGCAAAGCCCCCCGAAACGCTAGGCATTTCAGGGGCTTGGCAAGGGATTCTGGAGCGGGCGAAGGGAA CATCATCGTGTTCCCAACTCGTTGATTGATAACGAGTTTTCCGCACTCGGCGAACCGAGATGGACATAATTATGGACTGA AGAGGGTTCGGCGCTGCGGCGCAGCAGGTAGGTAGGCAGCATGGGCGGCGTGCCGGCCAAGGGGCGAACGGTTATGTCGG GGCGGTTCAGGGTCTGCACCTGCGAGGCAATGGCGAAACCTAGGCCATAACCGGCACCGACCAGAGTCAGCATCACGCCT AGGCTCGTCACCTGATCTACCAGCTTGAGCGGCTTGGACGCACCTTGAAGCACCGCCTGGATCTGGTGGTGGCAGCCCGA TCCCGCGTCCGGATGGCACAGTACCAACGGAAACTTCAAGGCTTCATCCAATGGCACTTCCGCGTGCGCCAACAAGGGGT GGCGCACGGGCACGATCACCGACAGAGGATCGGTCCACACGGGCTCGGCGACAAGGCCTTCGCTCACCGCGTCCGACAGC GCAAAGCCGATGTCCAGCAGATCGTTGTGCAGGCCCTTGAGCTGCTGCGCGAAAGGCAGCTCGAAGACGCGAATCTCCAG TTCGGGCTCTTCCTCGCGGCTGCGCCAGCAAGGTGGCAATGTGGGGCTGCGCCAAGCTGTCGCAGATGGCGATGCGCA GATAACCCTGATAGCCCTGCGCCGCCGCCTTTGCGGCACTCACCGCCTGCTCCACGGTGGCCAGCACACGCCGGCACTCA  $\tt CCGAGGAACACTTGACCGGCCCAGGTCAGTCGCGTCTGGTGCGCGCTGCGGTCGAACAACTGCACGCCGAGCGTGGCTTC$ GAGATTGCGCATTGCGCGCGACACAGGCGATTGTTCTACGCCAAGGCGCTCGGCCGCTCGCGCGAAATGCAGTTCTTCCG CGACCGCAACGAAATAGCGCAGTAGTCTGAGTTCCAATGCGGCCTCCTGTTTGCCTCGTTCCTGGCCTGCGTCCACCTCA TGCGGATTGCGCCTCGCTTTCTCCTTCGATGATTGGCAAGAGGTTCCGGCGTTGCATGCTTGCCTATTCGGATAGGCAGA TCGCATCCGAAAATTACGGAGGTTGAGGCGGAACGCTACCTGGCCGAAGACCTGAGAACCTCAATCACCGCGACGCTGCA CTACCGCCTGATCCACAGGTTCAGTTCAATCCATCCCGGGTTGCAGCTCCACACGCACCTCGCGCGGATTTGCCGGCCCG GCTGCCGAACCAGGGGTAACACGCAACACGAACACGCCCTTGCTTCCGGTCAGTGCAAGCAGACGCTGATTGAGCTGTTC GTCCACCTCAATGCCCAGCGCCGGACGGATGTACTTACCGGTCTTGATGAGTTGCGGGACTACGCGCATGACGGTGTCCA CCGGCACGGCGAAACCAATCCCGGCCGAGGCCCGGAGGGGCTATAGATCGCCGTGTTGATGCCGATGAGCCTTCCTGCC GAATCGAGCAGCGGCCCACCGGAGTTGCCAGGGTTGATGGCGGCGTCGGTCTGGATCAGGTGATCGATGGCCGGGCCGCC CGCTTCTCCGGGTAACGAGCGGTCGAGCGCGGAGACGATGCCGGTGGTGAGCGTCCAGTCCAGGCCGAAGGGGTTGCCGA ATCTTGAGCACGGCGATGTCGTGCGCTGGGCTCGTCCCCACCAGCGGCCCTGGTAGTCGCGGCCATCGGCGAGTTTGAC CGTGGCTTCAGAAGCACCCTGGATGACGTGGAAGTTGGTGACGACGTGGCCGGCATCGTCCCAGATAAAGCCCGAACCGG TGCCGCGCGCGTGGAAAAGACATTGCGAGTCCAGACGTCGCGCACCAGCTGCGCGGTGGTGATGTAGACCACCGAAGCG CGCGATTCTTCGAACAGTTCGATGGTGGCTTTCTCGTCCGCCGCCAGATCGCCACGCGCCGTCACGGTGCGATCTGCCGC CTCGCGCGGACTGAACCAGGCCTCGATGGCGGGCAGGAACTGCCACAGCAGCATGAGCGTGGCAATACAGGCGGTGATGA AGAGCCAGCGCCGGATGAAGGGGTCCGGTGCGGGGCGTGGGTACGGGTCGGGGTAGGCCATGAGAAGTCTCCTGTTGATA GGCAATCAGCGCCACAGCCCGCTCGGGTGCCAGCGCGGCGGCGGCGGCGTCACAGCGGATTCCGGCAAGAAATGGGGCGC GTGGAATGGCAACGCTGATGCTGGCCCAGGCGCCAACGTCAGCAGGCGTGCGATACGCTCTTGCGTTGCCGGATGCGTGC GCAAGCAGGAGGGCTCGGGATTGCCCCATCCCGGCCACAGCCAGGCACGCCAGGAGCGGCTGACCCGCTCGATTTTCGCC GCCGAGCTGTGCGAGCAGGGCCAGCTGGGGCGATGCGGCCAATAACAATAGACCAGGCCAATAGACCTCCGCCGCCGCCAA GCCAGCCTCATGACGCGCAGATCCTCATTGGTGATGTGCGCGGATCTCGTGCGCGAGCACACCCGCCAGCTCGCGTGGGCT CAGGCTGCGCAGCAGGCCATCGGTGAGGGCGATCGATGCCTCCTGCTTCGATCCGGTGGCGAAGGCGTTGACGACGGCAC GCTTCTTGCGGGTGCAAGGCCCGTACGCGGTACAGGCGCAAGCTCAGCGCCGACGCGGCTACCGGTTCCAGCAGCAACGC

ACCTGCAACGGCAAACAGCGCGAGCCACAGGCCGCCTTCCCCCAAACGGCAGTCTCCCTGCTGCGGCTGCGATCCCCGACCA GGGTCAGGACCAACAGCCCGGTCTGCAGGCGGTTGAGCCAGCGGTGTTGCAACAGCGCCGTGCGCGGATCACTGGGATGA TGGCGCCTGCCGGCGCGGCTATCTTTGCGGGGGCTCGCCTCGGGGTCAAGGATCACGAACTTGCGCGCCAGCGCGATCAGA  ${\tt CGCGATCAAGAGCGTCATGATCATGCCGAACACACTCTGGAATACCTTGTGATCCAGGGGATTGAAGGCATCGAGGACCA$ GCAGCGTGAAGACGATGGCGATGAGCTGGAACAGCGACACCACGATGATGACGGCAATTACCGCCGACAGAACGAGGGCG ACGACCTGCTCGAAGCGCTCGTATAAACTCATGATGGCCCATTGGTCACGGAAGACCTGAAATGGATTGCGGCCTGTTGA GGTCGACATGCCAAGCGTCGACATCACCTGTTCCGCCAGCCCAATAGCTGCGGCAAAGGATTGCTGATACACGCGCACGT TGGGCATGGCGCGAAATGCATCGGCCGCGGTCGTACTTCTGCATGACACCCCACAAGGTCAGCGCCGGACGGCGCTCGGCA ATCGCCTGGGCGATGCGCAACGCTTGCTGGGCATGGGCGAACGTCAGCACCATGTGCGCATGCGTCAAGCCGGCAGC CCGCCTCCAGTAGCAGATGCGCCACGCCGGCGTGGCGAAGAATCTCGCTGACTGTCAGGCCAAGCTCGCCCGCGCCGCAA ACGATGACATGGTCTCGATATCGCGCCGTCTGCGCGGCGATCTCGACTTCTTCAGCCTGGGGTGGCTGAATGACGCCGCC GGTGCGGCTCAAGAACCGGGCAAGTACATCGTGATGGCGGATCAGTAGCGGTGCCAGGGCCATGCTGAGCACCAGCGCAA CTAGCATGGGTTGTACGACGGTCGCGGGGATCAGATGCTGCTGCAAGACCATGCCCAACAACAGCAGGGCGAACTCGCCG GATCTTGACCGGTACCAGCACTGCCAGCCACGCGAACACCGCCAGTGGTGCCGAAAGAATCTGCGCTCCGTCCAACTGCA GGCCGATGGTCACGAAGAACACCCCCGACAACACATCGCGAAACGGTTTGAGGTGGCTTTCCATGTGGTGACGGAAGTCG CTCTCGCCCAGCACCATGCCGGCCAAAAACGCACCCAGGGCGGCGGATACGCCGACCGCGTGTGCAGCAGCGGCGGCAGC CACCACCACGCACAAGGAAACCAGCACGAAGGATTCTTCGTGGCCCTGCCGCCACCCAGCCCAGCAGGCCATGCAACA GACGACGGGGGGGGGGGGCGCGCGCGCGAACAACATCAGCACGCCCAACACTTCGAGCAGCACGCTCTCGATCTTCGGC GACTCGCCGCGCCCCAGATCGCCAGCAGGGCCAGCAGGGGCACGCTGGCCAGGTCCTGAAAGACCAGCACGGCGATGGC GCTGCGGCCGTGGCGGGTGGTGAGCTCGCCTTGGTCGGCCAGCTGTCGGCCGACCAGCGCCGTGGACGACATGGCCGCCG CAGTGCTGAGCAACGCAGCGCTCTGAACTGGCTGTCCCAGCCACATCAACATCAAGGTCAGTGGCGTGGCGACAGCGATC ATCTGCAAGCTGCCGGCCGCCAATACGGTTTTACGGGAAAGCCCAGAAGTGCCCGAGGGAGAACTCCAGCCCAACCATGAA CAGCAGCAGGGCCACGCCCAGCTCGGACAGAAAATCAAGCGCTTCTCCCGGCGGCGACTACACCGCTGACCGACGGGCCCA GCAAGGCGCCGACGGCGAGGTAACCCAGCAAGGCGGGTACTCTGAACGCCGCCGTCGCCACCGCCGCGAGGCTGCATGCC GCCAGCAGGATCAGGGTGGCGCCGAGCAAGTCCTGCATCGGTCAGCGCCCCACCTGTGCAGATGCCCAGCGCACGATGTC CTGCGCGCCCAAGGCGCCGGCCTGACGCCCGATCTCCCGCCCACCCTGGAACAGGGCGAGCGTCGGAATGCTGCGGATGC TGCTGGAACTGCGGGGCCATCATCTTGCACGGCCCGCACCAAGGTGCCCAGAAATCGACCAACAGTGGCAGGTCGCTGCG CTCCACGTGGCGCGAGAACGTCGCCGTGGTCAACTCGATGGGTTCGCCCGTGAACAAGGGCTGCTGGCAGCGGCCGCAGT TGGGATGTTCCGATAGCTTCGCAGTCGGTACGCGGTTGATGGACTGGCAATGCGGACAGACGAGGTGAAGATTATTCTTC ATGGTTCGCCTCCTTGGACCACAGTGAGGCTGCCGCGCTTCGGGTCACAGACAATGCCGACCAATCAACGCCTTGGAGCC AATCGTTCCCGTCTTTGCTTACTCCGGCCTCTTCCAAATGAGCAGCGATGAACGCTTCGGCCTGCATGAGCCACCTTTGG ACAGTATCTTCCTTACTAGGAATCAGCAGGATTTCAGAGACGCTGCTGGCATCCAGCCCGTCCACACGGATAAGCAGAAA  ${\tt CCTGTTCCGCGATCGTTGCGGCATCGGGATGCTGACTGTCAGCGATGATATCGGCCAGCCTGAGTGTGTCATCGGGCTGA$ TAAAATTCGAAGACTTCCTCTTCCACCATGGCCTCGGCGACGTCTTGGGCATCCGGTTCGACCGGCGCCGCCCAGAGAAAC GAATTCGCCAAATTGCCGGCTGCTTGCCACTTCGTTATCCAGGACGGCGAACAGATGCTTCAAAAGACCGGTGTAAGCCT CTTTTTCCCCCGGCACGGATTGCCATTCCACCTCAGCTCGGACAATCGCTTCATCCACCACGTCGCGCAGCGTCGGATAA TCGCGCGGTAAATCGCCGACGGCCCGCAGATAAGCCAGCTCACGCCTTGCGACAGCCTCAAGTTTCGACAGTAGAGGCAT TCGGGTCGCCTCGGCCTCATGGGCGGCTGATGCGGGTTTTGCGGCAATCCGCACCTTGAGCTCGCGCAAGCGCTCGCGTC GTGCTTTGCGCTTGATTTGATCCTGAGCATGCAGTCGGTCAAAATGCTTCTTGGCCTGACGGAACAACGACTGTGCGAGC ATCTGCGCGAGGGGCGTCAGCTCGTCATGTGATGCAGTAACGCTGACAGTCTTTTTGCCGGGCAGGTGCATATAGCCACT ATGGCTTGAGGGCGTGCTCGATCACATTTCCCAAAGCTCTCTGCCAAGGTTCATGAAACTCTTTGTCGATAGCTCGATAG CTATATTGCATCTGCATGTATGACTCCTTCGATGTCATTTCTATGGAGGTATGAATCGAGGATGCTCATATCCATAGAAT TTAGTTTGACCCGCTCTTATCCCTGGCGCGTTTTGCGAAGACGCCAACTCAAGAACAAAAGCGTGACACCATAGACTGCC GCATAGAAGCCCAACAGCCAGCCTGCGGCCAGGAATGACTCGACCGGACGGGAAAAAATATCCACAAGACGATAGCGCC AAGGACAATCGAGAGCAGTCCACTGAAGGCAAGCCAAATTTCACCCTTGATTTCTTGACGCAGCCGAACGGCGGCGGATA TCTCCAGCACCCGGTGAAAATCGCCCAGAAGCCCACGCTAGCCCATAAAAAAGAAGCCAAGACTATCGTGGCGACCCAA GATATGGCGCACCGCTGCAAACAAGTTGAACGCGCCATTGACCAAGGAAAATGCGCCGAACATGATGGTCATGGCCAACA GAGCCGATTGTGGCATCCAGAACGCGAGGGCTGCGAAAATCAATGCCAAGACACCGCGCAACGCAAAAAGCCACCAATTT TGGCTCAGCGAACACAGTGCTTTGGTGGGGGTCATCCGCACTGGAATCGGCGATGGTGTCTGTGTTCATGCTATATCTCCT CGCGCTTCAGGAGCAGCCTGGCGCGCAGGGCGGGCAGCGGATGCACGCTGCGCGCGTCTCGACCAGCGTGCTGAGCGCTGCC

CAGAGGGATGTTGGTGACCGCGATCACGATTTCACTGGCCAGCAAAGCCAGCACGTGACGTGCCTGTTGCACCTCGCCAT GTTTGAGGGCATCCAGCGCCTCGTCGGTCATCGCCTCAATGGTTTCCGTGTTGGCGAACAAGTCGTGCACGATGGTGCGC ACATCAACGGGGGGCCAGGGCGAGCGTGGGTTCGCGCGCAACGATCAGCTCCCGCTTTCCCGTCACTTCGGCCAGCGTTGC CAATGCGCGTGCAGCGTCCTTGCCGTCAAGTGCGGCCAGCGCTGATTTGGTCAGCGCCCAAGGCCGAGACGGCCTCATCGA TTGCTCATTCATGGTGATATGCCTCGTATGAGATAGTGAAAATAGGCGAATCTATTGGGGCTGACTGCGAACATCGCGAG ACTGACCGACAGAGCAGTCAGCCCCTTCATCACCTCAAAACAGCTTTTGGATGCGCGTCTTCAACTCGTCGAACCATCCC TTGCCGCTTTTGCCACCAGCCGACTTTTGCTCAATGGACTTCACCTGATCGAAGATGGGTTTGAAGTCCGCCTTCTTGCC ATAACCCAGGATCTGCGCCATCTCGATCTCCGTGCGCACGGACGACGACGGCGCGGGCTGGGCTCCTCGTTCTGCTTGGCAT CGCGCCTGTCGGTCTCGGCCAGCTTTTCAGCTTTTGCCATCGCGGCTTCGGCCCGTAGCACGGGCAGAGGAAAGGCGACC GAGGTCACCACCAGCGTGTTCAGTGCTCGGGCGAGTTCCGCTTTGGCGTTGTCGATCTTGCCGCTGTCGATGAGCCGTGC GGCCGACTTGATCGCTGCCGGGTACGTTGCCATCGGAAGGTTGTCGGTTTGGATTACGATTTCGCTGGCCAGATTGGCAA TTGGCGTGGATATCGTGGGTGATGACGCGTACATCGACCGGCGCCAAAGCAAGTTTGGCGTCGCGTGCCAATACCAGTTC CAGCTTTCCGCTGGCCAGTTCCAGCGCAGCAAGCGCCTCCTTGGTCTTCTTTGCATCAAGGAGGGTCAAAGCCTCCTGGG TCTTGGTGAGCGCCGTGATGGCGTCTTGAGTGAGCTCGGCACGCTTTTTATCGGCTTCCCGGGCGGCCTTGTCATCTACC TGTGGCTGTGCCGCCTTGGATGCGGCAGAGGGTGCTGCAGCTCCTGGGCTAGAACCTGCCGCCGATTGGGCCAGAGCCGG TCCGCTCAGTCCGACGACGACCGCCAGGGCAAGTGCGGAGAAGGTGTATTGTGGCTGTTTGATATTCATGATCTTGGGCT CTTGATTGAAGTTAGTTGACTGAGATTTCAATCTGTTTCGGTTTGGCTTGCTCGGCCTTGACAAGCCGCACTTCCAGCAC GCCGTCTTTCATGGAAGCCGTCACCTTGGTCGGATCAACGTTGTCAGGCAAGACAAAGCTGCGCACAAAGCGGCCATACG  ${\tt CACGTTCGATGCGGTGGAACTTCTTGCCCTGCTCCTCTTTTTCCAGTTTGCGCTCGCCGCTGATGGTGAGCACACCGTTT$ TCCGCGCTGACGCGCACGGCATCCTTGGGGGACCTCCGGCAGATCCAGCTTGAGGAGGAATGCGTTCTCATCCTCGCTGAT GTCCGCCATTGGTGCCCAGTCCGCCGTGGTCATGGCTTCGTTGCCGGTACGGGCGCCCTGTCGCTGGGGTATTCGTCCGA ACATCGTCGCCAGGCGGTTTTGCAATTCATCCAGTTCCCGGAAGGGGTCCCACGGAGTCAATGCAGACATATCGGTTCTC CTTGAACAATGCCGACGAATTGGATGACGCACTGAACAGAGCCGTCGGTTTACTCTGAATGGCACCTACTGCTGTTTTCA GTTCCGAACAAGTCCTTGAGTCAATTGACGGATATCGCTTTCGTCGAGCGTTTCCCGCGCCAGCAGCTCGCGCGCACAGC GCTCCAGCACCGCGCGGTTGATGTCGAGAATCCGGTAGGCGCGCTCGAACACGCCCATCACGATGTCGCGGATAGCCTGA TCGATGCGCCCTGGGTCGATTCGGCCACCCGGCAACCGCCGTGGGCCAGTTCAGGTGTATCGAGAAAGCGGGGCCGCTG CGCCTCGAAGGCGATGTAGCCCAGGCCCTCGTCCATGCCAAAGCGGGTGATCATGTCACGGGCGATGTCGGTGGCTCGCG TTGTGCTCGAGATCGGTACGCGTCATCAGGAAGCGGTCTTCGGTGGGGCGCTGCAAGGTGTAGCCCAGCGCCGCCGATGCC GCGCGGGATGATCGAGATCTTGTGTACGGGGTCGGTTTCGGGCAGCGCCAGCGCCACCAGCGCATGGCCCATCTCGTGAT GGGCCACGGTTTCCCGCTCCTTGGGATTGAGCACTCGGTTCTTCTTCTCCAGGCCCGCCACGATGCGCTCGATGGCGGCG GTGAAATCCTGCAACTCCACGGCGGACGCTTTGCGCCGGGTCGCGGCCAGCGCGGCCTCGTTGACCAGGTTCGCGAGGTC TGCACCCGAAAAGCCCGTGGTCAGCGCAGCCACCTGTTCGAGATCGATATCCTGAGCCAGCGTCACCTTCTTGACGTGGA GCCTGGTCGAGGATTTCGGGGCGGTTGGTGGCGGCGAGGATGATCAGCCCCACCGAGCTGTCGAAGCCGTCCATCTCGGT CGAGCTCGTCGATGAAGATGATGGCCGGCGCCTGCCCGCGGGCCTGCTCGAACAGGTCGCGCACGCGCGCCGCCACCACCG GGTTCTTCAGGAAATCGACGATCTCAACCAACTCCGCCTTGGCTTCATCGACGCCAGCGACATCGGCAAAGGTCACGCCA GTGTTCTTCTCCATGAATACCTTGGCACGGCTCTTGCCGATGCTCAGGAAGCCACCCATGCCCTGCTTCTCGGCGAAGCG CCACCACCGCGCATAGGGCACGTCGTACTTGGACAGCCGCTCGGCCAGGTCGGGTTCGACACGGGTGGCCACGATGGTG GTCTTGCCCCGGCTGTCCGGCGATTTCAGGCGCCCGGTGACCGTGCGGTCCGACACCAGCACTTCGGCGACGCGCCCCTC GGCCAGCGCCTTCTCGAATTCGCTGTAGGGCACGGGCTCGACGGTCTTGGCCGCCTGCCAGTAGTTCTGCAGCGTCAGCA GCAACAGGCCGGCGACGATCCAGTAGCCAATGTTCCATTGATCTTTTCCATGGGCAATGTTCCTCGCAAGTCGTGT CGATATCTCGCCCGACGCATCACGAGCGGCATCAAAAAGGGATTCCAGCCGCGTAGACAGCGCGGTGTCGTACACCTCCA CATTGAACTCGAAGTTGAGGCGCAGGCTGCGCGCATCCCAATTGGCAGAACCCAGGCAGCACCACTGGCCGTCTATCAGC ATCAGCTTGCTGTGGTCGAACGGGCCAGGCCGTTCGAAGATGCGTACACCGTGCTCCAGCACCTGCCAGTAGTGGGCGCG TCAGCGCCGCGATCATCGGCTGATCGGGCACGAAGTAAGGTGTCCAGATGCGCACCGAATGCTTCGCCGCGCTCAAAGCG CCCATGAAGGTCCAGCGCATCCTGTCCAGGGCCTCATCGGGACCGGCCTCGATGCCGCGCGCCCCAAGAGGTTCCTTGCTC ATCAGCCGTTGCGGGCGGTTCGCCCCAGAAACCCTTGCTGAGCCGCTCGCCCGTGGTATCGCACCAATCATCGGTGAAGC ACCGCATCAGATGCGCAACCACCGGCCCGCGCAGACGAAAGTGCAAATCGTGACAGGCCTGCTCCGGCGCATCGGGCCGC CAATACGGGCTGAAGATGTTCATGCCGCCGGTGAAACCCGTCTCGCCATCGATCACCAGCAGCTTGCGGTGATTGCGCAG ATGCGCGGCATGCAGGCGCGCGGGAATCAACGTCGGGTTGAACGTCGCCGCCGGAACGCCGGCGCGTTGCAAGGCGCGGT AGGCGCTGCGGGGCCTCCAGCGGGCATAGACGTCGTCGATCAGCACCCGCACTTGCACGCCGCGCTCATGAGCCCGGCGC AGCGCATCGACGAACTGCGCCCCGATGCCTTGGCTGTCGAAGATGTACGAAGCCAGCGCGACGCTGTGCCGCGCCGACTC

GATGGCAGCGAGCATGGCCGGGTAGGCCTGCTCGCCATCGACGAGCGGCTCGATGCGGTTGCCGCTGGTCAGCGACTGGC CGGTGGCACGTCCCACCAGGTGCGCCAGGCCGGCAAACGGCGCCGATACGGCCTGGGGCATCGTAGGCACGAGGTCCTGC CGAACAGCAGGATCTGCCCCCGGAAACAGCCGCCGCCGCCGCCGCTGGTAACGGTTGATGCCGAACAGCCCATACAGCAG CGAACCGCCCAACGGCAACAGCGCGATCAGCAGCACCCACAGCGTGGCCGATCGAGGGTCACGTTTGTAGATGACCGCGT GCCCCGCTGTGGGGATAGCGACCGCCAGCGACACGAGGGTGGCTGCCCATGTCAGCCCGTTGGGGTCGGACACGACAGCC TCCCATCGCTCAAGATCCGCCGCCGCTGACTTCTTCTTGCGCGCAGGCTTGCTCTCGCCGTTCGGCGGTGCCTCGGCCA TCATCCCAGCGGGCGCTGGCGTGATCGGCCTTGCCGATGCCACCGAGCATCTCGCGTGCCAGCGCGGTTTCCAGCTC GCTGCGGATCAGCCGCTTGAGCTCGCGCGCGCGCGAACTCGGGTTTGTAGCCTTCCTCCGCGAAGTGGTCGATCAAGGTCT GGTCGAAGGTCAACGTCACGCCCTGGCTGGCGGCGTTGCGGGCCACACGATCGAGCTGCAGGCCGACGATATGGCGGATC TCCTCCTTGCCCAGCGCATGGAAGACGATGATCTCGTCGATGCGGTTGAGGAACTCGGGGCGGAAGTGTCCGCGCAGCAC GTCCATCACCTCGGACTTGGTCTTCTCGTATTCCTCGCCGGCGGCGCCACGGGCCTTCAGCCGACGCTGGATGATGTCCG AGCCCAAGTTCGAGGTGGCGATGATGATGGTATTGGTGAAATCCACCACCCGGCCCTTGCCGTCGGTGAGCCGCCGTCG TCGAATACCTGCAGCAGGATGTTGTAGACGTCGGGGTGCGCTTTTTCGATCTCATCGAGCAACAACACGCTGTAGGGTTT GCGACGCACCTTCTCGGTGAGCTGGCCGCCCTCGTCATAGCCCACATAACCCGGAGGCGCGCCCACCAGGCGTGCCACGG TATGGCGTTCACCGTACTCGGACATGTCGATGCGCAGCAGCGCCCCTCATCGCCATAGATGGACTCGGCCAGTGCCTTG GCGAGTTCGGTCTTGCCCACACCCGTCGGCCCGAGGAACAGGAAGGTGGCCACTGGCTTGCCGCCTTCGCGCAGGCCCGC GCGCGACAGCCGCACGGCATCGGCCACGGCACGTACTGCTTCGTCCTGGCCCACCAGGCGCTCGTGCAGCCGCTGCTCCA GATGCAGCAGCTTCTCCGCGTTCTTCCACCGTCAGCTCGTTGACCGGAATGCCGGTCAGGCGCGAGACGATCTGCGCGACA TGCTCGGCCTTGACTTCGGCGCTGCCCGAGGCGCGCTCGCGTTCCCATTCCTCGACGAGCTTCTTGAGTTCAGTCTCCTT GGCCTCGATGCGCTTGCCCAGCTCGGCGGCCTTGTCGTACTGCTTGCGCGAAGCCACATAGTCTTGCTCACGCCGCAGCT AGCAGGTCGATGGCCTTGTCAGGCAAAAAGCGCGCGGTGATGTAGCGGTCCGACAACTCGGCGGCGGCGATGATCGCATC CTCGGTGATGCTGACCTTGTGGTGCGCCTCGAAGGTGTCGCGCAGGCCGCGCAGGATCATCATGGTCTGCGCTACCGTCG GCTCGGGCACCATCACCGGCTGGAAGCGACGCTCCAGCGCGGCGTCCTTCTCGATGTACTTCTGATACTCGTTGAGCGTG GTGGCGCCGATCAGGTTCAGTTCGCCGCGCGCGCCATCATCGGCTTGAACACGTTGGCCACGTCCAGCCCGCCTTCGCCGCC ACCCTGGCCTGCACCGACGATGGTGTGCACTTCGTCGATGAAGAGAATCAGCTCGCCCTGGTGCTCGGTCACTTCCTTGA GCACCTTCTGCACGCGCTCCTCGAACTCGCCGCGGTACTTGGCGCCGGCCACCATGGCATTGATGTTGAGTTCCACCAGG CGCTTGTCGCGCAGCGTCTCGGGCACTTCGCCGGCGACCATGCGCCGCCAGCCCTTCGACGATGGCGGTCTTGCCGAC GCCGGGCTCGCCGATCAGCACCGGGTTGTTCTTCTTGCGCCGGGCCAGCACTTCGATGGTCGTCTCGATCTCCTGCGCGC GGCCGATGACCGGATCGAGCTTGCCCTCGCGCGCCATCTTGGTGAGGTCGCGCGAATACTTGTCGAGTTCCGGCGTGTTG GCCGTAACGGCGCAGCAGGTTGGCCGCCAAACCTTCGCCTTCCTCGGCGAGCCCGATCAGGAAATGCTCCGGCCCGACAT AAGAGTGGCCGAGTTCGTTGGAGGCCACGAAAGCACGGCTGAGCGCGTCCTTGACCCGGGGCGACACGCCGATCTCGCCC  ${\tt TCGAACGGCTTATCGCCGCGCTTGGCTTCGGATTCGATCTGGCGCTTAAGGTCATCGACCTTGATCTTGAACTGCCCCAG}$ GATGGTCTTGACCACGTCGCTGTCGGATAGCGCCAGCAGCAGGTGTTCGGTATCGACTTCGGCGCGCCCGAACTCTGCAG CGTGTCGGGCGGCCTCCTGCAATAGGGCCTCGGACTGTTCGCTGATACGGCTGGCGAGCCCACTGCCGCGACGGCGCGCG GTGCCCGTACCGGCCGGGGCGGGTTCGCCGAACGAGGCATCGACGACCTCGTCGGTATCGGCCGCCATGGACGGTGCGTC GTCACCGATGCGGAAGAAGTCGCTGCCAAGGAAGTCTTCGAACAGCCCGCTGCGCGAGCCGAACAAGGCTTCCAGCGGTG AGACGGTGCGCTTTTGCTGGCGCACCAGTTGGCGATAGTGATCGTCACACAACAGCATGGTGCTGTGGCGACCATTGAGA TTGGCTTCCACCGCACCGTGGCGGGCTGGCCGCAGACTTGGCATTGTTTTCTGGCCATGCTGATGCTCCTGTAAAGATT GATCTGACGAGGCACCGCCGATCACGGTGCCTCATCTCTTTGTGGTTTTTGAGAAAAACGCGCTGCCCCGCGTCAGCCGT TGATCGGGATCGAGCGCCCCTGCTGGGGCGTACTGGCCTCGCGCTTTTCCATCGTGATCGTGAGCACGCCGTTCTTGAAA GCGGCCTTGATCGTGTCCTGGTTGGCATCGGCCGGCAGGTTCAGAGCGCGCTGAAAGCTGCCGTAGGAGCGCCTCCACCCG ATGGAAACCGCCGTCTTTCGTTTCCTGCTCCTGACGCTTTTCACCGCGCACCAGCACCGTCGTTGTCGAGCGTGATCT GGATGTCTTTTTCCTCGATGCCGGGTACTTCCAGGGCGATCTTGTACTGCTTGTCGGTCTCCTGGATGTCCAGCGCCGGC TTCAGCATGCCCGGCCAGTCCGACGGCCAGCGTGGCATGGCCAGCGTCGGGAAACCGAAGCCTCGAAACGCGTCGTCGAA CAGGCGGTCGATCTCGCGATGCAATTGCAGGATGGGACTGACGGGCCCACCGGCACCGGCAGGTCATTGCGCTGCACCG GGAGCGAGGCAGTGCTCTGTTGTTCTTCCTGCTCCTTCTTGAACCAGTTCCAGGGAGCCAATTTCTTGAAATCAATGTCC ATGTCACACCTCCAGAAGAAAAATTGAAGACTCTCGCTCACTCCGTTTGCCTGCGGCGACGGACAGCGCGCCCAGACGAC CCATCGATCGATTTCACTTTGACGAAACCGCCACGTCCCGCCGACCTTGAAGGCCGGAATCTCCCCGTGCGAGGCGAGCC CCACCCCCACAAGTTCCGTCGTCGCCGGCCTCGCCTGAGGAAGTTCTTGCAAGACTTTGCAAGATATTGCGCCTAACAT GCCGAAAGTCAAGAGTCAACATCCAGCGATCTGCTGGCCGATTGATGTGACTCAATCGTAAGCAGCCAGGAAACAAATGT TGGCTGCCACCGCGATGGTGCTCCCCCAAGTCATCAATCTGCAGCCATGTGAAAGGGGAAGTCCATGAACGAGATTGCCCG AGTCGGGGTGGATCTGGCCAAGCGGGTTATCTAGGTGCATGCGGTGGATGCGCGCGTGGTGGTTGCCAAGGCGCTGGCCG CTGACAAGTTTGCGGCCTGGTGCGCGGAGCTGCCTCCCGGCTGCCTGGTGGCCCTGCGGGCGCGGCGCGCATCAC TGGGCACGCAAGCTGCGCGGCTATGGGCTGGATGCGCGGCTGATTGCAGGCCACTTCGTCACGCCCTACCGCATGGCCGG TGCCTAGGGACGACCATGTAAGCGGCAGATGGTCGGAGTCCTTTGCGACCAGCACCTACGCGAGCAGCCCGGAGGTGGGG ATGCCCTTGGCGATGATCTCCGCCGGGACCGGCGCCTGGGTCAGCGTTCGGCACCTATGCGCAGGTCCACTTGCCGCGGA

TGTGGCACTCGACCGTGAACACGCCCGGCGTGTAGTCCAGCTTCTCGCTGATGCGCTTGAGCGCACAGCCGCACGCGCACG CGGGTGTTCTCGGGCTCGTGGTGGCAGTCCACGCGGCGGCAGGTCCGCCGGCAAGGCGGTGCGCTTAGGCATCGCGCCAGG CGTAGCCGGCGGCTTCTTCTTGCCCAGCAGTTCCTAGAGCTGCGCCTCAGCCGCGGCAAGGTCGGCGTCCAGAGCCTCGT CGAACAGCGCGCGTTGTTCGGCATCGAGCTGCTCGCTCTTCTTGCCGAACTTCAGGCGTCGCAGCTGGGCGATCTCGAAC GAGAGCTTCGCCGTAGGCGCTGACATGGGCGAAAAGCATCCGAGCATCACCCCCAGGATGGCTCTCATCTCGATACAGA GGTGAATCCTCCGCACTATTCGGCTCCCTACGATGATATGGACTGATCACATCGGTAGGGAGAAAGCATGAACTTACGCC ATCTTCGCTGCTTCATCGCCGTAGCCGAGGAACTGCACTTCGGCCGGGCTGCTCGACGGCTGCACATCGAACAGTCTCCA TGCCGCGAGGAGGCACCACAGGTCGGCATTCGGATATTTGAAACGCCACTGGCGCAGTTGGTGACTGGACTGCGCAACGA  ${\tt CTTGTATGACGCAGGTTTTGCATTGGCTGGTGAAATGGACGCCGGCATCGTCGCCATGCCGGTGTGGCGAGACCCGCTGG$ TGGTGGCTTTGCCCGCCAGGCATCCGCTGCTGGCTTTCAAGGAAGTGCCGCTGGAGGAAGTGGCGAGCTATCCGCTGGTG CTGTGCGATCCCCAGGTCTGCGAAGGTTGCAGCCGGCAGCGCGAACGGCTGCTCCGCACGGTGGATGCGCAGCCGACGGT AGCCGAGTACGTCAAGACCCATTCCCTGATGCTGGCTCTCGTGGCCGCCGGCTACGGCGTGGGCTTTTCGAGCGCGGCGCGC ATCTGGCGGGTTGCCATCAGGCCGATGTCGTCGTCGTGCGGCCGCTGGCCGACGACGCCTTCGCTGACGACCTATCTACTG CGACCCGAAGGCGAAATCATGGAGCCGCTGCGGCAGTTCATCGACCGCGTGGAGCGTGTCGGACGCCCCGCAAGGCACCGA TCAACGCCCGATGTGACGCGGGGGATTTTGGACGGTACGATTCCCTTTCGGTCTGGACCTTGACCCGCATTGCATCGGCGG GGTCACAGCAGTGACGCAGAACGCATGAGCCCTTGCTGGATGCAAACCGGCTCAGCCGGAAGTCGCATTGGCGCTTTACC CCGCCCGTATTCCTACGAAAACTTTGCCCTGGTTTTCCGGTAAAGCGCGGCATCCCTTCCTGATCGAACTTGGATGCGCG GCTTTTCAGACCGTTGCGCCGGTAACAAGATTTTTCGCAGGTGCATTATGGTTGAGGTGTAGCGGGCACCGCAAGGAGGT TTGCCCCCTGCGTAACGCTCGGCGACATCGCCGCACCCAACGTCCACCACGATGCCGACCGGCTCGCGCTTCATCGGGTT GCTTCGAGCAGCGTATTCTGGAAGCGCTGGAGCAGCGTGCCATGCCGGAGCCCGGCGAACTCCCGCGCCGCTGCCGCTGCTG CGCCTGTATGCCGAGCGCATCTTCGACGCGCTGACGCATGGCGAATTGCCCGGTGGCAAGGCCGGCATCGTGCTGGACTC GCAGCGGCCGGCGCTCGACGACCCCGAGTTGACCGTGCGCCACGTGGACTTGAAAGCGTGGATGTCGCAGTTCTACCCCG GCGATCGGCCGGGGTTTTTGTTTGACGGCATCGAACGCGCGGTGCATCCGGCGGTGGACGCGCGCCCAACATTCTG CTGGCCGATCGCGAAGCAGCGAAGTCGCAACTTGCCCGAACTTGCCCTGGTGCATGAAACGCTGCGCACCGCGCACGAAGC ACTGGCGAAGGAACATGCCACGCGCGCGGCCAACGACGACGACGCGCGAGCCTGCCCTGCGCAGCGAGACGACTTACC TCAACATCATCGGCGGACTGCTGACGCTGCTGCTGGGGCAATTCGCCGTCAGGCGCGGCCTATTCGTCGTCCGCAGCATG GCAGGCGCGCGCCACCTGGAGGCGTCGCGCTGACGACGCGGCCAGCATGATGCCGATGCGGCGCACTGCAATTGCAGTC GCTGCTTCTGCAATTGCAGTGATTTCGGCGACCGCGGTGTATTGAATACGAGGCACTTTCCGAACAGCGCCAGTGAGCGT CGAGGCCAAAAACCGGCTTCAAGCGCGCGCACATCTACAGCCTGATGAAAGAAGGCAAGTTCCCCCAAGGCGCTGCGCTTGG GCGTGCGCCGCGGGGCTGGGACTCGGCGGAGGTCGAGCAATGGATCGCCGATCGCCTCGATGAGCGCGCCTGACGCTTT TCCTCGGTACATGCCATTCAACCGGGAGAGGCCCATGCAGGTGGTGTCCATCATTTCGACCAAGGGCGGCGTCGGCAAGA CCACGACGGCGGCCAACCTGGGCGGCTTCGCAGCCGACACCGGGCTGCGCGTGCTGCTGCTGGACCTGGACGTGCAGCCC CGAGCAACTGGTGTCGCGCACCGCGATCGAGCGGCTTGACCTGGTGCTCTCGAACGACCGCGGCGAGCTGAACACGC TGCTGCTGCACGCGCCCGATGGCAGATTGCGGCTGCGCCACCTGCTGCCCACGCTGGCGCCGCACTACGACCTGCTGCTG ATCGACACCCAGGGCGCGCGCGCGCGCTGCTGGAGATGGCGGTGCTGGCCTCGAACTTGGCGCTTTCGCCGGTGACGCC GGAAATCCTCGCGGCGCGCGAGCTGCGGCGCGCGCGCACGCTGCAACTCATCGAGGACATCGCGCCGTACCGCCACCTCGGCA TCGAGCCGCCGCCGCTGCACCTGCTCATCAACCGCGTGCATCCGGTGTCGTCGAATGCGCGGCTGATCCAGCAGGCGCTG CGTCAGGTATTCCAGGAGCAGCCTGGCGTGCGCGTGCTGGACACCGACGTGCCGGCGATTGAAGCCTATCCGCGCGCCGC GACGCGCGGACTGCCGGTGCATCGGGTGGAATACCGCCAGCCGGCGGCCGCACGGCACCTGCCGCATTGGAGACCATGC GGCCATGGCCAGCGCACATAACCTGGCCCGCGGCCACAAGCGGCTGCGAGGGCTGATCGAGTTCGCCCTGGGAGAAGGTT GGAAGGTGGTGCGCACCCGCGGCGGCGCCCTGCTGTTCACGAAGCAAGGCTGCGCGCCGATCTACACCAGCTCGACGGCG AGCTGACGCCGCAGGACATGGCTGCCAAGCTGCTGGCCACCGGCTTCGAGCGCGGCCCTTCGGCCGCGACCTTGAGC GACCCCATCGCCGACACGCCGATGGTGGTGGTGGCCGTGGACCAGTTGCGGCCCTACGACCACGACCCACGCGTGACGCGCAA CCCGGCCTATGCGGAGATCAAGGCGTCCATCCGCGAACGTGGGCTGGACGCCCCCCCGCGATCACGCGCAGGCCGGGCG AGGCGCACTACATTATTCGCAACGGCGGCAACACGCGGCTGGCGATCCTGCGCGAGTTGTGGAGCGAGACCAAGGAGGAA GAACGAGCTGCGCGGCGGCCTGACCTTCATCGAGCGGGCCTTGGGCATCGAGAAGGCGCGCGAGTTCTACGAGCAGGAAA GCGGCCAGGCGCTGTCGCAAAGCGAACTCGCGCGGCGACTGACGGCCGACGGCTATCCGGTGCCGCAGTCACACATCAGC CGCATGAACGATGCGGTGCGCTATCTGCTGCCGGCGATCCCGACGCTGTTGTACGGCCGGATTGGGCCGGCATCAGGTGGA  ${\tt CTTCGCTGTTTCAGGATGTGCTGTCGCAGTTCGACACGCAGCCGGAGGGCTTCTCGCCCCAGCGCGTGCAGGACGAACTG}$ GTGGGTCAGATGGCCGAGCTGCTGGAAGCGGACTACGACACGCTGGCATTGGAGGTCGATGACAGCGAAAGCCGTCAGCG
CGCCCGCGGCGCCAACGCCACGGGACACCTCGCCCGTCGCGCCACCGGCAGAGACACCCTCGGCACCACCTGCCGCTGCA CCAAACGCCCGGGACGGGCAGCGCGACGAGGGCCTGCAGGGGCACATCGTGACGCCGGGCCCCAACCACCGAGCGCCTGCA TGCAGGTTGGCGGGCTCTTTCCCATCTCGGATGTCTGGTACATCGAGCCGGGCCTGGACGTGCCGGATCGCCTGCGCGTG CATATCTCGCAGTTCGCTCGCGAGATCGCGGGGGAAGCGGCGGCGGCGACCACATCGAAGCCAGCGATGGCGGCATCGG CTTCGTCTGCGTGACGCCGGGCCGTGGGCCAGGCGAAGGCGCTCCCGGCGTTCGCGCGTGCGATGCTGACCCTGCTGCACG CGCTGAGCACCGCGCCGGCACCGGCGGGCTGGACAGCGCGGCGGCTGGCCGATGACCTTGGGCCGCTGCTGCATGGT GGATCTGGAAGCCGGCGTAGCGAGCCAGGATTCCTGAGCGCAGGAGGCTCCCGTATGTCGGCACCGCACCGCTCAACCA GGCCGTGATCGCCCAGGCCCTGCATGACCTGCGCAACGGCCAGTTGCGCCGCTGCAAGGCCATGGGCTTCGGTGAGGAGG AGCTGGATGCGCTGAAGCACCCAGAACTCGTGAGCATGCTGGTGAATGCCACGGTGTCGTGGTGTCGGTGTCGGTGAAC  ${\tt CGGGAAGTGTTGAAGCGGCTGCTGAGCCAGGTGCACGACGTGGAGCGGGAGATCGCCACGGTGGACCGCATGCTGCGCCT$ GGGGGCGAGCACGGAGATGGTCAGCAAGTTCTACGGCCTCACGCATCAGGAAGTGGCGCTGCGCCGCGACATCCTCGGGC TGCCCAAGCGTAAGGGTCGGCATCCGGTGCTCGACGAGGCGCAGGACGTGGCCCTGTGGGAACGCCTGGAAGGCCGGCATC ACGGAGCGGCACATCGCACTGAACGACGACGATGGCGATGCTGGCGCTGACCATGGACCTGGCCGAGGCCATGACCCTGCC  ${\tt CATGTCGGTGATCTGGTCGGCGATACGGAACTGGGTCGACCAGGGGCTGGTGTAGGTCATGACGACGGGCGACGCTCCAC}$ GGCGTGATGGCCCGGTTGCGCCTGTCGGCGTTGTTCGACGAGGCGCTGCGGCACCTTGAGCCGAAGGAACCGGCGCAGGGC CCTGACGCCGCTGGAGCGCAATGCCTGGCAGGTGTTCCGCCTGCAGCTCAACGACGACGGCGTGACCGCCTTTCCCACCT CGTGCTGCACGACGAACCGCTGTCACCCTTCGAGGCGATGCAGCTCGACCCGGACTACCTGGGCCTGGTGAGCCAGGCGC TCACGCACGCGGCGAAGGCGGTGCAGGTCGTGGGCATGAACACGCTGCGGGGAGATCGCCGAAGACCCGCTGCTCAGCGGG GGGTGCGGACCACGAATCCGAAGAAGGCCAGGAAGCCCTTCTTCGGAATGCTGCGCGCCCGTCTTCGGAATCCGAAGCAG GACCGAAACCCGCGCCGGACGGCTCTCTTTGGATTCCGAAGGAGGACCGTACAGTACGTAATGATCGTATAAATGAAGTA CGTACAGTACCGCGCGCGCGGGGCCTTGCAGAACCTGCGGCTGCCCGAGCGTTTCCTGCGCTTGAAGGACGAGCAGCAGCA CGGCGCGCTGGTGGCGCTGCAGCAGGTGGACGAGGCGCAGAGGCCGCTCTCGACGAGTGGGCGGCACGCTGCCACA GGAGAAAGTGCATCGACGCCGCCAGCGCCCCGTCACCTGCGCCCTCGTCACCGCCAGCATCCCGTGCGGCTGATCCCGA GGTGGCACGTGCCTACCTGGCTCAGCTCCGAGAAGCCTTGCGTGATCGCTGATGTTGACTATCCCCAGGGGATAGCTGGA ACAAACACCCTTCCGCCGTGCTCGATTGCTGCCCGCCGAACGACGACGGCGAAACTGTCGCCTGTGAATCAAACGAGGACAG CCACGCACGAGCCCGGCCAACGATGGATATGACGACTTTCCCCGTCACAAACGCACTGCAACCACTACAGCCAGACGTTC AGCGCTTGCTGGGCAGATGCCTGTTGCGCCTTCAACAATACGAGCGCCTCATGAAAGCCATCGTGGCCCACCACGAGATT TCAGGCCCGGCGCATTCGCTGGAGGCCATTCGCGCAGCGCGGATTGAAGATGCCGCGACCAAGACCCTGGGCACGTTGAT CGGACAACTGTTTGGTTCGTATGTCGTCACCGATGGAAATGGCGGCGAGGAACGCGACGACGATCTTCCCCGGCGACGTGA TCTCCTTTCGCACGCGCGTGCAACTGAGCCTGTCTGCGCAGGACTACGCCAAGACCCAGGCCGACCTCAAAGACCTGGTA TCGCTGCGCAACACACTGGTGCACCACTTCATCGACCAGCACGATCTATGGACCGTGGACGGGTGCCGCGCTGCACAGGA CGAACTCGGTTCCGCCTACACGCGCATCGATCAGCACTTCGAGCAGTTGCGCGGGCTGGGCCGAGCACATGGATCAGGCGC GGCGCCTGGCAGCGGAATTCGTCCACTCGGATGTGTTCCACGACCTGGTGGTCAATGGCATCGCGCCGGACGGCACGGTG CGCCGCTGGCCGCTGGATCGCGGACCGGCATCCCGAGCAGCTTCCAGCCAATTACGGCTGCAGCAGTTGGCGGCAGGTGG TGCACGAGTGCCGCATGTTCGAGCTTCGCTACCGTGAGGTGGAGGGGCAACGGGCCGCCTGGTACAGACCTCGCGAGGCA TAGCCCCGCGACGCGGTCTCACCTCCGCGCGAGTCGCGAACGACTCCGCCGAGCTATCCCCAGGGGATAGCCGGCACACA GGCATCATCGGTCTCAACGGCTTCATCGGCGCCATGAACAAGATGAAGCGCGGCGGCGCGAGCAGGACGACCCGTACTCGGA CTCGTGGATGTTGCGGATCGAGGACAAGCTCGCCGACACCAAGACCCGTCTGCAGACCCTGCGCGAACAGGTGGATCAGG CCTTGGCCGACGTGCCAGCGGCGCTGTCCCTGGGCGAGAACATGAACGTGCAGCCGGTGAAGCTGCCGCTGTTCGTGAAC GCCCAGCTCGGTTTCATGGCGGTGTATCTGCTGGCCGACTACGACGACCTGGCACGCAAGCTCATCCTGGCGCACCACAC GGCGAGTTGCCGCAGGACGTGCTGGAAGGCACGCGCCGCTCGCGCTCGCGCCACCCATCGCGCGGCGGTCGAACAAGCC CGGCACGCCGCCTGCCGCCTGCCATCGTGCCCGATGCGCAGGCTCCCACGGGTGGCGCAGCCGATGGTGCCGCGGGGCG ATGAGGGTGCTGGCGCATGACAGCATCGCCCCCTATCAGCCACTCCACGCGCTTCGTGGCGCTGGAACAGGCGGACTTCC AGCGGCTGGAACACGCAGGCTACCTAAAAGGCCTTTTACAGCCTTTTAAGGGTAAGGGGAGTCTGGAGACCTGGGCCAGC TCTGCTCGACGTGCAACTGGCCCAGGAGGCCACTGGCGCAGGGACGACCTTCCTGCGCTGGCGCAACCTCGACCGTTCCT CCATGGGCGTGGCGTTGTGGGAGGCCCTGCTGGCCAACCCCGCGACGCCGGCCTCGCTGATCGACGATCTGTACGCGATC 

CACGCCGGCTGCTTCGCCTGAACGTCTACTTCGACAACCCGATCCCGAAGAAGGACGGCGAGTACGAAGATCGCGGCGGC TTCTGGGCGCCCGTGGAGCTGTGGCACCGCGACGCCGAGCACTGGAAGACGCTATACCAGAAAGGCATGCGGGTGCTGGT TCCCCCGAGGGCGACTGTAGCAACCGTCATACGCCCGCGATGCACCAGCGAGCTATCCCAAGGGGATAGCTCCAAGGTCG TCCACGGAGTTCCAGCCGCCCTCCCGAAACGACGCTCTTGCTGTGCCAGCTCCTACGATCTATGCACACCGCTGCGGCAA CGAACCGCCTGCCGATCACAAAGCGGTGTCTGCATCAATCGACTTCCTTGCTGCCGGCATCTCCTGGCCCCGCCAAGCTG ACGCCCATCCGATGAACCGCACATTTCCAAGGAGGCTTCATGCGCCTTTTCCTGTGCGAGAAGCCGTCCCAGGGCAAGGA CATCGCCCGTGTGCTGGGTGCCGGTCAACGCGGCAACGGCTGCTACAGCGGCGCGGGTGTCGTCGTGACCTGGTGCATCG GTCATCTGGTAGAGGCGGTTCCGCCCGAAGGCTACGGCGAGCAATACAAGCGCTGGGCCATCGAGCAACTGCCCATTCTT CCTGAGCGTTGGCGTGTCGAGCCCAAGGCGGCGACCGCAGCGCAATTCAAGGTCGTGCAGCAGCTCGTCGCCAAGGCGGG GGCCGATTCAGCGCCTGTGGCTGTCGGCGCTCAACGATGCGTCGATCCGCAAAGCGCTGGGTGCGCTCAAGCCGTCCGCC GAGACGCTGCCGCTGTATTTCTCCGCACTCGCCCGATCGCGCGCCGACTGGCTGATCGGCATGAACCTGAGCCGGCTGTT TACGCTTCTAGGTCGGCAGGCCGGCTACACCGGCGTGCTGTCGGTGGGGCGCGTGCAGACGCCGACGCTGAAGTTGGTCG TCCTTCACCGCGAGCTGGATACCGCCCGAAGGCAGCACGGATGCAGCGGGTCGCTGCCTTCAGCAGCCGGTGGCGCAGCA GGCTGCGGATCGCATTCGCGCGGCACGCGATGCGCAGGTCGTGTCGGTGGACACCGAGGCGCGTGCGCGAGGCACCGCCGC TGCCATTCGATCTGGGCACCTTGCAGGAAGTGTGTTCGCGTCAGCTCGGCCTCGATGTGCAGGAGACGCTGGACATCGCG CAGGCGCTGTACGAGACGCACAAGGCGACGACCTATCCGCGCAGCGACTCGGGATATCTGCCCGAAAGCATGCTCGCGGA AGTGCCGGCGGTGCTCGATGCACTGCTCGCCACCGATCCCAGCCTGCGGCCCTTGATCGGCCAGCTCGACCGCAACCAGC GTTCGCGCGCCTGGAACGACGGCAAGGTGTCGGCTCACCACGGCATCATCCCCGACGCTGGAGCCCGCCAACCTGTCGGCC ATGAACGAGAAGGAACTGGCCGTCTACCGGCTGATCCGCGCTCATTACCTCGCGCAGTTCCTCCCCGCACCATGAGTTCGA CCGGACGGTAGCGCAGTTCTCGTGCGGCAGTCAGTCGCTGGCGGCCGTGGGCAAGCAGATCGCCGTCACCGGCTGGCGCG GGCCTGTCCTGCCCGGTCGGCAAGGTGGATCTCAAGGCGCTGAAGACGCTGCCGCCCAAGCCCTACACGCAGGGCGAGCT GCACCGAGGCGACACGCGCCAACATCATCAACGGTCTGATCGGTCGCGGCTACCTGGTCAAGAAAGGCCGCGCCGTCCGC GCTTCCGACGCGGCATTCACGCTCATCGACGCGGTGCCCTTGGCCATCGCCGACCCCGGCACCACGGCGGTGTGGGAGCA GGCGCTGGACATGATCGAGGCCGGCCAGATGGCGCTGGACACCTTCATCGAGAAGCAGTCCGTGTGGGTCGGCCAGCTCG TGCAGCAGTACCGCGGCGCAACGCTCTCGCTCAAGCTGCCGCCGGCGCCGGCCTGCCCGCAGTGCGGCGCACCGATGCAG  ${\tt CAGCGCACGGGCAAGAGCGGCGCGTTCTGGTCCTGTTCGCGCTACCCGGACTGCAAGGGCACGTTGCCGATCGAGTCCCCC}$ CCACTTCACTGGCGGCGAGGCAAACGTCCCGCACCGCGCGGGACTCCAAAGCGCGCGTCTCCTTCTGCAACGGTGTGCGC GCCCCGTCTGCCCGCCGTCGGGCGACGGGGGGGGGGAGAAGGTCATTGCTCCACGAATCGCGCCGCCGCCGCCATTCCCTTGATCG ACGAAACGGGCCGGGTGCGATTGCTGACGCAGCGAACGGCTTTGACGACGGCCTGCGCTGACGCAGCCCACAGGTGGTTT TCCATTCTCTTCAGCCGAAGGCCCGTGTGGCCTTCGGCGCCCTGGTCTTTGCCTTGTCCCGTGACGCGGGCCATTGCCCT AAAGCGGGCCGTCCGCGATTCGGTTTTCCCTGCGACGGCAGCCATGCTTCGCGCCCATCCTCACGCCATGCGTTGCTGAC AGTCGTCAGCGGCATGCCCTGGCAGTCTCGGTCTTCAAGACTGCAACGCGGTTCGCCGCGTCGACCGATCCAGTCCGCTT CGCATCGCCCACCGCGGACGCTCGCCGGCCTGGCGACGATGCACTTTTCTCAACCACCCGAGGGGAACCCCATCCCCTGC GGGATGCGTGCTCCCCGACCCACGAGGAGCACGGCATGTCTGAACCTTCCGCATCTTCCTCTGCAACCGCAGTGCGCAG TGGTGCGCTGGCGCTGACCTGGACCGGCAAGCGTTTGCCGCTACAGGTGCTGCGCAGCGCCGGCCACTACATCGGCA CACAAGACGACGAAGGACCGGTATCGCGGGGAGTCCGTCGAGTATTTCCCCGACCCACCTCGCAGCACAGCGCCCCTGGAT ACCCATGCCTGGACACAGCGCGCTCACCCCTGATTCCCACCCTTCAAGGAGTTCTCTCATGAATCTGTCTTTACCCGAAG ACGTGCTCGATCAGATGGCGCTGGAACAGGCGCACTTCGACGCTGCACCGCAGGCCTTCTTCGAGGCCTGGAAGCGCGGC GCGCAGATCGCCGGCCACGAGTGGTTCGGCGACGGCACACGCGAAGGTCTGCAGCGTGCCACCAAGTGGGACCTGCG GCCCAACATGCTGATGCTCAACGACGCCCTGGGCGTGCTGAGCAGCGGTCAACGCATGTTCCTGTCCGCGATGGTGAGCT TCTACAACTCCCGCGAGGGCGCGCGCGATGCTCAAGCGTTGCGGCCTTCGAGGGGCCTGTCCGACTTCGGCGGCCTCGATCTG GAACGGCGCCAGGTCATCGCTGACCTCACGCTGCACTACAACGGCTGGTGAGCCGCGCCTGGCAACCCACCGTCTTTTCA TCCCACCCACGAGGGACATGCGTCCTCGTTCGGGGCCATGTCCCTCCTTCTTTCGCAGGAGCGGCCATGTCCCGAATC CTCGCTGGGGTTCAATCCCCGGCAGGGGATTGCCTCGGCCATCCTCTGCTGGAGGAATCCCATGTCCCATTCCAACAATC CCTTCGCCCGCGGCTACGATGGCCTGTCCGTGCAGCGGCTGCTGGCGATTTCCTACGACGACGACGCCGCTGAGCTAC CTGCCGCTGCACGTCTCGCAGTCGCACCTGCCGGACAGCCAGGTCGAGCGCCATGCCTGCGTCTTCTGCGACGACTTCGC GCTGATCACCGAGGGCCAGAACGTGCCGCCCGAGCTGGACGCGCAGTGCCCCAGCCACGGTATCGCCCCGAAACCTCGTCT  ${\tt CGCCGCCTGCGCTTCGAGACCGGGTTCTACAGCCGTGCCTGGGAAATCAGTTCGGCGCACATCACCGAGGAGGCCGGTCG$ CTTCCTCGCCGAACTGGCGGACATCGCCACGCCGAGCGGTTTTCTGTTCGTGGCCTTCCGCATTCCCTACAGCCCGGCGG TCGGCGTGAAGCTGATCGCCACGCCCTGGACGGATGCGAACCTGCAGCATGTCGAGGGCATCACCGCCGAAGAGCTGCGG  ${\tt CAGGAGCACCGGGCCAAGGGCGTGCCGGAGTCCCTCGTGGAAGTGTTGCACCTGGCTGCGCTCGCCGACGTTCGCATGTT}$ 

GGTGTTCGATGCCGACGCGCCAGTGCTGGACGGCTGACGCTCTACGACGACGAGTAACCCGCAACCCATTCGAGCCCCC ACGCTGGCCGCATGTTCGCTGGCGTTGCCCGGCAGCATGCCCAGGCAGTCGAGACCTTCAAGACTGCGGCGCGCGGTTCGCCG TCCCTTGGTTGCCACAAGGAGTCTCCCCATGGATACCCAAGCCATCCGCGCACAGATGCCGACGCTCGTTGTCGGTCATG TGCCTTCCAACGTCCGTTCGTTCAAATTCAACATCTTCGACGGCCAGCCCAAGGTTTCGACGCTGGGCTTTCACATCGAC CCGAAGCCTTTCGAGGGCAAGGTCATCGCCACCACCGACGAGGCCATCGTCGTCAAGACGGGACGAGCCGAGTTCGCGGT GCTCGATCGCACGCTCGTGACCGAAGTGCCCGACGAGGGCGCCAAGGTGCAGGTCGAACCCTATGTCAGACGCCGCTTCG ACGGTCAGCGGGCGGACACGCCCGAGGAGCAGACCGAGTTCACCGCCGACGGCCAGCCCTACACGGTGAAGCGGTTCGTG CTCGGGTCCGCACCGGCGAAGCTGCCCGATCCCCGAGCCGCCGCTGCCCCTTGCTGCAGGAACTGGTCGACCAACTGGAGCA GTTGCCCGCTCCCGACGGTTTCCCGGCGCGTCACCCCACATGCTGGTGGATGCCGGCGCGCGGGACATCACCTGGGTCGATC CGCTGCCCGCCGACATCATCCGCACGCCGCCGGCCATCGGCTTCACCGTCGCCACGAAGTTCCAGGGTCGCGTCACC GTGCTGTATGAGCGTGGCCTCGACCTCTACGCGGTGGAGCTGCACCGCGACGGCGAGCTGGTCGAACGGGTCGATGAGGT GTTCTTCGACACCCTCGGCGAGACGCTGGAACGGCTGATCGACGGCGGGGGGCGCATCCGCGTGCAGTGCCTGT CGTGTCGTAAGGCTATCCGGCACTGATCTCACAGCAGCTTCCCGCCCTCGCGGCGGGAAGCCTCTTTTCCTGCCCCCTGG AGATCACACCCATGACTGTTCGATTCAAAGGCACGGAGCTGCGGGCCCGTGCTCGCCGAAGCGGTGGCGAATCAATGCCGC GTCATCCTGGTCAAGGATCAGGGCGTGTACTTCCTGGCCGAGTGCGGCGAGCCCGACCCGATGGTCGCCAGAAGACCAT ACGACTTCGGCGAGTTCTTCGATCCGCAGGAGGGCGTGTTTGCGCGCATCCTGCGCAGCGAGGACGACCTCGACGTGTCC GCCTCCGCGACACCCTATCGCTGCAGGCGGTTCCTCCCACGCCCAGCGGTAACTGACCGCCCATCCCTGGCCCCCGCTC CTTCCGGCCATGTTCCGCTGACGTCCGTCAGCGACATGCCCAGGCAGCCACGATCTTCAAGGCTGCGACGCGGTTCCGAC CGTGTAGATCACCCCAGTTCGCACCGGCATCCATGCGCGAACGGCCATCGGTTCTCGATGGCGATGCCACCAAGCTGTTC CTTCAACCCACGCGGGGGTTCCACACCTTCCCCGCCTGGGTCGGGTGTGTCTCCGCCTCATTGTTCTCAGGAGATTCACC ATGACCACTTCCACCGACAAGTCCTACTTCGATCTGCACATCACCGGCCTCGGGTATCTCAATCGCATCCGCGAAGTGAA GCCCAAGAAAGGCGATGCGTTCCTGGCCTGCGACATCGCGGCCCTGAACGGTCCCAGCGATGACGTCTCGTACGTGCGTT TCGACACGCGCGTATCGGGATCGGAAGCGCAGCACCTGGTGCGCCGCTGCATTCAGGCGGTCGACGCCGAGAAGAAGGTG ATGATCGGCTTCCGCCTGGGCGACCTGTGGACCGACACCTTCACCTACTCCAAGGGCAAGCGTGCCGGCGAGCAGGGGGT GAGCCTCAAGGCCCGCCTGCTGTTCGTCAGTTGGATCAAGGTCGACGGCAAGCTCGTCTACAAGGCCGAACCCAAGCCGA TCCAAGCCCCTCGCCGATGCTGCCGACGCCGCCGCATGCCCCGCATTGGCCGTTGCCGAGTCGTTCTGATCCGCAAG GCCCCATCCCCGGGGGCCTTGTCTTCTTCGTCAGCAGGAGACCTTCATGATCACCATCCCCGGCCAACTGGCCATCAAG ACCATCCACGGCAGGAACGGCGACTTCAACGTCGGCCGCCTGGCGACCTCGATCGGCGAGTTCGTCGTGAAGAACGCCGA GCTCGATCAGTACCGCGAGGGCAAGTACGACGGTGATTTCGTCATCGTCGAGATTCGCCCCTCCACGTACAACGCCAACG GCCGCATGGTCATCGAGATCCGCGCCCATCTGGGCGGGATGACGCTGTCCAACATCGACGCCCTAAGCCGCGACGAAGCC CGCCGGCTGAGTCCGCAGGAAGTCGATCCGATCGACGAGGAAGCGCAGGCGCCCGTGCCGGCAACGCCCCGGCCAAGCC CGGCCTCGGCCGAGGCAGACGACGCGGCGCTGTTCGGTGCCTTGTGGCCCCTGGGCGAGACCGTGAAGCTCGATGCGACC GTGGATCGTCGTGTGCTGCGTCAGCAGCGAGACCGTCTCGACAAGCTGGGCTACGAGTTCGCTCCGTTGTCCCAGGACTG GCACCTCAAAGCTGCCTGATCCATCCGCCGCCTTGCGCGGCATACCGCCGCCGGCGGGGTTCTCCCCCGACGGGGAGGG TCGCTCCGCAGGCGTCCGAACGCGCTTGCTGCGAAGTCATCGACCACACGCTGGACGGCGACGTTCTGTGGACCGTGGTT CGCGTCACCGCCAGGCAGGCGGGCGTCATGGGCCTCGCGGCCGGTGAGTCCATCTGCTACATCGGCTGCCATCTGCTGGA AAGCGCGGGCCTCGAGTGGGGCTACAAGTCCCTCGATGAGTCCGTGCATCCGTACTACTACTCGTGCCCGCTGCGCTATC TCGACATGGCGCCGGTGCAAAGCCCCCGAGTGGCGCGAGCGGGTTCACCGCTTCCACGCGGGCCGCGCTGTCTAGCGGCAC GCATCTTCCTTCACCCAACCGGGGCGAGCATGGCCCCGCGGGCTGTGGTTGCTCCTTCATTTCCAAGAGGACATCACCAT GCCTGCACCTTCTTCCACGAAACCGCTGTACCGCATCGACGAATGCCCCGACCTCATGGCCGACGGTTGCGTCGGTGACG GAACCTAGAAAAGCGCATCACCCGCGCCTATCGGCGAACGCTGTTCGGTTCGCTGACGAATGTGTGGCTGTTCGATCGTC GCTGCGTGAAGCCAGACAAGGCCAACGCCAGCGCGCTGGCGCTTCTGCCCAGGGATTCCGCTCACCGGCTCGACCGGCTG TGGACGCTGGTGCAGGACACCTGCCCGCTGCCACTGCTCGACCACTGGCGCGACACCGTGCTGGAGCTGTTGCAGACACG GCGGATGCTGACCGGTCTCCCCTTGGCCCTCGGGCCGCTGGAAGGGCATCGGCCTCGATGTCCCGGCGCTGACGA AGGCGTTGGGCGAGCTGATCCGCAACGGCACCCTCGGCGCCACGCAGTACGAACTGGCCGCGAACGCACCGCTTCGGCGT CTCATGTTTCCGCGCCTGGCGCGCAATTTCATCCGTAACGGCTACTTCCCCACCGACGAGCCGACGCTGGAGCGGGCCTT GTCCGCACTGGCGCCGTCTCCCGGCTCCATGTCCATCCTCGATCCCTGCGCCGGCGAAGGCGTGGCGATGCCGAAGCGG GTCGATCGCTGCATCCACGGCGACTTGATGGACATGCTGATCTCGCGCCAGTCCTTCGGGCTGTTGTGGCTGAACCCGCC GTATGGCGACCTGAGCAAGGACGTGAACGGCAACATCGGCTATCAGGGCCAAGGCCGTGCGCGGCTGGAAAAGCTGTTCT ATCAGCGCGCGCTGCCGCTGCTGCAGTACGGCGGCGTGCTGATCTTCGTCGTGCCGTCCTACGTGCTCGACGCCGAGCTG GTCGGATGGCTGACGCGCCACTTTGCCGACCTGCGCATCTACCGTGCGGTCGAAACGCAGTTCAAGCAGGTGGTGATCTT CGGTCGCAGGATTCGTCAACGCGACCAGGCATCGGATTCGGTCAAGGCCACCCGCGGTCTGCTGCTGCAGATCGGACAGG

GCGACGCCGAAGCCGAGGAACTGCCGCTCGAATGGCCGTTCCTGCCGTACACCGTCCCTGCCAGCCCGGCCGAGCCTGAG CCGCAGGCGCGATCTCCGGCGTGGTGACGTCCAAGAGCGGGCGCGTGCTCGTCGTCAAAGGTGATACCCACAAGGAGAAG ATGCTCCAGACGGAGTACACCGAGCGCGACGACGGCTCCGTGGCCGAGACGCGCATCCTCACCGACAAGTTCGTGCCGGT GTTCACCGTCGCTTTCATCCACCCACCGGGGTCACGTTGCCCCGATGGGGTGCCGTGGCCCCATCTTCCAGAAGGAGATA CCACCATGGCACTCGCAGTCCTCAACCTCGCGTCCCAAGCACGCTTTTCGCCCGGGCAGGTGGTCATGACCGCCGGCGTC GACGAGCTGGTCCGACAAGGCCGGCTCAACCCCACGCCGTACCTGCGCCGCCATCTTCATGGCGAATGGGGCGACCTGAG CGACAGCGATCGGCGGCAGAACGACGCCGCGCGCGAAGTCCGGCGAGGATCGTCTGTTCTCGTCCTACCAGGTCACGCGCG ACCTGAAGCTCTGGATCATCACCGAATGGGATCGCAGCGTCACGACGCTGCTGCTGCCCAGCGAATACTGATCCGCATCC GAGCATCACCATGTCCATCGTTCTCGAAACCGTTCCCTCTACCGCTGATGACGCGCCTGTGCAGGGCGACCTGCTCGAAG CGGCCGCTTCACCCCTCACGCTCAGCCTGCAGGACTTCGTATCGGAGTTCGGCGACGAACTGCTCGATTCGCTCAACCGC GCCAATCCTCCGGTCTACACCGGCCAGGTGCGGGTGCATCGGCAACTGATCCTCGCCGCGCTCAAGCGCAAGCTGTTCCC GGCGCAAGCCGATGTGGTCCATGCCGTCACCGAGCTGTTGGTCGATCGTGGCGAACGCGCCGCGATCGTCAATGGCGAGA TGGGCTGCGGCAAGACGACGGTGGGTATTGCCACCGCCGCCGTACTCAATGCCGAAGGCTACCGCCGTACCTTGGTTCTG TCTCCGCCGCACCTGGTCTACAAGTGGCGGCGCGAAATCCAGGAGACGGTGGCCGGCGCCAAGGTCTGGGTGCTCAATGG CCCGGACACGCTGGTCAAGCTGCTGAAACTGCGCGAGCAGTTGGGCCGGCGGCGCGGGGCCAGGAGTTCTTCGTCCTGG TGCCCAGATTGCGGGCATGTCATCACCGACCTCGACGGCGAGCCGATCAACCCGGTCGAACTCGAAGCCGAGGAGTCCCG CCGTGCTCAAGGCACTGAAGCGTATTCCAACCATCGGGGAAGTCACCGCGCAGAAGCTGATGCAAAAGTTCGGTGACGCC TTCCTCGCGTCGATGCTCGGGGGACAACATCCACGAGTTCATCAACCTGATGGCAACGGCGAGCTGGTCTTCTCGGA CCGGCAAGCCCATCGCATGGAACGTGCGATGGCCAACATGGAGTTCGGCTTCGGCGAGGGCGGCTACCAGCCGTCCGAGT TCATCAAGAGGCAGCTTCCCCCAAGGCACGTTCGACCTGCTCATCGCCGACGAGGCGCATGAGTACAAGAACGGCGGTTCC GCACAGGGCCAGGCCATGGGGGTGTTGTCGGCCAAGGCGCGCAAGACGCTGCTGCTCACCGGCACGCTGATGGGCGGCTA CGGCGACGACCTGTTCCACCTGCTGTTCCGAGCCCTGCCGGGGCGGATGATCGAAGACGGCTACCGGCCGACGAAGAGCG GCAGCATGACGTCGGCCGCGATGGCGTTCATGCGCGATCACGGTGTCTTGAAGGACATCTATTCCGAGAGCACTGGCACG GCGCACAAGACGGCCAAGGGCACCAAGGTATCGGTGCGCACGGTCAAGGCGCCGGGCTTCGGTCCGAAGGGCGTGCTGCG TTGCGTCCTGCCGTTCACGGTCTTCCTCAAGTTGAAGGACATCGGTGGCAACGTGCTGCCGCCCTACGACGAGGAGTTCC GCGAAGTCGCGATGGACACGGCGCAGGCCGCGCGCCTACCGCGATCTGGCGGGTCGGCTGACCCAGGAGCTGAAGCAGGCC AACGCGAGCTGATCGGAGATCTGCAAGCAGGAGGAGGAGGAGGGCGCAAGACCCTGGTCTATTCGGTCTACACCGGCACG CGCGACACCACGTCGCGTTTGAAGGTGCTGCTGGAGCAGGAAGGCTTCAAGGTGGCGGTACTGCGCGCGAGCGTGGATGC CTCCCGCCGCGAAGACTGGATCGCCCGAGCAGTTGGACCGCGGCATCGACGTGCTCATCACCAATCCCGAGCTGGTGAAAA  ${\tt CCGGCCTGGACTTGCTGGAGTTCCCGACCATCGTGTTCCTCCAGTCCGGCTACAACGTGTATTCGTTGCAGCAGGCCGCC$ CGGCGCTCATGGCGCATCGGCCAGAAGCAGCCGGTGCGCGTGATCTACCTCGGCTACGCCAACTCCTCGCAGATGACCTG CCTGGGGTTGATGGCCCGGAAGATCATGGTGTCGCAGAGCACGTCGGGCGACGTGCCCGAGTCCGGACTCGATGTCCTGA ACCAGGACGGCGACTCGGTGGAGGTGGCACTGGCACGGCAGCTTGTCACGGTCTGATCCATGTGCTCATGCCGGCGGCCCC CTCGGGGTCGCCGGCTTCCTTCCACGGCCCTTCGGGGCCGTTTTTCTTGGGCGTATGACAGTCCATGGCGCCGCCCTCCA TGTATTCGGGCGGGCGTCAGTGCGTTTTGTTTGCTGCCCGCAGGCCAAGCGGCGGCGATGGTGAGCGCTCCGTGTTCCAG GGAAGCGCCCTCCATGCAACCATCCGCGCGCTGTTCACCGCCTGGCCTCGCCGCTGGCTTGCTGGCCGGCAGCCTGT CCGGGTTTCGTTCCGGTGGCCCGCTACGGCCGCTACACCCTGGTCGAGCTGGTGCCGGAACCTGCGCAGCGTGATCTCTT GCAACAGGCGGTGGAGGTCTCGATTCCGCCCATGCTCGATGCCAGCGTGGGCGATGCCATGCGCCATGTGCTCCTGCGCT CGGGCTACCGGCTCTGCGATGCGCCCGAGGCCGCCGCGCTCTACGCGCTGCTGCTGCCCGCCGCACACCTGCGCCTGGGC GGCCCGAGGAGATGCAGCCATGACCTTTCCCCCAAGCGCCATCCGAGCGCAATTCCCGCACGCGCTGGCTCAAGATCGCCG CGGCCTTCTGGCTGCTGCTCATCAGTGCTGTAGCACTCATCAACAGCGTCGGCCTGTCGCGGCTCGCCGAACAGACCCAG AGCAGCGCACAGGATGCGCAGGTCAAGGCGCTGGGCCTGCGCGTGGCCGATCTCGAACGACAGGCCGATGCGGACAAGCG CCGACGAGGCGAGGGCCCTGGCCGTCGACCTGCAGACGCTGCAGGCGCGCGTGAACGGAATCCAAACCCGCCTGGAGAAG ACCAGGCAGGTGGCATCCGCCGCTCGCCCGCACGCTCCGCTTGCGACGAAGCCCAAGGTGCCGGAGCCGCCGTTCCGGGT AGCCTCCTTGAGGCGGCTCGCCGGAGGCTGACCATGAACCTGCGGCCGTTGCTCGCCGTCGTCCTGTTCGCCGCTTT TCGACGAGAGGCAGTCGCGGGGGGGGGGGCTTCACCCCGAGGAGTGGACCCGTTACCGGCGTTTGATGCAGGGGCCGCTC GGGGTCTATTCGCCCCAGCTCGATCCGCTCACGGCGCTCGGCATCGAGGCCCGCAGCGAGGAGCGCAGGCGCTACGC

GCCTGTTTCCCGGCCAGCCGCGCGTGAGCCTTCCCGGCGCCAAGGCGCAGGGTGCCGGCAACACCGGCTCCGGGCGCCTG CTACATGGTCGGCAGCCGTCAGGACGACGCGCGCATCCGGCAGTGGGCCACCCAGGCGGCATCGACCCGGCCAGGGTGC CGCGAGGTGAACGGCCAATGGCAGCGGCAATAGGTACTCCGGGCCGGGAGCGTCGGCCATCCCGCGTCACCATCCGCTGC GCCAGCGCCGCGCTGCTGCTCGCCACCGGCGGCTGGACGTTGGCCGCCCTCGCGCGGGAAGTGCCGCCGCCGGCCTATCA ACTGGCGGCGCATCGTGCAGACGTGCCGGCGGCGGCGGTGCTGTACGCGGTGGCCTTGCAGGAGAGCGGCGCCATGCTGCGCG GGCGCCTGATCCCCTGGCCGTGGACGCTCAACGTCGCCGGCTCGCCACAGCGCTATGCCACCCGCGCGGAGGCCTGCGCG GGGCTACGCCGGGCACTCGCCAGCACGCCGGCCAATCGCATCGACGCCGGCCTCGGCCAGGTCAATCTCGGCTACCACAC GCATCGCTACACGCAGCCTTGCGAGCTGCTGGACCCGTACCGCAACCTCGCCATCGCTGCGGAAATCCTGCGCGAACAGC CGCAGTGTGCATCGGCACCTGACCCGTGTGCTCGACCCCGACGTTCCCGTTCCAACCCTTCCAGGCCACCACGCCATGAAC CACATCGTCCTCATCGCCGCCATCGGGCTGCTGTCCACGACCACCGTCTTCGCCCAGACCGCCTCCGCGCCGCTGATCGT CGTCGAAGACCACGGCGGCGCCTCCGCGCTGCCGTACTACCGGTCGCTGAATCCTCAGCCGGATCAGGCCACACCGCCGA CCCCGATGCCGGCCCCTCGCGTGGGCAACGCGGCCGACGCCGAAGCCGCCATGCTGCCGGTGCGCTCGACGCAACTGTCG CCGGGCGAGGTGCAGCGCCGCGTCATCCGGGCGCCGGGCCTGACGGCGCTGTTCCTGATCGGCGACGACGACGAGCGTTCGCG CGCCTGGCTGCGGCAGCGGCAGGTGGCGCTGCGCGAGCTGCAGGCCGTGGGCCTGGTGGTCAACGTGGAGTCGATGGCCG CGCTGACGGCGCTGCGCAGGCTGGCTCCCGGCCTGACCCTCTCGCCGGCCACGACCTGGCCCAGCGCCTGGGC CTGCGCCACTACCCGGTGCTCATCACGTCCACCGGCATCGAGCAGTAGGTGCGCAAATGGCCCAACCGCATGCGGTCGAG GTCGCTCGCGCTGAACCCGCTGGCCTGGGCTCGGCGCTGGCTTTCCTGACCTTCGGCGCGATTCGCCTGCGCGATG CCTGGGCGATCCTGCGCTATCGCCGCAACATCCGCCGCCTGCCGCGCTACGTGATGACCAGCCGCGACGTGCCGGTGAGT CAGCAACGGCTGTTCGTCGGCCAGGGCTTTCGCTGGGAACAGCGGCACCGCACCGGCTGATGCAGACCTATCGGCCGGA GTTCCGCCGCTACGTCGAGCCGACGGCGATCTACCGGGCCGCCCGGCGGCTGGAGGAGCGGCTTGAGTTCGCGCCGTTTC CCACGCCTGCATGGCATCGAGCCGCACGAGGTCGACGTCACCCTGCCGCCGGGCGAGCGCGTCGGCCACACCCTGGTGCT GGGCACCACGCGCGTGGGCAAGACGCGGCTGGCCGAGCTGTTCATCACCCAGGACATCCGCCGCAAGGTCCGCGGCGAGC ACGAGGTGGTGATCGTCTTCGACCCCAAGGGCGATGCGGACCTGTTGAAGCGCATGTACGTCGAGGCCAAGCGCGCGGG CGCGAAGGCGAGTTCTACGTCTTCCATCTGGGCTGGCCGGACATCTCGGCGCGCTACAACGCCGTGGGCCGGTTCGGGCG GATCTCCGAGGTGGCCACGCGGATCGCCGGGCAGCTCTCCGGCGAAGGCAACAGCGCCGCGTTCCGCGAATTCGCCTGGC GCTTCGTCAACATCATCGCGCGCGCCCTGGTCGAGCTGGGGCAGCGGCCGGACTACCTGCTGATCCAGCGCCACGTCATC AACATCGACGCGCTGTTCATCGAGTACGCCCAGCACTACTTCGCCAAGAACGAGCCGAAGGCCTGGGAGGTCATCGTCCA GCTCGAAGCGAAGCTGAACGAGAAGAACATCCCGCGCAACATGATCGGGCGCGAGAAGCGCGTGGTGGCCCTCGAACAGT ACCTGTCCCAAGTGCGCATCTATGACCCGGTGCTCGACGGCCTGCGCAGCGCCGTGCGCTACGACCGGACCTACTTCGAC AAGATCGTCGCTTCGCTGCCGCTGCTGGAGAAGCTCACCACCGGCAAGATCGCGCAACTGCTCGCACCGAACTATTC CGACCTGTCCGACCCGCGGCCGATCTTCGACTGGATGCAGGTCATCCGCAAACGCGCGGTGGTCTACGTGGGGCTGGATG CGCTGTCCGACGCCGAAGTCGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCCAACTCGATGTTCAGCGATCTGGTCTCGGTCGCCGGCCACATCTAC AAGTTCGGCGTCGACGACGGGCTGCCCGGCGCGCGGCGGCGGCGCCAAGATTCCGATCAACGTCCACGCCGACGAATTCAA CGAACTCATGGGCGACGAGTTCATTCCGATGGTCAACAAGGGCGGCGGTGCCGGCGTGCAGGTGACGGCCTACACGCAGA  $\tt CTGCGCGTGCGCGAGACCGCCACCGCCGAGCTGCTGACGCGACAACTGCCCAAGGTCGAGGTGTACGCCACGGCGCTGAT$ GAGCGGCGCCACCGACAGCTCCGATCCGCACGGCAATACCGCGTTCACGTCCAACACCCCAGGACCGCATCAGCAGCAACA GCGTGCCGTTGATCGAGCCGGCGCATGTGGTGGCGCTGCCCAAGGGGCAGTGCTTCGCGCTGACCGAGGGCGGCAACCTC TGGAAAGTCCGCATGCCGCTGCCTGCCCCGACCCCGACGAAGCCATGCCGAAGGATCTGCAGGAGCTGGCCGGCTACAT GCGACAGCACTACGTCGAGGCAGGAGACTGGTGGGAGAACCAAGGCATCCCCGGCCTGCAGGACAAGGCGCTGCCCGACG ACCTGCTGGACGACTTCAAGCAGATGGCCGCGGCTGAAGAGGCCGAAGCATGAGCGATCCGGCCGTCGCGGCCCAACGCC CTGCTGTGCATCCTGATCGAATGCGTCGGCATGCACTTCTTCTGGCCCGAGCAGGGCTGGCGCCACGCGCAGGGCATGCT TGGTCGAGCAGGGCTACGACTGGCTGTTCGTGAAAAGCGGTCTGCTGGACTGGATACGCGACGCCTCGGCGCAGGCCAGC GCCGGCAGCCATCGCCCGACCAAGGACTTCCGCTACTACCTGGGTCTGGTCTCCGTGAACGTGAAGAGCTACCTGATCGC GGCGGCCTACACGACACTGGTCTTCCTCGTGCGGCTGCTGGTGCTGTGCCTGACCTTGCCGCTGTTCCTGATGGCCGCCT TCGTCGGGCTGGTGGATGGCCTGGTGCGCCGGGACATCCGCCGCTTCGGCGCGGGACGCGAGTCGGGGTTCATCTATCAC CGCGCCAGGGCCAGCCTGATCCCGCTGGCCGTGCTGCCGTGGGTGACTTACCTGGCACTGCCGGTCAGCGTGAACCCGCT GCTGATCCTGCTGCCCAGCGCCGCACTGCTCGGCGTGGCGGTGTGCATTGCTGCGGCGACGTTTAAGAAGTACCTGTGAC  ${\tt CTGGGTGCCGCTGCGATGGAGTATGCGCCGTCAAGTTCGTAGCGACATGTGGATCAGTTTGAACATGTCTCCGCTGTACG$ CCGTAGGAAAGTCGGAAGACCGACTGCCGCCGACGAGCAGAACCTGAATCGGAGAACCGAGATACTTTGCCAGTTCGTGC CTGTAACCAATCGCTTGCACGTAATCATCGTGATTCAGCGCGTGGCTCGGCCGCTTGAACTCGATCAACAGGTACTGTCC GCCGAGGTTCTCGTTGAGGAGCAGGTCGGGGCGCCTGTTGGCCTTGTCACCTGTGTAGGTCTCTCCGAGGACATCTTCCA CTTGCCGCCGCAATGTACTGTTCGAGCTGAATAGCGAGTATTCGGGACCGAATACCCACAGGTTTCGCTCCAGGGCTTTG 

CTGTACAAGGAAGGCCATCTCTGCCAAGCCAAATTCATCAAGGCGCTCGGCTACCCCAGCGACATCGCCCGGTGTTGCTT  ${\tt CTGCGATGTGCTCCAGGAGGATGCGGTAGTCGGAACGCTCCATCGCTTCCAACAGCACATTTACCACCGGCTCGACTTTG$ CTCTCCGGCTCGCCGTAATACTTGTCGAGAATCTTCTTGATCGCGCGGTCGGCAAATACACGCTTGTGCTCTGGCAGAGC CGACAAGCGCGCGAGGATCGCTCTCTGCAAGCGGGCCTGCGCCAACTGAATTTCGCGCCGGTACTGCTGCTCATAGGCTT CTCGCAAGATGGGCTGGACGTAGCCCTCAACCTCTCTCAGAAGCTCGCTGTTCTCGACCGCCGCATCCCAGCCCGCCGTG AAGGCCGAAGAACCCAGGCCGCCCAACGGCCTTGCCGTCCACACGCAGAGTGATGCCTGGCTGACGCAACCCGGACTTGC CGTCGCTGATGGAGAAACGCAGCTTTACCTTACCGGCACTTGGAAGCTCCTCTTCCTGCTCCGAGTAGCTACCGGATACA TCATCGACGTCGAGCCGCTTGCCGTCGATCGTGATTGCAAAGTCATCCTGTCGCCCGTAGTCCTGCAAAAGGATCTGGCG CAGCCGATTGGCATCCGGATAAGCCAGGCCCTGATGCAGATCGCTCAGCGTGATTGTCGTGCCATGCAGTTCCGGCCCAC AAGGATCGCTTTGCAGGCCGATATTCAACTGTTCAATGTCTTCGACTTGGGACAGATCGTCCAGCCGCAAGGTGATACAG CACAATCGACCGCGCGCGCGGGTTTCAAGCGTCATCACCGCTGCGGCCATGAGCCCGGCGAACTTGCCGATACCCTTGCG GGCGCAGTTCTTCCTCGGTCATGCCAGTGCCGTCATCCTGGATGACGAGGGGTCACCACTCAGAGGTTTCGGGAGGAGG ACTCAACAATGTGGCGAGGCGGGAATCCACCTGGAAGCGCAGATGAGCACGGCTCATATCGGAATCTCCGTGGGCGAACA GCGGTAACTCAATTACGCCTTGACCTCAAAGCGCAGGTAATCCGCGAGCCGTTTCGACTCGCTGACTTCGTCATGGGGGCA CCAGCAGGTACTTCCAGGGCTTGGTGCCTACGTTCGCCGCGTGATCGGAAGCGTGCTTGCACCACCGCATGGCGGCAGCG GCCTTGGCCTGAACCTCCTGGGTGTTGATGTCGGCACGTGCCTTGGTCTCCACCATGAAGATGGTCGCGTCCGGTCTCGGC CACGAAGTCGGGGATGTATTCCGGCTGCTCGGTGCCGAGCTTGTAGTAGATCTGGAACTGCCCCTTCGCGGGCTTGAGCC CGCGCGAAGCCACCGAAGAGCATCTGCTTGATGCGACTGGTCTCGGTCACGGTCTCCCGGAAGTGGTGGGCCGTCTGGCC TGCCGTGGCGGTGTAGTTGCACGGCTTGAGTTCGGTGAAGCCGCGACTGACCTCGCACCTCGTACTCGGTCGCCTCCTCCC AGAAGTGGGCCATCATCTGCGCGTGGATTTCCCGTGCGATCAAGCGGCGGTCACGATCCAGCACGCTGATGGCTTCGTCC TCGGACAGATAGCCGCGCGGGGTGCTGCACCATCTGGCCCGCGAGGTCGTAGAGCAGATCGGCGTGGGTGAAGTAGTCGAT GTCATCGAAGTCCACGAGGGCGTGGACGATGTAGTCCTCCGGGCGCTGCTCCTTGAGCCCGACCTCGGCGGCCAGAGTGA ACTGCTCGTTGGTCCGCAGCATCTGCCCGACGATCTCGCGCTGGCCCGGCTGGAGATGGAGCTGGCTCACATCCAGCTTG AAGGCGTGGAAGCCGGTCGTGACCTCGCCGGTCGGCACCACCGCGATGCGCGGGATGTCGATGGTCTGCTGCACCACGAT GCGGCTTCAACCGCTCTGCCACCTCCGCGAGGATTTCCTTCTGCACTTCGGGTTTCAGCAGCGCGCTGCTGGTTGGCACC AGATCGCGCTTGACCTCGTACTTGCCGATAACCTCCATAACCATTCGTGCGGCTTGCCTCCGCCTCCGTGGTGAACAC CGGTTTGGGCACAGGGACTTCCGCGCCACTGTCAGTGGCTGAAGCCCCTGTGACCACGACCGGTGCTTCCGTCAAACCGA GACGCCGCCGATGCACCTGATTCGACCTGCACGCTGACCTTCTTGTCGTCGGCGCTCGGCGCATCGAGGATGACGTGCTTC AGGCGAATCGGCGAGTCGCCGCGGTTGGCCTCGTCGATGATCTCCTGGAATTTGTCGTGCGCGACGATGTTCAAGCGATC CACCGACGCGACGCCCGTGCGCTTGCCGTAAGGCAGGCGCAGGCCGCGCCCGATGGACTGCTCGATCAGCGTGCGGGCAT TCGGTCGGCTCGTCCACGCTCTCCACGGCCAGTAGGCGCGTGATCATCTCCTCTTCTTCCGCGCCGGTACGGCTGGAATC GACCTGAATCACCTTGCCCTGGTAGCGCCCCTCGTAGAAGGCTTCCGATTCCAGAAGCGCCAAGAGTTGCCCCGCGTGCG TGGTATCGCGAGCGATGACGAGCATGAAGGGCTTGACCGGCTTGACGCCGTTCTCGCGCGCATAAGTGAGCAGTTCGACC TTGGTCGTCTCGTGCAGGCGCACGCCGTCTTCCAGTTTGGTCTTCTCGATCTCCTCGGGCGTGTGCGCCTTGGCGTCGAA GTTGCGCTGGGTGACCACGGCCGGCTCCTTGACGAAGCCATCCTCCATCGCCCGCGCCAGCGGGTAGTCCATCACCACGT TCTTGAACGGCACCGGCCCGCGGCTGGACTCGACGAACGGCGTCGCCGTCACTTCCAGACCGAATAGCGGCTGGAGTTCG TTGATAGAGCGCACCCCGGCGCTGGCCCGGTAGCGGTGCGACTCGTCCATCAGCAGCACCAGGTCAGACAGGTTGGCCAG ATGGTTGAAGTAGCTGTCGCCCAGCACTTCCTTCATCCGCTTGATGCGCGGCTCTTTGCCGCCGCGCACCTCGGAGTTGA TCTTGGAGATGTTGAAGATGTTGATGCGCACGTCGTGAGCGAAGCCCATCGACTGCTCATCCACCGCCGCGCGGTCTGG TCGTAGTTGTCGCCGGTGATGATCAGCGGCGGTTGCTGCGCGAATTCGGCGATCCCCTTGAACACGTACTTCGGCGTGTT GCGCGTGAAGTCCGTGATGAGCTTGTTGTAGATCGTCAGGTTGGGCGCGAGCACGAAGAAGTTGTTGATGCCGTGCGCCA GGTGCAGGTAGGCGATGAAGGCTCCCATCAGCCGCGTCTTGCCCACGCCGTGGCCAGCGCGAAGCACAACGACGACAAC TCCCGCTCGAAGTCCTCCAATGTTGGGAACTCTGCCTTCAGCGTGGAGAGAATGGCCGAGACATCACGCTCGTGACCCAA TAACGGCGTGCAGGACGCGGGTGCTCATTATTCGTTCTCCCCAAACAGGCCGCCTGTCCCCGCGTTGGCGAGGGCCGCTT TTCTGCTCTTAGTGTTCTTGACGCTATTGCCAGGGGCCGCAGGCTCGGCCTTCTCAATCTCCGCCATTGGCAGGTTGGTC ACATTCAGGCTGTAGTCGTCACGGCCCCCAATGGCAGCGGGCCAGCACCATCTTCGGGATCTTCTTCAACGTCAGGTTCGG CCAGCGCTCCGCCGCTTTGGTCGCCGTGACGCCGTGGAAAGCGGCACAGCACACCAGCAGGCTCCGCTCCGGGCCGACTT TGCTGCCACCAGTGCGCTTCTGACGGCGCGTAGTTGAAGCCTTCCAGCTTGGCCAGCGCCTCGGCCAGTTGCGCAGCGTT GTATTCGGGGTTGATCACCGGGTTGCCCCAGCGGTCGTTGACGATCAGGCTGGGGGCAAGACGGTAATAGCGGAAGCCGC CGCCGCCGTGCCAACTTAGAGCCTCTGTGACGCCGCCCTTATCTTCGCCGTCAATTACCTTCCTGAGACGCGGAATGATG TGTGTATGGCAAGTTTCCTCAAGCTCCACCATTATCCAGCGCCGTCCCATTTTATGAGCGGCTGCTCCAGTGGTACCAGA TCCCGCAAATGAGTCAAGAACCCAGTCTCCTGGATTCGTTGAAATACTAAGAATACGGGAAACCAAGTCTTCTGGCTTCG GGGTTTCAAATGCTTGAACGCCCTCCAAAACAGATCTTTGATGAGCCTTAGTTTGTCGAGTCGTGTGCAAGTCTGACCAG ATTGTTGGCCAAGGGCGCGTAGGAGCGTCGGGAGCATATTCTCTTGTGTAAGGAACCCACCGCAGTACTCCGCCGCTCTC CCTTTGCTTCCAAACAAGCTCTCCCTTCGCTATCAGCTCATCAACACCCCTTTTTCCCCCATTGCCCATCGGGCTTCTTGGC

CGTCATCGTGAATGGGGTAAACATCCACGCCGTCTGGCCCCTTGATCGGGAAATACATCGACGGGCGGTCGATCCGAAGA CTATTCTTCCCGTTTTTCTTTAGGAGACGGTCACGGTACGGCCTGTCCGATTCCGCGCTGCCGGCTGCCGGTATGCATTTAA GATTGACTCATCCTGCTTCGGTCGAAAATTAATCGAGTCAGGATTCTTTACATAGCAAAGAATGTATTCATGATCTGGGG AAAGGGCGCCCTTGTTGTCATTTGGGCTGTCGACCTTCTTCCAGATAAATGACGTAACGAAACACTTGCGACCAAAAATC TCGTCGCACAAGACCTTAAGATAGTGAGCCTCGTTGTCATCAATAGAAATCCATAGCGAGCCATCGTCCGAAAGAACG CCTGATGATTTCTAGCCGATC

# Sequenzen der ORFs aus dem Contig 2

>BL1, 195 Basen (revers komplementär)

CTAACTCGCTTCGTCGTATTCCGGGCTGGTCTGCCCGATCTCTGGGGCGATCTCGCCGCTGATCAGCCATAAGCGATAGC GGGGGAACAGCGCTTGAAGCACTTCTAGTTCCTCAGTGCTCATCCGAACGCTCTTGAAGCGAACGCTATGCCACCGCTGG AAGCCGATCTCGCTTTCCTTCACCAGCCGATCCAT

>BL2, 216 Basen

>BL3, 222 Basen

ATGAGCAACGGCAAGGAGAACTGGAACCTCGACCTGTGCGGCATCGCCACCTTCGCGCAGATGTGCGGCGTGACGTATGA CGAAGCGGCTCAGTGGGCAGAAGACGGCACCGTCCCGAGCATACAGATGGGCTGCTTCCGCATGATCAACCTGATCCGCT TCCGCGCCGATCTGGAGCGCGGCAAAGCCACCTTCGACGCAGGGGACTACAGCCATGAGTAA

>BL4, 390 Basen

>BL5, 111 Basen

>BL6, 1293 Basen

ATGGCAAAGCCCTATCACATGCTGCGCATTACCCTGAAGCCCAATGGCGAGTTCGTGGAGTCGGAGAGCGGTCGCCTGTT TGTACAACGGCATGATTCGCCCTGAAGTCATGGCGCTGTTCGAGCAGCCGGAAGAGTTCGTCAAATTTGCTGGCCACCAG TGGGCCAAGGGCAGGGTAGGGCGCGACTCGGGCTATCAGTACCGTCTGCAGAACGCCGACATGGGCGTGATCCTGCTGAT CAAGAACCACAACGTGAAGCTCGAGAACATCGGGGCTCACCTCAAGTTCGAGATTTCCCCTCACGCCCTGGATGGGGCGG ATCCGCAATCACTCCAACGCCTGATGGATGACCTGGCGCGGGGCTCTGCTGACGCACTGCGAAACCAATCAGTGTGCCGTG CACCTCGCCCTGGATGTGCAGGGGTGGGAGCCTCCGCGCGACATCGTGGAGCACATGCATTGCCGGTCGCATCGGGTGCG  ${\tt CCAGATTACCGGGATTGAGCGCATTGAGTTCGACAGCAGCGCCTCTGTTTACGGTCGCGGTGAGACGTACATGTTCGGCT$  ${\tt CTGCCAGTGGCCTGCAACTGTGCATCTACAACAAAACCCTCCAGGCACGCGCCACCGACAAACTCGATTACTGGAGCAAG$ GTATGGGCGTCGCTGAATGGTGATCCGTTCGGTGATGGTGACCCGGCGTACAAGCCTGAAGAGGATGTTTGGCGTCTTGA GTTCCGCTTCCACCATTCGGTCATTCAGCAGTTCTCCGAAGGCTCCACGCTGTCCTCGGTGAGGTGATCGGTTGCCGCA CCTATGCCGGCCTATGTCCGCACCTGCAAGGCCTCTGGCGCTACGCCTGCGACAACTTCCGTCTTCAAATCGAAGTCC GTACCGCCGCTACTACAAGACCGCACAGGGCTTCTCCGGCAAGAACTGCGAGATGTTCCTGGGCCAGTTCGTGAGCCTCA TCGCACGGGAGCGCGTGAACATAAAAAAGGCTATTGAGGTCGGCAAGACGCTGCCGTTCTGGCACGTGATCGAGGATCAC TACAAGGCCAAGGGCTTCACGACTGTCGACCTCGAAAAGCACATGCGCAAGCTGCTGAATGACCGGTATTTGCGACGGGG GTACTCCATCTAG

>BL7, 987 Basen

# >BL8, 1071 Basen

# >BL9, 948 Basen (revers komplementär)

#### >BL10, 1152 Basen (revers komplementär)

#### >BL11, 966 Basen (revers komplementär)

#### >BL12, 498 Basen (revers komplementär)

TCACTGGGATGATGACGGGTCATGCTCAGAGGTCTCGGCGGCGCGGTCGCCGCGCTTGCGCAGCAGCCAGTAGGTCGCAC CCAGAGCCAGCGTGGCGCCTGCCGGCGCGCGCTATCTTTGCGGGGGCTCGCCTCGGGGTCAAGGATCACGAACTTGCGCGCC AGCGCGATCAGACCGATGAGGGTCATGGCCTTGACCTGGATGATGCTGTCCCGACGCGCCACGCGCCACAATGGAATG CTTGAACTCCATCGCGATCAAGAGCGTCATGATCATGCCGAACACACTCTGGAATACCTTGTGATCCAGGGGATTGAAGG CATCGAGGACCAGCGTGAAGACGATGGCGATGAGCTGGAACAACGCGACACCACGATGATGACGGCAATTACCGCCGAC AGAACGAGGGCGACGACCTGCTCGAAGCGCTCGTATAAACTCATGATGGCCCATTGGTCACGGAAGACCTGAAATGGATT GCGGCCTGTTGACTTCAT

# >BL13, 1716 Basen (revers komplementär)

TCATGCAGATGGACTCCCTGCGACATTGCCGCTGTCGAGACGGCGGCGCATCGCACTGATGTGTCCTTCAATCAGCTCGG TCGACATGCCAAGCGTCGACATCACCTGTTCCGCCAGCCCAATAGCTGCGGCAAAGGATTGCTGATACACGCGCACGTTG GGCATGGCGCGAAATGCATCGGCCGCGGTCGTACTTCTGCATGACACCCCACAAGGTCAGCGCCGGACGGCGCTCGGCAAT CGCCTGGGCGATGCGCAACGCTTGCTGGGCATGGGCGAACGTCAGCACCATGTGCGCATGCGTCAAGCCGGCAGCCA GATGACATGGTCTCGATATCGCGCCGTCTGCGCGGCGGTCTCGACTTCTTCAGCCTGGGGTGGCTGAATGACGCCGCCGG TGCGGCTCAAGAACCGGGCAAGTACATCGTGATGGCGGATCAGTAGCGGTGCCAGGGCCATGCTGAGCACCAGCGCAACT AGCATGGGTTGTACGACGGTCGCGGGGATCAGATGCTGCTGCCAAGACCATGCCCAACAACAGCAGGGCGAACTCGCCGCC ATGCCCCAACGCTATGCCCGTGCGCCAGGCATCGAGGGCGGACAGGCCGTCGCCCGCAAGGCCAGGGTGTTGAGCCCGA TCTTGACCGGTACCAGCACTGCCAGCCACGCGAACACCGCCAGTGGTGCCGAAAGAATCTGCGCTCCGTCCAACTGCAGG CCGATGGTCACGAAGAACACCCCCGGACAACACACGCGAAACGGTTTGAGGTGGCTTTCCATGTGGTGACGGAAGTCGCT CTCGCCCAGCACCATGCCGGCCAAAAACGCACCCAGGGCGGCGGATACGCCGACCGCGTGTGCAGCAGCGGCGGCAGCCA CCACCACGCACAAGGAAACCAGCACGAAGGATTCTTCGTGGCCCTGCCGCGCCACCCAGCCCAGCCCAGCCATGCAACAGA CGACGGGAGGCGAGGGCCGCTGCCGCGAACAACATCAGCACGCCCAACACTTCGAGCAGCACGCTCTCGATCTTCGGCGA CTCGCCGCGCCCCAGATCGCCAGCAGGGCCAGCAGGGGCACGCTGGCCAGGTCCTGAAAGACCAGCACGGCGATGGCGC TGCGGCCGTGGCGGGTGGTGAGCTCGCCTTGGTCGGCCAGCTGTCGGCTGACCAGCGCCGTGGACGACATGGCCGCCGCA GTGCTGAGCAACGCAGCGCTCTGAACTGGCTGTCCCAGCCACATCAACATCAAGGTCAGTGGCGTGGCGACAGCGATCAT CTGCAAGCTGCCGGCCGCCAATACGGTTTTACGGGAAAGCCAGAAGTGCCCGAGGGAGAACTCCAGCCCAACCATGAACA GCAGCAGGGCCACGCCCAGCTCGGACAGAAAATCAAGCGCTTCTCCCGGCGCGACTACACCGCTGACCGACGGGCCCAGC AAGGCGCCGACGGCGAGGTAACCCAGCAAGGCGGGTACTCTGAACGCCGCCGCCACCGCCGCGAGGCTGCATGCCGC CAGCAGGATCAGGGTGGCGCCGAGCAAGTCCTGCAT

#### >BL14, 441 Basen (revers komplementär)

TCAGCGCCCCACCTGTGCAGATGCCCAGCGCACGATGTCCTGCGCGCCCAAGGCGCCGGCCTGACGCCCGATCTCCCGCC CACCCTGGAACAGGGCGAGCGTCGGAATGCTGCGGGATGCCGAACTGCGCGGCCAGGTGGGGTTCTGCCTCGGTATTGACC TTGGCCAGCCTGACCCTGGGTTCGAGCTGGCGCGCGCCGCTTGCTGGAACTGCGGGGGCCATCATCTTGCACGGCCCGCACCA AGGTGCCCAGAAATCGACCAACAGTGGCAGGTCGCTGCGCTGCGCTCCACGTGGCGCGGGAGAACGTCGCCGTGGTCAACTCGATGG GTTCGCCCGTGAACAAGGGCTGCTGGCAGCGCCGCAGTTGGGATGTTCCGATAGCTTCGCAGTCGGTACGCGGTTGATG GACTGGCAATGCGGACAGACGAGGTGAAGATTATTCTTCAT

# >BL16, 612 Basen (revers komplementär)

# >BL17, 888 Basen

#### >BL18, 915 Basen (revers komplementär)

# >BL19, 459 Basen (revers komplementär)

TTAGTTGACTGAGATTTCAATCTGTTTCGGTTTGGCTTGGCTCGGCCTTGACAAGCCGCACTTCCAGCACGCCGTCTTTCA TGGAAGCCGTCACCTTGGTCGGATCAACGTTGTCAGGCAAGACAAAGCTGCGCACAAAGCGGCCATACGCACGTTCGATG CGGTGGAACTTCTTGCCCTGCTCCTCTTTTTCCAGTTTGCGCTCGCCGCTGATGGTGAGCACACCGTTTTCCGCGCTGAC GCGCACGGCATCCTTGGGGGACCTCCGGCAGATCCAGCTTGAGGAGGAATGCGTTCTCATCCTCGCTGATGTCCGCCATTG GTGCCCAGTCCGCCGTGGTCATGGCTTCGTTGCCGGTACGGGGCGCCCTGTCGCTGGGGGTATTCGTCCGAACATCGTCGCC AGGCGGTTTTGCAATTCATCCAGTTCCCGGAAGGGGGTCCCACGGAGTCAATGCAGACAT

### >BL20, 1818 Basen (revers komplementär)

TCAGTTCCGAACAAGTCCTTGAGTCAATTGACGGATATCGCTTTCGTCGAGCGTTTCCCGCGCCAGCAGCTCGCGCGCAC AGCGCTCCAGCACCGCGCGGTTGATGTCGAGAATCCGGTAGGCGCGCTCGAACACGCCCATCACGATGTCGCGGATAGCC TGATCGATGCGCCCCGGGTCGATTCGGCCACCCGGCAACCGCCGTGGGCCAGTTCAGGTGTATCGAGAAAGCGGGGCCG CTGCGCCTCGAAGGCGATGTAGCCCAGGCCCTCGTCCATGCCAAAGCGGGTGATCATGTCACGGGCGATGTCGGTGGCTC ATCTTGTGCTCGAGATCGGTACGCGTCATCAGGAAGCGGTCTTCGGTGGGGGCGCTGCAAGGTGTAGCCCAGCGCGCCGAT GCCGCGCGGGATGATCGAGATCTTGTGTGTGCGGGTCGGTTTCGGGCAGCGCCAGCGCCACCAGCGCCATGGCCCATCTCGT GATGGGCCACGGTTTCCCGCTCCTTGGGATTGAGCACTCGGTTCTTCTTCTCCAGGCCCGCCACGATGCGCTCGATGGCG GCGGTGAAATCCTGCAACTCCACGGCGGACGCTTTGCGCCGGGTCGCGGCCAGCGGGCCTCGTTGACCAGGTTCGCGAG GTCTGCACCCGAAAAGCCCGTGGTCAGCGCAGCCACCTGTTCGAGATCGATATCCTGAGCCAGCGTCACCTTCTTGACGT AGCGCCTGGTCGAGGATTTCGGGGCGGTTGGTGGCGGCGAGGATGATCAGCCCCACCGAGCTGTCGAAGCCGTCCATCTC GCGGGTTCTTCAGGAAATCGACGATCTCAACCAACTCCGCCTTGGCTTCATCGACGCCAGCGACATCGGCAAAGGTCACG  ${\tt CCAGTGTTCTTCTCCATGAATACCTTGGCACGGCTCTTGCCGATGCTCAGGAAGCCACCCATGCCCTGCTTCTCGGCGAA}$ TTTCCACCACCGCGCATAGGGCACGTCGTACTTGGACAGCCGCTCGGCCAGGTCGGGTTCGACACGGGTGGCCACGATG GTGGTCTTGCCCCGGCTGTCCGGCGATTTCAGGCGCCCGGTGACCGTGCGGTCCGACACCAGCACTTCGGCGACGCGCCC  ${\tt CTCGGCCAGCGCCTTCTCGAATTCGCTGTAGGGCACGGGCTCGACGGTCTTGGCCGCCTGCCAGTAGTTCTGCAGCGTCA}$ 

# >BL21, 1431 Basen (revers komplementär)

ATATCTCGCCCGACGCATCACGAGCGGCATCAAAAAGGGATTCCAGCCGCGTAGACAGCGCGGTGTCGTACACCTCCACA TTGAACTCGAAGTTGAGGCGCAGGCTGCGCGCATCCCAATTGGCAGAACCCAGGCAGCACCACTGGCCGTCTATCAGCAT CAGCTTGCTGTGGTCGAACGGGCCAGGCCGTTCGAAGATGCGTACACCGTGCTCCAGCACCTGCCAGTAGTGGGCGCGCG CGGCCCATTGCACCGTGGGATGGTCGCCGTTTGCGGGCGTCAGCACCTCGACGCGCACGCCGCGCAACGCGGCCGTGCTC AGCGCCGCGATCATCGGCTGATCGGGCACGAAGTAAGGTGTCCAGATGCGCACCGAATGCTTCGCCGCGCCTCAAAGCGCC CATGAAGGTCCAGCGCATCCTGTCCAGGGCCTCATCGGGACCGGCCTCGATGCCGCGCGCCCAAGAGGTTCCTTGCTCAT CAGCCGTTGCGGGCGGTTCGCCCCAGAAACCCTTGCTGAGCCGCTCGCCCGTGGTATCGCACCAATCATCGGTGAAGCAC CGCATCAGATGCGCAACCACCGGCCCGCGCAGACGAAAGTGCAAATCGTGACAGGCCTGCTCCGGCGCATCGGGCCGCCA ATACGGGCTGAAGATGTTCATGCCGCCGGTGAAACCCGTCTCGCCATCGATCACCAGCAGCTTGCGGTGATTGCGCAGAT GCGCGGCATGCAGGCGCGCGGGAATCAACGTCGGGTTGAACGTCGCCGCCGGAACGCCGGCGCGTTGCAAGGCGCGGTAG GCGCTGCGGGGCCTCCAGCGGGCATAGACGTCGTCGATCAGCACCCGCACTTGCACGCCGCGCTCATGAGCCCGGCGCAG CGCATCGACGAACTGCGCCCCGATGCCTTGGCTGTCGAAGATGTACGAAGCCAGCGCGACGCTGTGCCGCGCCGACTCGA TGGCAGCGAGCATGGCCGGGTAGGCCTGCTCGCCATCGACGAGCGGCTCGATGCGGTTGCCGCTGGTCAGCGACTGGCCG GTGGCACGTCCCACCAGGTGCGCCAGGCCGGCAAACGGCGCCGATACGGCCTGGGGCATCGTAGGCACGAGGTCCTGCCG AACAGCAGGATCTGCCCCCGGAAACAGCCGCCGCCGCCGCCGCTGGTAACGGTTGATGCCGAACAGCCCATACAGCAGCG AACCGCCCAACGGCAACAGCGCGATCAGCAGCACCCACAGCGTGGCCGATCGAGGGTCACGTTTGTAGATGACCGCGTGC CCCGCTGTGGGGATAGCGACCGCCAGCGACACGAGGGTGGCTGCCCATGTCAGCCCGTTGGGGTCGGACAC

# >BL22, 2769 Basen (revers komplementär)

CCGCACGGCATCGGCCACGGCACGTACTGCTTCGTCCTGGCCCACCAGGCGCTCGTGCAGCCGCTGCTCCAGATGCAGCA GCTTCTCGCGTTCTTCCACCGTCAGCTCGTTGACCGGAATGCCGGTCAGGCGCGAGACGATCTGCGCGACATGCTCGGCC TTGACTTCGGCGCTGCCCGAGGCGCGCTCGCGTTCCCATTCCTCGACGAGCTTCTTGAGTTCAGTCTCCTTGGCCTCGAT GCGCTTGCCCAGCTCGGCGGCCTTGTCGTACTGCTTGCGCGAAGCCACATAGTCTTGCTCACGCCGCAGCTGGTGCAGTT CGGACTCCAGCTCTTGCACCGCCACCGGGCGGGCCGTGGCCGACAGCTTCACGCGTGCGGCCGCCTGGTCGAGCAGGTCG GCTGACCTTGTGGTGCGCCTCGAAGGTGTCGCGCAGGCCGCGCAGGATCATCATGGTCTGCGCTACCGTCGGCTCGGGCA  ${\tt CCATCACCGGCTGGAAGCGACGCTCCAGCGCGGCGTCCTTCTCGATGTACTTCTGATACTCGTTGAGCGTGGTGGCGCCG}$ ATCAGGTTCAGTTCGCCGCGCGCCATCATCGGCCTTGAACACGTTGGCCACGTCCAGCCCGCCTTCGCCGCCACCCTGGCC TGCACCGACGATGGTGTGCACTTCGTCGATGAAGAGAATCAGCTCGCCCTGGTGCTCGGTCACTTCCTTGAGCACCTTCT GCACGCGCTCCTCGAACTCGCCGCGGTACTTGGCGCCGGCCACCATGGCATTGATGTTGAGTTCCACCAGGCGCTTGTCG CGCAGCGTCTCGGGCACTTCGCCGGCGACCATGCGCTGCGCCAGCCCTTCGACGATGGCGGTCTTGCCGACGCCGGGCTC GCCGATCAGCACCGGGTTGTTCTTCTTGCGCCGGGCCAGCACTTCGATGGTCGTCTCGATCTCCTGCGCGCGGCCGATGA TCGGCGCGGCCATCCTCGGCCCCTTTGCCGACCACCTTGCTTACCTGCTGGCGCAGCGCTTGCGGCGTGAGGCCGTAACG GCGCAGCAGGTTGGCCGCCAAACCTTCGCCTTCCTCGGCGAGCCCGATCAGGAAATGCTCCGGCCCGACATAAGAGTGGC CGAGTTCGTTGGAGGCCACGAAAGCACGGCTGAGCGCGTCCTTGACCCGGGGCGACACGCCGATCTCGCCCTCGAACGGC TTATCGCCGCGCTTGGCTTCGGATTCGATCTGGCGCTTAAGGTCATCGACCTTGATCTTGAACTGCCCCAGGATGGTCTT GACCACGTCGCTGTCGGATAGCGCCAGCAGCAGGTGTTCGGTATCGACTTCGGCGCGCCCGAACTCTGCAGCGTGTCGGG CCGGCCGGGGCGGGTTCGCCGAACGAGGCATCGACGACCTCGTCGGTATCGGCCGCCATGGACGGTGCGTCGTCACCGAT GCGGAAGAAGTCGCTGCCAAGGAAGTCTTCGAACAGCCCGCTGCGCGAGCCGAACAAGGCTTCCAGCGGTGAGACGGTGC GCTTTTGCTGGCGCACCAGTTGGCGATAGTGATCGTCACACAACAGCAT

# >BL23, 609 Basen (revers komplementär)

### >BL24, 282 Basen (revers komplementär)

### >BL25, 378 Basen

# >BL26, 177 Basen (revers komplementär)

CTATGCGCAGGTCCACTTGCCGCGGATGTGGCACTCGACCGTGAACACGCCCGGCGTGTAGTCCAGCTTCTCGCTGATGC GCTTGAGCGCACAGCCGCACGCGCGCGGGGTGTTCTCGGGCTCGTGGTGGCAGTCCACGCGCGGCAGGTCCGCCGGCAAG GCGGTGCGCTTAGGCAT

>BL27, 153 Basen (revers komplementär) CTAGAGCTGCGCCTCAGCCGCGGCAAGGTCGGCGTCCAGAGCCTCGTCGAACAGCGCGCGTTGTTCGGCATCGAGCTGCT CGCTCTTCTTGCCGAACTTCAGGCGTCGCAGCTGGGCGATCTCGAACGAGAGCTTCGCCGTAGGCGCTGACAT

>BL28, 909 Basen

### >BL29, 759 Basen

### >BL30, 219 Basen

### >BL31, 867 Basen

#### >BL32, 237 Basen

#### >BL33, 1650 Basen

 

### >BL34, 561 Basen

ATGTCGGCACCGCACCGGCTCAACCAGGCCGTGATCGCCCAGGCCCTGCATGACCTGCGCAACGGCCAGTTGCGCCGCTG CAAGGCCATGGGCTTCGGTGAGGAGGAGGAGCTGGATGCGCTGAAGCACCCAGAACTCGTGAGCATGCTGGTGAATGCCACGG TGTCGTGGTGTTCGGTGTCGGTGAACCGGGAAGTGTTGAAGCGGCTGCTGAGCCAGGTGCACGACGTGGAGCGGGAGATC GCCACGGTGGACCGCATGCTGCGCCTGGGGGCGAGCACGGAGATGGTCAGCAAGTTCTACGGCCTCACGCATCAGGAAGT GGCGCTGCGCCGCGCACATCCTCGGGCTGCCCAAGCGTAAGGGTCGGCATCCGGTGCTCGACGAGGCGCAGGACGTGGCC TGTGGGAACGCTGGAAGGCCGGCATCACGGAGCGCGCACATCGCACTGAACGACGACGTGGCGCAGGCGCAGGCCATG GACCTGGCCGAGGCCATGACCCTGCCCATGTCGGTGGTCGGCCGCAGACTGGGCGACCAGGGCCGGCTGGTGA G

#### >BL35, 1194 Basen

#### >BL36, 861 Basen

# >BL37, 789 Basen

ATGGCCAACGAACGCACAGAACCCCTGCAACTGAATCTCGGATCGCTGCGCAGCGCGATGTCGCTGACGCTGCACACGCA CCACGCTTCGCGCATCTGGCACGGCCGTGCGCCGACCGAGGGGGCGCCCCGGCATCATCGGTCTCAACGGCTTCATCGGCG CCATGAACAAGATGAAGCGCGGCGCCGAGCAGGACGACCGTACTCGGACTCGTGGATGTTGCGGATCGAGGACAAGCTC GCCGACACCAAGACCCGTCTGCAGACCCTGCGCGAACAGGTGGATCAGGCCTTGGCCGACGTGCCAGCGGCGCTGTCCCT GGGCGAGAACATGAACGTGCAGCCGGTGAAGCTGCCGCTGTTCGTGAACGCCCAGCTCGGTTTCATGGCGGTGTATCTGC TGGCCGACTACGACGACCTGGCACGCAAGCTCATCCTGGCGCACCACACGGCGCTGATCGACCGCAGCACCTTGGAGCGC TGGCTCAATGATGGTGCGCACGCGCTGCGCAGCCTGTTCTCGCTGGCCCAGCAGTACCGCTACTCGGGCACGACGCGCGA CGACTTCGCGGCGAAGAACGCGGCGGCGCGAGCGGCGCGGCGGAGAAGTTCGGCGAGGTTGCCGCAGGACGTGCTGGAAGGCA CGCGCCGCTCGCGCTTCGCGCCACCCATCGCGCGGCGGTCGAACAAGCCCGGCACGCCGCCTGCCGCGCTGCCATCGTG CCCGATGCGCAGGCTCCCACGGGTGGCGCAGCCGATGGTGCCGCGGCGATGAGGGTGCTGGCGCATGA

### >BL38, 549 Basen

#### >BL39, 384 Basen

### >BL40, 2016 Basen

ATGCGCCTTTTCCTGTGCGAGAAGCCGTCCCAGGGCAAGGACATCGCCCGTGTGCTGGGTGCCGGTCAACGCGGCAACGG CTGCTACAGCGGCGCGGGTGTCGTCGTCGTGACCTGGTGCATCGGTCATCTGGTAGAGGCGGTTCCGCCCGAAGGCTACGGCG AGCAATACAAGCGCTGGGCCATCGAGCAACTGCCCATTCTTCCTGAGCGTTGGCGTGTCGAGCCCCAAGGCGGCGACCGCA GATGATCGCCCGCGAGATCATCGACCTGTGCGGCTACCGCGGGCCGATTCAGCGCCTGTGGCTGTCGGCGCTCAACGATG CGTCGATCCGCAAAGCGCTGGGTGCGCTCAAGCCGTCCGCCGAGACGCTGCCGCTGTATTTCTCCGCACTCGCCCGATCG  ${\tt CGCGCCGACTGGCTGATCGGCATGAACCTGAGCCGGCTGTTTACGCTTCTAGGTCGGCAGGCCGGCTACACCGGCGTGCT$ GTCGGTGGGGCGCGTGCAGACGCCGACGCTGAAGTTGGTCGTGGATCGTGATCGCGAGATCGCGCGATTCGTCTCCATGC CGTGTCGGTGGACACCGAGCGCGTGCGCGAGGCACCGCCGCTGCCATTCGATCTGGGCACCTTGCAGGAAGTGTGTTCGC GTCAGCTCGGCCTCGATGTGCAGGAGACGCCTGGACATCGCGCAGGCGCTGTACGAGACGCAAAGGCGACGACCTATCCG CGCAGCGACTCGGGATATCTGCCCGAAAGCATGCTCGCGGAAGTGCCGGCGGTGCTCGATGCACTGCTCGCCACCGATCC CAGCCTGCGGCCCTTGATCGGCCAGCTCGACCGCAACCAGCGTTCGCGCGCCTGGAACGACGGCAAGGTGTCGGCTCACC ACGGCATCATCCCGACGCTGGAGCCCGCCAACCTGTCGGCCATGAACGAGGAACTGGCCGTCTACCGGCTGATCCGC GGCGGCCGTGGGCAAGCAGATCGCCGTCACCGGCTGGCGCGAGGTGCTGGCGACGCCGGGGCCGGACGATGCCGACGGCG AGGATGCGCAGCGCAGCCAGGTGCTGCCGGCGCTGCATGCGGGCCTGTCCTGCCCGGTCGGCAAGGTGGATCTCAAGGCG CTGAAGACGCTGCCGCCCAAGCCCTACACGCAGGGCGAGCTGATCAAGGCCATGAAGACTGTCGCCAAGTTCGTGACCGA CCCGCGGCTGAAACAGAAGCTGCGAGATACCACCGGCATCGGCACCGAGGCGACACGCGCCAACATCATCAACGGTCTGA TCGGTCGCGGCTACCTGGTCAAGAAAGGCCGCGCCGTCCGCGCTTCCGACGCGCATTCACGCTCATCGACGCGGTGCCC CACCTTCATCGAGAAGCAGTCCGTGTGGGTCGGCCAGCTCGTGCAGCAGTACCGCGGCGCAACGCTCTCGCTCAAGCTGC CTCCAAGGCGTCCTGA

#### >BL41, 393 Basen

>BL42, 717 Basen

### >BL43, 798 Basen

### >BL44, 366 Basen

# >BL45, 552 Basen

# >BL46, 612 Basen

### >BL47, 366 Basen

### >BL48, 594 Basen

TCCCGGTCTTCGTCGGCAACGTCGAGAACCTAGAAAAGCGCATCACCCGCGCCTATCGGCGAACGCTGTTCGGTTCGCTG ACGAATGTGTGGGCTGTTCGATCGTCGCTGCGTGAAGCCAGACAAGGCCAACGCCAGCGCGCTGGCGCTTCTGCCCAGGGA TTCCGCTCACCGGCTCGACCGGCTGTGGACGCTGGTGCAGGACACCTGCCCGCTGCCACTGCTCGACCACTGGCGCGACA CCGTGCTGGAGCTGTTGCAGACACGGCGGATGCTGACCGGTCTCCCCTTGGCCCTCGGGCCGCTGGAAGGGCATCGGCTG GCCCTCGATGTCCCGGCGCTGACGAAGGCGTTGGGCGAGCTGATCCGCAACGGCACCCTCGGCGCCACGCAGTACGAACT GGCCGCGAACGCACCGCTTCGGCGTGGGCGTGA

#### >BL49, 1110 Basen

#### >BL50, 306 Basen

ATGGCACTCGCAGTCCTCAACCTCGCGTCCCAAGCACGCTTTTCGCCCGGGCAGGTGGTCATGACCGCCGGCGTCGACGA GCTGGTCCGACAAGGCCGGCTCAACCCCACGCCGTACCTGCGCCGCCATCTTCATGGCGAATGGGGCGACCTGAGCGACA GCGATCGGCGGCAGAACGACGCCGCGCGCGAAGTCCGGCGAGGATCGTCTGTTCTCGTCCTACCAGGTCACGCCGCGCACCTG AAGCTCTGGATCATCACCGAATGGGATCGCAGCGTCACGACGCTGCTGCTGCCCAGCGAATACTGA

# >BL51, 2286 Basen

ATGTCCATCGTTCTCGAAACCGTTCCCTCTACCGCTGATGACGCGCCTGTGCAGGGCGACCTGCTCGAAGCGGCCGCTTC ACCCCTCACGCTCAGCCTGCAGGACTTCGTATCGGAGTTCGGCGACGAACTGCTCGATTCGCTCAACCGCGCCAATCCTC CGGTCTACACCGGCCAGGTGCGGGTGCATCGGCAACTGATCCTCGCCGCGCTCAAGCGCAAGCTGTTCCCGGCGCAAGCC GATGTGGTCCATGCCGTCACCGAGCTGTTGGTCGATCGTGGCGAACGCGCCGCGATCGTCAATGGCGAGATGGGCTGCGG CAAGACGACGGTGGGTATTGCCACCGCCGCCGTACTCAATGCCGAAGGCTACCGCCGTACCTTGGTTCTGTCTCCGCCGC CTGGTCAAGCTGCTGAAACTGCGCGAGCAGTTGGGCGTGCCGGCGCAGGGGCCAGGAGTTCTTCGTCCTGGGCCGCGTGCG GATGCGGATGGGGTTCCACTGGAAACCTGTCTTCGTTCGCCGGCGCACGCCTCACGGCGACGTGGGGGGCCTGCCCAGATT GCGGGCATGTCATCACCGACCTCGACGGCGAGCCGATCAACCCGGTCGAACTCGAAGCCGAGGAGTCCCGCCGCAAGTGC AGCCACTGCCGTGCACCGCTGTGGTCGTTGATCCGTCCGAGAGGCCTGTCCGCCAGCGACCAGTCCTCGACCGTGCTCAA GGCACTGAAGCGTATTCCAACCATCGGGGAAGTCACCGCGCAGAAGCTGATGCAAAAGTTCGGTGACGCCTTCCTCGCGT CATCGCATGGAACGTGCGATGGCCAACATGGAGTTCGGCTTCGGCGAGGGCGGCTACCAGCCGTCCGAGTTCATCAAGAG GCAGCTTCCCCAAGGCACGTTCGACCTGCTCATCGCCGACGAGGCGCATGAGTACAAGAACGGCGGTTCCGCACAGGGCC AGGCCATGGGGGGTGTTGTCGGCCAAGGCGCGCAAGACGCTGCTGCTCACCGGCACGCTGATGGGCGGCTACGGCGACGAC CTGTTCCACCTGCTGTTCCGAGCCCTGCCGGGGCGGATGATCGAAGACGGCTACCGGCCGACGAAGAGCGGCAGCATGAC GTCGGCCGCGATGGCGTTCATGCGCGATCACGGTGTCTTGAAGGACATCTATTCCGAGAGCACTGGCACGGCGCACAAGA CGGCCAAGGGCACCAAGGTATCGGTGCGCACGGTCAAGGCGCCGGGCTTCGGTCCGAAGGGCGTGCTGCGTTGCGTCCTG CCGTTCACGGTCTTCCTCAAGTTGAAGGACATCGGTGGCAACGTGCCGCCCTACGACGAGGAGTTCCGCCGAAGTCGC GATGGACACGGCGCAGGCCGCGGCCTACCGCGATCTGGCGGGTCGGCTGACCCAGGAGCTGAAGCAGGCCCTGGCGAAGC GCGACACGACGCTGCTTGGTGTAGTCCTCAACGTGCTGCTGGCCTGGCCGGACTGCTGCTTCCGGTCGGAAACCGTGGTG CATCCGCGCACGCGCAACACCTTGGCGTTCGTTCCGGCTCAGTTCAACGAGCTGGAGGTGATGCCCCAAGGAACGCGAGCT GATCGAGATCTGCAAGCAGGAGAAGGCAGAAGGGCGCAAGACCCTGGTCTATTCGGTCTACACCGGCACGCGCGACACCA CGTCGCGTTTGAAGGTGCTGCTGGAGCAGGAAGGCTTCAAGGTGGCGGTACTGCGCGCGAGCGTGGATGCCTCCCGCCGC GAAGACTGGATCGCCGAGCAGTTGGACCGCGGCATCGACGTGCTCATCACCAATCCCGAGCTGGTGAAAACCGGCCTGGA CTTGCTGGAGTTCCCGACCATCGTGTTCCTCCAGTCCGGCTACAACGTGTATTCGTTGCAGCAGGCCGCCCGGCGCTCAT ATGGCCCGGAAGATCATGGTGTCGCAGAGCACGTCGGGCGACGTGCCCGAGTCCGGACTCGATGTCCTGAACCAGGACGG CGACTCGGTGGAGGTGGCACTGGCACGGCAGCTTGTCACGGTCTGA

# >BL52, 570 Basen

### >BL53, 648 Basen

# >BL54, 798 Basen

#### >BL55, 621 Basen

# >BL56, 534 Basen

# >BL57, 2157 Basen

CCACTGCCGTCGGTCGGCGGACTGCCACGCCTGCATGGCATCGAGCCGCACGAGGTCGACGTCACCCTGCCGCTGGGCGA GCGCGTCGGCCACACCCTGGTGCTGGGCACCACGCGCGTGGGCAAGACGCGGCTGGCCGAGCTGTTCATCACCCAGGACA TCCGCCGCAAGGTCCGCGGCGAGCACGAGGTGGTGGTGGTCGTCTTCGACCCCAAGGGCGATGCGGACCTGTTGAAGCGCATG CAACGCCGTGGGCCGGTTCGGGCGGATCTCCGAGGTGGCCACGCGGATCGCCGGGCAGCTCTCCGGCGAAGGCAACAGCG CCGCGTTCCGCGAATTCGCCTGGCGCTTCGTCAACATCATCGCGCGCCCTGGTCGAGCTGGGGCAGCGGCCGGACTAC CTGCTGATCCAGCGCCACGTCATCAACATCGACGCGCTGTTCATCGAGTACGCCCAGCACTACTTCGCCAAGAACGAGCC GAAGGCCTGGGAGGTCATCGTCCAGCTCGAAGCGAAGCTGAACGAGAAGAACATCCCGCGCAACATGATCGGGCGCGAGA AGCGCGTGGTGGCCCTCGAACAGTACCTGTCCCAAGTGCGCATCTATGACCCGGTGCTCGACGGCCTGCGCAGCGCCGTG CGCTACGACCGGACCTACTTCGACAAGATCGTCGCTTCGCTGCTGCCGCTGCTGGAGAAGCTCACCACCGGCAAGATCGC GCAACTGCTCGCACCGAACTATTCCGACCTGTCCGACCCGCGGCCGATCTTCGACTGGATGCAGGTCATCCGCAAACGCG CGGTGGTCTACGTGGGGCTGGATGCGCTGTCCGACGCCGAAGTCGCGGCGGCGGTGGGCAACTCGATGTTCAGCGATCTG GTCTCGGTCGCCGGCCACATCTACAAGTTCGGCGTCGACGACGGGCGCCGGCGGCGGCGGCGGCGCCAAGATTCCGAT CAACGTCCACGCCGACGAATTCAACGAACTCATGGGCGACGAGTTCATTCCGATGGTCAACAAGGGCGGCGGTGCCGGCG GGCAACTTCAACAACCTGTTCATGCTGCGCGTGCGCGAGACCGCCACCGCCGAGCTGCTGACGCGACAACTGCCCAAGGT CGAGGTGTACGCCACGGCGCTGATGAGCGGCGCCACCGACAGCTCCGATCCGCACGGCAATACCGCGTTCACGTCCAACA CCCAGGACCGCATCAGCAGCAACAGCGTGCCGTTGATCGAGCCGGCGCATGTGGTGGCGCTGCCCAAGGGGCAGTGCTTC GCGCTGACCGAGGGCGGCAACCTCTGGAAAGTCCGCATGCCGCTGCCGCCCGACCCCGACGAAGCCATGCCGAAGGA TCTGCAGGAGCTGGCCGGCTACATGCGACAGCACTACGTCGAGGCAGGAGACTGGTGGGAGAACCAAGGCATCCCCGGCC TGCAGGACAAGGCGCTGCCCGACGACCTGCTGGACGACTTCAAGCAGATGGCCGCGGCTGAAGAGGCCGAAGCATGA

# >BL58, 750 Basen

# >BL59, 1764 Basen

TCAGTTTGAACATGTCTCCGCTGTACGTAGCAGCCACTCAATCTGCCGCCGCGGGGGGAGATGACCTGACCAAAAATCC GAGCCTCGACATGCGGTTCACGATTGTCCGTAGGAAAGTCGGAAGACCGACTGCCGCCGACGAGCAGAACCTGAATCGGA GAACCGAGATACTTTGCCAGTTCGTGCCTGTAACCAATCGCTTGCACGTAATCATCGTGATTCAGCGCGTGGCTCGGCCG  ${\tt CTTGAACTCGATCAACAGGTACTGTCCGCCGAGGTTCTCGTTGAGGAGCAGGTCGGGGGCGCCTGTTGGCCTTGTCACCTG}$ TGTAGGTCTCCCGAGGACATCTTCCACTTGCCGCCGCAATGTACTGTTCGAGCTGAATAGCGAGTATTCGGGACCGAAT AGCACATTTACCACCGGCTCGACTTTGCTCTCCGGCTCGCCGTAATACTTGTCGAGAATCTTCTTGATCGCGCGGGTCGGC AAATACACGCTTGTGCTCTGGCAGAGCCGACAAGCGCGCGAGGATCGCTCTCTGCAAGCGGGCCTGCGCCAACTGAATTT CGCGCCGGTACTGCTGCTCATAGGCTTCTCGCAAGATGGGCTGGACGTAGCCCTCAACCTCTCTCAGAAGCTCGCTGTTC TCGACCGCCGCATCCCAGCCCGCCGTGATGTGGTCGCGCGCAGTCCATCTGCTTCGATCTCGCCGTAGAGCTTTCGCAGCAG CTTGGATGGAAAGTCATCTCGTTGATCAAGGCCGAAGAACCCAGGCCGCCCAACGGCCTTGCCGTCCACACGCAGAGTGA TGCCTGGCTGACGCAACCCGGACTTGCCGTCGCTGATGGAGAAACGCAGCTTTACCTTACCGGCACTTGGAAGCTCCTCT TCCTGCTCCGAGTAGCTACCGGATACATCATCGACGTCGAGCCGCTTGCCGTCGATCGTGATTGCAAAGTCATCCTGTCG CCCGTAGTCCTGCAAAAGGATCTGGCGCAGCCGATTGGCATCCGGATAAGCCAGGCCCTGATGCAGATCGCTCAGCGTGA TTGTCGTGCCATGCAGTTCCGGCCCACAAGGATCGCTTTGCAGGCCGATATTCAACTGTTCAATGTCTTCGACTTGGGAC CCCGGCGAACTTGCCGATACCCTTGCGCCCCTTGACCAAGCGATTTTTCCCGGCCGTGCGCTCACCGCGCCGCGAACGCC GATCAGATGCGATCGACAAATAGTGCCGGCGCAGTTCTTCCTCGGTCATGCCAGTGCCGTCATCCTGGATGACGAGAGGG TCACCACTCAGAGGTTTCGGGAGGAGGATCGTTATCTGCTCCGCGTCGGCGTCCCATGCGTTGTCCACGAGTTCCTTCAG CGCTCGCTCGGACGAGGAGTATTCCTGACTCAACAATGTGGCGAGGCGGGAATCCACCTGGAAGCGCAGATGAGCACGGC TCAT

#### >BL60, 2736 Basen

TTACGCCTTGACCTCAAAGCGCAGGTAATCCGCGAGCCGTTTCGACTCGCTGACTTCGTCATGGGGCACCAGCAGGTACT TCCAGGGCTTGGTGCCTACGTTCGCCGCGTGATCGGAAGCGTGCTTGCACCACCGCATGGCGGCAGCGGCCTTGGCCTGA ACCTCCTGGGTGTTGATGTCGGCACGTGCCTTGGTCTCCACCATGAAGATGGTCGCGTCCGGTCTCGGCCACGAAGTCGGG GATGTATTCCGGCTGCTCGGTGCCGAGCTTGTAGTAGTAGATCTGGAACTGCCCCTTCGCGGGCTTGAGCCACTTCGTCGCGGT CGCGCTCCAGGATGATGGCGAAGCGCCGCTCGGTATCCGAGTCGAACTTCTGCAGCGGATACAGACAACGCGCGAAGCCA GTAGTTGCACGGCTTGAGTTCGGTGAAGCCGCGACTGACCTGCACCTCGTACTCGGTCGCCTCCTCCCAGAAGTGGGCCA TCATCTGCGCGTGGATTTCCCGTGCGATCAAGCGGCGGTCACGATCCAGCACGCTGATGGCTTCGTCCTCGGACAGATAG CCGCGCAGGTGCTGCACCATCTGGCCCGCGAGGTCGTAGAGCAGATCGGCGTGGGTGAAGTAGTCGATGTCATCGAAGTC CACGAGGGCGTGGACGATGTAGTCCTCCGGGCGCTGCTCCTTGAGCCCGACCTCGGCGGCCAGAGTGAACTGCTCGTTGG TCCGCAGCATCTGCCCGACGATCTCGCGCTGGCCCGGCTGGAGATGGAGCTGGCTCACATCCAGCTTGAAGGCGTGGAAG CCGGTCGTGACCTCGCCGGTCGGCACCACCGCGGTGCGCGGGGATGTCGATGGTCTGCTGCACCACGATCTCGGTGGTCTT GCTCTGCCACCTCCGCGAGGATTTCCTTCTGCACTTCGGGTTTCAGCAGCGCGCTGCTGGTTGGCACCAGATCGCGCTTG ACCTCGTACTTGCCGATAACCTCCATAACCATTCGTGCGGCTTGCCTCCGCCTCCGTGGTGAACACCGGTTTGGGCAC AGGGACTTCCGCGCCACTGTCAGTGGCTGAAGCCCCTGTGACCACGACCGGTGCTTCCGTCAAACCGAGACGCGCCGATG CACCTGATTCGACCTGCACGCTGACCTTCTTGTCGTCGGCGCCTCGGCGCATCGAGGATGACGTGCTTCAGGCGAATCGGC GAGTCGCCGCGGTTGGCCTCGTCGATGATCTCCTGGAATTTGTCGTGCGCGACGATGTTCAAGCGATCCACCGACGCGAC GCCCGTGCGCTTGCCGTAAGGCAGGCGCAGGCCGCGCCCGATGGACTGCTCGATCAGCGTGCGGGCATTAGCCGCGCGCA TCCACGCTCTCCACGGCCAGTAGGCGCGTGATCATCTCCTCTTCTTCCGCGCCGGTACGGCTGGAATCGACCTGAATCAC CGATGACGAGCATGAAGGGCTTGACCGGCTTGACGCCGTTCTCGCCGCGCATAAGTGAGCAGTTCGACCTTGGTCGTCTCG TGCAGGCGCACGCCGTCTTCCAGTTTGGTCTTCTCGATCTCCTCGGGCGTGTGCGCCTTGGCGTCGAAGTTGCGCTGGGT GACCACGGCCGGCTCCTTGACGAAGCCATCCTCCATCGCCCGCGCCAGCGGGTAGTCCATCACCACGTTCTTGAACGGCA CCGGCCCGCGGCTGGACTCGACGAACGGCGTCGCCGTCACTTCCAGACCGAATAGCGGCTGGAGTTCGTTGATAGAGCGC ACCCCGGCGCTGGCCCGGTAGCGGTGCGACTCGTCCATCAGCAGCACCAGGTCAGACAGGTTGGCCAGATGGTTGAAGTA GCTGTCGCCCAGCACTTCCTTCATCCGCTTGATGCGCGGCTCTTTGCCGCCGCGCACCTCGGAGTTGATCTTGGAGATGT  ${\tt CCGGTGATGATCAGCGGCGGTTGCTGCGCGAATTCGGCGATCCCCTTGAACACGTACTTCGGCGTGTGCGCGTGAAGTC}$ CGTGATGAGCTTGTTGTAGATCGTCAGGTTGGGCGCGAGCACGAAGAAGTTGTTGATGCCGTGCGCCAGGTGCAGGTAGG CGATGAAGGCTCCCATCAGCCGCGTCTTGCCCACGCCCGTGGCCAGCGCGAAGCACAACGACGGAAACTCCCGCTCGAAG TCCTCCAATGTTGGGAACTCTGCCTTCAGCGTGGAGAGAATGGCCCGAGACATCACGCTCGTGACCCCAATAGCTCGGGCGC GGACGCGGGTGCTCAT

#### >BL61, 645 Basen

### >BL62, 246 Basen

TTATCCAGCGCCGTCCCATTTTATGAGCGGCTGCTCCAGTGGTACCAGATCCCGCAAATGAGTCAAGAACCCAGTCTCCT GGATTCGTTGAAATACTAAGAATACGGGAAACCAAGTCTTCTGGCTTCGGGGTTTCAAATGCTTGAACGCCCTCCAAAAC AGATCTTTGATGAGCCTTAGTTTGTCGAGTCGTGTGCAAGTCTGACCAGATTGTTGGCCAAGGGCGCGTAGGAGCGTCGG GAGCAT

>BL63, 177 Basen (unvollständig) TTACATAGCAAAGAATGTATTCATGATCTGGGGAAAGGGCGCCCTTGTTGTCATTTGGGCTGTCGACCTTCTTCCAGATA AATGACGTAACGAAACACTTGCGACCAAAAATCTCGTCGCACAAGACCTTAAGATAGTGAGCCTCGTTGTCATCAATAGA AATCCATAGCGAGCCAT

# 12.3.6 Geninsel PAGI-3(SG)

# Gesamtsequenz von PAGI-3(SG), 103304 bp

AATTATGATCTACAGATGTCCACTGAAGTCTGTAAGTCATTGAGAAAAGGGCCCGAAAGGCCCTTTTTTCGTTCCT GCGAAATCTATTGGAATCTCCCCTCAGCCAGGGCGTTTAAGTCCATTATTGAGTCCATCTTTACGGGGGGCTGTGG TTTCCGGATTGTTGCTGGAGGAGTGCGGCCAGTGAGACAAGCATCGGGTCCTGACTCTTGTTCAGGAGTTCGCTC CTTTCATTGGCGGTATCCGCCAAGGGTGGCAAGTCGTGGCACTTCAGGTACTACTGGGCCGCTAAACAGAAGCGG GCCAAAGGCATCAATCCCAAGGTCGACCGTAAGCACAAGCTCCGCGCTGTCCGCTTGGCGACGGAGAACAGCTTC AAGGCAGTGTATCTGCAGTGGCTCGCACACCGCAGGCTGGAGCTCAAGGAGGGGCGGCAGAGCACGCTGTCACAG ATCCAGCGTATCTTCGACAAGGATGTGTTGCCTCCCCTTGGCACCGTAACCATCTTCGATATCCGCCGGTCCAAT  ${\tt CTGCTAGACGTCCTCGCCACGATCGAGCAGCGCGGGGGCCTTCACAACCGCGGAGAAAGTGCGTACCTGGTTCCGG$ CAGTTGTTCCGCTTTGCCATGGTGAAAGCCGAAGGGTTGGTGGGTAACCCTGCGTCCGATCTGGATGTAGTTGCA GCGCCCAAGCCCCCGTTGCTCATAACCCGTTCCTGCGCTTGCACGAGTTGCCCGAACTGCTGCGCAAGCTGCGC TGTTATAGAGGCAACATCACCACGCAGCTGGGTATTCGTCTGCTGTTGCTGACCGGCGTGCGCACCGGCGAGCTG CGCTTGGCGACCCCGGATCAATTCGACCTTGAACGTGGCTTGTGGATCATTCCTCCTGAAGTGGTCAAGCAACTG CAGGACGGCATGCGCAAGCGCGGAAAGCGGCCGCAGGACATTCCGCCCTACATCGTGCCGTTATCGGTCCAGGCC ATAGAGATCGTTCGCTACCTGCTGGAGCAGGTCAAACCTGCGCAGCGCCACCTGCTGGCCCACCGTGGCGACTTG AAGAAGCGCATTAGCGAGAACACGCTGAATGCAGCGCTCAGGCGCATGGGCTACGAGGGGCTGCTCACCGGCCAT GGCATTCGCGGCACGCTCTCCACGGGACTCAACGAGATCGGCTACCCCAAGATTTGGGTGGATGCCCAGCTCTCG CACGCGGATCCCAACAAGGTCAGCGCGACCTACAACCACGCCCTGTATGTGGAGCCGCGTCGGAAGATGATGCAG GACTGGGCAGATCGGCTCGATCTGCTGGAGCAGGGGGGATGTCAAGGCTGCCAGCTTGCATCTGGCCATCCACATC TCAGCTCAGCGGAATCTTGGTGGTGAAGCCACCTGGAAGACGGGCCAGCGCATGGCCTAGGGACAATCTGAAGAA GACTTCCTGATTTTGGTAAAATACCGGTGCGTATTTCGGCCCATCGTGACCGGCTGTTTCGGTATCGTGATGAAA GGCGAGTCCCTGCGGCGGAAAAACACGGAGGAAGAAGTCGCATCGTAACCGATGCGACTACAATCCAACCCCCGC GCAACCGGGCTGGAAACACCGGTCACGAGTTAGCGAAATGAGCGGTCACGTTCATCGAAGTCCGCAGGTCTGTGC GGGGTGGGGCAGGTAACTGCCATCCCTACCGCATCAGTGATACGGCTTACTCAGCTCATGTACAGCATCGACGAA TACCTTTACGACCTCCGGGTCGACATATTGGTGAATGCCGTGGCCCAGATTGAACACATGCCCGCTACCACTGCC GAAGCGGGCCAGAATATCGGCCACCTCAGCCCGGATCCGCTTCGTCGGAGCATAAAGTGCGCCTGGATCCAGGTT ACCTTGCAGTGCCACCCGATCACCGATGCGACGGCGTGCATCATCAATGTTGGTGGTCCAGTCCAGCCCTAGCGC ATCAGCCCCGGCTTCCGCCATCGCTTCCAACCATTGGCCACCGTTCTTGGTAAATAAGATAACCGGGACCCGTCG TCCCTCACTTTCACGAATCAGACCATCGACGATCTGCTTCATGTACCTCAGCGAAAACTCCAGATACAGGGGACC ACTGAGCACGCCGCCCCAAGTATCGAAGATTTGCACTGCCTGAACTCCGCTGCGGATTTGCTCATTCAGATAGCC GGTTACGGTCTGCGCAAGCTTATCGAGGAGCGCATGCAATACCTCCGGCGTGGCGTACATCATTTGCTTGATATG TCGGAAATCTTTACTGGAACCCCCCTCAACCATATAGGTCGCCAGGGTCCACGGACTGCCGGAGAAACCGATTAG TGGCACTCGACCTGCTAGAGCGCTGCGGATCTCCTTTACCGCCGCCAAAACATAGCCCAGATCAGAGGCCGCATC TGGCACCGTCAGATCAGCCACTTCAGTTTCTGTACGGATAGTTTTCTTAAACCTCGGCCCCTCACCCTCTTCAAA GTAGAGCCCCAAGCCCCATTGCATCCGGGATCGTCAAGATATCGGAAAAGAGGATAGCCGCATCGAGATCGTAGCG CTCCAGCGGCTGCAGTGTTACTTCACACGCCAGCTCTCGGTTTTTGCACAGGCTTAGAAAGTCACCAGCTCTTGC CCGGGTGTGACGGTACTCCGGCAAATAGCGACCCGCCTGGCGCATCATCCACACCGGAGTCACATCTACCGGCTC ACGCAGCAGCGCCCGAAGCAAACGGTCGTTTTTCAGCTCAGCCATCGTTTTAACGCCCCTTTTCTCTGTTCAATC AATCGCGACATTGCAACCCCTACCTACCATCAGATTTCAGGATTCCGGATCAGAGTGCCCAGCCTATGGGCTGAT GCCACATCGCTTCTTTGGACGGGGATGAGCATAGGAATGCGCCTGGCAGCTGGTGAATTAGCTCAAAGGACGAAC GCCCTTCGATGTCGCTACGGAATACGGCGCGCGCGTGGTCAGACGCCTTGGGATTCAAAATCCTTGGCACAACCCA TTGGCGGACAAACAACGATCAGTGTCCGCTGAATGTAAAAATTGCTCAGGCGAGGCCGTATGAACCAGAGACAGG AGTGCAGCGACAACCAAGTTCATCGCCTTCGCCTGGCTTCGGCTTGGCCTTACTTGGGCCAGTATCGCTT TAGCCGTGTTGGGCGCCCTATTGCCGGGGTTGCCAACCACCGTGTTTATGCTGATCGCGGCATGGAGTGCTTCCC GCTGTTCGCCCCAACTACGCCGCTGGCTGGAGCAGCACCCGCTGTTCGGTGACCGCTTGCGCAACTGGGAACAGG GTGGAGTGATAGACCGCGGCTCAAAATGGATGGCCAGCGCTGGCATGCTGGTGTCAATGGCGATTGTGCTGCTCA GTATCAACCAACCGCTCTTGTTGGTGCCAATCATTGCCACCATTATCACCGGCGCGGTTATAGTCTGGTCACGGC AAACGCCCCTATCAATTCTACGCCCTTGACGAGCTAGTACAGCCCAAGACTCAATAAAATCATCAGCAAAATCTTC GGATGAATCACAAACTATCTTTGAACCCACCAAAACAAAATAGAGGAAGCTAAAGATGAACAAGATCATCGGGGG

CTTTGAAGTAGGGGTTGTGATTGATGGTAGGCTCACCTCCAAAAAACACCCCAAACCACCAAATCACCAGAACATCTAT TTTTGAGCATTTAATCGGAATATTTTGTAATTTAAGTAACAACTACTAATCCAGTCAAGGCAATACTAAAACTTG TGCACTTATGAGTGGGCAACCCATCCAATTCAGGGTAGACAGCTTGATTAATCAACACCCCAGACCTTGTTGAGTG TTTGGAGGATATTCAGGGAAAATGGATTGATCAGCAGTCAGGCCTCGCACCGAGTGAGCCAGAATCTACTAGCGA CGAGTTGGCTGCCAATTTAAGGAGCTGTCTGCTTAACGCTCAAGCAGAAATATCTTATCTTCGCCACGAGCTAGA ATCATCCAGGTCACTTCTTGATGAGGCCAGCCATGAACTTGAGAGCTACAGAGCAGAAGAAATAATCTGGGACCT AACAAAGCAAACACTTACCGAGGGATGTTGGGAGCTAATTGTAATTGATGGAGATATAGACAATCCAGCGAATAA ATTGCGTTTCTCCAAGCAATTCAGAGAGCTCATTGGTTATTCGACAGAAGAGTTCCTTGACGGCTGGGATAGCTA CGTTTCGATCGTTCACCCTGATGATCTCAAAAGAGTCATAAAAGCTCTAGATGACTACGCTCGAATCGGAAACTT TGACTCATTCTACGTGGTTGAGTATCGGATGCGTCACAAGATAAAAGGCGATACCTGGTATCGCGAGAAGGGCCG AGGAGTTCAGGATCCAAGTGGTCAGCTTTGGCGCATCATAGGGGCACTTCGTGACATCTCAGATGAGAAGCTCGC TGAAGCTATGCACGCACGAGAATTAGAAAATATTCAAGCGACCTATGGGCAGATATCCAAAGTTGTGGGCGCAAT  ${\tt CAAAGGTATCGCAGACCAAACCAATATGTTGGCGCTAAATGCAGCAATTGAGGCAGCTCGTGCTGGTGATGTTGG$ GCGAGGTTTTTCAGTCGTAGCGGATGAAGTGAAGAAGCTGGCCGGGCGAACTCGCGAAGCCACCCAGAAGATCCA TTTCATAGCACCTCCTAAGCAGGGATCAGTGGAAGCTAAGCCTCCAATCCTGAAAATCACTTCCCGGAATAGGCT TGCTGATGAAAAATCCTTGGACTTCCTCACATCCCCACTCTGCAAGCATCCCCATCGCAATTTTCGACTCAACCC CCTCAGCCACAACCTCAAGTCCAAGGTTATGGGCAAGATCAATCGTAGATCTAACAATTGCGGCAGAATCATCAT CACTACCCAGGTTCATGACGAATGACTGATCTATCTTTATATAGTTAACCGGCAATTTCCTAAGATACGAAAGAG AGGAATATCCAGTGCCAAAATCATCAATAAAAAGTTTAAATCCGAGATCACGAAGCATTTTTAGAACCATTTGAG AGTTTGCTATATCTTCCATAAGACAGCTTTCGGTCAATTCGAACTGTATCCAATCGGGATGAGCCCCCCAAGTTT CCAAAGACTCTGATATGTGCGCCATTAGGTTAGGGTCGCGGAGGTCATGCGATGAAAGATTAACTGCAATCGGAA CAGCTTCTCCAGAGCTATGCCACACATAACTCTCACGCAAAGCCGCGCCTATAGCCCAATAGGTAAGGCGCGTAA TCAAACCTGATCTCTCGGCGAAATAAATAAACTGATCTGGACTCATTAACCCGTGACTTGGATGCCGCCATCGAG CCAGCGCTTCAGCACCACAAATCCTCCGCGTCCCCATCTCCATCTTTGGCTGAAAGACCAAGAACAACTCATCTA AATTGATCGCGCGCCGTAGCTCTGTCATCAATTTCAGGCGATGGGCGTTATCACTATCAAGTGACCCAGCGTATA TAGCTATTTTGCTAACTTCTTGGCGTGCCCCATAATGCGCAACATTGGCTCGTCTAAGCAGTGCATCGGGGTCAC TTCCATGGCCAGGAAACAATGCGATACCGATGCTGCAGTCAATTTCCAAGAGTAGATTGGAGAGTTCTATGGGTT GCAAAAGTTTCCAGATTCCCGGGGTAAACAGCGTCCAATAGTTTCCACCCCGGTGTGCAACCATCCGGTCTTT TGGCTGGAGAATCTGGGGTGATATCAATGGACATCATTGCCGAAATTCGGCGCCGACATCTGGTCAGTGGCGAGA  ${\tt CCATCAGTGTCATAGCTCGTAGCCTTAATCTTTCCCGACCTACTGTTCGCAAGCACCTGCGCAGTACTACCGCTC}$ AGGTCTACCAGCGCCAACAGCAACCTGCGCCCAAGCTTGGTCAGTTCCAATCAACCCTTGAGGCCTGGCTCAATA CAGAACGTCACTTGCCACGATCACAGCGACGACAGCTCGACGTCTGTATGAAGACCTACAGGTAGAAGGCTATC GCGGCGCCTATGACAGCGTGCAGCGGCTGGTGAAGCAGTGGAAAGCTCTGAAAACGCGTCCAGGGGCCGCACAAG CGTTTATCCCCTTGCTGTTTGCACCTGGGGAGGCTTGTCAGTTCGACTGGAGCCACGAACAGGCCGAGATCGCCG GCGTCATGCAAACGATCAAGGTGGCGCAATTTCGCCTCTGCCATAGTCGAAAAATGTTTGTGGTGGCCTACCCGC GAGAGACCCAGGAGATGGTGCTCGATGCGCATAACCGCGCCTTTGCGTTCTTTGGCGGCGTACCGCAGCGGGTTA TCTACGACAACCTTAAAAACCGCAGTGGATGCGATCTTGGTCGGCAAGGATCGAATCTTCAACCGGCGCTTCCTGG ATCAAGTCGGCAACATACGCGAATGGCTGTTCACTCCCCTGGCACGATTTGCCAGCTTTGCGGACTTGAATCATT GGTTGGCCACACGGTGCCAGGAGCTGGCTCAGCGTAAACACCCGACTGAACGCAGCCGCAGCATCGCCGAGTGTT TTGTTCAGGAGCAAGCGCATCTACGGGTTATTGATGCCCCCTTTCGATGGTTATGTTGAGCAAATGCGCAGTGTTT CCAGTACCTGCTTGGTACGCGTTGACCGTAACCAGTACCAGCGTACCCGCTCAATGGGCAGGAAAAGTGACTTCCG TACGGTGTACGGCCGATGAAATACGCATCGTGGCTGACGATCAGCTGATTGCCCGCCATGCTCGCCGCTTTGGGC GCGACCAGCTGGTGTATGACCCCTGGCATTATCTGGCGGTACTGGACAAGAAACCCGGAGCTTTGCGAAACGGCG CCCCTTTTGTGACGTGGGACTTGCCAGAGCCGATCAAGCAGGTGCGTGAGTACTTGCTCAAGCAGAGTCGCGGCG ACCGAGCCTTTGTCGATCTCTTGTTACTGGCTCGCGACGTTGGCCTGGAGGCCCTGCAAGTGGCCTGCGAGCTGG CATTAGAGTCTGGAGTGATCAATGGTTCGCACGTGATGAACGAGCTGCGTCGGCTTACCTCAGTAGCACGTCCCG TAGAGTTGACCTTGCCCGAGGCCCTGCAATTGCGCATTGAGCCCCTTGCTGATTGCCAGCGCTATGAGCAACTGC GAGGTACTCAGCATGCCTACTGATCGTATTTCTGAACTCAAAAACCTGCACCTGCATGGTATGGCGAGTGCTTTA CAGGCGGACCGCCAAGTGCGCCGTTTGAGCTATCAGCTCAAAGCGGCTCGCTTCCCAATCCACCGTGACCTGGGC GGCTTCGACTGGCAAGAAACACCATTGATCCGTGAATCCATCGAGCAACTGGCCGAGGGAACGTTCATGGACGGT GCGCACAACCTGATTTTGGTGGGAGGCACCGGCACTGGCAAAACCCACCTGGCCACCGCCTTGGGAGTTGGGGCC ATCCATCAAGGCAAGCGGGTGCGCTTTTACAACGCTGTAGACCTAGTCAATCACCTGGAGCGGGAAAAGCAACAA GGCAAGGCCGGCAACCTTGCCAAACAACTGCAGCATATCGACGCCGTGATCCTGGATGAGCTGGGCTATCTGCCG ACCAATTTGTCCTTCGGAGAGTGGGTCAGTGTGTTTGGTGACGCCAAGATGACAACGGCGCTATTGGACCGTCTG ACTCACCACTGCGAAATCCTTGAGACGGGTAATGACTCTTTCCGCTTCAAACAACGGAAAAAAGGCCGTGAAAAAA GCTTGAGCAACTGGAAACTTTTGGACGCTGTTACCTGGAAACTTTTCAACGCTGTTTGACAGCCTTAGTCAGTAA AGCGGAGAACGATGACTCCGCAATATGGGCAACCAACTGCCTTTCCCCAAGCGCCCCTGTCAGTCTGGCAGCCAC ATCCTGTAGTAATAGATCCCCCCTCTCGATACCCTAACGTTTCAGTAATCTCTCGAAAGTTGTCGACCTCAATGTG GTTGGGGAGATTAGTTAGACCATCAAAGTACGCCATTCTGCGAATGCGTTCCTCTGCTTAGCTCTGTGAT GTCAGTTATAAACCCCTTCCAGGGCGAGCACCTTCCCTTCTTCCGAATACACTCCACACCCCTGTTCCCAAACCCA TTTGATGCCACCTCCAGCCAAGTTGAGCCGATAAATGAATTGATAAGGGGGCTTTTCTACGCAACGCTCCTGGCAC  ${\tt CTGACGTTTTTGAACAGGAACGTCGTCGGGGGGGGGGATGATGTCCACCATTCGAACTTTACCTTCCATGAATTCGGA$ GGCTGTATACCCTGTGAGCTCTAAGCAGCCCTCGCTGATTAGCTCAACGCTCCAGCCTGCGTCGTTTCGACATCG ATACACCACGCCCGGTAAATTTCCGATCAATGTCTCCAGTGCGCGCCGGCTCTCGCGCAATTCCTTATTCGCTAA ATATTCGCGGGAGATTGCCTCCTCCAACTTGCTCAGGCTCAAGGGCTCAACAGACTCTCAACTTGATGGGC CAACAATCGCAGAGCGTCAACCTGCGAAGCGCTCAAGTGCCGCGCCTCAGTATCAGCCACCGACAGCACCAAT CACGCGGCTCCCACCTGCGGTAATCGGAAGGCCGGCATAAAAATCAATGTAAGGAGGGTTGGACACGAGCGCACA  ${\tt CTGGCTAAGGACTGCATCAGCTCGGGCACTCTGTATCACTACGAGCTCATTCCTTGACGCAACGACGTTGCCGAA$ TGATTGGCATCGGAGCATTTCGCTGGCTTCGAATCCTAGCTTTGATTTGAACCACTCTCGCTCATAATCAAGAAA GCTAAGCATGGCTATTGGCATCTGACAGGTGAGCGCAGCAAGCCTAGTCAACTCGGCAAGCTCGGGGGG GGCATCAAGAACCCCGCAGCGGCGAAGCGCCTGGACGAGATCTAAAGCTCCGTCCTGCGGCAGCAGTGACCCAGT CGTCATAAGATATGCATCTCTATCAAAAGACCCTTGAGGCGAGGGCCGGAAAGCTTGCTCAGATTGCCCTGGCGG CTATCCCTGCTTCCATAGAGGGGCATCGAAGGGTTGTCGACACTGGTTAAGTATAGCCACCCAGACCAGGAACCC GTGATGAGGGCGGGCCCCTCGGATTCGCCGATCAGGCGGTGATTCCAAACCACCCCATGGAGCTGGCTCAAACAGG TGATAAGGCAATGCCCTGGAAGTCGGGGCGATTCATTGAACCGTAGTGGGTAGAAACCGAACTACTCTGCATCCT GTCGAGTTCGGATTTCCACCCCCACAGCTCCTCTACAACTGTCCAGTTAGAAAGCTAGACACGTCCGCTCAAT CGCCTTCGCCAGCATATCCGACATTTTGTCGATCGCAGCCGCATTCTGGATGAGATCATTTCTCACCTCGATATA GGCGTTAGGGACTCCGACCAAGATGCCATGGCGATCTAAAGTGAACCAGTCGTTTTCCTTGAAGCTATAAGGTTC ATTGTCAGCCACTCGAAACACATCCTGTTGCCCGATGGCCTGAATGAGCTGGAGCGGCAGCCTGTCATCATGCTT CCACATTACACCGACTTGGCAACTGCGGAACGTATTGTCCCAGAGCGGCGAGAAGGAGTGAATTGAGATGATGGC CTTGGCCCTAGAGACCTCTCCCCTCAACCCAGTCAGCGACGGCCTTTTCCACCGGATGCCGAGCGACTTGCTCACG TACATCCCGTTCAGCTTCATTCAAGTTCAGATTACCCGGAATCCGGAATTCCGCCAATATCGAGTCGAATGCAGCC GGGATCATGCTTTTTCCTGTTGTAATCAAGAAAAAGCCGGGAATAGTTCGAGACAATCGCCGTTGCGCCAAGCTT TTTTGCAACCGACAGCGTTAGGTCCCTGGATCCGAGGTCCTGGCAAAAATGGGTTTCGAGGAAGGCCTCCGGCAG ACCCAGATTATCCCAGGCCGCCGGAATGCGCCGCCCACCGTGTTCGCACAGCAGAACGATATCCACGTTCTCGCC GCCCGGTGTGACCGAGACCGCGTCACTCGCATAGCGCGCGATTTCATCCGCTTCTATCGTCACGTACTGGTTCAT TACAGCGTTCTCAGGTGGAACGACTTGGCGTCCATGACCCCGAGAAGCCCCTCTTTCCCGTTGCCGCGGCCTAAG CCAGAGAGCTTCTGCCCACCCCAGGGCAGGTAAAGATCAGCATGATCACAACGATTGACGAAAACCGTGCCAGCA TCGAGCTGGTCGGCTAAGCCAAGGCCACAGTCGAGATCGCTCGTCCAGACACTAGCGGTCAGACCGTATTTGCTG TCGTTCATCAAGCGAATAGCTTCTGCATCGCCGCACACCGTCTGAACGCAGGCGACAGGACCAAAAGTCTCCTCC TGCATGATGTTCATTTCGGCTGTCAGGCCAGTCAAAAGAGTCGGGGCCAAGTAGCAGGAAGCGTCCTCGACCGAA AACTCCAGCCCAGGCTCTACATACGCCTGAGCCCCCATCGCGATGGCTCCACGAATTTGGCTACGAATGAAATCT GCCGCCGAAGCCTTAACGACGGGGCCAATCGTGGTTGCTGGATCCATGGGGTGCCCCAGCTTGTACTTCCGCATC TGACCGGCGTTAGAGAAACAACCGTCGGCAATCTCGGCTGCCGTTGCAATATCTGCATCCGGTCTGACATAG CCGCCGACTGACCCGATGAAGTTCACCCCTTTGACAACACCGGACTTGATAGCAGTTGTAACCTGGTCATGACCA AGCTCAAGCACTTGGAGCACCCCTGCAGGCCCACCGATTGCCTCATACGCCTCTTTGACAATCCTCCCAATGAGG GTTGTCTGAGCGGCGTGCTTCAAGATCACTGTATTGCCACCAAGGATTGGTGTGACGATCAGCCAGGGCAGCAGA CCGACAGGGTAGTTCCAAGGAGCTATCGAAAGATGTACTCCTTGGCCGTTCCGGCGCACAAAACGCGTCACCTGT GCATCCGAAGGATATCTTTCGTCGTCAAGCTCTTCGAGCGCCTCAATCTGCGCCAGTGTTACAGCCTTGAACCGA TGAGCCTCATTTGCCTGCGCTGCAGGCCGTCCAATCGACAGTGAGACTGCCAGGGACAAATCATCAGCACGCTTG AGCAGTTCATCCGCAAGAGCTTCAACCAACTGCGCGCGTTCTAGTTTGGACGACAGCTTCCAGGTCTTGAATGCT GTTTCGGCAGCATTGAGCGCAGCGGCCACTTCTGCATCGCTGGAAGTGTTTCCCACCAGCAGTTTTCGACCATCG ATTGGGGAAAAGACATTAAAGGCGGTCACGTTTGTCTCCTTGCGGATTGTTTTTATAACGAGAATTAACTTTCGT GAATTTTGTACTGCAACCCAGGAAGTCACTGAGCTGGGGTAAAGCCTTCCCTGACAGTTTTGGCCGAACCGCTCG TCGACAATACGTACGCGCCGAATCACTCACCATACGCGCCATCTCGTAGCGATTTTTGAAGCGCCGCCAGGGACA GTACTTAGCAGCAGGGCTGCATGTCCAAGATCCCGGCTCCCTGGGCCAGCCCTGGCCACATCTCATCCTGACTTAC GGAAAAGACTAACAGACGTATTTCAGATAAGGCAACATGTTTCTCATTCGGATACGAATGCGCCAATAAATTCAT CCTATGCCAGATATGGCGACATATGAATCGCTTCTAGGCGTCTAAAGGCGTAGCCCTTCTAGGGCTCGGTGCCAC GGTTGCCGCAGCTTTCAGGCATAAGTGGGCAACCTTGAGTCGAGCAACGTCCCCAACTCGCAGCCCCGGGCCGTA TAGCAGCGCAAACACGGTTTCATAAATCAAACCGCGGTGTCGGCCTTTGGGACGATCAGGTAACTGCCGTGCTGT TTCCAGCAGCCGACGTGCCTGGGCGAGATTGAAGATATACGGGATGCGTTGCCCGCTGCTCCACTGCGGATCAGT GCTTACCGGCGTCGTCGTCATCAGCTCCTGCATCACCAGTCAGCCGAAGAAGTGCTGCAGTATGCCAAGCGGATG ATTGTAGCTATGGAACCTTGATCGCTGCCTGCATGCGACGGCTGCCGTAAGCGCTGCCGTTCGCCATGAACAGGG CTTTTAGGGATGCGACCACCGGACATGCCTTGATCGGCCGCAGATGGCGGCTCCGTGCGGCGTAATACCCCGAAC GGCTGACCCCGAGTAGCCGGCAGAGCCTTGTGGTCATGGCCTTCTGTTGCTCCTGAGCGATCACTCGATGGATCA CTTTCCCGGGCAAAGAAGGCCGATGCTTCCTAAGAAACACCTTCGACAACCTGTAGCGTGAATCCAAACTTGGCT

GCTCGACGGTACAACCCTTTTACCGCACGTTCCCGATACCTCCGCTCATAGTGATCGGCACCTGGATTCTGATAA GCCATGCCGAAGCGCATTGCGTTGTAGAACAGGATGGCGATCTTTCGAGCGGTAGCAGTCACTGCCTTGGCCTTG CCGATGCGCGCAGACAAGCGTCGGTAGAGCGCCCCAATGCCGTATTCGTTTTGCCGATGGTCACAGCGGCCAGG CGCAAGTGCGCTGTAACCCGGTTCTTGGTCTTACGCGTATGCGCTGACAGTACCTTGCCGCCGCTGATCCGACAG CCAGGTGCCAGGGTCAGCCAGGAGGTGAAGTGATGAGCGGTACGCCAGCGACTCAGGTCAGTACCGCACTCAGCC ACCAAGCGCAGCGCCAAGTAAGGGCCGATGCCATGGACCTGGGTCAGGTCGACGCCAATCAGATGGTAGAGCAAG GTGCGTACGTCGAAGTTGAGCGCATTCGGCTGCCGAGTGCGGTGACGTGGTTTTGGTAGCGGCTCGCTGGGCGGG GACTTCTGCTGGGAGAGCCACTGCAAGCTCTGGGCAATCTGCTGATCGCAGATTTCAAGCTGTACCTGATAGGCA GATGATCCCATGCCTGTAGCACCGGTAATGTCGGCGACCACATGGTGCAACTGCAGATTCATGTGCGTGAGTGCC TTCTGCATGTGCTGGATATGCGCAGCGGCCTAATCGAGGTGGCGTGCTCGCAAGCGTAGATAACTGCGTAACGCG GCGATCTCTCGATCAGGATGGAAGCTGGCACGCAGCAAGCCACAGGAGTGCAGGCGCTGGATCCATTGCGCATCG TTAGCGTCGGTTTTGCGCCCAGGAACGGCGTGGGCATCCCGCGCATTGGCCAGGACATGCAGGCCATGGGTT TCCAGAATCTCGTAGACCGCAATCCAATACACCCCGGGCGACTCCATCACCACTGTGGTGATCCCGAGATCGACC AGCCAATCGACCATGCGTTCCAAGTCGGCGGTAAACGCCTTGAAGGTTTGCACTGGCTCTTCAGTGAAGTCGGCA GGCACCGCCGCAACATGGAAGCACGAGCCGATGTCGATGCCGGCTGCGCGGTCATGAATAACCGGCAGGCCATGA CGCTCGGAACTGGACTTTTTCATGAGTTCCCTCCAATCACAGGAAATGCTGGGCGGGGACTCGGATCAAATCACA TGCCTAAACGGGGTCACGAAACGCGCCACCACTAGCGGGTTCGCAGCTTCCCCCCGGGTCAGTTTTTTGACGGG GACTTAGCCTCCAAAAAGCAGGCGACCACTGTCCAGCGGTGTCAGTGTAGTGGGCGTGTTTCTAACCCAATGGGG CGCGGAGCGCCGGGGAAGCGGTTTTTTAACAGATCGTTATCCTGCTTCAGCTGACGATTCTCGGCCTCGAGTTGG CGGATCCGCTGCTGCTCGGGTGTCAGCGGCTTACCTATTCCAGGCTGCCCGGATAGCTCCGCTTCGTACTGCTGA ACCCAACGGCGAACCGCCGTCTCGCCAAGATCCATGTCCCGGCAGATCTGGGGAACGGCCAGACCTTGCTCCCTA ACCATCTGAACGACTTGCAGCTTGAAGCTGGCGTCGAATCCTCTGCGCTTACTGCTCATACATGATTCCTCTGTC GGTGGATTTTCCACCTATCGAGGTGTCCAGTGAAATTAGACCACCACATGTTGAGCCCTCGATAAGAGGCCGCCT CGTGTATGGCGGCCCAGTCCTGTCGGCTGCGGATAATCGCCGGGTCTGAAGGAACTCCGAAAACGCATCCGTCGG GCGATAGCGTGCCCCTAATGTAGGGGGGCGTCTGCCCGACAGAGTCTCCTAGCTGTTTCCTATGACAATGAGGGGC TCCACGAGGCACCGATTCCGGAAAACGACCAGTATTTTTCGACTTAACTTGTTGATTTTTAAGCGCTAGCTTGAT TCGTTTACAGTTTCGTATAAAAGTTCTTGCAGGGAAACATGTTTCGTTTTAGGATACAAAAAAGCAACAGTAAAG GTGGCTGGATCATGAGCAACACCAAAGAATATGACCTGGTAATTGTTGGGGCCAGGCCCCATCGGCCTGTACGCAG CCTACTATGCTGGTTTTAGGGGGGCTCAAAACGGCGCTGTTCGATGGCTTGCCGCAGGTCGGCGGGCAGGTGGCGA TCTTGGAGCAGTCGCAGCGCCAGGATTACGACCTCTATCTCTCTGAGCTAATTGTCGGTCTGGAATACCTCTCGG ACGACACCTACAGCATCACGACCGACCGAGGAAATCATTACACCGCAAAGGCTGTGGTCATCGCCGCTGGTCTGG GGAAGTGTACGCCACGTTCGCTTCCTGCTCTGGAAGAGGTCGACTCTCCCAGCATCATGCATTTCGTACCTGATC TGTCGGTACTCGATGGAAATGATGTCGTAATTGCCGGTGGTGGCGATAGTGCCGTCGACTGGGCCATCGCTGCGG CACCCCGCGCCAAATCGGTCACTGTCATTCACCGTCGAGCCCGCTTTCGAGCCCACGAAGCAAGTGTGAATGAGA TGTACGAAAGCGGTGTGCGTGTTGTTGCGCCGGGTGAGGTTGCGGCGTACCACGAAGAAATGGGCAGGAGTTTC TTGAGCTTTGGAGTGGGGATAACAAAGAAATCCTGGGCTTCGACAGGTTTGTAATGGCGCTGGGTTTCCACTCCG ACTTAGGGCCGATGGAGAGTTGGGGGGCTCGGGATCGAAGGCTTTCGAATTCCTGTGAAGCCAAATATGGAAACCA GCGAGGCGGCGATCGCGGTGAATCACGCGGCTGCCGTAATTTCGGCCGAACTATCGGTGCTGCCCAGCCATAGTA CGAATGAGGTGAACTAATGCCTTATGTTATTTCTGATCCGTGCATACAAAGCAGAGACCAGGCCTGTGTAGATGT TTGCCCCGTGGACTGCATTTATGAAGCAGAGGGGCGTCTCTGGATTCAGCCCGATGAATGCACCGAGTGTGGAGC ATGCGAGTCTGTCTGTCCGGTAACGGCCATCGCCTATGTCGACGCAGAGAGTGATCAGGACCTGCGAGAAGC CCGCGAGTTCTTCAGCACAGTATTGCCCGGATGCGACGGCCCAATCGGAAGTCCCAGGGGTGCTCAAAAGATCGG TCAGATCAAAAGTGACCACCCAAGAGTTCTACAGAAAATTAAAGGTTTGGATTAGATTTAGTTGGTTCTGGTGCA GACTAATAAAACAATAAGCCTTGATAGTAGCAGGTGATAAAGATGAACGAAGAAAACAATAAGCAAGTCCTGAAA CTCCAGGAGTTCATTGAGAAACACAATATCGACACGGTTAGGCTGGGTGCTGTTGATATAGATGGAGTCTGGCGC GGGAAGCAAGTCGGAGCAGAGTACTTTCTGAACAAAGCGGCTCTTGATGGAACTCAGATCTCGAATATCTTGTTT GGATGGGATGTCGCCGATCACCTTGTTGATGGATTGGCGTTTACTGGTTGGGATTCCGGGTATCCGGATATTGCT CATCTCAATGGCCAGTCGCTGAACCTTTCGCCCAGGAATCTCCTGCGCAAAGCAACCGAAAAAGCAGAGCAGCTT GGCTACAAGTGCCACGCGGCTTACGAGTTTGAGTTCTACCTTCTGAACGACTCTATTGGCAGTATTGCGGCAGAT CAGTGGCGCAGCATTAATCCAGTGGAAAAGAGTGGCCACTGCTACAGCATGCTCCATCACTCTAGTTCTTCGGAC ATCATAGGTGAAGTTCGCAAGTACATGCGTGATGCCGGGATCGTACTAGAGGCGACGAACAGTGAACATGGCCCG GGCCAGTACGAGATCAACATTAAGTATGACGATGCGCTCAAAGCAGCGGATGACGCAATTTTTGTGAAAAACGGC ATCAAGGAGATCGCTGCAAAGCATGGCATGACGGCGACCTTCATGGCGAAGCCCAATGCAGAGTGGTCGGGTTCG TCCGGTCATGTCCACATTAGTCTGTCGAACTTAATAACAGGTGCCCCAGCATTTGCCAATCCCGAGAATCCTGCT CCGAATATCAACTCCTACAAGCGGACGGCTGGCGCATCCTGGGCGGGTGGTAATTCGTCTTGGGGATTCGACAAC CGCACTGTGTCGCACCGTGCGATCACATCAGCCGGCGCGCCGCTCGGGTCGAGAACCGGATCCCTGGTGCCGAT ACCAACCCTTATCTGGTTATTGCGGCCAGCCTCTTGTCGGGTCTCTATGGCATCGAGAACAAACTCAAGCCGAAA

ACCAATATCTTCCGCGAGAGTGAAATGGCACGAGTGTTATTCCCTAAAGAGTTCGTTGAGCATTATTCCCAGATG AAAGTTTGGGAGATCAAGCAGGCTAATGGTTTCGTGAATAATTGGGAATTGGCGCGTTATCTCGACATTATCTGA AAGACGTAAATGAAGTAGCAAGGAATTTTGATTTTCATGGCGAGGCACTTGATGATATTTTCGACACTTACTCCA CGCTTCGTCATGGATGCCCTGTGGGGGCGCAGTGAGAACTACGGTGGTTTCTGGTTCCTAACCAAGAGTGACGATA TTTTCGCTGCGGAACAGGATCCGGAGGCCTTCTCGGTATATCCCTCTATGATGGTTCCGTCGGTTTCGGAGGGGA TTCAGCTTCCTCCGATTGATATCGACCCGCCGGAGCATACCGCTTACCGCCGTATTCTCCTGCCGCTGTTCACGC CGCAAGAGCTGAAGAAACTCGAGCAGCCTATTCGGGATACGGCGCGGAAATTGGCCGAGGAATTCGCCAAGGAGG GCTCTGGTGCCGATGCGTCCTACCATTATTCTCGGCCGCTTCCAACAATCATTTTTAGTCGCCTTGCAGGTTACC CTGAGCAGGATTGGCCGAAATTCGATAAATGGGTTGACGACATCATTTATGAGCGAGTCGAAAAGCCGGAAGTCG CAAATCAGGCCAGTAAAGATGTGTTCAGCTATTTTGAGAAACCTGCTCGATAACTGGAAAGATGACAGTGAGTCGG  ${\tt CCAATTTGATCGACTATCTCTGCCGCGCCAAGATCAATGGTCGCCCGCTCACCAGAGACGAGTTGCTGCGCCTATT}$ GCTATCTCCTCTTCCTGGCTGGTCTGGATACCACTGCTTGGTCTATCCGAGCTGGTCTTTGGTATCTCGCAAACA TATCTCCAGTTCAGGTAATGGCGCGTACTTGCCTGAAAGATACCGTTATTCGCGATCAGGAGATCAAGGCGGGTG AGCGTGTAATGCTCGTTTTCGGTGCTGGTAACCGAGACGAGGAAGTTTTCCCGAATCCGGATAAGATCGATATTG AGCGCCAAGAAAACCGGCACCTGGCATTTGGCGGTGGAATTCATCGGTGCCTTGGCTCGAACCTTGGGCGTCGCG ACGGTGTCGGACCCTTGAAGCTCGCTTTTTAAAACGGGAAGAAAAATGAAAGTAACTGTTGATAACGACCGCT GTCAAGGTCATGCGCGTTGTGTCTATTTCGCCCCTGAAGTCTTTGAAATCGATGACGAAGGTTATTCTAAAGTGA AGGCCGGTTGCGAAGTTGTACCGGCAGAGCTCCAAGAAAGCGTGAAAAAGGCATGTGCCAATTGCCCTGAACTCG CGATAAAGATTTCTTGAGCTAAAGTTAAGGGGCGGATCTATGGAAAAGCTTAGAATTCTTATTTGCGATGGCAAC ACGGCAGCTGATCGAGCTTCTTTCAAGAAGTTTGTCGGATATGCTCCAAGCAAACACTTTGAGCTGATGCTGAAG CGTTGCAGTTCACAAATACAGACGGATATTGCTTATCCGGCGGATCCCGGATCCCCTTCGCGTGCTCCCATTAGGG GCTTATGATGGAATTCTCTTTACTGGCTCCAATTCCCACATATACAAGCAGGATCCAGGAGTCTTACGGCAAATA GAATTTGCCAAGGCGGCCTTTGAATCTGGTACTCCGATGTTCGGTGTTTGCTGGGGATTGCAATTGGCAACTGTT GCCGCAGGAGGAGAAGTACTTCCGAGTCGAGCTGCTGATTGCGTGTGCGAGGCACCATTTGCTTCGGGAGTTCAA CTGACCGAACACGGATGTTCCCCACCCCATGCATCAGTCAAGACCAGCTGAATTCGATGTTTTTTCCTTTCATTCC AGAGAGAGCGCAGGGGCACTCGTGGCGGATGGCCGTTATGAGTCGCTTGAGCATGTCGAGCACGCTGCACAAGCA ATGTCGCGCTTTCAGAATGGAGTCGAAATTTCGGAGGAGGATATGATTCATTTCGAAACCATCAACATGAATTCG TTCGAGTTCAGACCACTCGAGATCTTAAATTGGCTCACGCATCTCGTCATCCCGACTGCCCAATGCAAGTTGGCG GTAGGGATGGAGCAAGGTGATTGATCTAATGATAAACACCACATCTCATAAGAGTTGTGTGAACTGTTAACAGCG GAGAATAAAAATTATGTCATCGCCTGTATCAGTACAACTCAAGGGAAACCTTGGGCCGATTGGAATAGCCATGAT  ${\tt CGCGGCGCCCATGAACGCTATCATCGTTGGCATTGTGATGCTTCTATTTGCCGTTGGTTTCGTCTCGATGTCGAA}$ GTATATTGAGAACGCAGGAGCGTTCTACGCTTACATACTCAAAGGAATGGGTAGAGTAACTGGTTTGGGGGGCGGC GTCACTCGCTGTGTTCTCTTATACGCTTATCTTGATCGCCCTTGAGGCCTATATCGGGGTGGTTTTGAGTGATGC GCTTTCCGGACTTATTAATGTAGAATTGCCTTGGTGGCTATACACTATTGGTGTCGTCGCCGTTTGTGGGGGCTACT AGGTTATAGAAATATTGAGGTGAGTACCAAGATACTTGGTGTTGCGCTTATATTGGAAATTAGTGTGATTCTGCT CCTCAACCTGGCGGTGATCGGCTCCATTGGGTGGAATGGTTTGGATTCGAGATCCTTCGAACTCTCTACGTTCCT CTCTGGATCCCCTGGCCTTGGTATTTTGTTCGCGATCTTCGGTTTCATCGGATTTGAGTCGACGGTAGTCTATCG CGAAGAGGCTAAAAATCCCCGAGCGTTCGATCCCGTGGGCGACGTATATCGCAGTGATATTCATCTCACTTCTCTA TTTCGTTTCCATGTGGTGCGTGGTGAGCGCGGTAGGTGTCGAGGATGTGGTTCGTATATCTACAGAAAATGCTGA CAGTCTATTTGCGGTGGTGATTTCGATTCACAATATTATCGCACGTTATAAATACGTCCTTGGTAGTTGCGGAGT TTCGGTAAGCCTTCTCCTAGCTGCCGCTCTTGTGGGGGCTTGATCCTGTTACGGAGATTTACGCTTGGGGTGCCGC CGAAAGTAAGAATGTCTGGAAAAACGAAGATTGCACCAGGACTTGCACTGGTAGGGCTGATTGGATTCATGTACAT CGCGTTCAGCAACTTGTCTGCACTGACCGGTAGTCAAGGATATGATGCGATTAATGTCACGATTGTCAGCTCGAT TATCGTAGCGTTTGTTATCGGGAGCGGGGGGCGCCGTGCTTATGAAGCTGAAAGCACCCAAGCGCTTTGATGCCAT TTGACACTTCTGTGAGCCACAGCCAAAAGTTGAGTTTTAGTGGTGAGGTACAAAATGGAAAAAACTACTACGAGT CCTGTAGGCGCTACCTATTGGCGGAGCAGAGCTGAAAATGTTGAGTTTGAGGGCCCGATGTCTGATTGACGGGAAG TTAATTGAAGCCCATTCGGGACAAACTTTTGACTGTGTGTCCCCTGTGGATGGGCGCGTGCTGACGAAAGTAGCT GAAGGTGGAGAAGCTGATATCAACAAGGCTGTTGCTGCCGCCCGGGCTGCCTTTCAAGACCGGCGTTGGGCGGGG CAGTCGCCGATCTTCCGTAAACGCACGCTCCAAGCCTTTGCTGCGCTAATCCGCCTTCATCGAGACGAATTGGCG CTCTTGGAAACGCTCGATATGGGGAAACCCATTTCAGCATCGCGGAGCGTTGATGTCGAGGCAGTGGCGAACTGT TTCGATTGGTACGCTGAAGCCATCGATAAGCTATATGAGCAGATTGCCCCGACGGCTGAAAATGACTTGGCGCTT ATAACCCGTGAACCGTTGGGTGGTGGTGGTGGCCATCGTACCCTGGAACTTTCCCATGCTCACCACTGCATGGAAG

 ${\tt CTGGGCCAGTTGGCGCTAGAGGCAGGCATTCCTGAGGGAGTGTTCAACGTTGTGCCCGGATTTGGCCGGTCTGCC$ GGTAAGGCGCTTGCCTGTCACATGGATGTCGATGGCATTTTCTTCACTGGATCCACGGCGACGGGACGACTGCTG ACTGAGTACGCTGCAAAGACCAATCTGAAGAGGGTTTGTCTGGAACTCGGGGGCAAGAGTCCAAATATCATTCTC GCCTCCTACGGTGACATTGAGAAAGCAGCGGTGACCGCGGCTGAGAGCATGTTCAACAATCAGGGGGGAGGTATGC ATTGCGCCCTCCCGCTTGATCGTCGAGCGCTCGATCCACAAGCAGGTCGTTGAGATTGTTGCCGAAATTGCTAGG  ${\tt CAGCGTCAGCCTGGGGATCCGCTTGATCCGGCTACGCGTATTGGTGCTCTGGTAAATGCCCAGCATGCTGACCGC$ ACCGGTGGTTCTTATGTGGTGCCGACAGTTTTTGACAATGTCTCCAATGATATGGAGAATCGCCCGTGAAGAAATT TTCGGTCCAGTGCTGTCGGTGATTCCTGTTTCCAGCGTGGACGAAGCAGTCTCAGTCGCCAACGATAGTCCCTAT GGCCTTGGTGCAGGGGTGTGGACTGATAGTTTATCCGACGCACATAAGATATCCCGCAAGCTGCGAGCAGGGGTT GATAAATCTCTTTATGCTCTTGATGAATACACCGAACTGAAAACAACTTGGATTCGGCTGTAGTCGTGAGTGGCC ATGCGGTATGCATGGCCAACCTGCTGCTCAGAGCTTGTTTCTGATATTACGTTCGTCAAATTAGAACGTAGGATC ATACTGTAGCCACCGTGGCCCCTTTGATCATCTACGACTAAACAGCAAGAAATTACGTCATGGCACTTACCCTT TCGGCCGTCGAACACGTACTTAATGTACCTTCGAGCATGAGCGATGTCGAAGCGCTGGTGCAGGTTGCGGTTCGC AACCGCATCGGCCACCTTACCCTCAATAGACCGAATGGCTTGAATGCTCTGAGTCTGCTCTTGCAACAGTTGTAT GCCTGGGAACAGGATCCGTACATTCTCGCCGTGGTGCTGCGCGCCACAGGGGAGAATGCCTTCTGTGGCGGCGAC ATTCACATGCGATACGACCGCCACCAGTTAGGCGGCAAAAGGCATGAGATTTTCCTCGCAGAGGAATATTCCCTC CTGGTTCAAGGCGCGTCACTGCGGGTGATCACTGGACAAGTGAAGATAGGCATGCCGGAAGTAGGCATCGGTTTC TTTCAAAGCGTCGGCGGTAGTTACTTCCTGCCGCGCGTTGCCCGGCGAGTTAGGCATTTATCTGGGCATCACCGGA CTGGATCGCTGCCTAGATCAAATGAGCTGGACTGCGCATCCACAGGAGGCCCTGCGTGCCGTGCTTGCCACACTT TGCAGCAACAAGCTTCTAGGCTCGGAGCTCAAGGCTTTACGTCCGGTCATCGACGCGTACTTCGCTCTGCCCGAC TTGCCGTCGATTCGCACAGCACTGCTGGGGGGAAAACCGCCCTGAGTTTCAAGATTGGGCTGAGGAAACTGTCAAG GTTCTTGACAGTCGCTCACCGCTGTCCAAGGCCGTTACCTTGGAACTGCTGCGCTGCGGTCGCAAGCTGTCCCTG GCCGACTGTTTCGCCCAAGAATTGCATCTGGGCTACCAGTGGCGTGACAAAGGCTACTTCATGGAGGGTGTGCAT GCCTCGATCATCGACAGGAACGAGGCCCCGGGCTCGAATCCACCTACCCTGGAGGGGGCGTGATCCCACACAGGCG CAAGCTATCTTCGCCGGCGTCAAGTCCGCGGCTGAAAAAATCCGGCGCACGGTCAGAACTCCACAGAATAAGAGA GATGCTCAATGCACGAACTCGAACTGATTCTAGTGCAAGGCATGATCCGCGACGTTGCCTGTCGCGGCACCGTGC CTAAGGCCCAACATATTCAAAAAGTCGCCTGCATTGTCGATGCCCTGGTCGCACAAATGCGGGACCAGGGCATGT  ${\tt CCGGTTTGGTGGTTCCCGAACTAAGGGGCGGCAGCTATATCAATAACGTCGCCTATGCTCTGGTCGAGGAGGGGGA$ CCTCTGTCGGCAGTTCCGTCGGCGCGCGTTGACGTGTATTCATAGTTCTGTCGCCTTGCGGCCTGGCCCTGAGTTTCG ACACTCAGGCAGTGAAGGGATTCTGGCTAACTGACTTGAACAACGGCCAGGCCATTGTCAGCTACTGCTTGGCCG AACCGCTGGCCGGCTCCGCAGCACCCAATCTGGGCCACTGCGCCGAGTTCCGCGATGGCCAATTGGTGCTAAATG GTGCCCGACCTCCTCTGTGATACCCCTTTGCGCATGGCATGCCCTTACCCGGGAAGCCTGCGCCTTTTTATTCGA TGAAGAGATGCCCCGTGAGAGCCCTGGTAGCCGTCACATCGTGGTCGACTGCAACGCCAAGATTCGTGCTAGAGC GGACAGTGGCAGCGTCGATTTTGCCAAGGTCTAGATGTCGATGAATTCGTTCTGCGATATCGCCGTGGTGTCGAT CGGCCCGATTGCTGCGCAAGAGCGGCAGCGTACCGCTCTGGCTCTGTAAACCGACTGGGTCACCTTGGGCAACTC CAATGGCGAGCTGAAATCCCTGGCCCCGGGCAAGCTGCTCAAGGCCACGGTCGACAAGGAGTAACCGCAGTTGGT GATCTTCGGCAAGCCAGTCGCAGGCAGTCAGCCTGACTGGCCAGATGCTTCCCCTGAGCTGGAAAAGACCCGCGG CGAGACTCCACTGATGCCACGCAGCCTCTATTGCCGGTCCACCTAAAGAATGCCGTTAACACATGGCAGGACGGG ACGGGTTAAAAGAAATTATTCACTGGAGACTTAAATTGCACATTGGTGTTCCACTCGAGACCCATGCCGGCGAAA CGCGGGTTGCCGCGACGCCTGAGACCATCAAGAAGCTGGTGAGCCAAGGCCACCAGGTCACCGTGCAGAGCGGAG TCGAGGCCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGGGCCTGGATGTGCTGGGCCGCGCCGGCCACACACGCCGGCCTACA AGGCCGTGCTGCTGGCCGCCCACCACTACCCGCGCTTCATGCCGATGCTGATGACCGCCGCCGGTACGGTGAAGG CCGCCCGCGTGCTGATCCTCGGCGCCGGTGTCGCCGGCCTGCAGGCCATCGCCACGGCCAAGCGCCTGGGTGCGG TGATCGAGGCCTCGGACGTGCGGCGGCGGCGAAGGAGCAGATCGAGTCGCCCCAAGTTCGTCGACGTGC CGTGTGAGACCGACGAGGAGCGCGAGTGCGCGCGAAGGCGTCGGCGGCCGATGCCGGCGCGTCGTGGA TGGCGCGTCAGGCCAAGGCGGTGCACGAGCGCGCCAAGCAGGCCGACATCGTCATCACCACCGCGCTGATCCCGG GGCGCAAGGCACCGACCCTGCTGCACGAGGCCACCGTGGCCGAGATGAAACCGGGCTCGGTGGTCATCGACCTGG CCGCCGCCAAGGCGGCAACTGCCCGCTGACCGTCGCCGAGCAGGTGGTGGTGCAGCACGGCGTGACCATCGTCG GCCACAGCAACCTGGCCGCGCTGGTGCCGGCCGATGCCTCGGCGCTGTATGCGCGCAACCTGCTGGACTTCCTCA AGCTGGTCATCGACAAGGATGGCCAGTTCCACCTCAACCTCGAAGACGACATCGTCGCCGCGTGCCTGATGTGCA

CCGGCGGTCAAGTCGTGCGTAGCAACGGCGCTCCCTCCGCGACCGCTGCTGCGCAAACCGAGAAAGAGAACGCAT AAGGATAGAAACCATGGACCTGATTTCCGACGGCATCTACAACCTGATCATCTTCGTGCTGGCCATCTATGTTGG CTACCACGTGGTGTGGAACGTCACCCCGGCCCTGCACACCCCGCTGATGGCGGTGACCAACGCGATTTCCGCGAT GGCCCTGGCCGGGTCAACGTGTTCGGCGGCTTCCTGGTTACCCGGCGCATGCTGGAAATGTTCAAGAAGAAAGC GCCGAAAGCCGCTGCAGTGGAGAAGCATTGATGAGCATGAACCTGATCACTGTTCTCTACCTGGTCGCCTCGATC TGCTTTATCCAGGCGCTCAAGGGCCTGTCGCACCCGACCAGTTCGCGGCGGCGAACCTGTTCGGCATGCTCGGC ATGGCCCTGGCCATCGCCACCGCCGGCCTGATCTACAAGCTCGGTGCGCTCTTTTGAAAGACGGGGGGCGCC ACCCAGGGCATCGGCTACGTGCTGGTCGGTCTGCTGGTCGGCGGCACCGCCGGCTCGATCATGGCCAAGCGCGTG GAAATGACCAAGATGCCCGAGCTGGTCGCCTTCATGCACAGCATGATCGGCCTGGCCGCGGTATTCATCGCCATC GAACTGTTCCTCGGCGGCGGCCATCGGCGCCATCACCTTCTCCGGTGATCGCCTTCGGCAAGCTGTCGGGC CGTCTTGTATTTGGCAGGAAGTTCCGCCTGTTCCAGGGCGCGCGGTGCAGTTCAAGGGCCAGCACTGGATCAAC  ${\tt CTGGCGGTCGGCCTGGCGATCCTCGGCCTGGGTCTGCACTTCACCTTCAGCGGCAGCCTGAGCGCCTTCGCCATC}$ CTGCTGGCCCTGGCCTTCGTCATCGGCGTGCTGATCATCCCCGATCGGCGCCGCCGACATGCCGGTAGTGGTG TCGATGCTCAACAGCTACTCGGGCTGGGCGGCGGCGGGGTATCGGCTTCTCGCTGAACAACTCGATGCTGATCATC GCCGGCAGCCTGGTCGGTTCCTCGGGTGCGATCCTCTCCTACATCATGTGCAAGGCGATGAACCGCTCGTTCTTC AAGTCCGGCTCGAGCGACGACGCCGCCTTCCTGCTGACCAACGCCGACACCGTGATCATCGTTCCGGGTTACGGC CTGGCGGTCGCCCGTGCCCAGCACGCGCTGATGGAACTGGCGGAGAAGCTGACCCACCGTGGCGTCACCGTGAAG TACGCGATCCACCCGGTGGCCGGGCGCATGCCGGGGCCACATGAACGTGCTGCTGGCCGAGGCCGAAGTGCCTTAC GAGCAGGTGTTCGAGATGGACGACATCAACTCCGAGTTCGGCCAGGCCGACGTGGTGCTGGTGCTCGGCGCCAAC GACGTGGTCAATCCGGCGGCGAAGAACGATCCGAAGTCGCCGATCGCCGGCATGCCGATCCTCGAGGCCTACAAG GCCAAGACCGTGATCGTCAACAAGCGCTCGATGGCCAGCGGCTACGCCGGCCTGGACAACGAACTGTTCTACCTG GACAAGACCATGATGGTCTTCGGCGACGCCAAGAAGGTCATCGAGGACATGGTCAAGGCCGTCGACTGATGTCGC CCCGCACATTGATAAAGCAGGCCCTCGCGCCTAATGCTGCTCGTTCAAGCGGAGCGGCATTACTGTTCGCCGGAT GGTGGGTCTTTGAGATTTTCACCGCCCTTGGCCCTGATGGCCTTGGACGGTGATCTAGCAACAGCCCACGGATGC CTAAGTGCATGTGCATGGCTGTCAAGCGCCTTCCTACGGCTGAAATCGGTTGTCTGCAGTCATCATGAACTGTTG CACTGCAATGTATCGGAACGCCGGGTTAAGCGTAAATCCGTTGGAGAGTACCCAAACGCTACCACCTGACTCGCT TCGCTATGAATGACGTTAGAGCCCAGCAATAGCTGAGCACTTAGCCACTGAGCACGTTCAGTGCAGCAAACAGGG TTGTGCCGGGACGCTCGTAGTCACGGGTAACGCCTTCGGCGTAGCCGAAGCCCATGGGTAACATCAGCTGCGTGC GCTCCAGGGCCTGGCACTGGCTCTTCTCGTCGAAACAAAGTACCAGGGCATTCTCAGGTGGACTCAGGTGCTGAC GTCACGACGTCGCGAAGTTTCTCGATGAAGAACGGGTCGTTGGACAGCTTAAACCTGGCCCCAGCCCGAAGAGCC GAAAGTACCGCTGCACGCTGTTCTTGGAAATGCTAGTTTCGGGGGGCTACCGTTCGCACTCGCCGTTCGATGAAGC GAACGCCATTTGCCCACGGAGACCTGGTTCATCCTCACGCGTTCGGCAATCGCCTTGTTTGGCTCGCCGTCGGAA CTGCAGTGGATGATGCACGCCCGGCTGCTCTGTGCCGCAGAAGAGCAGCTGCGTAAGAACGACTGCACTTGCG AAAGTCGCCTCACTCAATAGCCATTCGGTCTTCGGTCTGCCCGTTCTGATCGCGGTATATGGCCCCATTAAATGA  ${\tt CCGTATTAACCATCAGGACATTTACAGGGCCATCTACCGCTACGTAGGCATGTGGCTGCTCTGAGTCGAATAAAA}$ TGCTGTCGCCCGCACCCAGTGTCACAGGGTCGTAATAAGCGCTGAGCAGCTGTAGCTTACCTGAAACGACAAAGA TGAATTCTTGTCCAGGATGCTGCCTCCATCCTCCAACTTCGTCAAGGTTGGATGCAGTTACTGTCACGTTCCAGT ACAAATTGTGATCTTCTTTGAAGTCCGAACACAGGCTTTCAAGGTGCATGCCTGGTGTATTCTGAGCGTCGCCGG ATTGCTTCCAGGTAATGGTTCGTCGCCCCGTCGCTTGGGGGTTTGCCTGTGGAAAGGAATTTTGATGCTGGAACCT GCAGGATATCTGCGATCTTGAGAGCGACCGAAACCGTGAGCTTGGCCTTTGCCGGTCTCAATTTTGGACAATTGTG AGGCCGAAATGCCAAGCTCACGGGCAAGCGACCTGAGGCTGATCCCCTTCAAGTTGCGCTGATTTCTGATTTCAC TCTCAATAGACACGTTGAGCTGTTTCCTTTTGATGTGTTAAGCGAAAGGCACGAGTACCCTTACGTATGGCCTTA TAGCACAGTGTGTCTATTTTGAACACGTCGTTGTCTTTTCGTGACGCTTTTCCCTTTTCGGCGCCACTGGTGAGC GTGGCGAAAGACGTTTGCCTACAGCAAGAGTGAGTGGCTCCTAGGCTGCAAAAATGCCTGATTTGAGTTCAGCGG CCGTTTCACTCAGGCGGTTCGCAGCTGGTGAGCTAGAGCGTCAATGTGTTGCTTTTCGGCGATAAACGATTGCGC GCCGCAACTCTAGGCTGTTGAGTCTTAATTTCTTTGGGAGGAAAACCCCGGCGGGAAGCGCCGGGGTTTTTGATT GCTCAATATTTGAGCATCAGACCGCCGTCGACGATGAGGTCGGTACCGGTGATGTAGGAGGCTGCATCGGAGAGC AGGAACATGGCGGCATTTGCCATATCGTCAGCAGCACCTACGCGCCCCATCGGAACGTAGTCACCGGCATTCTTG ACCTTATCCGCGGTATCCCAGCGCGCCTGCATGGGGGGTTTGGGTGATGCCGGGATAAATGGTGTTGGAGCGGATG CCTTCAGCGGCGAGTTGCATGGCGATCGACTTGGAAATTGCGGGGGATACCGGCTTTCGATGCCGCATAGGCGTCC TGCGGAGCGGTATCGCCACGCAGGCATTGTACTGTGGAGAAATGCACCATCGAACCGCCACCCGATTTCCGCATG TAGGGGACTGCTGCGCGAATGGTGTGGACTAGGGATTTTAGGTCGATTTCCATGACCTTGTCCCAAATGTCGAGG TCGATGTCGAGCAACGATACGTCCTTACCGAACCAGAGTACGCCGGCGATGTTGGCCAGGTAGTCGATACGGCCG AACTTATTGAAGGCAGCACCTACCGCCTCGCTCACGAAGCGCATGTCAGGTCAGGTCACCTTGTGCATAGATGAGC TTGTCGCTTGCTTCCAGCTCTGCCGGCTTTCCCTTCACGTCGATCGCTAGCACGGACGCACCGGCTTCGAGCATT TTCAGGGAAAGCGCCAGGCCCATGCCGCCGCCGGCACCGGTGATGACGGCTACGCGACCAGTGAAGTCGTATTTG ATCATGTGAACTCCCGTTTGCTTGTTGTTTTGAACTCGTTTGCCTGAAGTAGTGCGTAGTGTCTCTTTAGGCTCT AATGTATCCAAAAAGGAAACATGTGTGCTCTATATGGTAAGTGTTGTCTCCTGTCAACGCGCTGGGCTTTCGTGAG CAGTCTCTGCGTGCCCTTGCGATAGAGGGCGCTTCAGTCCGTTAGGCGTTTCTGGTGCGTAAGGCCGCCCCTAAG

GAGGCGGACTCCGAAATGCTCCATTTCTCTGGAGTCCGAAGGGGATGAACAGATCGTTCGCTGATCTGGACGAAT TTCCTAGGTGAGACGTTTATGCCGCTGCACCAGCGTGCTGGCCTGGTGATCTGGACGGTTTAGATCGGGCGCTTA GTACGCCAGCCAAGCTGGCAGTTGATGAAGGGTGAAAGTCCCTACGAGAGATGTCATGACGAGACACCTCGACCC CGAGTCAGGTGCCGGCCATCGCGAAGTGTCCGGTGAGCCATATGCGTAATGTTCCGCACGTACGGATTTGCGCGG GGCGCAGGGGGGGGGGGGGCTCATTCCGACCGCCACTGAAGGCCGATTCGTGATGCTTCTGCTAGCGGCGGCGACT  ${\tt CTGACCATCGTGCCTTCCGGGATGCAGTTACCTTGCGGCCAAGGCTGATTTTTTGAGAAACGTTGTTGCCATTTT$ GGAAAGCAAGGTATTAAATGGAAACGTTTAATGGGTTTCGACCAACCTGCCTCACAAGCTAGGTCTGACCGGCAG AACGCAGAAACATACAAACGACAAAAGGGAGCCCCCCACAAATGCCAAGGCCAGTTGTTGCCATGCCCGCATGTA TTCGTGAGTTGGAAAATACGGCTTGGCACTGCGCACAAACTCAATATGTTCGCGCGGTAACCAAGGTCGCCAACC TCATGACGCTAATCGTTCCCGCACTCGTCGAGGGCAATGATGTCGATGCCCTGCTCGACCGCGTCGACGGACTCA TCGTGAGCGGATCGGCAACAAATGTTCATCCGTCGCTCTATGGCGAAGCGGCAGAAGAAGAACGATGGGCCGTTTG ATCAGGCGCGCGATGCAACCAGCATCCATCTTATCCGCGCCGCCATTGAACGCGGGATGCCACTGCTTGCGATCT GCCGGGGCATACAGGAGCTGAACGTCGCACTAGGCGGGACGCTCGGCCGAGACATCCACGAAAATTGGGGCATTT TCGATCATAGGTCGCCGGAAGGTTCTCGCGACGATCGATTCGCTATTCGCCATTCCATTTCGAGGAAGGCA CTCCCGGCCTTGTCGTCGAGGCTAGAGCCGAAGATGGCACGATCGAGGCCGTTTCAGTCAAAGACGCACGTGGCT TTGCCTTGGGCGTCCAGTGGCATCCCGAATATTGGGCAGAAACCGACAGCTCCTCGCAGAAGCTGCTCGAAGCAT TCGGAGATGCAGTGCGTAGCTATCAGAAAGCCAAAAGCCACCTAACGTTTTGCTGTCTGCAGATAGAGCGCTCCAA TCATTCCAGGGCAAAATTACCGTTCAGACCATGCCGGATCCGGAACCCAGCGAGTTCGGTGCCGTCATCGAGGTC AAGGCGAGTGGCATCTGTCGAAGTGATTGGCACGGTTGGGTCGGGCACGACACTGATATCGTGCTGCCGCATGTA ACCATGCCCTTCATGGGCGTATGTGGTTCATGCGGAGAATGCTCGTCAGGTAACGAGCAAATGTGCGATCACCAG TTCCAGCCGGGCTTCAAGCACTGGGGCTCGTTTGCGCAATATGTTGCTATCGATATGGCAGATCGCAATCTGGTT GCGCTGCCGGAGGCAGTCGCCTTCAGTACGGCCGCTGGGCTAGGCTGCCGCTTCGCCACCTCCTTCCGCGCCATG GCCTTCCAAGCACGGATCGAACCCGGCCAGTGGGTCGCCGTGCACGGCTGCGCGGCGTTGGCCTATCGGCGATA ATGATTGCCGAGGCACTTGGTGCCAATACCATCGCTATCGACATTGCGGATGACAAGCTGGAACTGGCTCGCGCG CTCGGCGCTGCCAGGACAATCAATGCCAGGCAGGTCGACAATGTAGCAAGTGCTATAGCCGATTTGACCGGCGGC GGCGCACATGTGTCGGTCGATGCGCTGGGTAGTGTTGTGACCTGCAGAAACTCTATTGAAAGCCTTAGGAAGAG GGGAAGCATCTTCAGGTCGGTCTGCTGGCCGGCGATCAGGCTCTGCCGGCTATTCCCATGGGACGCGTCGTGCTC AAAGAACTCCAACTCTTGGGCAGCTATGGCCTGCAGCCGCACAAATACGGCGACATGCTGGCCATGATTGAGGCC GGTAAGTTAAAGCCTGAAAAGTTGATCGGGCGGACCGTTACTCTGGAAGAGGCTACAACCATTTTGCCGAAGATG GATAGTTTCCAAGAACGAGGGGTGGCGATCATTGATCGTTTTTAAAGACGCTTAGTGCATAACACGACTGGCTCT  ${\tt CGGAGCGTCGATCAGCTTGTGCCAGCTTTCCATAGTGTGACAGGTCGCTAGGGGTGAACAGCTCCAGCATGTCGT}$ GTGCTGATCTGCGGTCTGGTTATTCAATTTTAATGCGAGCTCAATAAACTATGACAGCACTGATCTCATCCTCCA ATTATCCACTTCCGGTCGTTCACCATGCTCGCGGAGTCTTCATCTATGACGACTCAGGCAAGAGCTATATAGACG TAGCGCCCGGCGATTTGAACAAGGTCTTCTTTGTTAATAGCGGATCTGAAGCGACCGAGCTCTCCATGCGAACTG CCATTCAATACTGGCAGGCGCGGGGCCCAACCGACGAAGACGAAAATCCTGGGTCGAGCCATCAGCTATCACGGAA CCGTTGCGCCGCCGCCGTACGCCTATCGCTTCGAAGTGCCAAATGATGGCACGTTCGGTGCGTCGGTCTGGGAGA CATTGACGCCACCGATTGGATACCTAAAAGCTCTACGTGAAATCTGTGATCGGCACAGTATCCTGCTTATATCCG ACGAAGTGATCACAGGTATGGGCCGTACAGGGACGTGGTTCGGGTGCGAGCACGATGGGATCGTTCCTGACATCA TCGCAACAGGGAAGGGTATGAGTTCCGGCTACACTCCAATGGGCGGTGTGATAATTCGCGACGGCATAATGGAAG CACTGGGAGAGAGGGTAAAGCTATTCGGCCACACCTTCAGTGCCAACCCGCTGAGCGCAGCGACGTGCTTGGCTG AGGACGCCACTACGAAGGAGCCGATTGACGCGGCTCGGCAACCGAACCTGCGCTTCGCGCAGCACTGCTTCGATG CTGGTCTCATTGCTTACCCGGCCGGCATAGCGCCGCTCAATAACTCGGCACTCCTCGCCCCGCCCCTTGTCATCT CGGCCAGCGAAACTGAGGAGCTGCTGTCCCGCTTGGAAATCGGTCTGCAGAGATTTGGTAACGAAATGGGTCTCC CGGCATAAGGCGATCCATCGCCGGTAGCGCTCAGGGAAACCGCGAGGGACAGATTAACAATAGCTATTCACT GGGGCTCGGTTCGACAACTGCCTCCGATTAACGCAGAAACCCGGTTTTTGACCGGGTTTCTGCGTTTTACAGGCG CACATCTCCTGTGTCGGCCAGCGAGTGCTGACGTGTCATCCATAGGTTCGACAGGGCGAACAAGATGACCAGTTG CGCGGTGTTCTTCGCCAGGCCCCGGAAGCGGGACCTCACGTAGCCGAACTGCCGCTTGATCACTCGGAACAGCTG TTCGACCGTGGCCTGTCCCTTTGGCCTTCTCGATCTTGCGCTTGACCTTGTCCAGCGCGCTACGCTTGTTCAACT GCTTGTAAGTGCTGCGGCGGCGGCGGCGATCAGCCAAATGACCTCACGGCTTTCATGCTCGGGACGTTTCTCCGTCC CGGTGTAGCGCGCATCGGGACAGGCCACATTCTCCTCGCCGTGCAGCAGCTTGTTGATCCGGCTGGCATCGGCCA CGTTGGCCGCCGTATCCACGACGCTGTGCACCAGGGCGGACGCCGATATGCGCCTTCATGCCGAAGAAGTCCTGG  ${\tt CCGCTTTTCTTGGTTTGATACATCTCCGGTTCACACTTGCCTTCAACCAGCGGGCATACCCTCTAGGTCGGCGGT$  AAACGTCTGCAAGCTCTGAGCTCGCTTCTTGGCGAGATCGACACTTGCATCGCAACCACATGAAACCGTGAGCCG ATGTTGACTCAGGTAGCACGTAAATAAATGATCGGCAGCCCCTCGTGCTCCACGCTGTTCATATTCATGGGAATC CATCTCGATCAGGAACAACTTTTTGCGGGTCTGCTTGCGCTTGCCGGCGTACTCGGCATCGGTGAAGGTCATTTG CTTCATCGAAAAACTCGGCGGGTGGGAGTCCGGGTATTTTTCCAAAATCAGGAAGTCTCCTTCAGAGTTTCCTTA GAGGGGCTTCTCGGGTGCGTAATTAGAAAAGGCTGTGGCCCAGATTCCTCGAAGAATGGCCCGGGATGCCCTCGT TGGACTGGGGGTTTCAGGATAATAATTCTTCAAGCCACTCGATTGAACATTTTCGGCTTTTTATGTTTATCCGGT TGATGAAGTGATCTTTATGGTTTCTAGGATATCTGTCTAATTTGGTTCTGTAGGGCTCGATGATTTTGTCTGGCT TATCAAGATCTCTAGGGATGGTCTGAAGTAGCCATGTATTTCCCCCGGCATACCACCTAGCGCAACTTTTAAACTC GCCAAATGATCAAAAAAAAAAAATCAATTCGACGAGTATTTCTTACGTTTTCGCCACCCGGACCCCACTCCGGTGGCC ATTTCCCGCATTACAGGCGCACCTCTCCTGCATTCGTCAGTAAATGTCGGCGCGCCATCCACAGGTTCGACAGAG CGAACAGTGTCACCAGTTGCGCCGTGTTTTTGGCCAAGCCGCGAAAGCGCACCTTGGTGTAACCGAACTGGCGCT TGATTACCCGGAACGGATGCTCGACCTTGGCGCGCACCTGAGCCTTGGCCTTTTCAATCTTGCGCTTGGCTTTGT ACAGCACGCTGCGCTTATCGAGTTTTTTGTAGGTGCTGCGGCGTGCCGCCACCTGCCAGATAACTTCACGTCCTT CATGCTCGGGCCGCTTTTCGACACCGGTGTAGCCTGCATCGGCGCAGACCACGTTTTCGTCGCCATGCAGCAATT TGTCCACCTGGGTGACATCCGCCACATTGGCCGCCGTGCCCACTACGCTGTGCACCAGACCCGATTCGTCATCGG CGCCGATGTGGGCCTTCATGCCAAAATAATACTGGTTTCCCTTCTTGGTCTGGTGCATTTCCGGGTCGCGCTTGC CGTCCTTGTTCTTGGTCGAACTGGGCGCATTGATCAGCGTTGCATCGACGATGGTGCCCTGGCGCAGCGACAGGC AGTTGAGAATGGTGGTTTCGTCGGGGGATGCGCTCCAGGTTCAGCCCGGCAAACTGGCGCAGGATCGTGGTTTCGT ACAGCGCTTCCTCCATCGCTGGATCGCTGTAGCCGAACCAGTTCTGCAGCAGATGCACACGCAGCATCGCCATCA ACGGGTAGGCCGGACGGCCACCTTCACCTTTCGGATAATGTGGCTCGATCAAAGCAATCAAGCCCTTCCACGGCA AGGTCATCTGCTTCATCGGGAAACTCGGTGGGTGGGGTCGCGGTATTTTGCCAAATCAGAAAGTCTTTTTCAGAG TTTCCCTAGGCGTGGTTCGGGTGATCTTGATTTTTGTCTATGTCGGGTTTGTTGGGTAGGAGTGTGTTTTTCTGT AAAAATATAAGGCTGCGTGCGGGAAAGGCTGGATTCTGATTGCATGCGGAAGATTTGTGGTGGTGGCGGTTTCTA TTTCTAGACGCTGATTATACTTTCCGTAAAGAGATTGAAAGATGCATCTGGCCTTTGGTCGAAATATTCTAGATG CAAAATAAGAATAAAAAGAGGTTGCGCTAATGAGTAGATTGGGATGTCAAGGTATATCGCTAAAACGAGCAGCGC TGGCCGCGGGATTTGGCCTGTTTGCAGCGTATTCATCACCTAACGCATGCGGATTCAGATTCAAGATGGTGGGCTA GGGTAGGTCCTGGCTACATAAGTCTTGATGAAGATGTGACGCTAAAAGCAAATGGTACAAAGATTCCAGGCGCCC ATGCTGAGATGACAAACGACAACCACATTGTTAGCAGAAATCGGCTACAAGCTGGATCGTAATTGGTCCGTTGGGT TCACCTTTGGATACCCCCCCAAAAACAAAAGTTACCGGAAAAGGTACTGCTGAAGGGTTAGGTACGTTAGGGAAG GCAAAGTATGGGCCTGCAGGGTTATCGCTTCAGTATCAGTTTAATTCCGAAGGACGATTTCGCCCCTATTTGGGT GCGGGTATATCCCGCCGCGTCAGGATAGTTGTCGTGTGAGTTGATTCGATGAGTCTTGGTCGGTGGGCGGAAGTG CGGTGCCGGAGCTGGTGGAAGCGACAGGCATTACTGATGCCACCCTGTATGCTTGGCGCAAACAGGCCAGAGCAG CGGGAGCAGTGGTGCCGGGAGATGGACAGCAGGCCGACCAGTGGTCGAGCCAGGACAAGTTTCGGGTGGTGCTGG AAAGCGCCAGCCTCAATGCGGCTGAGCTGGCGGAGTACTGCCGGCGCAAAGGCCTGTATGTCGAGCAGATCAACG CCTGGCGCGAAGCCTGCGAGCAGGCCAACAGCCTGGCTCAGCCGAGCAAGACCCGGCGCGAACGCGAAGAGGAAA AGGCCGCGAAGAAGCGCATCAAGCAGCTGGAGCGTGAACTGCGGCGCAAGGATGCGGCGCTGGCAGAAACCGCGG CTCTGCTGGTGTTGCGAAAAAAAGCCGAGGCGCTCTGGGGGAAGGACGAAGACGAATGATCAGCGCCCCGGATCG CCTGTCGCTGCGCAGCCTGCAGCGCTGGCAGCACTGCCCGGAGGATCGGCGTCCTTCGGCACTGCGAGCGGCACC GGCCAACAAGCTGAGTCCGCCAAGAGCGCCGCCGCGTGCTGGAGGTCGCCAACCAGCCCGAGTTTGCCAGCCTGCC GAAGGACGCCGAACAGCAGCATCCGCGCGGCCGTAGCCGCCCACCGGTGAAACGAGCGCTGACGACCCATGTGGC CGACGGCCCGAACCAGCTGTGGTGCTGGGACATCACCTGGCTACCGACCACGGTCAAGGGCCGTTACTTCTACTG GTACATGATCAAGGACGTCTACAGCCGCAAGCTGGTGGCCAACGAGGTGCATGAAAGTGAAAGCGCCGAGCAGGC CGCCCAGCTGCTACGCCAGGCCTGCCTACGTGAACAGCGGGCAGGCCAGCCGCTGGTACTGCACTCGGACAACGG GGTGAGCAATGACAACGCCTATGCCGAGGCCCGGTTCCGCACGGCGAAGTACTGCCCGCTGTGGCCGGAGCGGCC CTTCGACACGCTGGAGCAGGCCAGAAACTGGGTGAACCGCTTCGTGGCCTGGTACAACCATGAGCATCGCCACAG CGCCCTGAAGTTCGTGACCCCGGCGCAGCGACATACCGGCCAGGCGGAAGAGTTGCTGCGCAAGCGTATCGAGCT GTACGAGGCGCGCGTGCACGGCACCCGGAGCGCTGGAGCGGCAACATCAGGAACTGGGTGCTGGCACCAATCGT GTGCCTGAACCCGGAGCGGGAAGCGGTACTGCAGCAAACATCAAAGGCAGCGTGACACGCTCACGCGACAACTAC CTTGAAAATCGCCGATATCCTACTTGCTGATATTGAGCTCCGAAGATTCTGCGGTGCAAGGTTTGGATGTTGATA ATTCGTGGGGAAAATTCATTCAGGTGGGCGCGGAGTTCTGGGCTGATGAAAAATATGGTGTCTTTGTTGATCTGA AAAAATTCGACTTGGAAGCAGAATCATCCGGAACGCTGAATGGAATTCCTGTAACGGCAGAGAAGACTCTTGATC  ${\tt CGCTAGTCTTTCACACGGGGCCTTGTAGTTAAGTTCTAGGCGGCGTGTGAATGTGGTGTGATTTTATAGAGTTAAT}$ GCTGGCGAGATCTGAAAGTATTGAATTGTTTATGGCTGTTTTTAGGGTTGGTAGTTCTTGGCCCGGGGTTATCGA GTAGAAAAATGAAAATTCGCCAAATCAGAAATGCCACCTTAGTTATCGAGTACGGCGGCAAGAAGTTTCTTATAG ATCCTTGGTTGGCCGAAAAGGGAGCCTACCCCGGTTTCGGCGGGACGCTGAACAGTCACCTGCGTAACCCGACTG

CTGACTTGGTCGTACCGATGGAAGAGATTGTTAATGTTGACGCCGTCATTCTGACACCACGATCACCCCGATCACC TTCGTCGTGCAGGATTTACCGATGTCCGTGTCCTTACCGGAAACCCGGAGTTCGAAGGGGTAAAACTGATCAAGA  ${\tt CTCCAGGCCAGGCATGGCTCTGATGAAGGCGTACAAGCAGCTTACGACCTGTTGCTTGAAATATCCGGGGTGGTGT$ TTAAGCATTCGGATGAAAAAGACGCTCTACATTGCGGGGGGACACTATCTGGAACCAATATGTCGAGGCCAACCTGA ACAAGGAAGATGTGTTGTCCGTTTGTACTGCCGCACCCGAGGCCGTCGTAATTGCGAGCCATATGGAGTCGGTGA ACCACGCCATGTTGACCAGAACAGAGTTGAGAGGCTTTCTAAAAGAAAATGGTATGTCCAGTCGCGTACTCATCC CTGAGGATGGTGAGACTTTTGCTCTCTAAAGGCAGCACGCTAATCCACTGCAGCGAACACAAGTATAGGTAGAAA TAACATGTCAATTGAAGCTAACAAAAAGATAGCGCAGCAATTCTACGATGCGATCAATGCCGCGAAATTCGACGC GCTCTATGATCTTTGTAGTGAGGACTTCGTATTTTACAATCAGGTCGATACGCCTCATCAAGGTGTCGACGGATT  ${\tt CATTAACGCCGAGAAGCGGAATTTTGACGCGTTTGAGTCGTTTAGGTTTCCCATTGAGTGTATGGTGGCTGAAGA}$ TGACAAAGTTGCCGTTTATTTGATCTTTGAACCTTCCGGACAAAAGAAGGAATGCTTGGGGGGTTCCACCTTCGGG AAAGGGGTGCCGAATCTCCGTTTTCTGCCTTTTGACTATTGTCAACGGTAAAATTGTTGAGAAGAGAGCGCATTT CGATGTGGCTGATATTCGGCGACAGCTTTCTGAGGTTTGAATCAGCCTGTGAGAAGTCGCTAAACGAAAGTGTTT ACTAAACAGGGCGGTTCTGGCATTCAGGGCCGCTCATTTTATTTTGCGCTTTGATAGTCTGAAAATTTTACGTCA GATGTGCGTTAGGCTAGCAAGGCTGGGGCGAGTTAAAGAATAGTCTGAATATTCTTTCGCCATTCCCTTGGAGAA ATTCCGTATTCCTTCTTAAAATGCTGCCTCAGCGTACAAGCCGATTGAAAGCCGACCATTTCCGCAATTCTCTCG ACACCGTGTGAGGTGGTTTCCAGTAGTTCCTGGCTGCGTTGCAATCGCTGTATCATCAGCCAATCCCCTAAAGAT AAACCGGTGGACTTGAGGAAGTGTCTGGTGAAGGTGCGACGGCTCATCCCTGATCGTTCCGCGAGTGTATCTAGG TCATGCTTTTCTGACAGGTTTGCACACAGGTAATCAAGAAGGTTGACAATCGTTGTGTCCCTGTTGGATGCCGCA ATTGGCTGTTCAATGAACTGAACTTGCCTGCCTTCACGGTATGGTGGGATGACCATGCGTTGGGCAACTCGGTTG GCTATGTTACTTCCATAGATCTGGCGTACGATATGTAAGCAGCAGTCGAGGCCTGCGCCCGTTCCAGCCGAGGTA ATGAGCCCATCATCGTCGACATAAAGCGCGTTAGGGTCCAATTTCACATCGGGAAACCGGGCCGTGAAGTCGCCT TCAACTTCCCAGTGAGTCGAAGCACTGCGGTTGTTAAGAAGACCCGCATAGGCCAGCACATATCCGCCAAGGCAA AGCCCAACGATCGTTGCACCGCGTTCGTGAGCCGATACCAGCGCGTCTAGCAGAGCGACTTGTGGTTTTTCCGCA GGGTCGCCCAGAAAGGTATTACGATAATATCGGCTATCTCTAGAACGTCTAGGCCATAACGTGTATCAATTTGC AGCCCGAAGTTGGAATTAAGGATGCCGGTTTCCACCGAACAAATACGAAGGTCGAATAGGTCGACATCTGGCAAG AAATTCCCAAAAACAATGCAGGGCACTGAGAGCTGATAAGGAGCAAATTCATCACAGGCCACGACGGCTACTATT GGCAAGGATCCGTCTTTGGAGCCTGCTTGACCACAGTTTTCGCTTTGGACTTTCATTCGCCATCGCTCCTTTGCC CACCGACGCCCTTGGTTGGCGACAAACACGACGACTGAGAAAATACCCGCCGAGCTCTTTGAAACCTGACTGGTT  ${\tt CTCCACTGCTCGAACGTTAACCGAACTATTGTAGTGGGGCAATTAGCCTTGGTTATTACTGGACTGTGAATCC}$ ATGCTGGATAGTTCGTTCTCAGTCATATTGGTCTGTGTGCGCCAGTACAAACTGGCAAGAGGTAGTCGGTGCAAG TCCGATACGAGAACGAAGTGGCGAATCATCTTGGCCCCGAGTCATGCGTTGGACGTCGTGAGGCGGACAGCGAAG CGTTGACAGGGGAAACGACAGGCCAGCCATTGAGCCGCGAAATCATAAGTCCCAGGATGCCGACGCTATACAGAT GAGCGGAAGGCGACACGGAGCAGGGTGTCAATCGCAAGCCCTGTGACGATCCCGCGCGGTCGAAGACCCTGAGCA AGGGTACCGCTTCGGCGCGCGCGTGCCTCTGCGACAACCAGCAGGTGCGGACCGGGCGGCTCGACGAACTCGTGTG GCAGCAAGTCGTCGCCGCTGGCCCATCCTGACCGACTGAAGACCGAGTACCAACGCCGCCTGGACGTTCTCGA GCAGACCGAAAGGGAGAGTGCCGATACGGCGGCGCTGGAGCGACAGAAGCTCCATCTGGAGAAAGGCAAGTCACG GCTCATTGACAGCTATGCGGAAGGGGTGATCGATAAAGCGGACTTCGATCCGAAGATCCGGCAACTGAAGATCAA GCTCGAACAGATCGAGCATCAGATCGAAGAGTCCCGGCGTCACGAGGCGGGACAATTCGAGCTGTTTCTCGTGAT CAATCGTCTCGAAGAATTTGCCGCCGCCGTCAATGGCCGATTGAGCATGATCGACTTCGCCACGAAACGGGAGAT AATGTGACTGGAGGGTTCGTGGACGGGGTGATCAATGCCGGCCAATTGTTGATTGCGGAATGGGCCAGACTTGAT GGGCCCGAGCGGTGCCGGCGACAAGGCGGAAGTGGATGTCGAAATCGAGCAGCAACTCCGTCGCGAGTTGTTGCAA CTACTGGATTGCGACGTTTGGGGTGAGGAGACCGGCCATGTCCTCGCAGGGAGCCAGTGGTGCTGGGGCATCGAC GTCCCGGTGTTGGGCGTGGCATATTCGCCGGTAAATACTGCCTCCGGCTCGGACCGCATTGCGTGGGCAGAAGGG  ${\tt CTGCCTGGCCTGGGCAACTGATCGATTTGGATTTACGTGAGCGACAGCTCGACGCGATCAGTGTCGGGATGGTCA$ GCAGCTTGGCAGCCATGCGGCTGCCCACGGCGCCAAGGCCGAGAACCTTGATGTTGGGCATATCGATGGACTTCC AGATGATGCTGCGGTGCAAGGTTAAGTGCGGCTCGTGAATTTAGCCGCCACTCGCTTCATGCCTTGGCTTTGCGC GCGGCCTCGACCATGCCGTTGAGCCAAGCCTGGTGACCGTTGATCATCGGGTTGCTCGGGTCGTTGGCCAGAGCT GCGGCTGGCTTACCTTTCTGCGTCTCCTGGGTGAGGATGCGCACTCGTCCAGCCGAGAGGTCTTCCAGCAACCAG GCGTGGTGCACGTCCAGGCGCTCGTCGCCACCTTCTTCTCCCCGCCCTGCCGTGCCAGGCCAGGCCGCGCCGCCGCCGC CCCGGTACCGAGGCGAAGTGCTCGACCACTTGGGCTTCGACCGGGAAACCGAAGGTCTTGAAGAAAAAGCGCACA CCTTGTTCCAGCTCCGGGCCTTTATCGTCGTAGAAACTGATGTCCGAGGAGTTGGCGTAGTAGGTCGACCACATC GCTGGCAAATTCAGCAGTGGCCACAGCTCGGCCACACTCAAGCCGGCGACTATGACCTCGTTGGAGCAGAAGTTC TCGGTGAACCCCGGTACGTAGCCTCGCGGCCAGATTATATCGCTCATGTTCGGTCTCTTATCGGATTGACGAGGC ATCCTTGATGTGGTGTATAAGAATGCTGGATATCAGGGCTTGTAGTTACTTATTTCAGGTCAACTGCAGGTAGGG GTTGTTGAGAGGTACTTCCTCAAACAGGTGTCGCGGATCTGACACCAGATAGCCATGCAGTCGCCGCGACTTGCG

TGGTCCCGTCACTTCGCACGTCCAAATGTTCAGCCCATTATCCTGCTTGCGATGCATTTGCAATTTCTCGAAGCG CTTCTGCACCCACTGCCAGTCTGCTACCTGGTCCTGCTTGGCGAGTGCTGCTGTTTGCGGGTGTTCTTGTGCATA GCGCTGAAACACACAGGGGCTGACCAAAAAAGCCGTATTGGCCACGGTGTGCACCAGCGCCTTGGTGTCATTGAT GATCAGCTTGCGGCTTTGGATACCGTGCCGCAGCCAGGCCAGAAAGTGTTCGCCGGACGCGTTTCCGCCGTTCTC AGTGGGCGAGGGCATTGGGGGGGGGGTTGCATTGCATCACTTTCCTGGGCAAACGTTGGCGGTTCACTGACACTTGA GTCAACGCCGTCGGCAGCGGGCTCAGTAGAGGACGTAAGTGTGGTGCTCGCCGCAGGTGAGCTATCACAACTATC GCTGGATGGCTCTGCGGGAGCGTCATTGGATTCCATCTCTATCAAGACGGTGCCCGTGAACGGTTCCGGGCGATT CTCTCCTTCCCAGATTAGGGCAGGAGCCAACCGCAGCAGTGTGAACGTATGCGCCCAGCCGGCTGTGCTGGTAAC GGTAGCCCGCCAGATCGCTTTCCCATCGGGCGTGGGTTGCAGCATGCCGTGGTCCTGCAGCACGTTGAACACGGC GGTGTTGTTGGCGGGAATGCCATCGATGCCTTGGGCCAGCAGATGGGCGCGCAGCTTGTCCGAAACCGTCTTGCT GACCAGCCACAGAGCATCCTGGGTCAGCCAGCCGTCCGAAGCCCCGGACTGGTTGAGTTTCAGTTCCTCTTTCAA TAGGTAACGCAGGCCTTCAAGCAGCTTGCGTTGCAGGGCGTGCTTGGGTGCCGCCATGGCGCGTGCCGGATCTCC GCCGAGTGCCTGAGCAACCGAGGCACGGTCGGCCTGAATCACCAGCTCGCCCAGCGTGCCTGCATGCTCGTACTG GCCGGCTAGTACGTACAGCAGCGCGGACCAGAGAGGGGGGATAGCGGCTGAGCCAGTCGAGAATCCTGTCATCGAG CACCTGCCGATAGAGCAGGCCCGTTGCCGCGCTGTGCAGGCGGTACTCGCGATCCTGGCGGTAGCGGAATCGGTA GGGCTGGGACAGCGGGCCGTGCCAGGGATGCCACTGGCTGCCGTCGCCGTACTCGACGTGTAGGTCGACGGCGAC CTTGCCGATGTCATGCAGCAGCGCGGCGGTAGGCGATGGCGGCGGTCCAGGCTTCCGCCTGAATCACCTGATCCTC GGGCGTGGTACCGGTGGGCAGCAGATACGACTGCCTTAGCTTGAGCGCATACGCGACGATTTCCAGGCCGTGGTC CAGCATGCCGCCGGAGTAGGCGTGGTGGTGACTCTCGGAGGCGGGGAATTGTTGGACCAACGAGGCGTAGCGCTC CAGCGGCGCGAGGTATAGCGCGGTGAACTGCTGGCGTGACAGCGAGGTGCGCTGCCAGATGTGTTCCAGCAGGCG AGTAGCCGGCGCCGGCGGCTGGTGATACCCGTTTGCGCTGGAGCAGCGAGAGCATGGTGAACCCCGATAACGG GCTGCTCAGGGGCCTTTTGGCCTTTTCGGGTAGGGCCTTACCCCTTGGCCCCATTCCCATGCCCCTTTCCAACCC TTTGGCCTTTACGGAAGACTTTGGGTATAGGCCAGTGGCTCATAACGAACCACAACCAATGCGGCTTGGCTCAAG CTCAGCCAGATTGACGTGGTAAGGAAAAAGCCTTACCGTCTAGGCGTTGCTATCGGGAGAGCTACGATGCCTGAG ATCCATGAAATCGCCACGCTGACCTCCAAGGGTCAGATTACGCTGCCCAAGCCCATCCGGCAGGTGCTGGGTGTG GACACCGGCGCAAAGGTGGCTTTTGATCTGCGCGCGCAGGCGAAGTCATTGTGTCCCCGAGCGGACGCTGAGCATGAA GAGGATCTTGCGCGGGCTATGCTGGCGAACGCGGGCCGGGTGGTGAATCTCGATGAGGATATCGAAGGCGACGTG GCGTTGTGATGCAACGACATGGCTGGACGATGCTGTTTCACGAGGGTGTGATCGAGCAGTTGCGCAAGCTGCAGG CTGCCGCGGAGCGAGCCGAACGGAGCGACCCGCAAGGGTTCGAGGCCAATGCCAACGTAAAGTTGTTCCGGGCGC TGAGCCAGTTGATTATGGACGTCGTACCGAGCGATCCCTCGCGCGACGAGTTCCGCCAGGGCAACACCTTGGGGC CGGCTTACCGCCACTGGCGGCGGGCGAAGATCGGACGGCGATTCCGTCTGTTCTTTCGCTACGACTCCAGGACGA TGTTCGAGAAGATGCTGGGACGAGGCAATCCGCCCGATGACTGGAACGCATTGGTGAATGCGAGCCACCAGGATT GGAGCAAACCGGGGTAGCCACCCAACACATACAGCAGGTGACGACGATGGACACGAAAGCCCTCATCAGCAACGC GGTGGCGCGCGCCTGTCCGCAGGTGCGGCGACGGGGCTGCTTTGGGGTTTGAAGCTGGTCGTGCTGGGCGCGCCT GCTGTATATCGCGTTCTGGCTGACGCTGTTGCTTGTATTCGCGCTGGTTGCGGCTTCTATTGCCGGTCGTAAACT CTCTGACGAGGAAGAACCGGAATGGCGCATGGGACTGTCTGGGTATGGCCTTTATCGTGGTGATACGCGCATTGA CCCAGGCAACCCTGACGATGACTAAACGACCTTGTTAGCCGCTTTGCTTCCGCCTGATTTTGCTCCATCTGATGC GTTGACCATCAACTGAGCGAGATTGCCTGCTCGTACGCCAGCCCAGCCGAGTGCCGCAATCCAGAATCCGGGTAA CACGATAAACATCGTCGCCATCACGAAGTTGACGATCATGTCCCCCGAAGGTGTTGTTCAGGCCGATCAGTGGATC GAAGTTCGCATGCGGGCGATTCGATCCCCAGCCCCATCCGTATAGGGCATCCAGGATCGTCGAGTCGATCCAGCG CGCGAGCTGGAACCAGAAATCGACGAAAAACAGCGCGAACTGCACGATGCTGATGGTGACCACGGTCTTGAGGTC GTAGGTGCCGATCAGCAGCACCAGTGGGATGCAGATCACCAGTGCCATCTTGAGCAGGGCCAACACCATCGGCAG GGCCTGGCGCAGGGCATCCATCGCCGGGAAGAAGGCCATGGAGCCGATGCTCAGACCGACGTCACTGACCGCGCG CTGCCTGGGCGAGGCGATGGCGCGAATCACCGAGTCGTCGACCTGCTCCTGCGACAGGAAGCTGGCCCAGCCACC CCGACAGGTCGGATAACCCGCGCCGCTGGGCACCTGTGCGAGGCCCGCATCGCGGTTGCTGTCGTAAGGCCAACC CTCGCGGGGTGTCTTGGCGCGGTAGCTGTCGTAGTAGCCCGCCGTGTCGAGGAAGTAGCGCGAACCGATCCACGT CACGTCGTGCATCTGCTCCTCGTTCAACGCCTGACGATTCATGAAGAGCTTGGCCCGCCGCCGGTCCGTAGCAGTC ATGGGTGAAATCGCTCACCTCCTGGGCCAGGACTGGGTCGGCGATGCGCGTAGCGTCGACCTCCATACGCATCTG CCGCAAGTCGCTGCCGCAGGGGATCGCTGCCACCGCCGCACCGGTGAGCGCACGCGAGGCGGTGTGCATGAAGGC CCACCACACCGGCACCTTGGCCGACTGGTTGTTGAGGGTGCTGAAGGACTGCGACCAGCCGGTGGCCGAGGGCAG TGGCACGTTGACCTGGCATTGCACCGAGCGGGTGCGATCGAACTGCAGGGTGTTGATACTCACGTCGATAAACGG GATGCCCGCGAACAGGATGACCACGATGGCGACGAATATGCGGTTCTCGATGCGCACGGCTGACAGCGCGCCTTT GTTGCCTTCGTCGGCACCTTCGGCGCGCGCGCCTTGAGCCACTCCTGGAGCACGATGGCCAGGAACGGGATGGCGAA GGCGCCGCTGGCGATCAGCACGGCCCAGATGCCGTTGTGGACGATCCAGCTCACCAGGGTCAGGTAGTACTCCAG GTAATCGGTGGTGTAGAGCGTCATCGCAACCTCCGGTCATCCCGCCTGCAGGAACGGGCTGATTTCCAGTGCGGC

CACCGCGACGACGGCGGCCATTTCGGCCCGCAGCAGGCGCCGCTGAGTGCCGGCGTCCGGCTCGCGTGCCAGCAC GCGGCGACGCATCCAGAGCCAGCCCAGGCGGTGCCGGCATAGAGCAACAGGCGCCAGGCCAGGAAATGCGAGCT GTGCGCGGTCAGCCAGGCTTGCCAACCGTCGATGCTGCCGGCCAGGTGGATGCCGATGACATTGGTGGCGACGGC GGCCAGCAGGACGACGAGGGCCCACAGCAGCACCAGGCCTGCGCGCCGCAACCACACGATGTTCACGGGGTGCCT CCAGCTCGTGGCGGTCGCTGCAGTTGATCGAGCCGGTCGGGAATCGGGTCGCCCTCGTAGATGGCGCGAGAGCCG GCGGAGCGTGCGCTGTGTCGCTGGATAATGGCGGTGGGCGAATTGCTGGCCAGTTCGCGGCGCAGTTCCAGCTCG GTTTTCAGGTTGTGGATCTCGCGGTCGAGCAGGTCGCTTTCCTGCGACACCGCTTTCTGCGCCAGGTCATTGGCC GCGACGTTCGGCTCCTTGCGCCCGGTCAGCAGCGTGCGCTGCAGCAGCAGGGCTTTTTCGAGCACGCTGGACAGC GCGATTTCCGAGGCCAGGCGCCGCGCCAAAATGTCTTGATCGGGCTCGTCGCGCAGTGCCTCGATCACGCCGCGG GTGATGGGCAGAGAGGCACTGCCGGCCGCCTGCAGGTTGTCGAGGCTCAGGGGACGGCTGCCGCTGATCAGCGCC TGCAGCGCTGCGAGCTTGGTTTCGTATTCCTCCTGGATCAACGGGGTGAGACCCACGCCCGGCGTGGTCACGGTC TTGTTGCAGGTCTCGCAGGTGCGCTGTTCCTGCTCGCCCAGCACCGCCCAGGCCCAGGCCGCGGCAGCCGCGGT GAACTCCAGGTCTGGCAGGTCAGGTTTCCGCCACACTGGATAGGATTGATCGCGCTGGCGTCATCGACATCGCGC CCGTTGACCAGGTTGTAGCCGGCGCGCGGGTCACGTCGCTGATGACGCGAATCGGGTTCTGCCCGACGCCGCCGCA TTGGTGCCTCCGACCCAGGTTACGCCGTCGTTGCCGCGGCTGGTTTCGGTCTGCTCGATGGCGGATACGGCGTCG GCCATCTTCTCGGCCATGGCGGCGGCAGGTCAGTTTGGAGCGGTCGAAGTCCAGGCGTGCCTGCAGCACGCCGTTG GTGAGCAGGTTGTAGAGTCCGGGATCGGCCCGCTGGATGATCAGCGCCGGCAAGGAGGCGACTGCGGCGGTGGCG TTCTGAATGACCGACGACATGATGGTCTGAAAGCCATTGGTCAGGCCGTTCAACTGGTTCTGGATGGTGGTAGAA ATCGACATGTCGCCGCACATCAGGTTGCTGTTCCAGCCGACGCCAACGCCAATGGAGCGCATCGCGGACGTGGGC GTCATCGACACGGCGCGACCGCCGCCAATCGAATAGAGCACGTCGTCACCGATCACCGCGCCCTGGTGTTGCACG CCGTACTGGTTGACGCTGGTCTGGGCGGATGCCGCCGACGCCAACACCCCACGGTGCCGCCAGCAGGGCGAGG ACACCTGGCCTTCGCGTTTGCAGCAGCTGTAGGGCCGCCACAGCGCCCAGGCGTAATCGCCTTGCTGCGCCTGTA CGCGGGCGTCGCTGTGCGGGAAGACCGCGCGCAGGTGCGGGAAAGCGTCGGCGTCAGCTCCTGCCACTTGCCCGTCT GCGCGTCGATTTCGAGCAACGCACCGGCTGGCCAGTAGCCGTCCTTGGCGTTCGCGAGCAGCGGCTGGTAGACGT GGTGCAGAAAACCGCCGCGCGGGTAGACGTTGCCCCAGAGATTGCCGTCGGTGCGGCTGCCGATCTCGCGCATGC CAGGTGTCAGCGCCTCCGGGTAGAGCATCTCGGGGAGGTTGTAGCGCCACGCGAGGGTGTCGAGGGTGCTCAACA GGTAGGGCATGAAGGCGGTGCCAGCGCCTTCGCAGCTGTAGCCGAAACTGGAAGCGAACTGGCTGAACACATAGC CGCCGGGATGGCCGATCACGTCGGCGTTCTTGAACTTGGCCAGGTTGTTTTCGTGATGTTGATTGGTCGTGCCGT CGTAGCTGGACACCACCGCGTCCGGCACGAAGTGGCGCACCTTGACTGAGGTCTCCACTGAGCAACCGGAACTGG TGCAGCGCAGCCAGAAGCAGATGCCGACCACGCGGTATTCCAGGCAGTCCGGCGAGAGCGTCGAGGCGGCGATGG TCGCCGTGGTGAGCGCGAACGACGGTGCTCCCATCGTCAGCAAAATGGTGGCGATGCCGGCACGCAGGCGGGAAG CACGCATCATGGCTGCGTCCTCCGGTGCGCTTCGATGAGCGCGACCGCCTTGGCGACGTCCGGCTCGCCATAAAC CACATAACGGTGATCCACGATCACCGCAGGAATCGTTGTCACGCCGAGGCTTCCAGGCATTGACCACCCCCTGATA GGCCGCCGAGGCGTTGTTGCAGCTCGACGCCGCCGCTGTTCAAGCGCTGTTGCACCAGGGCGCCGCCATGCGA GGGATCGGCAGGTAAATGCGCCCCAGCTCGGCCTCGATACGTGCGGGTTGATCCAGCTCGATCAGCCGGGCATC GCTGGTGGCTTGCACCGGGTGCCGGCTATCGGTGACGACCAGTATTTCAGCGGCCTGCGCCAAGGGCGCGAGCAA CGCGGCGCACAGCGCTGCGGCACAGGGGAACGAGTGCAATAGGAGCCGGCAGGGACGTTTGGCTGACATGTCGAA GCGCCGATTTAATCGCGAGCCGGCACGCCCAAGTGGGCGGCCGACTCCATGCAGGTGGGAGAACGTCGCGTCGCG ACGAGGGACTACAGCAGGGCATTGGCCGCGAACGAGAACGGCTGGCCTTTGCCGATGATGAAGTGATCCAGCAAG CGCACGTCCACGTACTCCAGTGCACTTTTCAGGCGCTGGGTCAGGCGCTCATCCGAGGATGAGGGCTCTGAGCAG CCCGAGGGGGTGTTGGTGCGCCGCGATCAGAGCGGACGCGTTATGCAGCAGTGCCCGCTGAACCACCACAGGGGA TGGATCTGAGCAGTATCGATGGTGCCTCTGAACAGCGTTTCACAGGCGATGACCTGATGCTTGGCGGTCAGAAAA ACGGCGACGAAGACTTCGCTGGGTTCCGGCATCAGTTTCAGGCGCAGGTAGTCGCTGGTGACCTGTGGGTCCGAC ATCTGCGGGCCATCGACGAACAGCCTGCGCTCCAGAATGGCAATGGCTTGGGCGATGATGCGGTTCTCATACGCG AGAACCGATGCAGAGCCCGGTTCTGCTGGGGTGTCGAGACGGGCTTGGGATGTGAGCATGGCATAGACCTCCGTG GGAGAGTCCGGAGGTACGCCCGTGGAGGGCTTGGCTCCGAGGACGATAGGGATGGTGTCGAGATGAGCGGGGCAT CGACCACCGCGTTGGCGGCGGCTGTTCGCACGGGGATGCGCAGCGAACGGGGCGGGTCAGCGCGGCAATGCGGCG CCGTAGCCTTGCAGACCCTGGCTACCGACTTGCCGCGTCAGTCGAACGCAGTGCGGCGAGGTGTACGACAAAGAA TTGGCAATCGGCGTGTCCGCTTTGGTCTGGGCTCGCCTGCTTGTCGTAGCGGGGCGCATAAAGAGCGTTGAGGAT GCAAAATGGGCACATTGACTCTGCGTGAGGATGCGTCATGACTACCACGCTGCAAGCCGCCTTCATTGAACGGTT CCGCGAGCCCAATACCCCGTACCTGTCGCCGGAGAAGGTTGGCGATGTATTTGGTTTTCAGGTGTATGAGCTGGC CGAGCGTGCACACGTGCACCGCAGTGCCCCGAGCACCCCGACCCCAGGCTGCTGCAGAAGTACCTGCATGA AATGGTGACAGTTTTGGGCGTGGCCACCGAGATGAGCGGCGACCTTGGGCGTGCGGCCTTCCTGGTGCGCAATGA TCTGGACTCCCTTGCCGGCGGTGCCGCTGGATGATCTCTAGAACCCTCGGCGAAGACGGGGACGGGGCCTTTTAT CGCTGCCGGGCAGGCGCTGTCCGCGCTGTGGTACCTGGGGCGGCATCAGGTGACGCCCGCGACCTTCCAGCGTAT CGCCGAGCGGCTGCCGGGCAGCGAATTCGAGGCGCAGTGCCAGGCGAAGGCGATGATGCCGGCCTGGATGGTGGC

GGCGCTGAGCAGCTATGAGCGCGGCGAGGTTGCGCCTGGCTGAGCGCACCTCAACTCAGATGATTGTGGATGAG CTGGTGTTGCGCGTTCGGCAGCGCCGGCATCGAGCAGGCCATGAGCGCCTGGCAGTCACCGTTGGGCCACACCAG CTGTGCACGTACGCCGTCGAGTTGCAGCTGCGCCTCGCGGAAATAGCGCACCTGCGGCGTATCGCCTTCCGTCTG CAGGGCACGCAGGCTGGTGACCGAGCGATCCGTGACCCACAGCCATTCCCGCGTGGCTGGTGCCGCTGCGACTTG GCGTGCCAGGTGTTCGATTTCGACGAGATAGCCCTGCGCTGAGGTAAATAGACGCAGGATGTCGTAGGGCTGCGG CATATCGAGGGGACGGGTTCCGGAGAAGTGCCTGATTCTGCCAGAGATGGGCCGCTTGTTCATGCTGTGGATTCC TCAATGGGGCGGCTGCGGGTGGATCCAGTCCTGCGGCAGTGAGGTGATGCCACGCGCCCGGTCGATGTTCGGC GATCTTGAGCGCGGCGTCGAGTTCGCTGATGCCGTGTTGCTGCATGAGCTGGTAACGCTCGGCTTTTTCTTCCGG TTCGGTTTGCGCGAGGGCGAGATAGAGGCTGGGCGGCACCGCACGAAACAGCAGTTCCATGCTGCGCGACAAAAT CACCCCCTCCGAGAACTTGCCGGCCTCCTTGCGGGCCGAGAGCATCAGGGCCTTTTGCGCCGGGGTGAGCTCGCG GAACTTGGCGATTTTCTCCACCTCGTCCGGCGGCATGCCCAGACACAACCACCACTCCATCATATTGAGCATCGG GGTGATCTTGACGATGTAAGGCGCGAGCAACGGGTTCTTGGTGATGATGTGCCCCTCGTCGGTGACGTTGATGAT GGGGCCGACCGAGGAACTGGTCGCGTTCGGCGATGTTGTTGACCGTGTTGATCAGTGAGATGTAGGCGATGGAAAG CTGCGCGTTGTAGCCCTCGCGGGCATAGGTGGCCAGGTCGACGATGGTGATGTCGGCTTCCGGCCAGGGCGTGCC GGGGCGGTCGAACATCTCGCCATCGCTGCCCTGGGTGAACATGTCCATCGCCATCGGCCATTTCCAGCAGCCGGGC CCGGCGCAGCTCGGGCAGGCTGGTGTCGCGGCTGCGCCTCGCGCAGCGCACGCGCACGTCGCGGGTAAGCACCGT GCGCTGCGCGTCCATGCACAGCCGAGCGGCGTCGAGGATGCACTGGCGGATCAGGCTGCGATCCGCGCGGGTCAT GCGCGCTTCCTCCTTGTCCTCGCCACCGGTGATCATCAGCCGTGCGGTGATCTCCAGCTCGCCGAGCACGTCGCG TTCCATCAAGCGCTGTGCGTCGGCGAACGGCGCCAGACTGACGCCCGCGCCAGGCGCGAGCTTGACCCGATGTAC GCTGAGGCCCAGCCGCGCGCGAAAATCGCCGTACAGGCCAAAGGAGTTGCCCGCCTCGACGATGAATAGCCGCGG CCGGTAAATGGCGGTGACCTGGTTGAGCAGGTTGTTCAGCGTGGCCGACTTGCCGGAGCCGGTCGGGCCGGCGAG AAACAGGTGGGCGTTCATTTGCCGGTCGAGGCGATTGAGCGGGTCGAAGGTGATCGGCCCGCCGCCGCGGTTGAA CAGGGTGATGCCGGGGTGGCCGGTGCCCTGGCTGCGTCCCCACAGCGGCGCCAGGTTCGCCGCATGTTGGGCGAA GAGCGGGGCCACCTCATCCTCTTCGCGCACCGGCTGCAAGCCTGCGCCGAGCACGTTGCCCAGTTGCAGGCC GCGGGCGTCCAGTTCCGCCTGGTCGCGGCCGCGCGCGGGTAAAAGGTCATGGAGCCGCGGTATAGCTTGTGGGCGCT GCCGATCAGGCTGCGGGCCTGCTGCACATCGGCGCGCGCCTGCTCCGAGGCGAGGGTGTCGCCAATGGCCTTGCG GCCCAGGTGGTTGAGGTGCGCTTCGAGCACGTCCTGCGGGGTGATGACCAGCGTCAGGCACTGGATCGTGTCTTC CGGCAGTTGGTCGAACAGCGCGTTGATCGCCTCACCCTTGCGGGTTTCGCCGGTGACATGGCCGGTGCTCGGTGG GCTGCGCAGGCGGTCGACGGCGATGGCGCGGCGGCGCGCCATCCCATCGAAATACCACTGGCCCTGAGCGACCTCCGA GCGCGGCTGGCTGAAGAACAGGCGCTGGCTGAAGTCCGTGCCGCTGGCCAGCTCGACCTCGCCGGGCTCTTGTTC ATCCGGGTAGCGGGTCAGGGCATAGAAGCGTTCGCGGTCTGCGACACTTTGGCCGAGCTGGGTCGGATGGGGGGGT GCCGATGAGGCGCTCGCAGACCCGGTTGAGCGCCTGCTCGGGGCGTCTGTCCGTGGCGCCTGGCGGGCCTGGCCGGC ACGGCGGTAGACGACCAGCCGGGTGCGCCGGGTCTGCCCGCGCCAGGGCAGGCGGGTGACGGTGTGGTCCTCGAA  ${\tt CAGGCCACCCGGCTTGGCGATGGCCTGCAGGTGATGGCCGAAGAAACGCAGGTAGAACTCGGTGAAGGCGCTGCC}$  ${\tt CTGGGCGCGGGGCTGGATGTAGGCGCGCAGTTCGTCGAGGTAGCGGTCCCAGCTGGGGTCATCCTGGGCGTAGAA}$ CTGCACGACCCAGGGGTTGTCCTCAAGCTCGTCGAAAGCATCCTGCAGCACGTTTTCCAGGGTGTCGCGCACCTG CAGCAGCCAGCCGGGTTCGCGCCCCTCGGTGCCGACCGGGAGCAGTTCGTAGAAGGCGGCGACCGAGGTGCCGTC ATCCAGCAGCATGCACTGCGACTGCGGCAGGTACTCGGCCCACGGCAGATCGGCGAACGAGGGCGCAACCGC GTAGAGCGCCTGCTCGGCCTGGGTGGCCGACCGCTGCGCACTGTGCGCAGTGCCGGGCTCGGCAATTCCGTG AACAGGGTGGTGTAGCCGGGCACCGGCACCGGGTCGCTACCGGCCAGGTGGGGAAACACGTACATCAGCAGATCG GGATTGGGCAGGCGGTGGAACTGCCGGTAGATCTCGTTGGCCGCCGTGCGCGTGTAGCGGGTCTGCACGGTCGGC CCGCCGGTCTCGACGTTCCAGATATCGAGCATGCTGCGCTTGTCGTGTGGCAGCAGCGCTTCCTTGCTGGTGGCG CAGCCACCGAGCAGCGCCATAGCCAGCAGGGCCAGGCCGTCAGTCCAGGTCTTGCGCATGGGGCAGCCCTCC AAGGCGGTGATCGACGCGGCGACCGGCTGGGTCGTAGTCGATGGTCAGGGGTTGTTCGAGGTGCACGGCCACCTG GGCGCCGGGTTTGACGTAGACCGCCGCGAACGCCTGGCCGTAGAGCTTGTTGACCCAGGCGGACATGTCCTGCAC GTAAGAAACCTGGCCGCTGTCAGCGTCGATCAGCGAGGCTACACCGGCACCGGCCGCAGTGATCAGGGCTTGCGT GCCGAGGTACTGCTGGGCGTTGCTGCGCCGCTCGCCGGATACGCAGGGGATGCCATGCGGGTCGCTGATCCAGCC GATGGTGCCGTCCTCGAAGACGAAGGTGACCGAGCGGATCTGCCCACGCACACAGGAGAGGGTCCAGTCACCCGA CGAGCCCATCAGGGTCGAGTTGGTCGGCACGGTGTAAACCGCCGTCGTCTCCGCTACACCCGCTGCGCGGCGACC GGCTTCGACGGCGGAGCTGGCGGTGCTTTCCAGTGTCTTCTGCGCGTGCCCAAAACTGGTGGGAAAGCTGAAGCT GCCGGCAGTGCCGGTGGTGCGCGACTGACCGTCGTCACGCCGGTCTTCCGGCTCGATCCAGCGCAGGGTATCGCC  ${\tt CGGCAGGCCGTCGCTTGGCTCGAGCCCCAGGCCAACCGGCAGATCGGCGTGGTCCTCCTTGCCGATGCCATCGAG}$ 

CCGCTGCTGCAGTTGCTGCAGCAAGCCCTGGGGTTTGCTGGCGTTCGCTGCTGAGTTGCTGGCGATCCTGATGCAA CTGGTTGCGTTCGCTGTCGAGTGCGCTCTGGATGCGCTGGTCGATGGCCCCTTCACGTTGGCGCAAGCGCTGGTT CTCGTCGCGCTGCACCTTGTTGTCACTCAGCGCCGTCTGCAACTCGGTGCGCAGCTGGCGGACCTGGGCGACCAG CGTCGCCACGGTGTCGCCGCGGGGTGTCGCCCTCGATGCCGAGCGCTTTGGCTTCATCAAGCGTGAGCCGGCTGGC ATCTTCCGCTGTGCTGGGCGCGTCATTGCCGGCGGAGAACAGCCTGACGGCGACGAACACCAGCAGCAGCGCCAG GGGGATCATCAGCCACTTGAGCAGGCCATTACTGTGCATCGCGGCCTCCGTCGTGCTGCGGCACGGGCAGGTTGA GGGTGGCGTCGATGGGCGCAATGCTCGGCAGCAGGGCCTGTGCCAGCCCGTGTCCACGGGTGACGAGGTAGACGA CGGTGGTGTCCTCCGGCGTGCCGCTCGGCCCCAGGGTCGAATGCTGGAAGGTCGCGGTGAGGAAGTGCCCCTGCA GCGCGCGTGGGTCCGGGTCGAGCCAGTGCGCGCTATGGTTGCGCAGGCGCACGGCGCTGACCCACAGGGTGTCCA GGCGCCAGGCCGCCAGCGCGTGGGCCTGTACCGGCAGGGTGGGCAGCAGGGTGTCGAGCGGCAGGTCGTGGCGCA GGGTGACGCGCGTGACGCCCGGCACGGGTTCGACGGTGCGCAGCGGGGCGTAGAGGTTCTGGGCGGCGTAGCGGG TCAGGATGACGGGCTGCGGCGTGGCTCGCACGGGAGGCGTTGTGGCACTGTCATCATCGGCCGCGGAGGCAGCCG CGATTGATGTGGCCGATGCAGCCTCAATGATGCGCACCGGCTCCAGAGGCGGCTGACCGTCCTGGGCCGGTTCGG CGGCGATGTCGAGCAGCATCACGGTGCCGGTGTCGGCGTCCTGCAGCTGCAGCCGGGTCGGCTCGATCGGCTCGC GGACATTGCGCTCGACGAAGACGATGCGTTCCTGATCGACCAGCGGCAGGGCCAGGGGCAAGCGTTCCCAGC GCAGGAGTTCGGTGGCCTGGGCGGCGCTGAACGGGGCCAGCGCGAACGCCGCGAGGGCCAGGGGCAAGAGGCGGT TTCGTAGCAGTCGATGGCCAGCCCGAACGGGTTGCGCTGCGGGGTCGACATCGCTGCGCAGGACCTTCAGCGGATA GCGCACCAGGGCGCGTTTGACCTGCTCCGAGGCGTAGTACTCGTCGGCCGTGATATCGAGGTTCACGACCCATTC ACGGGTGGAGACGCTTCGCACGCGCAGCGTGGGGTTGTCGCCGTAACCGCGGCCGGGAATCTCGTAGATGCCGCG GAGGTAGGGCGACAGCGCGTGCAGGTTACGCGGGTAGTCGTCGTCGCCATTGGTCGGCCAGCGCTGCAGCTGCTG CCAGACGTAGAAAGTGAAGGCGTACACGCTCTCGGGCGGCACGTCCCACCAGGGGCGCGTGCTGCCCGAACGCAG GTCTGGCGGCACATGGATGGTCAAATCGCGCGGGGGCGCTCCACCAGCCGATGCCCAGGACCAGTGCCAGCATCAC CAGCAAGCTGGCCCCGATGCGCAGGGTCCTGATGTGGGCATCGAGCCGCAGCACTTCGTTCTTGAACCGGCTCAC GGCGCTGTGCTCCTGCGCGTGCTCCAGTAACCGGAGCGAGTCACCAGCCGGTGGCCGTCAGTGAAGGTTGCAAGC GGCGGCAGGTTGAGTGCGATCCACCACTGCAACTGCCGGTACAGCCAGGTTTCGGGACGGCCGCGCTTGAGCCGG CGCAGCGCCGCCGCCGATGAAAATCCCCCGCGCTGACCGCCAGCAGGATGGCCGTGGGAACGATGGCGATCGTC TTCGCCGTCAGCCCGCGCACCACCGCGGTGACGGTTGAGACGGTGGGGCAGGAACAGCACCGTCCCGGCCAGG CGGATATCTTCAGTCATCTCGGCATGCCTTGGTTCAGAGCACGCCGATGGCTTCGGTCAGCAGCCAGATGCCGAC GACAAGGAGGATCGCGCCGACTGCCACGGTCAGGCCGAACTGGCCCCAGGTCGAGCGACCAATGTGGATCTCCGC GTAGCGGGTGTAGGCGTGGTAGCAGACGCCGACGAACATCGAGGCGACCACCAGCAGGGCGATCAGCATCACGAT GTCGTAGCCGTAGTTCTGCAGCGTTTGCAGAATGCCGGTGCCGACGCCGCGCGACGGGTTCTCCAGGGTGGGCAG GGCGGCTTGGGCGAGTGGCGACAGCACACCCAGCAGCGGCAGTGCCGCCAGGCCAGGGAGGAGGAGGAGAAG GGGGCGGGCGAGCGGCTTCATGATGACGACCTCTTACGAAAGCAGGAAAAAGGTCAGCACCAGGTACAGCACGAC GAAACGCACCACGACGACCAGGAACTGACGGTGGGAAAGCTGTTCTTCGGCCCAGCCGACGTAGGCGCTGCGTAT CGCCCAAACGCCCCATAGGAGCAGCACGGCGAACACCGCACCGAGCAGCACGGTTGCCATCTCGGCCGGGGTGAT GCCGCTGTTGGCCTGGAACGCGGCGGTCTGCGCGCGCGTTCATGGCGCCACCTGCGTTTCGATAGCGGCGGCAGGC CCGCGCACGCGCTCAAGGTCGGCGGCGAGACGGCCGTAGTCGAAGTGGTAGCGGGTACGTTCGTCTTGCACCGTT GTGGCATCGTCGGCGCTGGCGTGACCGGAAAAATATAGACCGAGTAGCAGCGCCAGGGGCAGACCGAGTGCGTGA TGCCTGTTGGCTGGAGGGAGCAGTCGCTTGGACATGGGGCAATCCACGATTGGCGAGCAATGGCGAGATGCTCCT CAGCAATCGCGGGTGATGCTGCAATCAATGCGGGATTGGTCGTGATCGGCTTGTTGGCTACCCTGGCGTGGTGAT GCCGAAGCACGTCGAAGTGCGAATCAGGTTTCCGACGGCCAGCTTCCCGCATTCTCGACAGGCGCCCATTCAGCG CATGCCGTTCAGGTGATGGACAGTGAGGAAAAAATTGGCATACTGGCCGGAAATGAGAATTTTCCTTGTGGAATT AGGAAAATCTTGGCCACCTGAACCGAAGGAAGGATTATGTGATGAACGCCGCTGGCTACTCGCTTCTCATCCAGC AGCTGGGACTCACGGCGGTACCACTACGTCTGCCTGCCATTGTACAGCCGGTCACGCGCATTGAGCTCATCGGCC ACACCTTGGCCGTGCCGCGGGTATCGCACCTGCGCCGGATGATCTGCTTGGCCACGTGTTGTTCGCCCTCAAGC ACGAGGGACTCAACCTGGCGGTACTCGCCCAGGCGCTGCCGAGAATTCCGGCCGCAGCGTTCGAGCAGGCCTACC AGGCTGCGCCCAACGGGATCTATATCCGGAAGGCCTGTTACCTCAGGGAGGCCTTTACCGGTGAGCCCATCGCGC AGCATGCCCCGGTCCGGGTGCCGTACAGCCCGCTGTTTGATCCCGGAGCGCTACATCACGCGGCCGGGCGAGCGCA ATGCGAAATGGCGCATCGAGTTCAACGGTCTGGGCGATCTCACCTACTGCGCTACGGTTGAGCGAACCCCGCTCA TCACCGAGCTGCTGGCCCATGACATCCTCGGCAGGGCCAAAGCCTTCATCGAATCGCTGCCCCCGATCATGATGG ACAAATCCCGGCGTTTCATCCAGCTGCTGCGCCAGGCCCATGAGCGCCAGCCGCTGACAGAGGACTACCTGGTGA GCCTGCAGAATGCGACGGTCTCCAACCCCCTCGATATGGCTGCAGCGTTCAGGCATGAGCAGAACCACCTCTCCG ATGGTACCCAGGGGGCCGTCGGGGTGACGTATCTGCCGCCACCCCCGGAGCTCTGCCGGGAGCTGATGGAGAGCC TGATGGGTTTTGCCAATGAGGCCCCGACCCAGATCGATCCACTGGTGGCCGCCGGCATCATCTCGTTTGGCTTCG TGCTCATTCATCCCTTCATGGATGGGAACGGGCGTTTGTCTCGGTTCCTGATCCACCAAGCGCTATGCCGCGCCG  ${\tt GCGCGCTGGAAAATGGGTTGCTGTTACCCGTTTCGGTGGCGATGAAACGCCAGGAACGCCAGTATCTGGAGACGC}$ 

TCCAGTCCTTCTCCCGGCCAGTGCGTGATTTCTGGGACGTGCAGTGGATTGACTTTGGCCAATACGGTTTCGAGT TCCGCGGGGACAGCGTGGTGTATCGCTTCTGGGATGCGACTCCCTGCGTTGCCTTCACCCTGGAGATGGCCAGGG TGGCGCTTGAAGTCGAGCTGCACAAGGAAACGGCCTTCCTGGCGTGCTACGACACGGTCTACCGGGCCGTGGACG AACGCTATGACCTGCGTGGGGAGTGATCTCGCCAACCTGGTGATGATGTGCTTGTCCAATGATGGGATCGTCTCCA ACAACCGGCGCAAGCAGTATCAGTACAGGGTTGCGGAAGAGGTCTTCAACTTCATCGAACAGATGGCCCAGCAGG TGTTGGCGGCGCAGCGGGTCGAGGCCGAAGCCGAAGACAAATAAGCGTCCGCCGCGCGCAGCTAGAGGTGCTTC TTGAAGCTTGCTGCGGTGATGTTCACTGCCAGGCCGAGCAGCGCCGCGCTCGGTAGCAGCACCAGCAGCGGGTGC ACGCTGACAGGCAGGGTGAGGTAGAGGATCCATGGCAGGACTGCCAGCGGCATCAGGCTCGCCTTGGCGCGGTGG TAGATGAAGCCCGACTCGCGGCCGGCACCGAACTTGCGAATATCGCGGCGCACCAGGCCATCGACCATGCCGACG AAGGCGGCCAGCAGAAACAGTGGCAGCGTCAGCACCAGGACCAGCAGCCGAACCATGAACGTCAGTGGTGGAAT GCCGCGGCGATCAAGTAACGCTCGCTCCAGACGTAGACCTGGCTGATGTAGTAGCGGGCGTCTCGGGCATCGTCA TGGCTGGGGGAGCGTGAGCGCGCTGATGCCTGGCTCATCCAGTCGAGCAGGCCGGTCTTCACGAAGAGCCATTGG TAGGCGCTCTCGACCAGCTGGTGCGCGCGGGCGCCCGGCTCCTGCACCAGCGCGCTGCGGGTGAAATGGTTGGAG AGGTGGTTCAGTTCGTAGTCGAGCATGCCCTGGGCGTGACGCCAGCCCTGGTCGGGCCAGAACAGGTGCATGCCG ACGCATTCGATGATGATCGACAGCAGCAGCGAGCCGATCAGCACGCCGAGCATGCGCAGGGCAGGGTGACGATG CCAGCGAGCAAGCCTTGTTGGCGAGTCTGCTCGCGCTGGGTGGTGGCGGCCGGATCCTTCATGGACGTGCCTCGC CGTCGACGGCAGTGTCCGGGGGGGGCGGCCAGGTGGCGGAAGCCGTCGAGCAGGTCGTCGGGCAGCGGCTGATCCTGCA GGCCTGGCAGGCTCTGGTTCTCCCACCAGTCGCCGGCCTCGGCATAGTGTTGGCGCATGTAGCCGGCGAGCTGCT GGAGATCCTCGGGCAGGGCTTCATCCGGATCGGGGGCCGGCAGCGGCATGCGGATCTTCCACAGCTGGCCGCCTT TGATGCGGTCCTGTGCGTTGGAGGTGAAGTCGGTCGGGCCTCGCACATCCGAGCTGTCGGTGGCGCCGCTGACCA GCGTCGTGGTGTAGACGTCCACTTTGGGCAACTGGCGGGTGAGCAGCTCGGCGGTAGCGGTCTCGCGCACCCTCA GCATGAACAGGTTGTTGAAGTTGCCGATGACCTGGCCGGCTTTGGCGGGGTTGCCGACACGCGCCTCGATGTCGC TGAGCGTCTGGGTGTAGGCCGTGACCTGCAGGCCGGCACCCCCGCCTTTGTTGACCAGTGGCACGAACTCATCGC CCATCAGTTCATTGAATTCGTCCGCATGGACGTTGATCGGAACCCGGGCACCCGCCAGGGCGTCAGGCAGCCCAT CATCGATGCCGAATTTGTAGATATGGCCGGCGACCGACACCAGATCGGCAAACATCGAGTTGCCGACAGCGGCGG CGACCTCGGCATCCGACAGGGCATCGAGGCCGACATAGACCACCGCGCGTTTGCGGACGATCTGCATCCAGTCGA AGATCGGTCGCGGATCGGCCAGATCCGCATAGTTCGGTGCGAGCAGTTGCGCGGTTTTGCCCCGTGGTGAGTTTTT CCAGCAGCGGTAACAGGCTGGCGACGATCTTGTCGAAATAGGTCCGGTCATAACGCACGGCACTGCGCAGGCCGT CGAGCACCGGGTCGTAGACGCGGACTTGCGACAGGTACTGCTCCAGCGCGACCACCCGCTTTTCCCGGCCGATCA TGTTGCGCGGGATGTTTTTGTCGTTCAGCCGTCCTTCGAGCTGCACGATGATGTCCCCAGGCCTTCGGTTCGTGCT GGGCGAAGTAATGCTGCGCGTACTCGATGAACAGGGCGTCGATATTGACGACGTGCCGCTGGATCAGCAGGTAGT CTGGGCGCTGGCCCAGCTCGACCAGGGCGCGGGGGGGGATGATGTTGACGAACCGCCACGCGAACTCTCGGAACGCTG CGCTATTGCCCTCGCCGGAGAGTTGCCCGGCGATGCGTGTGGCGACCTCCGAGATTCTTCCGAAGCGCCCCACGG CGTTGTAGCGCGCGCTGAAATCCGGCCAGCCCAGGTGGAAGACATAGAACTCGCGTTCGCGCCCGGTGCGCTTGG CTTCCACGTACATGCGCTTGAGCAGGTCGGCATCGCCTTTGGGATCGACACGATCACCACCTCGTGCTCGCCGG CAGCGTTACGCCGCCGAATGTCCTGGGTCACGAACAGCTCGGCCAAGCGGGTCTTGCCGACCCGGGTCGCGCCCA GGGGCAAGCCGCCGACCGCTGGCAACGGGCGCACCGGGTTGAGGGCGATGTCCCAGGCGGTGAGCTTGGCCAGCT CGTAGCGGCGAAACTCGGGTCTGAAGGTCTGCGTCAGGCGGTGCGTGTGCCGTTGTTCCCACCTGAATCCGCGGC CGATGAACAGCCGTTGCTGGCTGACAGGCACATCGCGACTGGTCATCACATAACGCGGCAGGCGGCGAATGTTGC GCCGGTAGCGCAATATGACCAGCGCATCACGCAGGCGGATCGCGCCGAAGGCGAGGAAGGCCAGTGCACTGCCCA CGGTGTACAGCTCCACGGCTGGCCGTAGCAGCACCTCGATCGCGTGGGGCCATGGCCGGCGCCTTCACTGT GGTGACAGCGGCAGCCCGGCACCAGCGCCGCAGCGCCAGGGTCTCGGCCGAGGTGATGTTGACGACCAGG CCCACGGCGCCGAGTTCGCGCAGGCGCTGCGCCCGCTGCTGCAGCCAGGCGCGCGAGCGTTGGTCGTCGCCGACG AGAAAAAGCGGCGGCAGCCCAGGCGATTCGATCACGCGCCGCGCCACAGCGCCGGGCGACAGCCGCATGGAGCGC ACCGGGAGCATGCTGGCTTCGTTGACCACCCCAGCTGGCGGACGCGGAATCTCAATCAGTGGTGCGCTGACTACG GTGCGCGGCTGCAGGTTCAGGGCCTCGTAGTACGGCAAGGCCGAGGCGCCACCACGATCATCGACAATGATCAGC GGTTCCTCCGGGAGCTGATTTCCAGTTGGGGGGGCCCCAGCACGCGGGCCAGGTGCTGGCCGACGCTGTGGCGGT GTTGCTCGCGCAGGATCTCGGCGGTGATGGCCAGGTTGCGGTAGGGATCGAGCAGGTCGCAGGGCTGTGCGTAGC GCTGTGGGTGGTAGCCGAGATTGATCTGGCCGAGCCCCGCGTCAATGCGCCGGGGCCGGAGTGCGCTTGAGTGCCT AGGGCACCAGGCGGCCTCTCACGCGGGTGCCGCTCTCTTGCAGCGCCACGGCGTACAAGACAGTCGAGGGAATCC CAGCGCGCGCGGCGACCTGATAGGCCGGCGGCGGAAATTCACCTGCCCGGACGGTGCCGGCCAGCACACAGG CCAGCAACGCGAGCACGGTGCGGCTCGACATTAGGGCTGCCGCTGCCATTGGTCGCCAACCTGGCGTATCACCGC CGGTAGGTCGCCTGACAACCCCAGCGACACCCAGCGCCCCGCGTCGTGATTGAGCGTGACCTGGCCGCTGTGCAC CTTGGCTGGGTCGATGCCAATGCGCTGCGCCCAGGCGCGGATACGCGCGTCATCGGCGCCGCTGTCGACGACGTA GATGTCGAACGCCCTACCGGCGGCCTGCAGCCGCAGCGCGGCTTGATCGCAGGCCGGGCAGGCGTCCTCGACGAA

CAGGGCGAGCCGTCCGCTCGCTGCTGGCACCACTGGCGAGAATGCCGGGCCGGCGTCGGGCAGGATGACGCGCGG CATATCGGCGTGGAGTCGCTGCCAGGCGTCGTCGTAAGCCCGTTGGTAGGCGAGCAGCTTCTCGACGCGCTGCGC TTCGGCCGCGGCCTGCAGCTCCGCGTAGCGCTGCCGTTCCTGGTCGGAGCGCGCTTCGATGCCCAACGCAGTCAG CGGGTCGAGGTGCGGTGAATAGACCCCCAGCGGCCCCAGCATCAGGTCGCGGTAACGCGTCCATTCCTCGACGTT CAGGCCCCAATCGCGGGCCTGCTGCTCGGCGCGCGCTTCGATGGCCAATGGGCGCTCGCGGTTGGGCCTGTTGTC CCTCATCTAACCCTCCTACCGCCGGCAATCGGCCAGGCGACGACTGTCGTCACCGTGCCGGAACACGGCGGTATT GGGTTCGATGGCTTCGAGATTCCAGCCGGCCTCGGTCTCGCCGGGGCGCAGCGGGGCGAACCTGCGCGAGCGCGTC CTCGATCACGCTCAGCCGCTGTTCTAACGCCTGACGCTCAGCCTCGTAGCGCCCTGGGGCAGGGCGACCGGCTG ATGCTGGGCGTGTTCGACCTGCTGGATCAGTTCGGCCAGGCGCTTTTCCAACACGGCGACCTGCAGGCTCGGTGC GTGGGTTTCGACCTGGGTCGCCAGACCCGACAGCGCGACGTGGTTGATCACGACGGCGCGCCGCTGATCAGCAGCAG CCAAGTGACCACGGCGACGCGCATCAGGGTGCCGTGCTGGCGAGGTTCACTGCCGGGCATCGTCGTCATGGCTGC AGCTCCCCGGCGCGCACCTTGCAGGGGAATGCTCTCGGCTATGGCCGGCGCCGCTTCGACAGGCGTTGCGTGAGGC TGGCTGAAACAGACGCTGCGCGTGCTGTGGTCGACGTGCAGCGTTCGCGCCGGCCAGGGTCAGCAGGGCA TCGCGCAGTTGCAGTGGGCCGAGGTGATAGTGCGCCGCCGGCAGTGGGAGGCCGCCCAACGCATCGATGTCGCGT CCGCTGCAGAGCTGATAGCCGGAGCGTTGCAATACATGCCGCAGCGCATCCCCGACGTTGGCGTGCAGCGTGCCG GGAATGGACACGTCGACCACCTGCAACAGCAGATCCTGCTGGGCGGCCGTCGGAGTCAGCTCGACCAGGGTATAG CGGCCGTAGCGAACGACCGGGACGTGCTTCGGTGCCGGAGCCGCGACCTCAGCGGGAACGGGAATGGGCGCTGGT GGCGTTGCGCAGCCGGCCGCCAGTGCGGCCAGCAGCAGCAACTGCGGTAGGAACGGAGGGCGTGCATGGCTCGG CTCTCGGCAAGGTCTAGCCGAGACCATCGCCACTGCGCGAGGTCGAGTCAGCTAACAATGGGAATCGCTGTGTTG CCGTTTTTACAGGGAGGCCCAAAGCGAGCAACTGACCCAGCGGCGATCAAAAAACCAGCAGGTGAACCCGAGGCC CCATGCGTCGAGGAATTCGGATCTTATCGAAAGGGTTATGCACAGTTTTTGTGGATAACTCGAAGCGGGTTTGTG CGGTTGCTCGCCAAGCACTGATATTCGGCATAGTCGGGGGGTATCGGCGAGGTCAGAGAGACTGGAGGAGGGCGCCT AGCTGCCAGCTGGTGTTCGGCCGACAACGAGTCACGGCCGCCGGTCGCGATAGGCAACAACCGGCCCAGACCGTG TAAAAACGCAGCAAGCAATGGAAATCAACTTCCGGTGGATTTTCTCAGTGTCCAGGAGGCCGCCGGAGGCCCAAT CAGGCGCAATTGATGATTCTGGTTGCTATGGCACTTTCGGCTTCGGTGCGCCTGCTGGAGGGCGGCAAGAGTGGT AAAACAGGCCTCAGGCCTTCATCGCTGCCATCAGGGCACCGCTGCCCAACACGTTCAACACGCGTTTGAGATTGT AGGACTTCAGCGTGCCGAACGGGTGCTCAACCGTTTGGCGGCGGATCCGCATCATCTCGGGCGCTTGATCCAGGC GACTCTGCATCGCCTCGAGCACTGCCTCATGCTCCCAGCGGCTCACTCGACGCTGTGGGCTCGGTGTACATTGCT CTTTCAACGCACAACCCTGGCAGTGCGAACTCCAGTAGCGGTGCAGCTTCAGTCCTTTCTCGACGCGTGAGAACC GCCAGATAAGGCTTTGCCCAGCTGGGCATCGGTACTCGTTATTGGCTGCGTCATAGATGAAGTCACCTTTGCCGA AGCGGCCCGCCGCTGTCGCTCCCGAGGTCAGCGCCTTGGGCACGAAAACGGTGATTCCAGCCTCATGGCACGCCA GGATTTCTTCGCCTTTGAAATACCCTCTGTCGGCGACCGCCGAGAGTTTCTTGACGCCCATGGCCTCTCGCGCCT TCGCGTCGACCGCCGCCTGTACGTTGTAGCCGACCACGCCGGTGCCCCGGGTCTTCATTGAGCGGGCATCGGGAT CGGTCAGGGAGATCTGTTTATCCGGTGTTTCGTTGAGCTGAACCTCGATTTCCTTGAGCTCCTGCAGCTTAGTTT TCAAGGTCGCGATCTTGTCGTGGAGGCGTTCGGCTTTGACCTTCGCCACGGCAGGTTCCTGACGATCAGCGGTAT CCAGTGCGGTCAGGTAGCGATTGATGCTGGACTCGATCTCCTCCATTCGCCGCTGAAGCTTGGCGCTGGTGAAAT TGCGGTCGCGGTTGTTGACCGCCTTGAACTTGCTGCCATCGATGGCCACAAGCGCTTCAGAGAACAGGCCAAGCT GCTGGCACAGCACCACGAACTGCCTACAGACGCCGCGGATTGCTTTGCCGTTATCCTTGCGGAAGTTAGCGATGG TCTTGAAGTCCGGCATCAACCGTCCGGTCAGCCACATCAACTCAACGTTGCGCTGAGCCTCGCGTTCAAGGCGGC CGGTTTCCGCCGGGACGACGCCTCGAAACCCAGCTGGCCAAGGTCGAGTTCATCGACGAAAACATCGACCACCC GCACCGGGTTGGTGTCCGCCACATAGTCATCCAGGCTCTCGGGAAGCAGCGCGCTTTGGCCTCGATGCTCTCCCT GGATAAAACGCTTCATTGGCGCCCCCCGCTGATTCGAATCCATCAAATCATAGCAAGGTCGATGCCAACGTTTTT TGATCGAGACAATATCGGCAGTGATCTGCTGGATCCCTGACGGAGTTCCACCCAAGGACAATTTCTCGGCGACTT TTTCGGCAGACAGCTTAGTTTTGTAGCCCTTGGCATCACTTGGGTGATTTGAGGCTGCCATGCGCTTGCCGGTCT TGACGACATACAGACGTCTTGTACCAGGCTTCAACTCAAACCATACGATCCAATCGCCACCTGAGGCCTTTGAAG GATCAGGGACAGGCTCCCAAGACAATGAGCCATCGTCGTGCTCGATAACCGCTATAGCAAAGGCAAGCGCGCTAC CACGCCGTTTCGCTGAGGCCCATGCTTGGGCTGCGGTCTCATAGCGCACCCTACTTTCCAAGCATGTGACCCAGA CGCTCGGTGACGCATGCACAAGAAAACCTCCCTCTAAGCTACTTTCCACTGCGTAACCAATTATCTTGCCCATCT TAGTCTCGTCTAATAGTCCGATATGCCTTTTTAGATGCTACTGATTCGGCTCCAGCACGTTGTCTTGGGTGAGTG AGCAAAAAACCTCCAACCCACGCCGTAATTTCGCCATCCCGATGCGGCTGTTCAGAGGAACGCGAACGTTAGTGT CCCATGGTGGCCGATAGCAACCCTTGGATTCAGTCCGCTTTCGACCCAGGCTGTGTCAAAAGACTGCATGGGATA ACCTTGCACCACGAGTCAACCATGAAGGTGCGAACTGAACGATGGGTTTTGAACAACTAGCTGAGCTACGCGACC GCCTGCGGGTCGAAAAAGTGCAGGTAAAGACTGATAGTACGAAGCCGCGTATGCGGAAGCCTTCTCTCAGACGA AGCCTAGCGAGCAAGATCCTGCGATGGAAGCGATCTGGCGATTGCAGAAGCACTTTCCATTGGCCTTCCCGGTCA ATCCGGCCCCCAAGGCTCCGCTAAAGGAGGGCATTTTCAAGGATGCCGAGCAACACCTGGAGCTGCTCGGAATAT
CCAGCGAACAGCTCAAGCAGGGCATCGCTGCCTGGTGCAGAGGAAGTCGATACTGGGCAAGCATGACGGAGAATG CGCCGCGCTTGGACTTAAGCGGCCAGGCAGTTGGTATGGTGACGGCGGCTCAGGCGCTGCATGCGAAGCAGCAGG CTAAGCGACAGCGCGGACAAGCACGACGTAATCAGACAAAGCCGAAAGAGTGTATACAGGACAAGGCCGTCGTTA CCCCTGTGGAACAGATTGTGGATTAACATCACTCGCGCTCGGCACCGAGTCGCCCAATCACTGACAAGGTGCGCG AGGCGATGATGAGGCGGTTCGAAGAGCGGCAAGTGGCCCGTACCGCCTGTCAGGTGTGCCCGCCGGCCAAAA GCGGGTGGTCAGGCCGTGAAAATATGAAAAATAAATCAGTCCCCTTTTCCACTGAGAATCGCCACCAAATGGCGG CCCTTTGCTATATTCCACCCGGTTGGAAAGCGTCGACTCATTGCGCTACAACGTGTAATGAGCGCCGAAGTTCTG CCAATGTGAGCGCCTGACAGATTTTGGGTGCGCATATTTAAAAGGCGGGAAGGCTGGGGGCTGCTCATGCAATGCA  ${\tt CGGTTAGAAACATAAAATTCTAAAACCAAGAAAGATTCCGGAATCTGATAGGGAAATTATGAGTAAGTTCGAATT$ TGAAGCACTCACCATTGAGCGAATGATAGCGCATACGATTTTTCCTCGGACAAAAGATGGAGTGTTGGTTAAGCC TCAACTGTCCAATGATTTAATTCCGCTGGATGTCGACTCTAGGGATTTGGTGCAAATTCGAGTGACGGATGCCTT AGGCAGCACATCTCATGCGATAGAGATTAATGTCGAGAAGTCAGGTGACGGTTCCTTCATGCAAAAGGCCGCTGC TAATCCCAAATGGCCTGGCGGGATATTGATCGTATTAACTGGTAAAGTCGGCAAAAATCAAAGCCCGTATGCTGC AGTTATTAAAGCCGAAACCGATAAAGGTTTTAATATTGAAGAGGTGAACGGCTCCGTCAGCTTGACACTTATTAA GAAGATGCTCTTGTCTCAAACACAACGTCTGTACAAGATTGGGATCGTTGTTGAAATTTCTTATCAGGCCCCGGT CGCAGCAGCGTATTTCTATAATGCTTTCTTGGGCATGAATATCGTAGGTTCTTCTAAGTATCAGACTCGGAAGTT TTATGAGACGACCAAGGCGTTCATTAATGCACTTCCAATAAATTCTTCAGAACGCGGCGCTTTATTGGAGGCGCT ACGCTCTGATCTGCGCAGCAATAAAGGAACTATGTCGATTGCTACATTTGCGGAAGAGCATCTCCCTAAGGAGCA AAGGGAAGAATACAAAAAAACGATGTCCGCAACCGGGCTCCCTGACACGGCGATGATAAAAGATCTTGCTTACAT TAAAGCGAAACTACGTCGGCCTCGTAGAATTGATTTCAGCACGGGTATCAAAATTCAGGTTCCAGCGGATGTGGA CTTTAGCGAGCATGTTCAAGTGGAACCTCAAGCAGGAGGCTATACACAAGTTCGAATAAAGGGCGTAGTCGAAGG ACAAGAGTAATGGAGCTCGAGGAGTTTAGATGTCGGCTAACAGATGCCCAGCCTAGCTTGCGAGGATGGGGGGGAC TTTGTCCGTGAAACTGTTAAAGCGATCTCTAAATCCGAAAGCATAACTCTTCAAATACTGAGCAGTAGAGTCAAA GAAATAGACTCTGCGATTGGCAAGCTGTCGAGAAAACCTTACAAGAACCCGATGTCCGATATGACAGACCTCGTG GGTGTTCGAGCTGTTTGCCTGCTTAGTCCGGACGTTGAAAAGCTGTGTGCTTCGTTAGCATTACATCCAGAATGG AAAATTCAGAAATCTCGGGATACCTCTAAGGAGTATGAACAAGCCCCAGAAAAATTTGGCTACCAATCCCACCAT TTCGAAGTGCGTGCTAAAATTGACTTTGATACTGATGGGGTTCTCATTCCGGCAGATACGTGTTGTGAACTTCAA GTAAGAACTTTGATGCAGCACGCTTATGCGGAGGTAGTACATGATAGTATTTACAAAAGCTCCTGGGGTGCGCCT AGTAGAGCGATTAGGTTTGTTTCAAGTAGTGCGGCGCCTGATTGAGACTGCGGATCATCTTTTTGTGAAACTATG AATATTTTAGAGTTGGAGACTAAGGGCCGCGGTGAGCTGCTAGAGCAGCTTACGGGTCTTTACGACTCAAAAATA AATATCAAGGGATTCAAAGATCAGAAGTTCAATATGATGGTTTTGGAAGAGCTTAAAAATTTCATTGATGATGCG ACTGTTCCAAAGCTTTCAGCCTTTCTAGATGAGCGGAATTATATTCCTGACAGGATAAGTGCTAGAGTCAGTTCT GCTTGGCCATTCTCTGAGTCTGAGGACGCGTTAGCTATGGTTTACAGCGATCTCGGGAAGAAGTTTGCAAACTAA GAAGCTTTGCTTTTGATCTTCAAGTTTGAAAATTCTTCTCCATATACATTCGGCGCATATTTCATGGCAATAATGG ACAGGCCACGGTTTTGGCTTGAAGGATGAAGTGGAAGTGAAATTAATCGTGGCCTGCCCCTACCACTATCATTAT TCTACTAATCTACTTCGACCGGCAAAAGTTCGATCTCTTCGAGCGATAGATTATTTTCAGAGATTAGAGCCTGCA TCTTACTGAATGCCGTTTCTGAGTACTCTGGCTGAACTTGCCTTACCTCAATAACAACTCCCTCTATCTCAGCAA ACTTCTGGCCGCCAAAAAAGCTTGCTTTTTTCTCAGCTTTCGCCCCCGCACTCACAAGTACGATGTCTGTTCTCG GTCCAGCTCCGGCTTTGAGGCTGTACAACTTATCCCCCCAATCTCGAGGCTGTTATGGAGGAGAACGTGTACGTTC TGTCAACTCCCCACCGTGGCCAAAAGTGATAAACCGCTGCATACATGATTTTGGCCTTAATTGGGTTAGTCCCTT CTGCCCGCATCGCCGTGTAAAAGGCACGGTGGACATCCTGCCACGATTTTGACCGTTCATCGCAAGCCACATCAT GAATGACGGAAGCTTTTCTGTACGCACCTTCAAAAGGCCCGCCTATTATTGACCATGCAAATCCCGGTATCGAAG CGCCGTCTACTTTTGAACCCTTTGGTGATATCCAAACAGTAGAGTCCGGCCCCACATACTTGAAGTCATTAAGCA GTAGCATACCCCTGTGGTCTGGGAGCCATGTAGTATCTGGCCCTCCGGAAAATCCTGTTTCTCGACAACCTGCGC GTACACCACAGCAAAAAGGTGAGCGCCTGGGTCGCCGACCGCAAAGAGCAAATCGAACTGTTCTTCTTGCCGGCA TACGCCCCGGAGTTGAATCCTGACGAGTATTTGAATTGGGATTTGAAACATCAGGTTCGTACGGGCTTGCCGGCG CGTAATCAGGACGAACTGGAAGGGCGTGTTCGCTTGGTCATGAGACGATTGCAATTACGCCCCCCAAAGAATCCGT TCTTATTTCCGCCATCCACGTATCGCCTACGCAGTATGATTTGGTGTATTTGATTGCCGGGTTAATAGCCTGTCG CGAGCGGCTGCTTTGGGGCGAATCGGTGATTTGCCACGGCAATGGAAGCGAGGATTCCAGATCGACACTCACCTG CAGCATGGACACATCGCTCAGTTCGCAACAAGCTGCCGTGCCAAGGCCACCTCCACCGAGTCGCCATCCTGATTC AGGACATCGAGTCCGGATTCGGGCACGTCTCCCGATGTGCTCTGCGAGACCATGATCTTCCTGGCCATCAGCGCC AGGCAGGTCATCTGCGAGGTGGCTGCGTAGCCCAGGTAGATCACCCTGACTGCCAGCTTCTGGCCGATACGCCAG GAACGGCGTGCGGCTTGCTGCAGCGAATACACGTTGTAGCCCGACTGCATGAAGACAATCGTGGGGAACTCCAGC AAATCCAACCCGGTTTTCACCAGTTCGGGATTGGTGATGAGGACGTCGATGCCACGGTCCAGTTGCTCGGCAATC CAGTCCTCACGGCGAGAGGCATCCACGCTTGCGCGTAGTACCGCCACCTTGAAGCCTTCCTGCTCCAGCAACAGC TTGAGCCTGGAAGTGGTATCGCGTGTGCCTGTATAGACGCTGTAGACCAGGGTCTTGCGACCTTCCGCCTTCTCC TTGTGGCAGATCTCGATCAGCTCGCGCTCCTTGGGCATCACCTCTAGTTCGTTGAACTGGGAGGCAACGAATGCC AACAGCTCGCGCGTGCGCGGATGGGTGACGGTCTCCGCGCGAAAGCACGTGTCCGGCCAGGCCAGCAGTACATTG AGCACCACGCCCAACAGCGTCGTATCACGTTTCGCCAGGGACTGTTTCAGCTCCTGGCTCAGCCGTGACGACAGG

TTGCGGTACGCATTGGCCTGCTCGTCATCCATGGCGACCTCGCGGAACTCCTCGTCGTAGGGCGGCAGCACGTTG CCGCCGATGTCCTTCAACTTGAGGAAGACCGTGAACGGCAGGACGCAGCGCAACACGCCCTTGGGACCGAAACCC GGCGCCTTGACCGTGCGCACCGAGACCTTGCTGCCCTTGGCCGTCTTGTGTGCCGTGCCCATGCTCTCGGAATAG ATGTCCTTGAGCACGCCATGGTCGCGCATGAATGCCATTGCCGCCGACGTCATGCTGCCGCCGCTCTTGGTCGGCCGG TAGCCGTCTTCGATCATCCACCCAGGCAAGGCGCGGAACAGCAGGTAGAACAAGTCGTCGCCGTAGCCTCCCATC AGCGTGCCGGTGAGCAGCAGCGTCTTCCGTGCCTTGGCCGCCAACACGCCCATGGCCTGGCCCTGTGCGGAGCCA  ${\tt CCGTTCTTGTACTCGTGCGCCTCGTCGGCGATGAGCAGGTCGAACGTGCCCTGGGGAAGCTGCCGCTTGATGAAC}$ TCCGATGGCTGGTAGCCGCCCTCGCCAAAACCCAAACTCCATCGACGACATCGCACGCTCCATGCGCTGGGCTTGC  ${\tt CGGTCCGAGAAGACCAGCTCACCGTTGCCATCCAGGTTGATGAACTCGTGGATGTTGTCCCCGAGCATCGAG}$ GCGAGGAAGGCATCGCCGAACATCTGCATCAGCTTCTGCGCGGTGACCTCGCCAATCGTGGGAATACGCTTCAGC GCCTTGAGCACGGCAGAGGACTGGTCGCTGGCGCACAGCCTTCTTGGACGAATCAGCGTCCACAACGGGGCGGCG CACTGGCTGCACTTGCGGCGGTATTCCTCGGCTTCGAGTTCGATCGGATTGATCGGCTCGCCGTCGAGGTCGGTG ATGACCTGGCCGCAGTCAGGGCAGGCGCCTACGTCGCCGTGCCGGGTGCGATGCTGGGTGAAGACCGGCTTCCAG TGAAAGTCCATCCTCATCCGCACTCGGCCTAGGACGAAGAACTCCTGACCCTGGGGCGAGACGCCCAACTGCTCG CGCAGTTTCAGCAGTTTGACCAGCGTGTCCGGGCCGTTGAGCACCCAGACCTTGGCACAGGCCACCGTCTCCTGA ACGGCGGCGGTGGCAATGCCCACCGTCGTCTTGCCGCAGCCCATCTCGCCGTTGACGATAGCCGCGCGTTCGCCG CGGTCGATCAACAGCTCGGCAACCGCATGAACCACATCGGCTTGCGCCGCGAACAACTGCCGTTTGAGGCCGGCG ACGACAGACTGCCGATGTGGCCGCGCCTGGCCGGCGTAGACCGGCGGGTTGGCGCGATTGAGAGAGTCGAGCAGC TCGTCGCCGAACTCGGACACGAAGTCCTGCAGGCTGAGCGTGAGAGAAGACTCCGCGGCTTCGAGCAGGTCGCCC TGCACCGCGGTATCGGGAAGGGTTTCAAGATTGAGGGACATGGTGATGCTCCAAGGAAAATGGGGCATGCACCCG CCCCCGGGGCGGTGACATGCCCCGGGGGGGGGGAGAAAAACGCTGACGGCCGAGTCAGTGCTCGGACGCCAGCGCGA TATGGGTTGCGCTGCGGTCTGCCTCAGTGACGATGCAGATGCTCAGTTCACGGTGAACCACGTAGGACGATTCGA GCCGAGCAGCCGATTGCAGGGCGGCGTTGTTCGCTTGCCACTGCGTGTCGCCGCGCGCCCCAATCGCCACGGG TGTGGCGCTGGAAGTACGGCAGGGGATCGAGGCGACCTTCCCGCATGAGGCGGTCGATGCCGGGACTGAAGATCA ATGTGCCTATCGTGAACAGCAGGGGGGGGGGGGGTGGTGGTGCCATGGGCATGTGCTCCTTGGGGTGGAATGCTCAGG TCTGGGCAGTTGAACGAGGGTTGTGCCAGCGGCCAGGCCGCTTGCTGATACACGGAAAGATGGCGTTGCGCCTTC TGTGGGATGAGAACAGCGAGACGCTGAAGCGCCCCGATGGCGGTCAGTGGATGGTGATGCGGCCCCAGCGTGGC CGAGTCGGGGGACAGATCCCCAGGCACGAATCACCGGCACGAACTTGTCAGTGAGGATGCGCGTCTCGGCGATGGA GCCGTCGTCGCGTTCGCGGTATTCCGTGCTGGTGGTGTTTTCTGCTTGTGGGTATCGCCTTTGACGGCCAGGATGCG GCCACTCTTGGATTGCACGACACCCGAGATCGCGCGGCCGCGGGGGCCAACGCTAGGTGCCAGTGGGACAAGGC ACGCGCCGGGGCACGCAAGGACTGCTGCGCGCGCACCGAGATGCGTCTCGAACGACGGCCACAGGCCTTGCAGGCG CTGCACTTCCTCGGCGAACTGCGCCGGTTCCATGCTGATGCGATAGAAGTACTCGGGCTCGGCCGAGGCCGCGGG GACGACGTAGGGGAGCAACGGCCACTCGGCTGGAAGCTCTTGCGCGTCGACTTCGCCCTTGCCCGATCTGCAGCAG CCGGGCGCGGATGGATTTCACCTCGTCGCCCACCAGTTCGCCGCTGGCGGATTCGGCGGCCGAACACGACAACTTG GTCGAGTACGTAGGACGGCACGATGAAGACGACGAGAACGCCCCCGTACTGCAGCAGCGGCAGCGTCTTCTGATAGAA CAGCTTCTCCAGCCTGGCGCGCGCCTTTGCCGTCGTAGCCGATATTGCCGTTGGCGTCCTTCGACAGCTCGCCATA ATCGACCAGCCGCCGTGCATGGTTTGCGCGTTCCGGGTCGTACTCCACCGCATAGGCGGTGGTCTGATCACGCCC GAGGGCATGCGCGGCTTCCGCTATGGCGACGCCTTCGCCGGCGCAAGGATCGAGAATGCACATCGGCCCATCGCT TGCGAGCCTGGGGAACATGAGAGCCATGGGAGTCTCCTGATTGGCGGGGATGGAGAAGGGCGAATACGGGGACGT ATTCGTTGCAGGTGCATCAAGCCACAGCTTGCAGCGCCAGGTCGGTGATTGCCGGCTGCCGTGGCGGGTAGGCGG GCACTGGCCCAAGAGCCACCGACAGATCCTGGAGCATGTTGTGATCGCGCAGCAGCGTCAGTACCGGTGCTTGCC AGTGATCCAGCAACGGCAATGGGCAGGTGTCCCTGACCAGTTGCCACAGGCGTGACGTCGGATCGGTTACCGAGT GCGGCAGCAGCGCCAGTGCGCCGAGCTCTTGTCGGGCCTTACGCAGCGCCGGTCGAACAGCCAAAGGTTGA CCATCGAGCCGAACAGCGTGCGGCGATAGGCACGGGTCAGGCGTTTTTCCAAACGCTCGACCGTGCCGATGAAGA CGGGGACAGAGCTCCCTTGCTCGGTGATGAGGTGGAACGTGTCCAGCCCATCCTCGTCGCGGCTCAGGGTCAGTC GGGCCTGGAACTGCTGGATAGCGGTATCCCGCGCCCAGACTGAGATAAAGATCAGGTTTCCCTGTTCGTCACGGA TGCAGGCGTCAGCCATCAGGTCGGCGCACTCGTCGATGCGATACAGCGTGGCAGGCGATAAAGGGGGCAGACATGG TGATGTCCTCGATGAAGTGAGGGGAAACACCGCCCGCAGGGGCAGGCGCTGCCCCGTGGGGTAGATGATGAAACT GGCTCGGAGTCCAGGTTGTGAGGGGTGAAGCAAAGCACTGGCGCTGTGTGGTGAAGCTCACGCAGCCTGTTGGTC CAGTGTGCGGCGGTCGATGGTCGAGTCCAGTTTCACCGACTCGCCCAGCGGCCACAGGCCGAACAAGGCGGC ATCGTCGCTGTCGGGACTGCCGGAGGCAGCGACCGCAGCGGCGGCGGCGCGCCCGCGAAGGGCCTGGTATCGAT CAGTGGGTCCGTCGCCGTACGGGAGCGGACTCTGGTTCTGGCGTTGCCGCCGGTGTCAGCGAATGCGCGGC CAGCTCCTCGTCCAGTGGATCGACTTCCTGGGAGGCAAAGGCACGGGCCTCGGCCTTGCTCAGTTTGTCGATGCC CGAGAGCGTCATTCCGTCCAGGCTGGCGCGGGATCTCGAAGCGCATGCCGTCACAGGTGGGATAGGCTTTCGCATC GATGTAGCGGATGACGAACTCCCCGTCGTACTTGCCTTCGGGGTACTGCTCCAACTCCGCGTCCTTGACGGCAAA CTTGCCAATGGCTGTGACGAGGCGGCCGACGTTGAACGGCCCGTTGCGACCGTGGATGGTGCGTAGCGTGAGTTG

GCCAGGCACGACGATGGATGATGCAGATAACTGCAGGGCTGCTGAGGCTGCCATGACGGGTCTCCTTGTGATGAG TTCAGCTGTTGCATGCCTTCGGCCAGCATCCACAGTGCGCGGGTTGAGCCGCACGTTCTGGTCGATCCCCTGAACC GGCCGGGTACTCTGGCGGCGGCCATGGGCGCCGCCGCTCCAAACCGCCTTTGACGAGGTTCTCCTGAATGCGA TTGAAGGTGGACCACAGGTCGCTGCCCCGGTCATCGACGCGTCGGGGGCATCAGCACCTGTGCCTCGGTGATCGGC ACTACCTGGTTGGGCGTGTCGTACTTGAGCGCCAGTGCCGAGCGGGCCAAGACTTCTTGCTCGCCTTCGTCCAGG GTGATCAGGCGCATCGCGTCGCGCGACGCCTGCACCTGTTCGAAGCCGTGGAGGACCTCGTAGGCACCTTCGATC ACGTGCTCGGCGACATTGCCTTTGTGATGCACACGGACATCGGCGAGGGTGTTACCGCAGACCAAGCCGTTGTGG  ${\tt CAGACGAACCTGAACATGCCGGCGAGCATCTGGTAGCTGCTGGTGCCGTCGTGCGAGTTGAGGAGGATGATTTCA}$ TTCGCTTCGTTGCCATTGATCTGGCTGGCGTGGCGAAGGCGGATCATGTGCTTGGTGAATTCGCGGCGGTCCTCG TGGCGCACGCGGGTCTGGCACACCATGAAAGGCTGGAAACCTTCTCCGCGCAGCTCGGCAAGTACCGAAGCGGTG GGGATGTAGCTGTAGCGCTCGGACCGGCTCTCATGCGGGGTGTCCGCAAAGATCGACGGTGCCACCGCGCGAATC GTTCTCCTTGAGAATTGCGGCAATCGCATGCGCGGCTGGAAGGCCGGCACCTGTGATTGCATGGGATGAAGAAAG CCCCGAAGGGTGGGGCGATGACGGGAGGTGGTGCGTATGCCGCCGACACCGAGGTGCCGGGGCATGGAGGCGAGG GAGGAATGGCTGGGCCTGGGACAGGCCCAGCGGGTCAGAACGAAGCCACCCGCACGGGCTCCTCGACAGGGGCCT GGGTGGGGGGGGGGGGGGGTGGGTTGACGCTTTCATCCTCGGCGTGAACCGCCTCGTCTGACGCGAGAGCGTCTT CGTGAGCGGGCGCTGCGGATTCCAGCGGATAGACCTGTACACCATCGACTTTGATCAGGCCGATGCGCATCAGCT TCGACTTCAGGCTGCCGCCACTTCACCGGCGTGCTCGCCTTTGCTACGGACGTAGGCCTCGGCCTTCATGTCGT TGAGCGTGAAGGCCAGCAGCACCTTCTTGTTCGCTTCAACGGCCTGAATACAGCGCTGCACCAGGTGCTGAGCGC ACGACAGGAATGGATCACCGCCGTTCGGGATCATCCTGGGATTGTTCAAGTAGCCGATACCGCGGGTCAGCAGCT CGTGATACTCGATTTCGTCGAGGGTACCGCGTTCCAGCAACTCGGCCTTGAGTAGCCGGGCCTTTATGCTGGCCG CCGGATCACCCGAGGGCCGGCGGAACGGATCGATCCACAGGTCGCCGAGACGAAAGCGGACCAGCGGCCGTTGCT GGTGATCATCGATACCGATGTAGGGCAGAACGAGTTGCTTGGCTTCGGCGCCGGACACGCGTACGTCGAAGTAGC GCCGGGTCGGGTTTTGTGCAGGCCCGACAAGCGCCGCCACGGTGCATGCGAGAAATGGCATGGCTTTGCGGCCAC CTTTTACCGGTACTTCGCGAACACGCTGGATGTAGCCGATGCCCGAGGTATGGATGTCGAAGTACGACTTCGGGC TGGAAGTAGTGCTAGTCATGGTGAATCTCCATTAACTTGGGAGCAAGAAAGCGAAGACACACCGACCCAATGCGG GGAGGTGCGTAACCCCGCGGTGGGTTGAGGAACATCTGCATCCACCACCGGAAAGCCGGTAGTCGTTCGCGCGAG GGATGCGGTGCGAACGGGGTCGGTCACGCGGAGGAAACCGCGGGCAGCCTTGAAGACCGAAGCTGCCTGGCATGT GACGGCGACCTTATTCGTCAGCCGGCGCAATAGAGATAGGCTTGGTGGGGGAATGTGGATTGTGCTTTTTCAGTC AGTTGGCCATCTGGACAGGCCGATCTGGTTGTCACGGATCTTGGCGGCGAGCATTTTTACAAGTGATTCAGGCGA TCGCATACATGGCAGCGTGGCGGGGGCGGCGACGCTGCCTTCCAGCTAGATCGACGATGGGATCGGCTTGTGTCTT CTTGTGCGACCGCAGCTGAAGCTGATGTCAGACAGGTGGTTCATCTTGAACGAGGTGCGCACGAGGACGTCTCAT AGGTGAGACCGTTTCGGGCCGTAGACGGGGCTGGCGTGATCGATGGGGCGCGAAAAGAAGAAGACCCCCCGCGAACG AGGGCTGTGAAGTGGGACGTCAGTTGCCACCTGGTGCTGGTAGCGCTGGCGTGAGGGACAGCTGTGGGAGGTGG CGGACAACTCCAGGTCGTCCTCGCTGTTCAGGATGTGCGTGAACACCATGGCTTTCGGGTCGAAATGCTTGCCGG AGTCATTGCCACCAGGCTCAGCTCGGCCACCAGCCATGGTTGATCTCCTGCTGCTTAGTGCCGGACAGGTTTCGA TTCAGGCAGGCACTGCACCTGGATGCGCCGCCCAACTGCCATCGTCGATCAATTGCTCCAGCGTTTCTCCGAGCGA GTCGAAGAACACTTGATCGATGCGTTCGACGAGGTTCTCCATCTCGTTTCAGCTCGATCACATAGAGGTCATCGGA GCGGTCGTACAGCAGGGTCACCTGCCCTTGGAACTTCGCGGTCGCAACGGTGAAGCTGATCGCCGGAGGCGTCTT GATGATGTCGTCGGGTAGCGGATCGACAACGGAAAATGCCCGTGCGCCAGCATCCACCAGCAAGTGGGTGATGTG GCGGAAACCGTCGGGAGCCGGCAGCTGTTCGAGCTGGTTGATGAGTTCCTGCAACTCTGGGCAGCGTGGCTGCGG GAGTGGCAGTTTGGCGGGGGGGGGGGGGATCCGAGTATGTGCGTTTGCATTGTGAAGGGCGTGCCGTCTGCGGCGTACTC GGTACGTTCTTCCGGTGTGTCCGCGCGCGCGCGCGCGCGACCGCGGCGTCGGGCCATACGGCTGGACCTGCACCTTGGC GCCCTCAACAGGCACTTCGGTCAGCAGTGCGCGATCGAGCACTGCGAATTCGGCCCGGCCGATCTTGACGACGAT GGCATCGCCGGTGTCGGCGATTACCTTGCCCTCGAACGGTTTCGGGTCGATGTGGAAGCCCCACGTCGAGACCTT GGGTTGCCCGTCGAAGATATTGAACTTGAAGGTACGGACATTGCGGGGAACATGACCGGCGACCAGAACGGGCAT CCCTTGAGGGGTGGATGGCGCGGCGGCGGCGGGATAACAGTGCAACCAGTGCGGTAAACCGCACCGCAGCCTTGA GGGTCTTGGCTGCCTGGGATGTTGCCGGCGACGCCAGCGAACATGCGGGCCACGATGGGGCGCAGGTGAGCGTTT TGCGCGAGGCAAACCGAAGCCACTGGGCACCGTATTGACCGTTCCTAACCAGAAAAAGGCCCCTCGGCGAGGGGC TCATGGGAAAGACTGCGGAGCACTTCGAGTTCCAGGCGCTACACTTGGTACAGCGCGAGCCCGTCGAGCGTGGGG GCATCGGCATCCAGAATTAGGATGCGCACGTCGGCAGCGGCCGCCTGATGCAGGATTTCCAGCAATGACGGCGGG ACGCTCTGGCCCAGATGCTCTTGCCGCAACTGCTCAGCGGTGATGCCTTCGACGTGCAACAGGTTGGCGCTCGTC CAGGGCGTGGCGATCAGCTTCACCCCGACAGCCGGGGAGCAGGGAATGTGGAAGGCGACGAACAGCAGGCCGGTG GGCGTTTCGGTATCCGCCATGTCCTCCAGGTAGCGAATCGCATCCTCGGTGACATGCGCGTTGCTGATCTCCCAG CATCGACTGTAATGCCCAGTCTCGAAACTTAGGCGGTGAACCACTTCGCGAGCGGCTTCCAGGGTCTGGGTATCG CCGATGTGCCGTGATGCGCCGTTGTCGTCACCGTAAATGCTGTAGAGCACAGAAATCGTACCGGTTCCGCTG CAGAGCGCGTCGAGCTCCGGCGCAACCTCCTGACCTTTAGTGACGAGCACGAAATCGTCGCTGAAGATGCAGCGA 

TCGTAGCCGATGACGGCAACTCGCTGAATATGAAAGCCGTGGTAGCCACGGGTAAAAGGATTGATCGGGCTGTTC ATGGTGTCGCTCCTGTCGAAAAAGACGGAGGGACATGCCCCCCAAGGGACGCATGTCCCTCGTGGGCTAGGAAAA AAGGGAGGCTGAGAGCCGCAGGCTCACCAGCCGTCGTAGTGGAGCACCAGGCCGGCGATGACCTTGCGGCGTTCC AGGTCGAGACCGCCGAGATCGGCAAGCCCCTCGAACTGACAGCGTTTGAGCATCGCGCCGCCCTTCACTGGCGTTA TAAAAGCTGACCATCGCGGAAAGGAACAACCGTTGGCCGCCGCTCAGTACGCCCAGGGCGTCGTTGAGCCGCTGT ACATTCGGTCGCAGATCCCACTTGCTCTTGGCTTGCTGCAGCCCGGTGTGAGTGCCGTCGCCGAACCACTCGGCA  $\tt CCGGCGATTTGGACACCGCGTTTCCATGCCTGCAAAAATGCCGCAGGGGCATTGTCGAAATGCAGAATTTCCCGC$ GCGATCTGATCAAGGACGTCTGGAGGTAAAGACTGACTCATGATGTTCTCCCGATGGGTAGGGTTCAGGGATGGA GACGCTGCTGCCAGCGCCCTGTGCTCAGGGCCTGCTCTGCAGCTTCGTATGAGCGGAAGTACTCGACGGACTCGC GTTTACCCACGTAGGTCAGGGCCAGATAGCCGATGGATTCGGCTCGGGCCTGGGTGGCAGTGGGTGACGCGGGAT GTGCATGGGACATGGAAGAGCCTCCTGGCTGGAATGGAGCAAGGCACCAACGCCTTGCAGGCGTTCGTCCGCAAG TGTCGACCGAGGTCGACGACACATGGGGGGCAGCTTCGAGCTGCTAGGGGAGCGAGTCATCGGGAAATGGGAAACC GGCAGCTTCCCCTTACTGGCGAGCACAACCGGTGTACTCGGGCGTGGTCAGCGGAAGAAGAACGCTCCCGAGGG AGCGTTCATGCGTCAGGTCAGGCTGTGACCTCAAGCAGTTTGCCGTTGCAGTCGAAACTCAGCTGAACGACCGCG CCGGCCAGCTTCGGTTGAGAGCCATGGCTCAGCGCATATGGCAGCGCCCTGACAACCTGGGCGGGATCCTGC GAGCAACCTACAGCGATGAACGTGGCGAGCGTCTGCGCATCCTCATCTTCTCGACCCTCGTCATAGCGGTCATCA AAGATGTAGTCGGACACGAGTTCCGTGACGTTGCCAGGCGTCGGCGTCAGGTACAGGCAGTCGTCCTTACGCAGT GCCTCCACCGCATACTCCCCGGTTCACCTTCCAGGCTGGCGTTTAGGGTATCGACCAGAACCAGTTCGTCGCAC TCGGCCAAGGGGGGATAACTCTCGCTATGGAGAATTGCACCGTGCCGGACGCTTACCTGATCCGGCGTAACGCCT TAGCTTTCCACCACGAACTCATTGTCAGCGTCGCTTTCGATGAACCAGATGCCACGCTCCTCCAGGGCGGCACGG GTTGATAGTCCATTCAGCGGAAACTGCTCCCAGTAGCGGTGGTATCCCGGCGGGTTGCCTTCCCAGTTGCGAAAC TCAGTGAATTCAGTGCTGGTCAGTTGCGCCTTGGCGTCGAGCAACGCTTGCCGGTATGCCTCCTTGATCGCGGCC AACAGTACGATCTGATGCTTGGAGAAGGTTGGCGCCCTGCCGATGGGCAGGCCCTGCAGAAAACAGCGCCATTGC GTCGGTGAGGCCTCGAGGTCGAGCAGCACCTGACCTACCGGCGTTTGCCGCCATGACAAACGCATATCTGTCAGC GGCCGCCCGATCTCTACACCGTTGAGCGATACCTGTACAGGAAAGGCCTCGCACAAGACTGTGAGCTGATACTCG ACCCATTGCGGCAAGGTGAGATGGGGCTGCGGTGATTGCACACCGTCCAGGCGAATCTCGGTGCCGATCCGTGCG GGCGCGGGATAGACCTCAATGGCGTCGCCGCGAATGATGCTCGCCGTCGCGGCGTTGAAGGCCTGGTTGCCTGAA TGCACCGACAAATGCTCAGCGAAGTACAGCGTCGACAAGACGCCGAGACCGAATGCATTCTCCCGTGCTTGCAAC GCCTGATCCCAGCCGGACTCGGCGATGAAGATCAGCGTTTGCAGGTCGGCGATACCGCTACCGTTGTCGCTGACG AGCATGCTGTGCGCCGTGAACGCGTGACGCAGGTTGGCGATCAGGCGATGCTGGTTTGGGTTTGAGGCAGATAGTG CTCATGGGATGACTCCTGATAGAAGGTGTGCCGTGGGCCCGGCAATGGAAAACGCCGGCGCAAGACGAACGCTGG CGGTGGCGGGGGGACTAGTGCAGTGACGAAATGGCATCGACGCCCGAGGAGGGCGCCCGTCCGCGAGAGACGATG CAGAGCGGACTGGTTCGGTCGCTGCAGGGCAGTACAGCCTTGAAGACCGGGGCTGTCGGGAAGCGCTACCAGGGC AGCGATACCGACGAGAAGAATCGTGTAGCTGGTCGGCCCGGTCACGGGACTATGGGAAACCGCTGGCCTCCGCGT GAAGGCCTGGACCTTCGGCTGTCGAGGAAGACACCACCTGTGAGCTGATGCAGGGCGTGGCCGTCGTCAAAGCCA TCCGCTGTCGCAGCGATTGCACTCGACCCGTGTCGTGGCTGGGGTCGAAATCCTTTGGCGCGCATCTACGCACAA AAGGAACCCGTTGTTTCGCCGGTGGGTGCCGGCACTGAATACCATTCGACCCGAAGGGTCTCCTGGGGGGCTCGTC CTGCTATCTAGACAAGGCACCAGGGGGACCCTTCATCGCGACAATCAGCAGATCAACCTGTCCGTGCAACGGACCG GGGTTCCCCGCGGGCGCGAGGTGTGCGCATCGACCGTGGTCGATACGATGGGGAGACGAACCTGCGACCTATTTC GGGATCTGCCGCGGCTTGCGTGAAGTGCTGCGCTTGGCGCTGGCCTGCCGGCCATTCTGGACGGGCAGGGTGCCT TTGCAATCGGGATAGCGGCAGCAGGACCAGAATGGACCGGTCTTGCCGGTGCGTTGGCGCGTGCCGCAC AGCGGGCAGGCGGGACCCTCGGGGAGTTTGATGGCCAGGGTGGCCGCGCGGTACTGCTGCACCAATTGGGTGATC CACGTGGATTGCTTGGCGACGAAGGTCTCCAGCGTCATGTCGCCGGCTTCGATCATGTCCAGGGCCTGCTCCCAG ACCGCGGTCGTGCCGGGATCGGTGATGGCCGCTGGCACCGCATCGATCAGCCTGCCCGCCGCGTCGGAGGCACGC CCAATGCCCGTGGTCTCTTTCAGCTTTTGCTTCAACCGCGGGTCGGTGACCAGCTTGGCGACGCCTTTCATGGCC TTGATCAGATCGCCTTGGGTGTAAGGTTTTGGTGGCTGCGTCTTGAGGGCCTTTCAGATCGACGTGATTGACCTGG CAAGACAGTCCTTCGCGCAAGGCTGGCAACACCTGGCTGCGTGGGACCGCTTCGCCGTCGGCGTTGTCCGCTTCC GGGCCGGCCAGCACCTGATGCCAGCCGGGGATGATCACCTGTTTGCCAACGGCTTGCAGGGTCTGGCCGCCGCAC AGCAACTGCGCCGTCGTGCGGTCGAACTCGTAATGTGGCAGAAACTGCGCGAGATAGTGCGCGCGGATCAGCCTG TAGACCGCCAGCGCCTTGTCGCCTATGGCCGCCAGGTTCGCCGGCTCCAGCGTCGGGATGATGCCGTGGGGCT GATACCTTGCTGTCGTTCCAGGCCCGTGAGCGCTGAGTCCGGTCGAGCTGCTCCAGCAACGGGCGCAGGCTGGGA TCGGTGGTGAGCATGGCAGCGAGTACGGCCGGCACCTCGGCGAGCATGCTTTCGGGCAAGTAACCCGAATCCGAG CGCGGATAGGTCGTCGCCTTGTGCGTCTCGTACAGCGCCTGGGCAATGTCCAACGTCTCCTGCACGTCCAGAGCG GTGACGGCGACCACCTGGGCGCTGCCGGCTACGCGTAGGCGATCGGCGGCTTGTTGGGCCGTCGCCTGCTGCAGG CAGCGGCCCGCATCATCGCTGCAGCCATCCGCGGCGATCCAGGTGGCGAGGAAGCTGTGCCCGCCTGTCGATAGC CCGACCTCGATGCTCCAGAACGGCACCGAGACGAAGCGCGCGATCTCGCGGTCGCGGGTTACCACCAGGGCCAGC GTCGGTGTCTGCACCCGGCCGACCGAGAGTACGCCGTCGTAGCCGGCCTGACGCCCCAGCAGGGTAAACAGGCGG CTCAGGTTCATGCCGACCAGCCAGTCCGCTCGGGAGCGCGCGAGCGCCGCTGCGTACAGCGGCAGCGCCTCGCTT GAGGGTTTCAGCGCGCCCAGCGCCTTGCGAATGCTCGCGTCGTTGAGCGCCGACAGCCACAGCCGTTGGATGGGC  $\tt CCGCGATAGCCGCACAGGTCGATGATCTCGCGAGCGATCATCTCGCCTTCGCGATCCGCATCGGTTGCGATCACC$ AGCTCGCTGGCCTGGCCGACCAGCTGCTTGACGATCTTCAATTGCGCGGCGGTTGCCGCTTTCGGCTCGACCCGC CAGCGCTCGGGAATGATGGGGGAGCTGCTCGAGCGACCAGCGCTTGTACTGCTCGCCGTAGGCTTCCGGTGGCGCCC GCTTCGATCAGGTGACCAATGCACCAGGTCACCACGGTACCCGCTTGTAGCAGCCGCTGCCGCGTTGGCCA GCCCCCAGCACACGGGCGATGTCCTTGCCCTGGGATGGCTTCTCGCAGAGGAACAGGCGCATACGGCCTCCAGGG CGTGATGGTTATCGACTGGCTCTCAGCATGGCCATCCGCGGCCACACTGGCAGCAAATAACGTGACAGCGGCAGC GCCCCAGTTGTGCGGTGGTAGGGCGATCTTTCAGGGATATGAACAGGGCCGGCTGTGTGCACTCACCCGCAGCTT CGTTCACGGCGGCGGCGGACCTCAGTGGAACTCCCTGGAACTATCCCCTGGGGATAGTTCCAGGGAGGTCTTTTG CGGTATCACTCGGCCGGCTGGGCGGGCTCGCTGGCCTGTTTCGGGCTCAGGCTTACGGCATCGATCCGGTACGGC AGGATGCCGACACGCCGCGCCTCGATCTTGAAGGTCACGCGCTCGTTCTCGTCCGCGTCCTCCCACTCATCGCGT ACGGTGCGGCCTTCCACCAGGACGCGCATGCCTTTCTGGTACAGCGTTTTCCAGTGCTCAGCCTCGCGGTGCCAC AGTTCCACGGGAGCCCAGTAGCCACCGCGATCGTCATAGCCATCCTTGGTCGGAACCGGATTGTCGAAATACACG TTCAAACGCAACAACCGCCTGGGCTCGTCGTTGCCGCTCGGAAACTCCCTGAACTCCGGCGCAGAACCGATGTTG CCTTCGCCAACAAAGTGCGTGCTCATAGTGACTCCTTGGAACAAGTGGTGCGGATGGACGCAGCGCTTCCGGGGA CGCGCTGCAGGTAAAGCGATTCGGCCTGGGCCACCTTGCTGGCGCACTCGTGAGCTTGCCGGCCCAGCGTGTGCA GAAGGCTGATCTGCATGTTCAGCACGATGCGCTGGACCTCCATGGCATAGAGGTCATCGATCAGGGTGTCGGGCG TGGTGGCGCTGGCGATCAGCGCTTGCCAGAGAGCCACTCCCATGGCCGAACGATCAGGCTTGCGCCAGCGCAGAA ACGTCGTGCCTGCGCCCGTGGTCTGCTGGGCCAGCTCCACGGGCAGCAGGCGGAAGGGGTAGGCATTCGCCTGCG CCCCCTTACCTTTAAAAGGCTGTAAAAGGCCTTTTAGAGAGGCGGCCTGTTCCAGCTTGAGGAAGTCAGCCTGTT CCAGGGGGTAAAAGCGGCGGGCTGCCGCAGAACTCGAAGTCGAGGTCATGCGGGTGCCTCCTCGTTATCGCCGGC GGCGGCCAGGGTGATATCCGCGCTTTCAGGCAGGACATCATCGTCACTGGCATCCGCGGCATCCTGCGGTGCCGA GGCGGCCAGCGCCGAGCGCCGGATGATCGGCGGGGCATAGCGCGAGCGCAGCGTGCCTTCGAGCACCTCCTGCGG CAGTTGCCCGAGCTTCTCCAGGGCGGCACGAGCGGCGGCATTCTTGGCCGCGAAGTCATCCCGGGTGCAGCCCGA GTAGCGGTACTGCTGCGCCAGCGAGAACAGGCTGCGCAGGGCGTGCGCCCCCTCGTTGAGCCAGCGCTCAAGCGT GCTGCGGTCGATCAGCGCGGTGTGGTGGGGCCAGGATCAGCTTGCGTGCCAGGTCGTCGTAGTCGGCCAGCAAGTA CACCGCGAGGAAGCCTAGCTGCGCGTTGACGAACAGCGGCAGCTTCACCGGCTGCACGTTCATGTTCTCGCCCAA CGACAAGGCTGGCGGCACGTCGGCCAAGGCCTGGTCGACCTGTTCACGCAAGGCCTGCAGGCTGTCCTTGGTCTG CGCCAGCTTTTCCTCGAGCCTCAGCATCCACCAGTCTGAGTAGGGATCGTCCTGCTCGGCGCCACGCTTGATCTT GTTGGCGATGGCGATGAAACCGTTCAAGCCTACGATGCCGGGCTTGCCCTCGCCGCCGCCGCGCCGTGCCAGAT GCGCGAGGCGTGATGGGTGTGCAGCGTCAGCGACATGGCACTGCGCAGCGATCCGAGATTCAGTTGCAAGGAGGT GTCGGTGGCCATGGGGACGACTCGCATGAAAGGAACGAGTCGCCAGCTTGGCCAGCGCGGGAAGGCGGTCAGTC AACAAAGCGCAGCCGAGGCCTGCCGGCTTTGCCGAGCGGAAGGCTGCCTGTTGCAACTATCCCCTGGGGATAGTT GCATGGAGAGCCAGGGAGGATTACTCGACCATCATTTGGGGTGCAACAGGGCATGCAGCTGGGCGAGATGCGTGT CCCAGGCGTTGAACTCACCGCGAATGGCGGCCTGGATGATGCCGAACAGATAGCCGGCAGGTTTACGCACCGCGC TGCTGCGACAGCGCACGGCCCATTCATCGAGCACGGCTTGTCGCTGTTCGGCCTGCACTTGCTGCAGGGCTACCA GCGCGTCAGTACGTACAGATTTTTTTTTTATACGAATACTCAGTACTTCAGTACGGTCCTGCTTCGGATTCCGAAGAG GGTTGGTTTTGCTGGTGTTCGCGCCTGCTTCGGAATCCGAAGACGGCGGCTCGCCATTCCGAAGAAGGGCGTTTT CACCTTCTTCGGATTCGTGGATGGGCCGCACCTGTGGATAACTTTCCTGAGGGCTGACGCCGCCCTGGGCCATGC GCTGCACCAACACCTGCAGCCGCGCGGCAACACGCGGCCGCTGAGCAACGGGTCTTCGCTGATGTCCTGAATGG TGCGGTAGCCCACCGCCTGCACCGCCTTGCTGGCATGCTCAAGCGCATGGCTCACCAGCCCCAGATACTCGGGAT CGAGCTGCATGGCTTCGAACGGCGTGAGGGGCTCGTCGTGCAGGACGTACAGATTGCCCCTTGATGCGCCCGGTCT TGGGATCGCGCCGGCGGCGCACGAGACTGAGCCAGCGTGTCAGGCGCAGCGCCACGCGCCACGGTTT CGTACGACGCCTGCTGCGCGCAGGGCGTCGAGGCCAGGTAGGGACGCAGCTGATCGTAGGTGGGAAATGCCGTCA CGCCATCGGCGTTGAGCATGAGCCGGGATGATTTGCCAGGCATTGCGCTCCAGCGGCGTCAACCGCGTGTCGAGAA ACAGCGCCCGGGGCACGCTTTCATGGCGATTGCCGCTGTAGAGGAATCCATCGCTGGCGGGTGTGTGCTCCCGGT TACACCAGGCCTTGGTCGATCCAGCTTGCGATGGCCGCCCAGATCACGGACATGGGCAAAGAGAGGGCTTCGGCC AAATCCATCGTCAGTTCCAGCATTGTACTGTCGTCACCCAGCGCGATGCCGCGCTCGGTGATGCCGGCCTTCCAT TGCTTCCACAGGGCCATCTCCTGTTCTTCATTCAGCACCGGATGCCGCCCCTGCGCTTGGGTAGGCAAATGATG TCGCGGCGCAGGGCGACCTCCTGATGGGTCAGCCCGTAGAACTTGCTGACCATCTCGGTACTGGCCCCCAGGCGC AGCATGCGATCAATCGTGGCGATCTCCTGCTCGATGTCGTTCATCTGGCTGACCAGGCGCCAGAGGACGGCCGTA TTGACCGTCACAGAACACCAGGGGACCTGGGCATTGGCCAGCAGGCTCACCAGCGCCGGTTGCTTCAGTACGTCC AGTTCCCGCTCGCTGAAACCCATCGACTGGCAGCGGCGAAGTTGGCCATTGCGCAGATCGTGCAGCGCCTGTGCA ACCACAGCTTGATTAAGCGGATGAGGTGTCGACATGGTTCCCTCCGGCCTGTTTCAGGGGTTGGCCTCATCTGGA TTGGCCTCCAGATCCAACAGTCGGCGTGCCAGCCGGACCAAACGGAACAACTTGACCAAGCCGTTATCGCTCAGA CGGGGAAGGGCGTCTGCGTCGCTGACGCCGCCTCCCAACAACAGTGCCCCCAGGTGGTCGTCCACGCGCCGATCA TCCTGATCGAGCGCCGCGGTGTGGGGGGCGACTCAAGGCGCGTAACAATGCCAATACCATCTGGCCGAAGGCCGGT GGCGACACGCCTGGTTTGGGCGCAATGCAGGTGAAGCCGATGCCGGCCTGGACTGCTTCGATGCAGTCGAGCAGC TCGGCTTGCTCGGCGATCTCCTGGGCGAATTGGGCGATGTGGATGCGCAGGCGATTGGGCGAATCCAGTCCCGGC TCGATGTACCAGACGTCACTGATCGGGAACAGTCCGCCGGCTTGCACCGGAATCGCCTGCAGCACCGTGTCCGTG AAGGCAGGCAGAGCATCACCGGTATGCTCGGCGAGCATGTGTTGGATGCCTTGCAGGCGCTCGGTGTTTCCGGCT GGTGAGACGATATGGCCCTGCAGGCGCGCGCTTCGGGGGTCATGTTCACCGGAAGAAGCGCCTGGTGCTGGTTTCTGT ACTGACGGTGGCGTTGAAGCCATGTCTTTGTTCGGTGCGGCTCTGGAAGCGCCTGCGGTGTCATTGCCCTGAGCG CCATCCAGCGATGGAGTGGTTGCACACCCGGTGTGGACGATGGTTGTGGATTCAACTGGCAACTGGGGCGGACTG TTGACCGCACGCTGGCGGTGCTCGGAGCTGTCGACATCCAGCTCCAACACGTTGTAGTCGATATCGAGCAGCTGC GACATCTGGCCGATCAGCTCGTCCTGGACGCGGCCGACGGAAAAGCTATCGGGTTGAACATCGAAGGGGGTGAGG ACGTCGTGGAAGAGCGTCTCGAAATCGACAGCCAGCGTTTTCCTGCTCGCATGTTTTTCCCAGGTGAGCTCGCTG CGGGCCAGCTCCGACTGCGACAGCGACTTACCGCTTTCCAGCTGGTAGAGCTCGCGGGCTTTTTCAACGCCGAGC GCGCGCTCGATGAACGTCAGGCTGCCGTGCAGTTCGTTCTCCGCCAAGTGCCCGGTCAGGGCGACGATCTCGCCA CGCTCCGGCCATGGCCGGAACAGGCAGGGAATGCGGAAGAAGCGTTCGGCCTTGGTCTCCGACCACAGCTCGCGC AGGATCGCCAGGCGGGTGTTGCCGCCGTTGCGAATGATGAAATGCTCGGCACCCGGGCGTCGGGTGATCGGCGGC GGGGCATCGAGGCCCCGCTCACGGATGGATGCTTTTATTTCGTCGTAGATCGGGTTACGCGTCAGGCGTGGATCA AGCTCATAGGGGCGCAGGTCATCGAGCGTGACCACCATCGGCGTGTCGGTCACCGGGTCGCTCAACACCTGTGCG GCAGGGCCGGCGCGAGAAAACCCTTCGGCCATCAATTTGCCGGCCATTTCCTGAGGCGTGACAGTCGCCATAATG GCCTCCCTATTTACTCCGGGTTGCCCGGAGGTCGCTTGCCGTTGAGCGGGTGAAGATTGGCGGCAGGCCTGGCTT CACGAGCTTTAGCTGCCCAGCAGGCGTACGACGGACGTCCCAGCCTTCACGCAAGGCGAATTCAATCAGAACCAG GAGCCGCTGGTGCCCTCGGCGGCGTTTAGAGATGCTCGACATGTGACGGCCTCCTGCCGACGCGACCGGTCACGC TGGCAAACTGCTCTTGCCATTGGGGAAGAAGCTCACTTGCCAGGGCGCGCATGATCTCCAGCGCCGCGGTGCCT GACGCCCGCTCGGGCGTCGGTATTCGGCCCTGTGCACGGGTTGGCTCGCGGTTGCCGCACGCGGGAAGGCTTCGA TCGCGGGCAGTTCGGTGCCCAGTATCCGAACCTCGCTGTGCTCACGAAAGATCAGCCGCAGCGTCTGCTGCACCA ACTTGGCGTTCGACGAGACGGCTGGCACGCGATTGAGCAGCAAATGCAGGGGCGGCGGCGGCTGGATGCCCAGATAGC GGTACGGGGGCGATGGCATCGATAAGCTGCAGCGTGCCGCGCGGGGGTGCGCCGCCGCCAGAATTTCCCGGGGTGA TTGGGGAGACGGCCAGGTCTGCGGCGAGCATGGCCATCTCCAGCATGACACTGCGGGCGCCCTGCGTATCGATCA GCACCAGGTCGTAATGCGGCCGGAACAGCGACAGCAGGTTGCGCAGCCGCAAGCGCCCATCTGCCGCGTGCAGCA GCAGGGTTCCCAGCTGCTGGTGCTCGTCGTTGGACAGCACCACGTCCAGGTTATGAACGGATGTCTGTGAGACCA AGGACGATAGCGTCGGCTGGACGTCGAGGTCGATCAGTAGGACCCGCCGACCGGCGTCGGCGATAAAGCCGCCCA TGTCCGTAGTGGAGCCGCGTCAAACGCGCTCTTTTAGGCGCTCGGTGATCCAACTGTCGATTTCGACGGAGTCCC AACCGACGGCCCGAATCCCCAGGCGCAAGGCCCTGGGGAACTTGCCTTCTTCATCAAGTTGTAAATATGGGCGC GCTTGAAGCCGGTCTTTGCTTCAACTTCTGCGCGGCGGAGGATGCGATGCTCGGTAGTCGCGGTTTGCTCAGTGG ACATAGTAGTCACTCCTTTATGCTTGGCAGCACTCGTAGGGGTGACTGGCATTAGAAGAGCGTCACTCCGTTGGC GCATCAAACAATCGGATCGTGCTGACCACCGACTTCAACGAAGCACTGCAGCCTTCGCTGCCCAGTTGCCATCGT CCAGCCGACCCGCAGGGGGCCACTATTGAAATGGCTTAGCGAGTAATCAATATCGAAAAGTCACAGCACTCTGCT GTGGAAATGAGGAAGTGGAGAGCCCGTATTTTTGGGTCACTGAGATGACCCAAAAAGTTGGCTTAAGATGGTAGT GGTTCTCATCTGTTTCTGGGCCGATTCGACGGACATCCAGTACGCTGGGGCTGTGGAGTGGACATTTGTTCTGTGA TGGGTGGACCTTAAAGGTCCGACCAGCGACGAATAAAGATCCTGACGGCCAAGCCCTGGGCCAGATCGTGAGCTT AGCGTGGCTTATCGAGTAGCGTGATGAACGTTGCTGTGCTCGGTACATCGTCCGTGACAGGACGGATGATCACAT CAGGGTGACTGTACAGCATGATTTGCGAGGCCAGGCCAATACCGATGCCGTAGCCAGCGGCGACCAACATCACCA CGTCGTATCCACCTGAACACAGCACAGGATGGCACAGAATCAAGGTGTGCCGAGCAACCTCCTGGAGCGGAATTT TCTCCAAGGAAAGCAGAGGGTGGTTTCGCGGGGATGGCAATGATCGGACGATCTGTCCAGACGACTTCCTTGACGA GCTCTGCGCTGAGCTCGGTATGTACAGTGAAGCCAGCATCGATCTGGTCATGCATCAATGCCTTGACCATCTCGT GGACAGTCATTTCAACGATCTTCACCTCAGTGAGGGGTTCTTCCTCCCGGCAACGCGCCAACAACTTGGTCAGGT TCTGCGCGTCTTCCACCAGGCTGAGTATGCGTCGTGCTTCATCCCCGGAACACTTCACCGGCCCAAGTCAAACGCA AGCCTGCCTTCGTGCGTTGGAATAAACTGGCCCCCAACCCCGACTCCAGCTCTTTGATGGTCCGCGAGAGGGGGG AGGGCTCGATATGGACTCTGGCTGCGGCCCGCGAGAAGCTCAGTTCTTCGGCGACGACCAGGAAGTAGCGTAGGT GACGTATCCGCATGCAATAGCCTCCATGCTTGCTGGGCCTCCTCTTGGATGGGCCGCAGACATCCCCTCTCGTGGG  ${\tt CAGGACGCGCATGCGATTCCGTCTTTGAAGAGCTCTCTTTGAAGCTCCGTGGTGATTCCTGGCTCCTGCCTATCC}$ CCGATGGTCCGTGTTGCTGGTAGACAGACAGGAACCCTCTTTCGCTGCGGGAGGATGGCCGGGCGGCTGATGGCA GAATGGCCTCATCCGACAAAAGTGCAGACCATCAAGAGAAGGACAAGTTCCCCCCAGACCCCACTGAGCCGGCGA  CTCAAACAAGTCCATAATTGCGTCCGCTGCCAAGGCAGCAGTTGCGGAAAATCCTTTTAAATCAAAAGGTTGGAG ACTTGGTTCTAGTCTCGTTTCCCGCTCCA

## Sequenzen der einzelnen ORFs

#### >SG1, 1410 bp

CTTTCATTGGCGGTATCCGCCAAGGGTGGCAAGTCGTGGCACTTCAGGTACTACTGGGCCGCTAAACAGAAGCGG ATGTCCCTGGGCACCTATCCGGCGGGTTAGCCTGCGGGGGGGCGCGGGGCGTTGCGCGATGAGGCCCGTGCCTTGGCC GCCAAAGGCATCAATCCCAAGGTCGACCGTAAGCACAAGCTCCGCCGCTGTCCGCCTTGGCGACGGAGAACAGCTTC AAGGCAGTGTATCTGCAGTGGCTCGCACACCGCAGGCTGGAGCTCAAGGAGGGGCGGCAGAGCACGCTGTCACAG ATCCAGCGTATCTTCGACAAGGATGTGTTGCCTCCCCTTGGCACCGTAACCATCTTCGATATCCGCCGGTCCAAT CTGCTAGACGTCCTCGCCACGATCGAGCAGCGCGGGGGCCTTCACAACCGCGGAGAAAGTGCGTACCTGGTTCCGG CAGTTGTTCCGCTTTGCCATGGTGAAAGCCGAAGGGTTGGTGGGTAACCCTGCGTCCGATCTGGATGTAGTTGCA GCGCCCAAGCCCCCGTTGCTCATAACCCGTTCCTGCGCTTGCACGAGTTGCCCGAACTGCTGCGCAAGCTGCGC TGTTATAGAGGCAACATCACCACGCAGCTGGGTATTCGTCTGCTGTTGCTGACCGGCGTGCGCACCGGCGAGCTG CGCTTGGCGACCCCGGATCAATTCGACCTTGAACGTGGCTTGTGGATCATTCCTCCTGAAGTGGTCAAGCAACTG CAGGACGGCATGCGCAAGCGCGGAAAGCGGCCGCAGGACATTCCGCCCTACATCGTGCCGTTATCGGTCCAGGCC ATAGAGATCGTTCGCTACCTGCTGGAGCAGGTCAAACCTGCGCGCCACCTGCTGGCCCACCGTGGCGACTTG AAGAAGCGCATTAGCGAGAACACGCTGAATGCAGCGCTCAGGCGCATGGGCTACGAGGGGCTGCTCACCGGCCAT GGCATTCGCGGCACGCTCTCCACGGGACTCAACGAGATCGGCTACCCCAAGATTTGGGTGGATGCCCAGCTCTCG CACGCGGATCCCAACAAGGTCAGCGCGACCTACAACCACGCCCTGTATGTGGAGCCGCGTCGGAAGATGATGCAG GACTGGGCAGATCGGCTCGATCTGCTGGAGCAGGGGGGATGTCAAGGCTGCCAGCTTGCATCTGGCCATCCACATC TCAGCTCAGCGGAATCTTGGTGGTGAAGCCACCTGGAAGACGGGCCAGCGCATGGCCTAG

#### >SG2, 1062 bp

#### >SG3, 456 bp

#### >SG4, 987 bp

## >SG5, 753 bp

#### >SG6, 1506 bp

GTGATATCAATGGACATCATTGCCGAAATTCGGCGCCGACATCTGGTCAGTGGCGAGACCATCAGTGTCATAGCT CGTAGCCTTAATCTTTCCCGACCTACTGTTCGCAAGCACCTGCGCAGTACTACCGCTCAGGTCTACCAGCGCCAA CAGCAACCTGCGCCCAAGCTTGGTCAGTTCCAATCAACCCTTGAGGCCTGGCTCAATACAGAACGTCACTTGCCA CGATCACAGCGACGACAGCTCGACGTCTGTATGAAGACCTACAGGTAGAAGGCTATCGCGGCGCCTATGACAGC GTGCAGCGGCTGGTGAAGCAGTGGAAAGCTCTGAAAACGCGTCCAGGGGCCGCACAAGCGTTTATCCCCTTGCTG TTTGCACCTGGGGAGGCTTGTCAGTTCGACTGGAGCCACGAACAGGCCGAGATCGCCGGCGTCATGCAAACGATC AAGGTGGCGCAATTTCGCCTCTGCCATAGTCGAAAAATGTTTGTGGTGGCCTACCCGCGAGAGACCCCAGGAGATG GTGCTCGATGCGCATAACCGCGCCTTTGCGTTCTTTGGCGGCGTACCGCAGCGGGTTATCTACGACAACCTTAAA ACCGCAGTGGATGCGATCTTGGTCGGCAAGGATCGAATCTTCAACCGGCGCTTCCTGGCGTTGGCTAATCATTAC CTGTTTGAACCTGTAGCCTGTACGCCTGCTGCTGGCTGGGAGAAGGGCCAAGTTGAGAATCAAGTCGGCAACATA CAGGAGCTGGCTCAGCGTAAACACCCGACTGAACGCAGCCGCAGCATCGCCGAGTGTTTTGTTCAGGAGCAAGCG CATCTACGGGTTATTGATGCCCCCTTTCGATGGTTATGTTGAGCAAATGCGCAGTGTTTCCAGTACCTGCTTGGTA CGCGTTGACCGTAACCAGTACAGCGTACCCGCTCAATGGGCAGGAAAAGTGACTTCCGTACGGTGTACGGCCGAT GAAATACGCATCGTGGCTGACGATCAGCTGATTGCCCGCCATGCTCGCCGCCTTTGGGCGCGACCAGCTGGTGTAT GACCCCTGGCATTATCTGGCGGTACTGGACAAGAAACCCCGGAGCTTTGCGAAACGGCGCCCCTTTTGTGACGTGG GACTTGCCAGAGCCGATCAAGCAGGTGCGTGAGTACTTGCTCAAGCAGAGTCGCGGCGACCGAGCCTTTGTCGAT CTCTTGTTACTGGCTCGCGACGTTGGCCTGGAGGCCCTGCAAGTGGCCTGCGAGCTGGCATTAGAGTCTGGAGTG ATCAATGGTTCGCACGTGATGAACGAGCTGCGTCGGCTTACCTCAGTAGCACGTCCCGTAGAGTTGACCTTGCCC GAGGCCCTGCAATTGCGCATTGAGCCCCTTGCTGATTGCCAGCGCTATGAGCAACTGCGAGGTACTCAGCATGCC TACTGA

#### >SG7, 744 bp

## >SG8, 1236 bp

ATGACGACTGGGTCACTGCTGCCGCAGGACGGAGCTTTAGATCTCGTCCAGGCGCTTCGCCGCGCGGGGTTCTT GATGCCCCCCCGAGCCTGAGTTTGACGAGTTGACTAGGCTTGGCTGCGCTCACCTGTCAGATGCCAATAGCCATG CTTAGCTTTCTTGATTATGAGCGAGAGTGGTTCAAATCAAAGCTAGGATTCGAAGCCAGCGAAATGCTCCGATGC CAATCATTCGGCAACGTCGTTGCGTCAAGGAATGAGCTCGTAGTGATACAGAGTGCCCGAGCTGATGCAGTCCTT AGCCAGTGTGCGCTCGTGTCCAACCCTCCTTACATTGATTTTTATGCCGGCCTTCCGATTACCGCAGGTGGGAGC CGCGTGATTGGTGTGCGCTGGTGGCTGATACTGAGGCGCGGCGCACTTGAGCGCTTCGCAGGTGGCGCTCTGCGA TTGTTGGCCCATCAAGTTGAGAGTCTGTTGAGCCTTCGCTTGAGCCTGAGCAAGTTGGAGGAGGCAATCTCCCGC

#### >SG9, 777 bp

ATGAACCAGTACGTGACGATAGAAGCGGATGAAATCGCGCGCTATGCGAGTGACGCGGTCTCGGTCACACCGGGC GGCGAGAACGTGGATATCGTTCTGCTGTGCGAACACGGTGGGCGGCGCATTCCGGCGGCCTGGGATAATCTGGGT CTGCCGGAGGCCTTCCTCGAAACCCATTTTTGCCAGGACCTCGGATCCAGGGACCTAACGCTGTCGGTTGCAAAA AAGCTTGGCGCAACGGCGATTGTCTCGAACTATTCCCGGCTTTTTCTTGATTACAACAGGAAAAAGCATGATCCC GGCTGCATTCGACTCGGATATTGGCGGAATTCCGATTCCGGGTAATCTGAACTGAACGGGAAAAAGCATGATCCC CGTGAGCAAGTCGCTCGGCATCCGGTGGAAAAGGCCGTCGCTGACTGGGTTGAAGGGAGAGGCTCTCTAGGGCCAAG GCCATCATCTCAATTCACTCCTTCTCGCCGCTCTGGGACAATACGTTCCGCAGTTGCCAAGTCGGTGTAATGTGG AAGCATGATGACAGGCTGCCGCTCCAGCTCATTCAGGCCATCGGGCAACAGGATGTTTCGAGTGGCTGACAAT GAACCTTATAGCTTCCAAGGAAAACGACTGGTTCACTTTAGATCGCCATGGCATCTTGGTCGGAGTGCCCTAACGCC TATATCGAGGTGAGAAATGATCTCATCCAGAATGCGGCTGCGATCGACAAAATGTCGGATATGCTGGCGAAGGCG ATTGAGCGGACGTGTCTAGCTTTCTAA

## >SG10, 1455 bp

GTGACTTCCTGGGTTGCAGTACAAAATTCACGAAAGTTAATTCTCGTTATAAAAACAATCCGCAAGGAGACAAAC GTGACCGCCTTTAATGTCTTTTCCCCCAATCGATGGTCGAAAACTGCTGGTGGGAAACACTTCCAGCGATGCAGAA GTGGCCGCTGCGCTCAATGCTGCCGAAACAGCATTCAAGACCTGGAAGCTGTCGTCCAAACTAGAACGCGCGCAG TTGGTTGAAGCTCTTGCGGATGAACTGCTCAAGCGTGCTGATGATTTGTCCCTGGCAGTCTCACTGTCGATTGGA CGGCCTGCAGCGCAGGCAAATGAGGCTCATCGGTTCAAGGCTGTAACACTGGCGCAGATTGAGGCGCTCGAAGAG CTTGACGACGAAAGATATCCTTCGGATGCACAGGTGACGCGTTTTGTGCGCCGGAACGGCCAAGGAGTACATCTT TCGATAGCTCCTTGGAACTACCCTGTCGGTCTGCTGCCCTGGCTGATCGTCACACCAATCCTTGGTGGCAATACA GTGATCTTGAAGCACGCCGCTCAGACAACCCTCATTGGGAGGATTGTCAAAGAGGCGTATGAGGCAATCGGTGGG CCTGCAGGGGTGCTCCAAGTGCTTGAGCTTGGTCATGACCAGGTTACAACTGCTATCAAGTCCGGTGTTGTCAAA CATTTGGAGCTTGGGGGGCAAGGATCCCGGCTATGTCAGACCGGATGCAGATATTGCAACGGCAGCAGCCGAGATT GATCCGTTCCTCGAGTGTTTCCGCAACGAGATGCGGAAGTACAAGCTGGGGCACCCCATGGATCCAGCAACCACG ATTGGCCCCGTCGTTAAGGCTTCGGCGGCAGATTTCATTCGTAGCCAAATTCGTGGAGCCATCGCGATGGGGGGCT  ${\tt CAGGCGTATGTAGAGCCTGGGGCTGGAGTTTTCGGTCGAGGACGCTTCCTGCTACTTGGCCCCGACTCTTTTGACT}$ GGCCTGACAGCCGAAATGAACATCATGCAGGAGGAGACTTTTGGTCCTGTCGCCTGCGTTCAGACGGTGTGCGGC GATGCAGAAGCTATTCGCTTGATGAACGACAGCAAATACGGTCTGACCGCTAGTGTCTGGACGAGCGATCTCGAC TGTGGCCTTGGCTTAGCCGACCAGCTCGATGCTGGCACGGTTTTCGTCAATCGTTGTGATCATGCTGATCTTTAC CTGCCCTGGGGTGGGCAGAAGCTCTCTGGCTTAGGCCGCGCAACGGGAAAGAGGGGCTTCTCGGGGTCATGGAC GCCAAGTCGTTCCACCTGAGAACGCTGTAA

## >SG11, 879 bp

ATGCAGAAGGCACTCACGCACATGAATCTGCAGTTGCACCATGTGGTCGCCGACATTACCGGTGCTACAGGCATG GGATCATCCGTGCGATTGTCGCCAGCGAGCGAAACGCTGCGACACTGGCAACCAGATATCCGCTGCAAGTCGAGC GTTGAGACCATCCAGGGTGCCCTGGCTGGCAACTACCAGCCGGAGCATGTCTTTGCTTTGGCGCAAGCGTTAGCC ATGTACGATGCCTATCAGGTACAGCTTGAAATCTGCGATCAGCAGAGTTGCCCAGAGCTTGCAGTGGCTCTCCCAG CAGAAGTCCCCGCCCAGCGAGCCGCTACCAAAACCACGTCACCGCACTCGGCAGCCGAATGCGCTCAACTTCGAC GTACGCACCTTGCTCTACCATCTGATTGGCGTCGACCTGACCCAGGTCCATCGGCAGCGCCTTACTTGGCGCTG CGCTTGGTGGCTGAGTGCGGTACTGACCTGAGCTGGCGTACCGCTCATCACTTCACCTCCTGGCTGACCCTG GCACCTGGCTGTCGGATCAGCGGCGCAAGGTACTGTCAGCGCATACGCGTAAGAACCAGGGTTACAGCG CACTTGCGCCTGGCCGCTGTGACCATCGGCAAAGGAATACGGCATTGGGCGCGCTCTACCGACGCTTGTCTGCG CGCATCGGCAAGGCCAAGGCAGTGACTGCTACCGCTCGAAAGATCGCCATCCTGTTCTACAACGCAATGCGCTTC GGCATGGCTTATCAGAATCCAGGTGCCGATCACTATGAGCGGAGGTATCGGGAACGTGCGGTAAAAGGGTTGTAC CGTCGAGCCAAGTTTGGATTCACGCTACAGCTACGCGAAGGTATTCTTAG

## >SG12, 444 bp

ATGAAAAAGTCCAGTTCCGAGCGTCATGGCCTGCCGGTTATTCATGACCGCGCAGCCGGCATCGACATCGGCTCG TGCTTCCATGTTGCGGCGGTGCCTGCCGACTTCACTGAAGAGCCAGTGCAAACCTTCAAGGCGTTTACCGCCGAC TTGGAACGCATGGTCGATTGGCTGGTCGATCTCGGGATCACCACAGTGGTGATGGAGTCGCCCGGGGTGTATTGG ATTGCGGTCTACGAGATTCTGGAAACCCATGGCCTGCATGTCGTGCTGGCCAATGCGCGGGATGCCCACGCCGTT CCTGGGCGCAAAACCGACGCTAACGATGCGCAATGGATCCAGCGCCTGCACTCCTGTGGCTTGCTGCGTGCCAGC TTCCATCCTGATCGAGAGATCGCCGCGTTACGCAGTTATCTACGCTTGCGAGCACGCCACCTCGATTAG

#### >SG13, 318 bp

ATGAGCAGTAAGCGCAGAGGATTCGACGCCAGCTTCAAGCTGCAAGTCGTTCAGATGGTTAGGGAGCAAGGTCTG GCCGTTCCCCAGATCTGCCGGGACATGGATCTTGGCGAGACGGGGGGCGGTTCGCCGTTGGGTTCAGCAGTACGAAGCG GAGCTATCCGGGCAGCCTGGAATAGGTAAGCCGCTGACACCCGAGCAGCAGCGGATCCGCCAACTCGAGGCCGAG AATCGTCAGCTGAAGCAGGATAACGATCTGTTAAAAAACCGCTTCCCCGGCGCTCCGCGCCCCATTGGGTTAGAA ACACGCCCACTACACTGA

## >SG14, 981 bp

ATGAGCAACACCAAAGAATATGACCTGGTAATTGTTGGGGCAGGCCCCATCGGCCTGTACGCAGCCTACTATGCT GGTTTTAGGGGGCTCAAAACGGCGCTGTTCGATGGCTTGCCGCAGGTCGGCGGCGAGGTGGCGACAATGTATCCG GAGAAGCTGATCCACGATGTTGCGGGTTTTTCCGCCATCAAGGGGGGGCGACTTCGTGAAAAACCTCTTGGAGCAG TCGCAGCGCCAGGATTACGACCTCTATCTCTCTGAGCTAATTGTCGGTCTGGAATACCTCTCGGACGACACCTAC AGCATCACGACCGACCGAGGAAATCATTACACCGCAAAGGCTGTGGTCATCGCCGCTGGTCTGGGGAAGTGTACG CCACGTTCCTGCTCTGGAAGAGGTCGACTCTCCCAGCATCATGCATTTCGTACCTGATCTGTCGGTACTC GATGGAAATGATGTCGTAATTGCCGGTGGTGGCGATAGTGCCGTCGACTGGGCCATCGCTGCGGCACCCCGCCC AAATCGGTCACTGTCATTCACCGTCGAGGCGGCGTACCACGAAGCAAGTGTGAATGAGATGTACGAAAGC GGTGTGCGTGTTGTTGCGCCGGGGTGAGGTTGCGGCGTACCACGAAGAAAATGGGCAGGAGTTTCTTGAGCTTTGG AGTGGGGATAACAAAGAAATCCTGGGCTTCGACAGGTTTGTAATGGCGCTGGGTTTCCACTCCGACTTAGGGCCG ATGGAAGGTTGGGGGCTCGGGATCGAAGGCTTTCGAATCCTGTGAAGCCAAATATGGAAACCAATATGTCTCGC GTTTTCGCCATCGGCGATGTGAGGCGAGTACCCAGGCAAGGTGCGGTCTGATTGGGGGCTCGGGATGTGCGGCGCG ATCGCGGTGAATCACGCGGGTGGCGAGGTACCCAGGCAAGGTGCGGTCGGGTTTTGGCGAGGCGGCG ATCGCGGTGAATCACGCGGCTGCGCGAATTTCCGGCCGAACTATCGGTGCGGCCCAGGCATAGGAGGCGGCG ATCGCGGTGAATCACGCGGCTGCCGTAATTTCGGCCGAACTATCGGTGCCCAGCCATAGTACGAATGAGGCG ATCGCGGTGAATCACGCGGCTGCCGTAATTTCGGCCGAACTATCGGTGCCCAGCCATAGTACGAATGAGGGG AACTAA

## >SG15, 1383 bp

ATGAACGAAGAAAACAATAAGCAAGTCCTGAAACTCCAGGAGTTCATTGAGAAACACAATATCGACACGGTTAGG CTGGGTGCTGTTGATATAGATGGAGTCTGGCGCGGGAAGCAAGTCGGAGCAGAGTACTTTCTGAACAAAGCGGCT  ${\tt CTTGATGGAACTCAGATCTCGAATATCTTGTTTGGATGGGATGTCGCCGATCACCTTGTTGATGGATTGGCGTTT$ ACTGGTTGGGATTCCGGGTATCCGGATATTGCTCTAATCCCTGATCTTTTGACTCTCTCGCTGGTCCCTTGGCAG GCAAAAACTGCATCCGTCCTTTGCGATATTCAGCATCTCAATGGCCAGTCGCTGAACCTTTCGCCCAGGAATCTC CTGCGCAAAGCAACCGAAAAAGCAGAGCAGCTTGGCTACAAGTGCCACGCGGCTTACGAGTTTGAGTTCTACCTT CTGAACGACTCTATTGGCAGTATTGCGGCAGATCAGTGGCGCAGCATTAATCCAGTGGAAAAGAGTGGCCACTGC TACAGCATGCTCCATCACTCTAGTTCTTCGGACATCATAGGTGAAGTTCGCAAGTACATGCGTGATGCCGGGATC GTACTAGAGGCGACGAACAGTGAACATGGCCCGGGCCAGTACGAGATCAACATTAAGTATGACGATGCGCTCAAA GCAGCGGATGACGCAATTTTTGTGAAAAACGGCATCAAGGAGATCGCTGCAAAGCATGGCATGACGGCGACCTTC ATGGCGAAGCCCAATGCAGAGTGGTCGGGTTCGTCCGGTCATGTCCACATTAGTCTGTCGAACTTAATAACAGGT GCCCCAGCATTTGCCAATCCCGAGAATCCTGCTGCGTTGTCGGAGGTCGGTTATAACTTCCTCGCAGGCATGGTT GAGCTTGCCAGAGAATTTTCGGCCATCTATCTGCCGAATATCAACTCCTACAAGCGGACGGCTGGCGCATCCTGG GCTCGGGTCGAGAACCGGATCCCTGGTGCCGATACCAACCCTTATCTGGTTATTGCGGCCAGCCTCTTGTCGGGT CTCTATGGCATCGAGAACAAACTCAAGCCGAAAGACCCCATCCTCGGTAACGCTTACAAAGTATCGCCGGAGCTC GCACGTCCGCCGCGGCGTCATTGGAAGAGGCTACCAATATCTTCCGCGAGAGTGAAATGGCACGAGTGTTATTC CCTAAAGAGTTCGTTGAGCATTATTCCCAGATGAAAGTTTGGGAGATCAAGCAGGCTAATGGTTTCGTGAATAAT TGGGAATTGGCGCGTTATCTCGACATTATCTGA

#### >SG16, 1161 bp

#### >SG17, 885 bp

## >SG18, 1431 bp

ATGTCATCGCCTGTATCAGTACAACTCAAGGGAAACCTTGGGCCGATTGGAATAGCCATGATGGTAGTTGCGACT AACGCTATCATCGTTGGCATTGTGATGCTTCTATTTGCCGTTGGTTTCGTCTCGATGTCGAAGTATATTGAGAAC GCAGGAGCGTTCTACGCTTACATACTCAAAGGAATGGGTAGAGTAACTGGTTTGGGGGGCGGCGTCACTCGCTGTG TTCTCTTATACGCTTATCTTGATCGCCCTTGAGGCCTATATCGGGGTGGTTTTGAGTGATGCGCTTTCCGGACTT ATTAATGTAGAATTGCCTTGGTGGCTATACACTATTGGTGTCGTCGCCGTTTGTGGGGCTACTAGGTTATAGAAAT ATTGAGGTGAGTACCAAGATACTTGGTGTTGCGCCTTATATTGGAAATTAGTGTGATTCTGCTCCTCAACCTGGCG GTGATCGGCTCCATTGGGTGGAATGGTTTGGATTCGAGATCCTTCGAACTCTCTACGTTCCTCTGGATCCCCT GGCCTTGGTATTTTGTTCGCGATCTTCGGTTTCATCGGATTTGAGTCGACGGTAGTCTATCGCGAAGAGGCTAAA AATCCCGAGCGTTCGATCCCGTGGGCGACGTATATCGCAGTGATATTCATCTCACTTCTCTATTTCGTTTCCATG TGGTGCGTGGTGAGCGCGGTAGGTGTCGAGGATGTGGTTCGTATATCTACAGAAAATGCTGAAGGGATGTATTTG GTGGTGATTTCGATTCACAATATTATCGCACGTTATAAATACGTCCTTGGTAGTTGCGGAGTGCTTATGGCGAAT  ${\tt CTCGCCAAGGTTCATGCAACTCATTCATCATCACCTTATGTTGCATCTGCAGTTCAGACCTTTATTTCGGTAAGCCTT$ CTCCTAGCTGCCGCTCTTGTGGGGCTTGATCCTGTTACGGAGATTTACGCTTGGGGTGCCGCCGCCGGTACTTTG GGATATATGATCATCGTCGCCTCTGGCCTGCCTTTCGGTCATTTGCTTCTTTGCTAAACATCCCGAAAGTAAGAAT GTCTGGAAAACGAAGATTGCACCAGGACTTGCACTGGTAGGGCTGATTGGATTCATGTACATCGCGTTCAGCAAC TTGTCTGCACTGACCGGTAGTCAAGGATATGATGCGATTAATGTCACGATTGTCAGCTCGATTATCGTAGCGTTT GTTATCGGGAGCGGAGGCGCCGTGCTTATGAAGCTGAAAGCACCCAAGCGCTTTGATGCCATTCTGAGCCATATG AACTGA

#### >SG19, 1509 bp

ATGGAAAAAACTACTACGAGTCCTGTAGGCGCTACCTATTGGCGGAGCAGAGCTGAAAATGTTGAGTTTGAGGGC CGATGTCTGATTGACGGGAAGTTAATTGAAGCCCATTCGGGACAAACTTTTGACTGTGTGTCCCCTGTGGATGGG CGCGTGCTGACGAAAGTAGCTGAAGGTGGAGAAGCTGATATCAACAAGGCTGTTGCTGCCGCCCGGGCTGCCTTT CTTCATCGAGACGAATTGGCGCTCTTGGAAACGCTCGATATGGGGAAACCCATTTCAGCATCGCGGAGCGTTGAT GTCGAGGCAGTGGCGAACTGTTTCGATTGGTACGCTGAAGCCATCGATAAGCTATATGAGCAGATTGCCCCGACG GCTGAAAATGACTTGGCGCTTATAACCCGTGAACCGTTGGGTGTGGTCGGTGCCATCGTACCCTGGAACTTTCCC CCCGGATTTGGCCGGTCTGCCGGTAAGGCGCTTGCCTGTCACATGGATGTCGATGGCATTTTCTTCACTGGATCC ACGGCGACGGGACGACTGCTGACTGAGTACGCTGCAAAGACCAATCTGAAGAGGGTTTGTCTGGAACTCGGGGGGC AAGAGTCCAAATATCATTCTCGCCTCCTACGGTGACATTGAGAAAGCAGCGGTGACCGCGGCTGAGAGCATGTTC AACAATCAGGGGGAGGTATGCATTGCGCCCTCCCGCTTGATCGTCGAGCGCTCGATCCACAAGCAGGTCGTTGAG ATTGTTGCCGAAATTGCTAGGCAGCGTCAGCCTGGGGGATCCGCTTGATCCGGCTACGCGTATTGGTGCTCTGGTA GGGACGCGTGCGTTGACCGAAACCGGTGGTTCTTATGTGGTGCCGACAGTTTTTGACAATGTCTCCAATGATATG GAGATCGCCCGTGAAGAAATTTTCGGTCCAGTGCTGTCGGTGATTCCTGTTTCCAGCGTGGACGAAGCAGTCTCA GTCGCCAACGATAGTCCCTATGGCCTTGGTGCAGGGGTGTGGACTGATAGTTTATCCGACGCACATAAGATATCC AAGCAATCTGGCAATGGGAGGGATAAATCTCTTTATGCTCTTGATGAATACACCGAACTGAAAAACAACTTGGATT CGGCTGTAG

#### >SG21, 462 bp

ATGCACGAACTCGAACTGATTCTAGTGCAAGGCATGATCCGCGGCGCTGCCTGTCGCGGGCACCGTGCCTAAGGCC CAACATATTCAAAAAGTCGCCTGCATTGTCGATGCCCTGGTCGCACAAATGCGGGACCAGGGCATGTCCGGTTTG GTGGTTCCCGAACTAAGGGGCGGCAGCTATATCAATAACGTCGCCTATGCTCTGGTCGAGGAGGGGGACCTCTGTC GGCAGTTCCGTCGGCGCGTTGACGTGTATTCATAGTTCTGTCGCTTGCGGCCTGGCCCTGAGTTTCGACACTCAG GCAGTGAAGGGATTCTGGCTAACTGACTTGAACAACGGCCAGGCCATTGTCAGCTACTGCTTGGCCGAACCGCTG GCCGGCTCCGCAGCACCCAATCTGGGCCACTGCGCCGAGTTCCGCGATGGCCAATTGGTGCTAAATGGTGCCCGA CCTCCTCTGTGA

## >SG22, 1215 bp

ATGGCAGGACGGGACGGGTTAAAAGAAATTATTCACTGGAGACTTAAATTGCACATTGGTGTTCCACTCGAGACC CATGCCGGCGAAACGCGGGTTGCCGCGACGCCTGAGACCATCAAGAAGCTGGTGAGCCAAGGCCACCAGGTCACC GCCGGCGCGGTGCTGGTCGGCATGCTCAACCCGTTCAGCAACGAGACCATCGCGCGCATGGCCGCCGCGCGCATC ATCGCCGGCTACAAGGCCGTGCTGCTGGCCGCCCACCACTACCCGCGCTTCATGCCGATGCTGATGACCGCCGCC GGTACGGTGAAGGCCGCCCGCGTGCTGATCCTCGGCGCCGGTGTCGCCGGCCTGCAGGCCATCGCCACGGCCAAG CGCCTGGGTGCGGTGATCGAGGCCTCGGACGTGCGTCCGGCGGTGAAGGAGCAGATCGAGTCGCTCGGCGCCAAG TTCGTCGACGTGCCGTGTGAGACCGACGAGGAGCGCGAGTGCGCGCAAGGCGTCGGCGGCTATGCGCGGCCGATG CCGGCGTCGTGGATGGCGCGTCAGGCCAAGGCGGTGCACGAGCGCGCCAAGCAGGCCGACATCGTCATCACCACC GCGCTGATCCCGGGGCGCAAGGCACCGACCCTGCTGCACGAGGCCACCGTGGCCGAGATGAAACCGGGCTCGGTG GTCATCGACCTGGCCGCGGCGCAAGGCGGCAACTGCCCGCTGACCGTCGCCGAGCAGGTGGTGGTGCAGCACGGC CTGGACTTCCTCAAGCTGGTCATCGACAAGGATGGCCAGTTCCACCTCAACCTCGAAGACGACATCGTCGCCGCG AAAGAGAACGCATAA

#### >SG23, 318 bp

ATGGACCTGATTTCCGACGGCATCTACAACCTGATCATCTTCGTGCTGGCCATCTATGTTGGCTACCACGTGGTG TGGAACGTCACCCCGGCCCTGCACACCCCGCTGATGGCGGTGACCAACGCGATTTCCGCGATCGTCATCGTCGGC GCCATGCTGGCCGCGGCGCTGACCGTGACCCGCGGCAAGACCATGGGCACCCTGGCCGTGGCCCTGGCCGCG GTCAACGTGTTCGGCGGCTTCCTGGTTACCCGGCGCATGCTGGAAATGTTCAAGAAGAAAGCGCCGAAAGCCGCT GCAGTGGAGAAGCATTGA

#### >SG24, 1464 bp

#### >SG25, 99 bp

ATGTTACCCATGGGCTTCGGCTACGCCGAAGGCGTTACCCGTGACTACGAGCGTCCCGGCACAACCCTGTTTGCT GCACTGAACGTGCTCAGTGGCTAA

#### >SG26, 546 bp

#### >SG27, 753 bp

## >SG28, 753 bp

#### >SG29, 1041 bp

#### >SG30, 1308 bp

ATGACAGCACTGATCTCATCCTCCAATTATCCACTTCCGGTCGTTCACCATGCTCGCGGAGTCTTCATCTATGAC GACTCAGGCAAGAGCTATATAGACGGATCGGGCGGGGCAATGACAGTTTCGATTGGCCATGGTGTGCCGGAAGTT CTGTCTGCCATGAGTCGCCAGGCGCAGCAAGTCTGTTTCACTTATCGGACACATTTTACGAGCACCGCTGCAGAG GAATTGGCGAAAGAAATAGTGGCGCTAGCGCCCGGCGATTTGAACAAGGTCTTCTTTGTTAATAGCGGATCTGAA GCGACCGAGCTCTCCATGCGAACTGCCATTCAATACTGGCAGGCGCGGGGCCAACCGAAGACGAAAATCCTG TACTCAAACCTGCTCCATCAATTTGCCGTTGCGCCGCCGCCGTACGCCTATCGCTTCGAAGTGCCAAATGATGGC ACGTTCGGTGCGTCGGGTCTGGGAGAAAATCATTCAGGAGCAAGGTGCGGACACCATTGCAGCTGTGATCGTAGAG CCCATAGTAGGCGCGGCTGGGGGGGGGGGGCATTGACGCCACCGATTGGATACCTAAAAGCTCTACGTGAAATCTGTGAT CGGCACAGTATCCTGCTTATATCCGACGAAGTGATCACAGGTATGGGCCGTACAGGGACGTGGTTCGGGTGCGAG CACGATGGGATCGTTCCTGACATCGCCAACAGGGAAGGGTATGAGTTCCGGCTACACTCCAATGGGCGGTGTG ATAATTCGCGACGGCATAATGGAAGCACTGGGAGAGAGGGTAAAGCTATTCGGCCACACCTTCAGTGCCAACCCG CTGAGCGCAGCGACGTGCTTGGCTGTGATCCGCTACATGAAGGAGCACGCGATCCTTGACAACGTTGCAGCGCGG TCGGTTCAGCTTGAATCTGGGCTGAAGGATCTTTCGGTACGTTATCCTTGGATGGCCGATGTGCGCGGGGCGCGGC CTTCTCTGGGGCTTCGAGTTCGTCAAGGACGCCACTACGAAGGAGCCGATTGACGCGGCTCGGCAACCGAACCTG CTCCTCGCCCCGCCCCTTGTCATCTCGGCCAGCGAAACTGAGGAGCTGCTGTCCCGCTTGGAAATCGGTCTGCAG AGATTTGGTAACGAAATGGGTCTCCCGGCATAA

## >SG31, 486 bp

GTGCACAGCGTCGTGGATACGGCGGCCAACGTGGCCGATGCCAGCCGGATCAACAAGCTGCTGCACGGCGAGGAG AATGTGGCCTGTCCCGATGCGCGCTACACCGGGACGAGAAACGTCCCGAGCATGAAAGCCGTGAGGGTCATTTGG CTGATCGCCGCCGCCGCAGCACTTACAAGCAGTTGAACAAGCGTAGCGCGCGGCAAGGTCAAGCGCAAGATC GAGAAGGCCAAAGGGACAGGCCACGGTCGAACAGCTGTTCCGAGTGATCAAGCGGCAGTTCGGCTACGTGAGGTC CCGCTTCCGGGGGCCTGGCGAAGAACACCGGCGCAACTGGTCATCTTGTTCGCCCTGTCGAACCTATGGATGACACG TCAGCACTCGCTGGCCGACACAGGAGATGTGCGCCTGTAAAACGCAGAAACCCGGTCAAAAACCGGGTTTCTGCG TTAATCGGAGGCAGTTGTCGAACCGAGCCCCAGTGA

## >SG32, 264 bp

#### >SG33, 981 bp

## >SG34, 183 bp

ATGAATACGCTGCAAACAGGCCAAATCCCGCGGCCAGCGCTGCTCGTTTTAGCGATATACCTTGACATCCCAATC TACTCATTAGCGCAACCTCTTTTTATTCTTATTTTGCATCTAGAATATTTCGACCAAAGGCCAGATGCATCTTTC AATCTCTTTACGGAAAGTATAATCAGCGTCTAG

#### >SG35, 465 bp

GTGCGGCAGATGATGCCGCCCTTGAACCGGACGGTGCCGGAGCTGGTGGAAGCGACAGGCATTACTGATGCCACC CTGTATGCTTGGCGCAAACAGGCCAGAGCAGCGGGAGCAGTGGTGCCGGGAGATGGACAGCAGGCCGACCAGTGG

#### >SG36, 1050 bp

## >SG37, 180 bp

ATGTGGTGTGATTTTATAGAGTTAATGCTGGCGAGATCTGAAAGTATTGAATTGTTTATGGCTGTTTTTAGGGTT GGTAGTTCTTGGCCCGGGGTTATCGAAATTTGGCCCATGACCTACTTTTTGATTGGTATTTAAAGACGAAAATT GCGGTAACAATTAATTTTCCGGTGGAGTAG

## >SG38, 771 bp

ATGAAAATTCGCCAAATCAGAAATGCCACCTTAGTTATCGAGTACGGCGGCAAGAAGTTTCTTATAGATCCTTGG TTGGCCGAAAAGGGAGCCTACCCCGGTTTCGGCGGGACGCTGAACAGTCACCTGCGTAACCCGACTGCTGACTTG GTCGTACCGATGGAAGAGATTGTTAATGTTGACGCCGTCATTCTGACACACGATCACCCCGATCACTGGGACGAA GTCGCTGCCAATGCCATTCCGAAGGATAAACCTTTCTTTGTTCAGCATTTCGCTGATCGTGAATCTATTCGTCGT GCAGGATTTACCGATGTCCGTGTCCTTACCGGAAACCCGGAGTTCGAAGGGGTAAAACTGATCAAGACTCCAGGC CAGCATGGCTCTGATGAAGGCGTACAAGCAGCTTACGACCTGTTGCTTGAAATATCCGGGGGTGGTGTTTAAGCAT TCGGATGAAAAGACGCTCTACATTGCGGGGGGACACTATCTGGAACCAATATGTCGAGGCCAACCTGAAGGAATAT AAACCGGACGTAATTATATTGAATGCGGGGCGACGCGCAGGTGCCGCAATACGGCAACATTATCATGAACAAGGAA GATGTGTTGTCCGTTTGTACTGCCGCACCCGAGGCCGTCGTAATTGCGAGCCAATATGGAGTCGGTGAACCACGCC ATGTTGACCAGAACAGAGTTGAGAGGCTTTCTAAAAGAAAATGGTATGTCCAGTCGCGTACTCATCCCTGAGGAT GGTGAGACTTTTGCTCTCTAA

#### >SG39, 411 bp

ATGTCAATTGAAGCTAACAAAAAGATAGCGCAGCAATTCTACGATGCGATCAATGCCGCGCGAAATTCGACGCGCTC TATGATCTTTGTAGTGAGGACTTCGTATTTTACAATCAGGTCGATACGCCTCATCAAGGTGTCGACGGATTCATT AACGCCGAGAAGCGGAATTTTGACGCGTTTGAGTCGTTTAGGTTTCCCATTGAGTGTATGGTGGCTGAAGATGAC AAAGTTGCCGTTTATTTGATCTTTGAACCTTCCGGACAAAAGAAGGAATGCTTGGGGGGTTCCACCTTCGGGAAAG GGGTGCCGAATCTCCGTTTTCTGCCTTTTGACTATTGTCAACGGTAAAATTGTTGAGAAGAAGAAGGAATGCTTCGAT GTGGCTGATATTCGGCGACAGCTTTCTGAGGTTTGA

## >SG40, 999 bp

ATGAAAGTCCAAAGCGAAAACTGTGGTCAAGCAGGCTCCAAAGACGGATCCTTGCCAATAGTAGCCGTCGTGGCC TGTGATGAATTTGCTCCTTATCAGCTCTCAGTGCCCTGCATTGTTTTTGGGAATTTCTTGCCAGATGTCGACCTA TTCGACCTTCGTATTTGTTCGGTGGAAACCGGCATCCTTAATTCCAACTTCGGGCTGCAAATTGATACACGTTAT GGCCTAGACGTTCTAGAGATAGCCGATATTATCGTAATACCTTTCTGGCGCGACCCTGCGGAAAAACCACAAGTC GCTCTGCTAGACGCGCTGGTATCGGCTCACGAACGCGGGGGCAACGATCGTTGGGCTTTGCCTTGGCGGATATGTG CTGGCCTATGCGGGTCTTCTTAACAACCGCAGTGCTTCGACTCACTGGGAAGTTGAAGGCGACTTCACGGCCGG TTTCCCGATGTGAAATTGGACCCTAACGCGCTTTATGTCGACGATGATGGGCTCATTACCTCGGCTGGAACGGGC GCAGGCCTCGACTGCTGCTTACATATCGTACGCCAGATCTATGGAAGTAACATAGCCAACCGAGTTGCCCAACGC ATGGTCATCCCACCATACCGTGAAGGCAGGCAAGTTCAGTTCATTGAACAGCCAATTGCGGCATCCCAACAGGGA CGATCAGGGATGAGCCGTCGCACCTTCACCAGACCTTCCTCAAGTCCACCGGTTTACCTCGCGGAA CGATCAGGGATGAGCCGTCGCACCTTCACCAGACCTTCCTCAAGTCCACCGGTTTACCTTGGGGAATGGCTG ATGATACAGCGATTGCAACGCAGCCAGGAACTACTGGAAACCACCTCCACAGGGAATTGCCGAAATG GTCGGCTTTCAATCGGCTGTACGCGAGGCAAGCTACTGGAAAACCACCTCCACAGGGAATTGCGGAAATG GTCGGCTTTCAATCGGCTTGTACGCTGAGGCAAGCATCTTTAAGAAGGAATACGGAATTTCCCAAGGGAATGGCGA AAGAATATTCAGACTATTCTTTAA

## >SG41, 489 bp

GTGCGGACCGGGCGGCTCGACGAACTCGTGTGGCAGCAAGTCGTCGCGCTGCTGGCCCATCCTGACCGACTGAAG ACCGAGTACCAACGCCGCCTGGACGTTCTCGAGCAGCAGACCGAAAGGGAGAGTGCCGATACGGCGGCGCTGGAGCGA CAGAAGCTCCATCTGGAGAAAGGCAAGTCACGGCTCATTGACAGCTATGCCGGAAGGGGTGATCGATAAAGCGGAC TTCGATCCGAAGATCCGGCAACTGAAGATCAAGCTCGAACAGATCGAGCATCAGATCGAAGAGTCCCGGCGGCGCCG GAGGCGGGACAATTCGAGCTGTTTCTCGTGATCAATCGTCTCGAAGAATTTGCCGCCGCCGTCAATGGCCGATTG AGCATGATCGACTTCGCCACGAAACGGGAGATCATCCGCGCGCTGGTAAAACGCATAGAGATCCACAAAGAAGAA ATCATCGTCTTCTCGTGAGCAGGCGCCGAATGTGA

#### >SG42, 393 bp

#### >SG43, 516 bp

## >SG44, 1803 bp

AAACGGCTGACACAGCCGGAGTCAGCCACCGCCCTGCTGTCCACGCCCGTCGGCAACGCCTGCTGGAACACATC TGGCAGCGCACCTCGCTGTCACGCCAGCAGTTCACCGCGCTATACCTCGCGCCGCTGGAGCGCTACGCCTCGTTG GTCCAACAATTCCCCGCCTCCGAGAGTCACCACCACGCCTACTCCGGCGGCATGCTGGACCACGGCCTGGAAATC GTCGCGTATGCGCTCAAGCTAAGGCAGTCGTATCTGCTGCCCACCGGTACCACGCCCGAGGATCAGGTGATTCAG GCGGAAGCCTGGACCGCCGCCATCGCCTACGCCGCGCTGCTGCATGACATCGGCAAGGTCGCCGTCGACCTACAC GTCGAGTACGGCGACGGCAGCCAGTGGCATCCCTGGCACGGCCCGCTGTCCCAGCCCTACCGATTCCGCTACCGC CAGGATCGCGAGTACCGCCTGCACAGCGCGGCAACGGGCCTGCTCTATCGGCAGGTGCTCGATGACAGGATTCTC ACGCTGGGCGAGCTGGTGATTCAGGCCGACCGTGCCTCGGTTGCTCAGGCACTCGGCGGAGATCCGGCACGCGCC ATGGCGGCACCCAAGCACGCCCTGCAACGCAAGCTGCTTGAAGGCCTGCGTTACCTATTGAAAGAGGAACTGAAA  ${\tt CTCAACCAGTCCGGGGCTTCGGACGGCTGGCTGACCCAGGATGCTCTGTGGCTGGTCAGCAAGACGGTTTCGGAC}$ AAGCTGCGCGCCCATCTGCTGGCCCAAGGCATCGATGGCATTCCCGCCAACAACACCGCCGTGTTCAACGTGCTG CAGGACCACGGCATGCTGCAACCCACGCCCGATGGGAAAGCGATCTGGCGGGCTACCGTTACCAGCACAGCCGGC TGGGCGCATACGTTCACACTGCTGCGGTTGGCTCCTGCCCTAATCTGGGAAGGAGAAATCGCCCCGGAACCGTTC ACGGGCACCGTCTTGATAGAGATGGAATCCAATGACGCTCCCGCAGAGCCATCCAGCGATAGTTGTGATAGCTCA CCTGCGGCGAGCACCACACTTACGTCCTCTACTGAGCCCGCTGCCGACGGCGTTGACGACCTGCTGGCATTGCTC AGCGCACCTGATAAGGGACCGCCCCGCCGGAGACGGTGATTCAACCGCTCTCAACATCAAGTGTCAGTGAACCG CCAACGTTTGCCCAGGAAAGTGATGCAATGCAACCGCCCCCAATGCCCTCGCCCACTGAGAACGGCGGAAACGCG TCCGGCGAACACTTTCTGGCCTGGCTGCGGCACGGTATCCAAAGCCGCAAGCTGATCATCAATGACACCAAGGCG CTGGTGCACACCGTGGCCAATACGGCTTTTTTGGTCAGCCCCTGTGTGTTTCAGCGCTATGCACAAGAACACCCG CAAACAGCAGCACTCGCCAAGCAGGACCAGGTAGCAGACTGGCAGTGGGTGCAGAAGCGCTTCGAGAAATTGCAA ATGCATCGCAAGCAGGATAATGGGCTGAACATTTGGACGTGCGAAGTGACGGGACCACGCAAGTCGCGGCGACTG CATGGCTATCTGGTGTCAGATCCGCGACACCTGTTTGAGGAAGTACCTCTCAACAACCCCTACCTGCAGTTGACC TGA

#### >SG45, 318 bp

#### >SG46, 459 bp

ATGCAACGACATGGCTGGACGATGCTGTTTCACGAGGGTGTGATCGAGCAGTTGCGCAAGCTGCAGGCTGCCGCG GAGCGAGCCGAACGGAGCGACCCGCAAGGGTTCGAGGCCAATGCCAACGTAAAGTTGTTCCGGGCGCTGAGCCAG

#### >SG47, 354 bp

#### >SG48, 1503 bp

ATGACGCTCTACACCACCGATTACCTGGAGTACTACCTGACCCTGGTGAGCTGGATCGTCCACAACGGCATCTGG GCCGTGCTGATCGCCAGCGGCGCCTTCGCCATCCCGTTCCTGGCCATCGTGCTCCAGGAGTGGCTCAAGGCCCGC GCCGAAGGTGCCGACGAAGGCAACAAAGGCGCGCTGTCAGCCGTGCGCATCGAGAACCGCATATTCGTCGCCATC GTGGTCATCCTGTTCGCGGGCATCCCGTTTATCGACGTGAGTATCAACACCCTGCAGTTCGATCGCACCCGCTCG GTGCAATGCCAGGTCAACGTGCCACTGCCCTCGGCCACCGGCTGGTCGCAGTCCTTCAGCACCCTCAACAACCAG ATCCCCTGCGGCAGCGACTTGCGGCAGATGCGTATGGAGGTCGACGCTACGCGCATCGCCGACCCAGTCCTGGCC CAGGAGGTGAGCGATTTCACCCATGACTGCTACGGACCGGCGCGGGCCAAGCTCTTCATGAATCGTCAGGCGTTG AACGAGGAGCAGATGCACGACGTGACGTGGATCGGTTCGCGCTACTTCCTCGACACGGCGGGCTACTACGACAGC TACCGCGCCAAGACACCCCGCGAGGGTTGGCCTTACGACAGCAACCGCGATGCCGGGCCTCGCACAGGTGCCCAGC GATCCCAGCCTGCTGAGCCGAATCGGTGGCTGGGCCAGCTTCCTGTCGCAGGAGCAGGTCGACGACTCGGTGATT ATGAGCGTCCCCAATGTCGCCACCCGCGCGCGGTCAGTGACGTCGGGTCTGAGCATCGGCTCCATGGCCTTCTTCCCG GCGATGGATGCCCTGCGCCAGGCCCTGCCGATGGTGTTGGCCCTGCTCAAGATGGCACTGGTGATCTGCATCCCA CTGGTGCTGCTGATCGGCACCTACGACCTCAAGACCGTGGTCACCATCAGCATCGTGCAGTTCGCGCTGTTTTTC GTCGATTTCTGGTTCCAGCTCGCGCGCTGGATCGACTCGACGATCCTGGATGCCCTATACGGATGGGGCTGGGGA TCGAATCGCCCGCATGCGAACTTCGATCCACTGATCGGCCTGAACAACACCTTCGGGGACATGATCGTCAACTTC GTGATGGCGACGATGTTTATCGTGTTACCCGGATTCTGGATTGCGGCACTCGGCTGGGCTGGCGTACGAGCAGGC AATCTCGCTCAGTTGATGGTCAACGCATCAGATGGAGCAAAATCAGGCGGAAGCAAAGCGGCTAACAAGGTCGTT TAG

#### >SG49, 330 bp

## >SG50, 1404 bp

TGCGTCGGCGCATCCGCCCAGACCAGCGTCAACCAGTACGGCGTGCAACACCAGGGCGCGGTGATCGGTGACGAC GTGCTCTATTCGATTGGCGGCGGTCGCGCCGTGTCGATGACGCCCACGTCCGCGATGCGCTCCATTGGCGTTGGC GTCGGCTGGAACAGCAACCTGATGTGCGGCGACATGTCGATTTCTACCACCATCCAGAACCAGTTGAACGGCCTG ACCAATGGCTTTCAGACCATCATGTCGTCGGTCATTCAGAACGCCACCGCCGCAGTCGCCTCCTTGCCGGCGCGCTG ATCATCCAGCGGGCCGATCCCGGACTCTACAACCTGCTCACCAACGGCGTGCTGCAGGCACGCCTGGACTTCGAC CTCGCCGACGGCATGGTGCTCACCCAAGCGGTCGCCAGTACCGACGCCGTATCCGCCATCGAGCAGACCGAAACC AGCCGCGGCAACGACGGCGTAACCTGGGTCGGAGGCACCAATGCCGGCGGCGTCGGGCAGAACCCGATTCGCGTC ATCAGCGACGTGACCCGCCGCCGGCTACAACCTGGTCAACGGGCGCGATGTCGATGACGCCAGCGCGATCAATCCT ATCCAGTGTGGCGGAAACCTGACCTGCCAGACCTGGAGTTCACCGGCGGCTGCCGCGGCCTGGGCCGTGCGGGTG CTGGGCGAGCAGGAACAGCGCACCTGCGAGACCTGCAACAAGACCGTGACCACGCCGGGCGTGGGTCTCACCCCG TTGATCCAGGAGGAATACGAAACCAAGCTCGCAGCGCTGCAGGCGCTGATCAGCGGCAGCCGTCCCCTGAGCCTC GACAACCTGCAGGCGGCCGGCAGTGCCTCTCTGCCCATCACCCGCGGCGTGATCGAGGCACTGCGCGACGAGCCC GATCAAGACATTTTGGCGCGGCGCCTGGCCTCGGAAATCGCGCTGTCCAGCGTGCTCGAAAAAGCCCTGCTGCTG CAGCGCACGCTGCTGACCGGGCGCAAGGAGCCGAACGTCGCGGCCAATGACCTGGCGCAGAAAGCGGTGTCGCAG GAAAGCGACCTGCTCGACCGCGAGATCCACAACCTGAAAACCGAGCTGGAACTGCGCCGCGAACTGGCCAGCAAT TCGCCCACCGCCATTATCCAGCGACACAGCGCACGCTCCGCCGGCTCTCGCGCCATCTACGAGGGCGACCCGATT CCCGACCGGCTCGATCAACTGCAGCGACCGCCACGAGCTGGAGGCACCCCGTGA

## >SG51, 936 bp

## >SG52, 438 bp

ATGTCAGCCAAACGTCCCTGCCGGCTCCTATTGCACTCGTTCCCCTGTGCCGCAGCGCTGTGCGCCGCGCGTTGCTC GCGCCCTTGGCGCAGGCCGCTGAAATACTGGTCGTCACCGATAGCCGGCACCCGGTGCAAGCCACCAGCGATGCC CGGCTGATCGAGCTGGATCAACCCGCACGTATCGAGGCCGAGCTGGGGGGCGCATTTACCTGCCGATCCCTCGCAT GGCGCCGCCCTGGTGCAACAGCGCTTGAACAGCGGCGGCGGCGTCGAGCTGCAACAACGCCTCGGCGGCGCTATCAG GGGGTGGTCAATGCCTGGAGCCTCGGCGTGACAACGATTCCTGCGGTGATCGTGGATCACCGTTATGTGGTTTAT GGCGAGCCGGACGTCGCCAAGGCGGTCGCGCTCATCGAAGCGCACCGGAGGACGCAGCCATGA

## >SG53, 501 bp

#### >SG54, 372 bp

ATGACTACCACGCTGCAAGCCGCCTTCATTGAACGGTTCCGCGAGCCCAATACCCCGTACCTGTCGCCGGAGAAG GTTGGCGATGTATTTGGTTTTCAGGTGTATGAGCTGGCCGAGCGTGCACACGTGCACCGCAGTGCCCCGAGCACC CGACCCCAGGCTGCTCAGCTGCAGAAGTACCTGCATGAAATGGTGACAGTTTTGGGCGTGGCCACCGAGATGAGC GGCGACCTTGGGCGTGCGGCCTTCCTGGTGCGCCAATGAGCCGTTGCGGGCCTTTGGCTACAAGACCGCTGCTGAC CTGATTCAGGAAGGACGGGGCGATGCGCTGATCGCCTATCTGGACTCCCTTGCCGGCGGTGCCGCTGGATGA

#### >SG55, 246 bp

## >SG56, 387 bp

ATGAACAAGCGGCCCATCTCTGGCAGAATCAGGCACTTCTCCGGAACCCGTCCCCTCGATATGCCGCAGCCCTAC GACATCCTGCGTCTATTTACCTCAGCGCAGGGCTATCTCGTCGAAATCGAACACCTGGCACGCCAAGTCGCAGGC GCACCAGCCACGCGGGAATGGCTGTGGGTCACGGATCGCTCCGTCACCAGCCTGCGTGCCCTGCAGACGGAAGGC GATACGCCGCAGGTGCGCTATTTCCGCGAGGCGCAGCTGCAACTCGACGGCGTACGTGCACAGCTGGTGTGGCCC AACGGTGACTGCCAGGCGCTCATGGCCTGCTCGATGCCGGCGCTGCCGAACGCGCAACACCAGCTCATCCACAAT CATCTGAGTTGA

## >SG57, 2868 bp

ATGGCCTGGCCGTGGTTCACGCGCCGCCGCCGCAGGTCAAGGCACCCGCGCCACCTGCAGACGCCTGGGCGCGCCAC GTCGAAGAACTGAACGCCCACGGAATTGCCGAGCCCGGCACTGCGCACAGTGCGCCAGCGGTCGGCCACCCAAGCC GACGAGCAGGCGCTCTACGCGGTTGCGCCCTCGTTCGCCGATCTGCTGCCGTGGGCCGAGTACCTGCCGCAGTGG CAGTGCATGCTGCTGGATGACGGCACCTCGGTCGGCCGCCTTCTACGAACTGCTCCCGGTCGGCACCGAGGGGGCG GAACCCGGCTGGCTGCTGCAGGTGCGCGACACCCTGGAAAACGTGCTGCAGGATGCTTTCGACGAGCTTGAGGAC AACCCCTGGGTCGTGCAGGTCTACGCCCAGGATGACCCCAGCTGGGACCGCTACCTCGACGAACTGCGCGCCTAC ATCCAGCCCCGCGCCCAGGGCAGCCCTTCACCGAGTTCTACCTGCGTTTCTTCGGCCATCACCTGCAGGCCCATC GCCAAGCCGGGTGGCCTGTTCGAGGACCACCGTCACCCGCCTGCCCTGGCGCGGCAGACCCGGCCCCGG CTGGTCGTCTACCGCCGTGCCGGCCAGGCCCCACAGCGCCACGGACAGACGCCCCGAGCAGGCGCTCAACCGGGTC TGCGAGCGCCTCATCGGCGGCCTGGCCCACGCCGGCGTGCGCGCCCGGCCTTGGCGCAGCGGACATCCACGCC TGGCTGTTGCGCTGGTTCACCCCCATCCGACCCAGCTCGGCCAAAGTGTCGCAGACCGCGAACGCTTCTATGCC TTCTTCAGCCAGCCGCGCTCGGAGGTCGCTCAGGGCCAGTGGTATTTCGATGGGATGCCGCACCGCGCCATCGCC GTCGACCGCCTGCGCAGCCCACCGAGCACCGGCCATGTCACCGGCGAAACCCGCAAGGGTGAGGCGATCAACGCG CTGTTCGACCAACTGCCGGAAGACACGATCCAGTGCCTGACGCTGGTCATCACCCCGCAGGACGTGCTCGAAGCG GCCCGCAGCCTGATCGGCAGCGCCCACAAGCTATACCGCGGCTCCATGACCTTTTACCTGCGCGGCCGCGACCAG GCGGAACTGGACGCCCGCGGCCTGCAACTGGGCAACGTGCTGCTCGGCGCAGGCTTGCAGCCGGTGCGCGAAGAG TGGTACACCCAGCTGATGTTCGCCCAACATGCGGCGAACCTGGCGCCGCTGTGGGGACGCAGCCAGGCACCGGC CACCCCGGCATCACCCTGTTCAACCGCGGCGGCGGCCGATCACCTTCGACCCGCTCAATCGCCTCGACCGGCAA ATGAACGCCCACCTGTTTCTCGCCGGCCCGACCGGCTCCGGCAAGTCGGCCACGCTGAACAACCTGCTCAACCAG GTCACCGCCATTTACCGGCCGCGGCTATTCATCGTCGAGGCGGGCAACTCCTTTGGCCTGTACGGCGATTTTGCC GCGCGGCTGGGCCTCAGCGTACATCGGGTCAAGCTCGCGCCTGGCGCGGGGCGTCAGTCTGGCGCCGTTCGCCGAC GCACAGCGCTTGATGGAAACGCCCAGCCAGGTGCAGACGCTCGATGCCCATGCCCTGGACGAAGACCACGCGGCG ACCGAGGGCGTTGAACAGCGCGACGTGCTCGGCGAGCTGGAGATCACCGCACGGCTGATGATCACCGGTGGCGAG GACAAGGAGGAAGCGCGCATGACCCGCGCGGGATCGCAGCCTGATCCGCCAGTGCATCCTCGACGCCGCTCGGCTG CTGCCCGAGCTGCGCCGGGCCCGGCTGCTGGAAATGGCCGATGCGATGGACATGTTCACCCAGGGCAGCGATGGC GAGATGTTCGACCGCCCCGGCACGCCCTGGCCGGAAGCCGACATCACCATCGTCGACCTGGCCACCTATGCCCGC GAGGGCTACAACGCGCAGCTTTCCATCGCCTACATCTCACTGATCAACACGGTCAACAACATCGCCGAACGCGAC CAGTTCCTCGGCCGCCCATCATCAACGTCACCGACGAGGGGCACATCATCACCAAGAACCCGTTGCTCGCGCCT CTGCCCAAAGCCGCCGAGCCGATGCTCAATATGATGGAGTGGTGGTTGTGTCTGGGCATGCCGCCGGACGAGGTG GAGAAAATCGCCAAGTTCCGCGAGCTCACCCCGGCGCAAAAGGCCCTGATGCTCTCGGCCCGCAAGGAGGCCGGC AAGTTCTCGGAGGGGGGGGGATTTTGTCGCGCGCAGCATGGAACTGCTGTTTCGTGCGGTGCCGCCCAGCCTCTATCTC GCCCTCGCGCAAACCGAACCGGAAGAAAAAGCCGAGCGTTACCAGCTCATGCAGCAACACGGCATCAGCGAACTC GACGCCGCGCTCAAGATCGCCGAACACATCGACCGGGCGCGTGGCATCACCTCACTGCCGCAGGACTGGATCCAC CCGCAGCCGCCCCATTGA

## >SG58, 420 bp

ATGCGCAAGACCTGGACTGACGGCCTGGCCTGCTGGCTATGGCGCTGCTGCTCGGTGGCTGCGCCACCAGCAAG GAAGCGCTGCTGCCACACGACAAGCGCAGCATGCTCGATATCTGGAACGTCGAGACCGGCGGGGGGCGAGCGCCGG CAACTGCTCGATGCGCGTCAGGCACTGCGCCGGCCGCTGAGCGAGGCCGATGTACAGGCCGCGCCGACCGTGCAG ACCCGCTACACGCGCACGGCGGCCAACGAGATCTACCGGCAGTTCCACCGCCTGCCCAATCCCGATCTGCTGATG TACGTGTTTCCCCACCTGGCCGGTAGCGACCGGTGCCGGTGCCCGGCTACACCACCCTGTTCCCCCTGTACCAG CGAGTGCAGTACGCCCTGCCTGGCGAACGGCTGGAGGACTACTGA

#### >SG59, 1422 bp

ATGCACAGTAATGGCCTGCTCAAGTGGCTGATGATCCCCCTGGCGCTGCTGCTGGTGTTCGTCGCCGTCAGGCTG TTCTCCGCCGGCAATGACGCGCCCAGCACAGCGGAAGATGCCAGCCGGCTCACGCTTGATGAAGCCAAAGCGCTC GGCATCGAGGGCGACACCCGCGCGACACCGTGGCGACGCTGGTCGCCCAGGTCCGCCAGCTGCGCACCGAGTTG CAGACGGCGCTGAGTGACAACAAGGTGCAGCGCGACGAGAACCAGCGCTTGCGCCAACGTGAAGGGGCCATCGAC CAGCGCATCCAGAGCGCACTCGACAGCGAACGCAACCAGTTGCATCAGGATCGCCAGCAACTCAGCAGCGAACGC CAGCAAACCCAGGGCTTGCTGCAGCAACTGCAGCAGCGGCTCGATGGCATCGGCAAGGAGGACCACGCCGATCTG CCGGTTGGCCTGGGGCTCGAGCCAAGCGACGGCCTGCCGGGCGATACCCTGCGCTGGATCGAGCCGGAAGACCGG CGTGACGACGGTCAGTCGCGCACCACCGGCACTGCCGGCAGCTTCAGCTTTCCCACCAGTTTTGGGCACGCGCAG GTTTACACCGTGCCGACCAACTCGACCCTGATGGGCTCGATCGCCATGACGGCGCTGATCGGCCGCGTACCGATC ATTCCGGATGTGGCCGGCGCGCGTGGTCAGCGGCACGGCCTCGGGTGACTGGACCCTCTCCTGTGTGCGTGGGCAG ATCCGCTCGGTCACCTTCGTCTTCGAGGACGGCACCATCCGCACATTGCCGAAAGACGACGAGGGCGGCGGCAAC CGCCAGACCCACAACGGCAGCAATACCCAGGACGGCATGGGCTGGATCAGCGACCCGCATGGCATCCCCTGCGTA TCCGGCGAGCGGCGCAGCAACGCCCAGCAGTACCTCGGCACGCCAGCCCTGATCACTGCGGCCGGTGCCGGTGTA GCCTCGCTGATCGACGCTGACAGCGGCCAGGTTTCTTACATGAGCAGCGGCGCGGCTCGGCCACCGTGGGCATC GGCGCCAACGAAGCCATGGGCCGCATCCTCGCCGGTGGCGTGCAGGACATGTCCGCCTGGGTCAACAAGCTCTAC GGCCAGGCGTTCGCGGCGGTCTACGTCAAACCCGGCGCCCAGGTGGCCGTGCACCTCGAACAACCCCTGACCATC GACTACGACCCAGCCGGTCGCCGCGTCGATCACCGCCTTGGAGGGCTGCCCCATGCGCAAGACCTGGACTGA

## >SG60, 876 bp

ATGAACCGCCTCTTGCCCCTGGCCCTCGCGGCGTTCGCGCTGGCCCCGTTCAGCGCCGCCCAGGCCACCGAACTC

## >SG61, 675 bp

#### >SG62, 396 bp

#### >SG63, 363 bp

#### >SG64, 234 bp

ATGAACGCCGCGCAGACCGCCGCGTTCCAGGCCAACAGCGGCATCACCCCGGCCGAGATGGCAACCGTGCTGCTC GGTGCGGTGTTCGCCGTGCTGCTCCTATGGGGCGTTTGGGCGATACGCAGCGCCTACGTCGGCCGAAGAA CAGCTTTCCCACCGTCAGTTCCTGGTCGTCGTGGTGCGTTTCGTCGTGCTGTACCTGGTGCTGACCTTTTTCCTG CTTTCGTAA

## >SG65, 372 bp

## >SG66, 1506 bp

#### >SG67, 750 bp

## >SG68, 2175 bp

ATGGCCCAGCCCACGCGATCGAGGTGCTGCTACGGCCAGCCGTGGAGCTGTACACCGTGGCAGTCTGCGCCGCC GCCGCGCTGCTGTCCCTGGTGGCCCCCTGGTCGCTCGCGCTGAGCCCAGCGATTGGCCTGGGCAGTGCACTGGCC TTCCTCGCCTTCGGCGCGATCCGCCTGCGTGATGCGCTGGTCATATTGCGCTACCGGCGCAACATTCGCCGCCTG TACCAGTTGGCGCCGCCTGGAGGAGCGGCTGGAGTTCGCGCCGTTTCCGCTGTCGAAGCTGGCCAAGCTCACC GCCTGGGACATCGCCCTCAACCCGGTGCGCCCGTTGCCAGCGGTCGGCGGCTTGCCCCGCCTGCATGGCATCGAG GGCAAGACCCGCTTGGCCGAGCTGTTCGTGACCCAGGACATTCGGCGGCGTAACGCTGCCGGCGAGCACGAGGTG GTGATCGTGTTCGATCCCAAAGGCGATGCCGACCTGCTCAAGCGCATGTACGTGGAAGCCAAGCGCACCGGGCGC AGAATCTCGGAGGTCGCCACACGCATCGCCGGGCAACTCTCCGGCGAGGGCAATAGCGCAGCGTTCCGAGAGTTC GCGTGGCGGTTCGTCAACATCATCGCCCGCGCCCTGGTCGAGCTGGGCCAGCGCCCAGACTACCTGCTGATCCAG CGGCACGTCGTCAATATCGACGCCCTGTTCATCGAGTACGCGCAGCATTACTTCGCCCAGCACGAACCGAAGGCC TGGGACATCATCGTGCAGCTCGAAGGACGGCTGAACGACAAAAACATCCCGCGCAACATGATCGGCCGGGAAAAG CGGGTGGTCGCGCTGGAGCAGTACCTGTCGCAAGTCCGCGTCTACGACCGGTGCTCGACGGCCTGCGCAGTGCC GTGCGTTATGACCGGACCTATTTCGACAAGATCGTCGCCAGCCTGTTACCGCTGCTGGAAAAACTCACCACGGGC AAAACCGCGCAACTGCTCGCACCGAACTATGCGGATCTGGCCGATCCGCGACCGATCTTCGACTGGATGCAGATC GTCCGCAAACGCGCGGTGGTCTATGTCGGCCTCGATGCCCTGTCGGATGCCGAGGTCGCCGCCGCTGTCGGCAAC TCGATGTTTGCCGATCTGGTGTCGGTCGCCGGCCATATCTACAAATTCGGCATCGATGATGGGCTGCCTGACGCC  ${\tt CTGGCGGGTGCCCGGGTTCCGATCAACGTCCATGCGGACGAATTCAATGAACTGATGGGCGATGAGTTCGTGCCA}$ CTGGTCAACAAAGGCGGGGGTGCCGGCCTGCAGGTCACGGCCTACACCCAGACGCTCAGCGACATCGAGGCGCGC GTCGGCAACCGCGCCAAAGCCGGCCAGGTCATCGGCAACTTCAACAACCTGTTCATGCTGAGGGTGCGCGAGACC GCTACCGCCGAGCTGCTCACCCGCCAGTTGCCCCAAAGTGGACGTCTACACCACGACGCTGGTCAGCGGCGCCACC GACAGCTCGGATGTGCGAGGCCCGACCGACTTCACCTCCAACGCACAGGACCGCATCAGCACCGCCAGCGTGCCG ATGATCGAGCCCGCCCACGTGGTCGGCCTGCCCAAGGGCCAGGCCTTTGCCCTGCTGCAAGGCGGCCAGCTGTGG AAGATCCGCATGCCGCTGCCGGCCCCCGATCCGGATGAAGCCCTGCCCGAGGATCTCCAGCAGCTCGCCGGCTAC ATGCGCCAACACTATGCCGAGGCCGGCGACTGGTGGGGAGAACCAGAGCCTGCCAGGCCTGCAGGATCAGCCGCTG CCCGACGACCTGCTCGACGGCTTCCGCCACCTGGCCGCCCCGGACACTGCCGTCGACGGCGAGGCACGTCCATGA

#### >SG69, 528 bp

#### >SG71, 726 bp

#### >SG72, 654 bp

#### >SG73, 528 bp

## >SG74, 1431 bp

ATGAAGCGTTTTATCCAGGGAGAGCATCGAGGCCAAAGCGCGCTGCTTCCCGAGAGCCTGGATGACTATGTGGCG GACACCAACCCGGTGCGGGTGGTCGATGTTTTCGTCGATGAACTCGACCTTGGCCAGCTGGGTTTCGAGGGCGTC GTCCCGGCGGAAACCGGCAGGCCGGCCTACCATCCTGCCGACCTGCTGAAGATCTACATCTACGGTTACCTCAAT CGCATCCAGTCCAGTCGCCGCCTTGAACGCGAGGCTCAGCGCAACGTTGAGTTGATGTGGCTGACCGGACGGTTG ATGCCGGACTTCAAGACCATCGCTAACTTCCGCAAGGATAACGGCAAAGCAATCCGCGGCGTCTGTAGGCAGTTC GTGGTGCTGTGCCAGCAGCTTGGCCTGTTCTCTGAAGCGCTTGTGGCCATCGATGGCAGCAAGTTCAAGGCGGTC AACAACCGCGACCGCAATTTCACCAGCGCCAAGCTTCAGCGGCGAATGGAGGAGATCGAGTCCAGCATCAATCGC TACCTGACCGCACTGGATACCGCTGATCGTCAGGAACCTGCCGTGGCGAAGGTCAAAGCCGAACGCCTCCACGAC AAGATCGCGACCTTGAAAACTAAGCTGCAGGAGCTCAAGGAAATCGAGGTTCAGCTCAACGAAACACCGGATAAA CAGATCTCCCTGACCGATCCCGATGCCCGCTCAATGAAGACCCGGGGCACCGGCGTGGTCGGCTACAACGTACAG AGCACCATGGCCAAGCAGGCGCGAGAGGGCCATGGGCGTCAAGAAACTCTCGGCGGTCGCCGACAGAGGGTATTTC AAAGGCGAAGAAATCCTGGCGTGCCATGAGGCTGGAATCACCGTTTTCGTGCCCAAGGCGCTGACCTCGGGAGCG ACAGCGGCGGGCCGCTTCGGCAAAGGTGACTTCATCTATGACGCAGCCAATAACGAGTACCGATGCCCAGCTGGG  ${\tt CAAAGCCTTATCTGGCGGTTCTCACGCGTCGAGAAAGGACTGAAGCTGCACCGCTACTGGAGTTCGCACTGCCAG}$ GGTTGTGCGTTGAAAGAGCAATGTACACCGAGCCCACAGCGTCGAGTGAGCCGCTGGGAGCATGAGGCAGTGCTC GAGGCGATGCAGAGTCGCCTGGATCAAGCGCCCGAGATGATGCGGATCCGCCGCCAAACGGTTGAGCACCCGTTC GGCACGCTGAAGTCCTGGATGGGCGCCACCCACTTCCTCACCAGAACGCTCGACCGGGTGAGTACCGAGATGAGC

CTGCATGTGCTCGCCTACAATCTCAAACGCGTGTTGAACGTGTTGGGCAGCGGTGCCCTGATGGCAGCGATGAAG GCCTGA

#### >SG75, 453 bp

#### >SG76, 510 bp

#### >SG77, 1077 bp

#### >SG78, 966 bp

#### >SG79, 747 bp

 ${\tt TTGCTGAGAGTAGAGGGAGTTGTTATTGAGGTAAGGCAAGTTCAGCCAGAGTACTCAGAAACGGCATTCAGTAAG}\\ {\tt ATGCAGGCTCTAATCTCTGAAAAATAATCTATCGCTCGAAGAGATCGAACTTTTGCCGGTCGAAGTAGATTAG}$ 

#### >SG80, 270 bp

#### >SG81, 2301 bp

ATGTCCCTCAATCTTGAAACCCTTCCCGATACCGCGGTGCAGGGCGACCTGCTCGAAGCCGCGGAGTCTTCTCTC ACGCTCAGCCTGCAGGACTTCGTGTCCGAGTTCGGCGACGAGCTGCTCGACTCTCTCAATCGCGCCAACCCGCCG GTCTACGCCGGCCAGGCGCGCCACATCGGCAGTCTGTCGTCGCCGGCCTCAAACGGCAGTTGTTCGCGGCGCAA GCCGATGTGGTTCATGCGGTTGCCGAGCTGTTGATCGACCGCGGCGAACGCGCGGCTATCGTCAACGGCGAGATG GGCTGCGGCAAGACGACGGTGGGCATTGCCACCGCCGCCGTGCTCAACGCCGAAGGCTACCGCCGCACCCTGGTG CTCTCCCCGCCACACCTGGTGTACAAGTGGCGTCGAGAGATTCAGGAGACGGTGGCCTGTGCCAAGGTCTGGGTG CTCAACGGCCCGGACACGCTGGTCAAACTGCTGAAACTGCGCGAGCAGTTGGGCGTCTCGCCCCAGGGTCAGGAG TTCTTCGTCCTAGGCCGAGTGCGGATGAGGATGGACTTTCACTGGAAGCCGGTCTTCACCCAGCATCGCACCCGG CACGGCGACGTAGGCGCCTGCCCTGACTGCGGCCAGGTCATCACCGACCTCGACGGCGAGCCGATCAATCCGATC GAACTCGAAGCCGAGGAATACCGCCGCAAGTGCAGCCAGTGCGCCCCCGTTGTGGACGCTGATTCGTCCAAGA AGGCTGTGCGCCAGCGACCAGTCCTCTGCCGTGCTCAAGGCGCTGAAGCGTATTCCCACGATTGGCGAGGTCACC GCGCAGAAGCTGATGCAGATGTTCGGCGATGCCTTCCTCGCCTCGATGCTCGGGGACAACATCCACGAGTTCATC AACCTGATGGCAACGGTGAGCTGGTCTTCTCGGACCGGCAAGCCCAGCGCATGGAGCGTGCGATGTCGTCG ATGGAGTTTGGTTTTGGCGAGGGCGGCTACCAGCCATCGGAGTTCATCAAGCGGCAGCTTCCCCCAGGGCACGTTC GACCTGCTCATCGCCGACGAGGCGCACGAGTACAAGAACGGTGGCTCCGCACAGGGCCAGGCCATGGGCGTGTTG GCGGCCAAGGCACGGAAGACGCTGCTGCTCACCGGCACGCTGATGGGAGGCTACGGCGACGACTTGTTCTACCTG CTGTTCCGCGCCTTGCCTGGGTGGATGATCGAAGACGGCTACCGGCCGACCAAGAGCGGCAGCATGACGTCGGCG GCAATGGCATTCATGCGCGACCATGGCGTGCTCAAGGACATCTATTCCGAGAGCATGGGCACGGCACAAGACG GCCAAGGGCAGCAAGGTCTCGGTGCGCACGGTCAAGGCGCCGGGTTTCGGTCCCAAGGGCGTGTTGCGCTGCGTC CTGCCGTTCACGGTCTTCCTCAAGTTGAAGGACATCGGCGGCAACGTGCTGCCGCCCTACGACGAGGAGTTCCGC GAGGTCGCCATGGATGACGAGCAGGCCAATGCGTACCGCAACCTGTCGTCACGGCTGAGCCAGGAGCTGAAACAG TCCCTGGCGAAACGTGATACGACGCTGTTGGGCGTGGTGCTCAATGTACTGCTGGCCTGGCCGGACACGTGCTTT GTGATGCCCAAGGAGCGCGAGCTGATCGAGATCTGCCACAAGGAGAAGGCGGAAGGTCGCAAGACCCTGGTCTAC AGCGTCTATACAGGCACACGCGATACCACTTCCAGGCTCAAGCTGTTGCTGGAGCAGGAAGGCTTCAAGGTGGCG GTACTACGCGCAAGCGTGGATGCCTCTCGCCGTGAGGACTGGATTGCCGAGCAACTGGACCGTGGCATCGACGTC  ${\tt CTCATCACCAATCCCGAACTGGTGAAAACCGGGTTGGATTTGCTGGAGTTCCCCACGATTGTCTTCATGCAGTCG}$ GGCTACAACGTGTATTCGCTGCAGCAAGCCGCACGCCGTTCCTGGCGTATCGGCCAGAAGCTGGCAGTCAGGGTG AGCACATCGGGAGACGTGCCCGAATCCGGACTCGATGTCCTGAATCAGGATGGCGACTCGGTGGAGGTGGCCTTG GCACGGCAGCTTGTTGCGAACTGA

#### >SG82, 297 bp

ATGCCCATGGCACACCAACCGCCTCCCCTGCTGTTCACGATAGGCACATTGATCTTCAGTCCCGGCATCGACCGC CTCATGCGGGAAGGTCGCCTCGATCCCCTGCCGTACTTCCAGCGCCACACCCGTGGCGATTGGGGGCGACGTCAGC GACACGCAGTGGCAAGCGAACAACGCCGCCCTGCAATCGGCTCCGGCTCGGAATCGTCCTACGTGGTTCACCGT GAACTGAGCATCTGCATCGTCACTGAGGCAGACCGCAGCGCAACCCCATATCGCGCTGGCGTCCGAGCACTGA

#### >SG83, 1110 bp

ACGGAATACCGCGAACGCGACGACGGCTCCATCGCCGAGACGCGCATCCTCACTGACAAGTTCGTGCCGGTGATT CGTGCCTGGGATCTGTCCCCCGACTCGGCCACGCTGGGCCGCATCATCACCATCCACTGA

#### >SG84, 657 bp

## >SG85, 672 bp

## >SG86, 828 bp

#### >SG87, 885 bp

#### >SG88, 225 bp

## >SG89, 168 bp

ATGGCTGGTGGCCGAGCTGGGCCTGGTGGCAATGACTCCGGCAAGCATTTCGACCCGAAAGCCATGGTGTTCACG CACATCCTGAACAGCGAGGACGACCTGGAGTTGTCCGCCACCTCCACACAGCTGTCCCTCACGCCAGCGCTACCA GCACCAGGTGGCAACTGA

## >SG90, 798 bp

#### >SG91, 714 bp

ATGAACAGCCCGATCAATCCTTTTACCCGTGGCTACCACGGCTTTCATATTCAGCGAGTTGCCGTCATCGGCTAC GACGACCGCTGCCCGATGACCTACCTGCCGTTGCATCGTTCACAAAGCCATGTGCCCGGAGCGAACAGTTGATCCAC CGTCGCTGCATCTTCAGCGACGATTTCGTGCTCGTCACTAAAGGTCAGGAGGTTGCGCCGGAGCTCGACGCGCTC TGCAGCGGAACCGGTACGATTCTGTCTGTGCTCTACAGCATTTACGGTGACGACAACGGCGCATCACGGCACATC GGCGATACCCAGACCCTGGAAGCCGCTCGCGAAGTGGTTCACCGCCTAAGTTTCGAGACTGGGCATTACAGTCGA TGCTGGGAGATCAGCAACGCGCATGTCACCGAGGATGCGATTCGCTACCTGGAGGACATGGCGGATACCGAAACG CCCACCGGCCTGCTGTTCGTCGCCTTCCACATTCCCTGCTCCCGGCTGTCGGGGGTGAAGCTGATCGCCACGCC TGGACGAGCGCCAACCTGTTGCACGTCGAAGGCATCACCGCTGAGCAGTTGCGGCAAGAGCATCTGGGCCAGAC GTCCCGCCGTCATTGCTGGGAAATCCTGCATCAGGCGGCCGCTGCCGACGTGCCGCAGCGCTGTCGGAGGCCCGAT GCCCCCACGCTCGACGGCCTCGCGCTGTACCAAGTGTAG

## >SG92, 393 bp

ATGAGTCAGTCTTTACCTCCAGACGTCCTTGATCAGATCGCGCGGGAAATTCTGCATTTCGACAATGCCCCTGCG GCATTTTTGCAGGCATGGAAACGCGGTGTCCAAATCGCCGGTGCCGAGTGGTTCGGCGACGGCACTCACACCGGG CTGCAGCAAGGCCAAGAGCAAGTGGGATCTGCGACCGAATGTACAGCGGCTCAACGACGCCCTGGGCGTACTGAGC GGCGGCCAACGGTTGTTCCTTTCCGCGATGGTCAGCTTTTATAACGCCAGTGAAGGCGGCGCGATGCTCAAACGC TGTCAGTTCGAGGGGCTTGCCGATCTCGGCGGTCTCGACCTGGAACGCCGCAAGGTCATCGCCGGCCTGGTGCTC CACTACGACGGCTGGTGA

#### >SG93, 408 bp

## >SG94, 1563 bp

ATGAGCACTATCTGCCTCAAAAACCAACCAGCATCGCCTGATCGCCAAACCTGCGTCACGCGTTCACGGCGCACAGC CTCATCGTCAGCGACAACGGTAGCGGTATCGCCGACCTGCAAACGCTGATCTTCATCGCCGAGTCCGGCTGGGAT CAGGCGTTGCAAGCACGGGAGAATGCATTCGGTCTCGGCGTCTTGTCGACGCTGTACTTCGCTGAGCATTTGTCG GTGCATTCAGGCAACCAGGCCTTCAACGCCGCGACGGCGAGCATCATTCGCGGCGACGCCATTGAGGTCTATCCC GCGCCCGCACGGATCGGCACCGAGATTCGCCTGGACGGTGTGCAATCACCGCAGCCCCATCTCACCTTGCCGCAA TGGGTCGAGTATCAGCTCACAGTCTTGTGCGAGGCCTTTCCTGTACAGGTATCGCTCAACGGTGTAGAGATCGGG CGGCCGCTGACAGATATGCGTTTGTCATGGCGGCAAACGCCGGTAGGTCAGGTGCTGCTCGACCTCGAGGCCTCA CCGACGCAATGGCGCTGTTTTCTGCAGGGCCTGCCCATCGGCAGGGCGCCAACCTTCTCCAAGCATCAGATCGTA ATTCAGGCCGCGATCAAGGAGGCATACCGGCAAGCGTTGCTCGACGCCAAGGCGCAACTGACCAGCACTGAATTC ACTGAGTTGTATGCGGAGACCTGCCTGTCCTCGTCAAACGCGGATCTGCTCAATGACGTGCCATGCGCTCCACTC GCCTGGTTTCGCAACTGGGAAGGCAACCCGCCGGGATACCACCGCTACTGGGAGCAGTTTCCGCTGAATGGACTA TCAACCCGTGCCGCCCTGGAGGAGCGTGGCATCTGGTTCATCGAAAGCGACGCTGACAATGAGTTCGTGGTGGAA AGCTATCTGCATGCACGACAAGCCTTTCTGCTGGAGGAGCATCGCCTCGATGCGAACCACTGGCTACGGCACATG GCTAAAGGCGTTACGCCGGATCAGGTAAGCGTCCGGCACGGTGCAATTCTCCATAGCGAGAGTTATCCCCCCTTG GAGGCACTGCGTAAGGACGACTGCCTGTACCTGACGCCGACGCCTGGCAACGTCACGGAACTCGTGTCCGACTAC ATCTTTGATGACCGCTATGACGAGGGTCGAGAAGATGAGGATGCGCAGACGCTCGCCACGTTCATCGCTGTAGGT TGCTCGCAGGATCCCGCCCAGGTTGTCAGGGCGCTGCTGCCATATGCGCTGAGCCATGGCTCTCAACCGAAGCTG GCCGGCGGTCGTTCAGCTGAGTTTCGACTGCAACGGCAAACTGCTTGAGGTCACAGCCTGA

#### >SG95, 120 bp

ATGAAGGGTCCCCTGGTGCCTTGTCTAGATAGCAGGACGAGCCCCCAGGAGACCCTTCGGGTCGAATGGTATTCA GTGCCGGCACCCACCGGCGAAACAACGGGTTCCTTTTGTGCGTAG

## >SG96, 2019 bp

ATGCGCCTGTTCCTCTGCGAGAAGCCATCCCAGGGCAAGGACATCGCCCGTGTGCTGGGGGGCTGGCCAACGCGGC AGCGGCTGCTACAACGGAGCGGGTACCGTGGTGACCTGGTGCATTGGTCACCTGATCGAAGCGGCGCCACCGGAA GCCTACGGCGAGCAGTACAAGCGCTGGTCGCTCGAGCAGCTCCCCATCATTCCCGAGCGCTGGCGGGTCGAGCCG AAAGCGGCAACCGCCGCGCAATTGAAGATCGTCAAGCAGCTGGTCGGCCAGGCCAGCGAGCTGGTGATCGCAACC GATGCGGATCGCGAAGGCGAGATGATCGCTCGCCGAGATCATCGACCTGTGCGGCTATCGCGGGCCCATCCAACGG CTGTGGCTGTCGGCGCTCAACGACGCGAGCATTCGCAAGGCGCTGGGCGCGCTGAAACCCTCAAGCGAGGCGCTG CCGCTGTACGCAGCGGCGCTCCCCGAGCGGACTGGCTGGTCGGCATGAACCTGAGCCGCCTGTTTACC GTAACCCGCGACCGCGAGATCGCGCGCTTCGTCTCGGTGCCGTTCTGGAGCATCGAGGTCGGGCTATCGACAGGC ACGGCCCAACAAGCCGCCGATCGCCTACGCGTAGCCGGCAGCGCCCAGGTGGTCGCCGTCACAACGGAGCGCGTG CGTGAGGCGCCACCACTGCCCTTCGACCTGGGCACGCTGCAGGACGTGTGCTCGCGGCAACTCGCTCTGGACGTG CAGGAGACGTTGGACATTGCCCAGGCGCTGTACGAGACGCACAAGGCGACGACCTATCCGCGCTCGGATTCGGGT TACTTGCCCGAAAGCATGCTCGCCGAGGTGCCGGCCGTACTCGCTGCCATGCTCACCACCGATCCCAGCCTGCGC CCGTTGCTGGAGCAGCTCGACCGGACTCAGCGCCTCACGGGCCTGGAACGACAGCAAGGTATCAGCCCACCGGC ATCATCCCGACGCTGGAGCCGGCGAACCTGGCGGCCATAAGCGACAAGGCGCTGGCGGTCTACAGGCTGATCCGC GCGCACTATCTCGCGCAGTTTCTGCCACATTACGAGTTCGACCGCACGACGGCGCAGTTGCTGTGCGGCGGCCAG GCCGACGCCGAAGCGGTCCCACGCAGCCAGGTGTTGCCAGCCTTGCGCGAAGGACTGTCTTGCCAGGTCAATCAC GTCGATCTGAAAGCCCTCAAGACGCAGCCACCAAAACCTTACACCCAAGGCGATCTGATCAAGGCCATGAAAGGC GTCGCCAAGCTGGTCACCGACCCGCGGTTGAAGCAAAAGCTGAAAGAGACCACGGGCATTGGCACCGAGGCCACG GCGGCGGGCAGGCTGATCGATGCGGTGCCAGCGGCCATCACCGATCCCGGCACGACCGCGGTCTGGGAGCAGGCC CTGGACATGATCGAAGCCGGCGACATGACGCTGGAGACCTTCGTCGCCAAGCAATCCACGTGGATCACCCAATTG GTGCAGCAGTACCGCGCCGCCACCCTGGCCATCAAACTCCCCGAGGGTCCCGCCTGCCCGCTGTGCGGCAGCGCC ACGCGCCAACGCACCGGCAAGACCGGTCCATTCTGGTCCTGCTGCCGCTATCCCGATTGCAAAGGCACCCTGCCC GTCCAGAATGGCCGGCAGGCCAGCGCCAAGCGCAGCACTTCACGCAAGCCGCGGCAGATCCCGAAATAG

#### >SG97, 396 bp

ATGAGCACGCACTTTGTTGGCGAAGGCAACATCGGTTCTGCGCCGGAGTTCAGGGAGTTTCCGAGCGGCGAACGAC GAGCCCAGGCGGTTGTTGCGTTTGAACGTGTATTTCGACAATCCGGTTCCGACCAAGGATGGCTATGACGATCGC GGTGGCTACTGGGCTCCCGTGGAACTGTGGCACCGCGAGGGCTGAGCACTGGAAAACGCTGTACCAGAAAGGCATG CGCGTCCTGGTGGAAGGCCGCACCGTACGCGATGAGTGGGAGGACGCGGACGAGAACGAGCGCGTGACCTTCAAG ATCGAGGCGCGGCGTGTCGGCATCCTGCCGTACCGGATCGATGCCGTAAGCCTGAGCCCGAAACAGGCCAGCGAG CCCGCCCAGCCGGCCGAGTGA

#### >SG98, 552 bp

#### >SG99, 807 bp

#### >SG100, 1164 bp

ATGGTCGCGCAGGCAGGTCCCGCCGCTCTTTCAACGCTGCTCGACGACGCCCTGCGGCACCTGCCTCCCAACCGG GAGCACACCCCGCCAGCGATGGATTCCTCTACAGCGGCAATCGCCATGAAAGCGTGCCCCGGGCGCTGTTTCTC GACACGCGGTTGACGCCGCTGGAGCGCAATGCCTGGCAAATCATCCGGCTCATGCTCAACGCCGATGGCGTGACG GCATTTCCCACCTACGATCAGCTGCGTCCCTACCTGGCCTCGACGCCCTGCGCGCAGCAGGCGTCGTACGAAACC GTGGCGCGTGCGCTGACGCTGCGCCTGACACGCTGGCTCAGTCTCGTGCGCCGCCGCCGCCGATCCCAAGACC GGGCGCATCAAGGGCAATCTGTACGTCCTGCACGACGAGCCCCTCACGCCGTTCGAAGCCATGCAGCTCGATCCC CAGGACATCAGCGAAGACCCGTTGCTCAGCGGCCGCGTGTTGCCCGACGCGGCTGCAGGTGTTGGTGCAGCGCATG GCCCAGGGCGGCGTCAGCCCTCAGGAAAGTTATCCACAGGTGCGGCCCATCCACGAATCCGAAGAAGGTGAAAAC GCCCTGCAGCAAGTGCAGGCCGAACAGCGACAAGCCGTGCTCGATGAATGGGCCGTGCGCTGTCGCAGCAGCGCG GTGCGTAAACCTGCCGGCTATCTGTTCGGCATCATCCAGGCCGCCATTCGCGGTGAGTTCAACGCCTGGGCCGGA CAGGACAAGCACCAGGTCGTCACCGCCGATCCGCCTCCCGCACCCCGAACGGCAAACCCCGAGGTGGTGCACACG CATCTCGCCCAGCTGCATGCCCTGTTGCACCCCAAATGA

## >SG101, 561 bp

ATGTCGACACCTCATCCGCTTAATCAAGCTGTGGTTGCACAGGCGCTGCACGATCTGCGCAATGGCCAACTTCGC CGCTGCCAGTCGATGGGTTTCAGCGAGCGGGAACTGGACGTACTGAAGCAACCGGCGCTGGTGAGCCTGCTGGCC AATGCCCAGGTCCCCTGGTGTTCTGTGACGGTCAATACGGCCGTCCTCTGGCGCCTGGTCAGCCAGATGAACGAC ATCGAGCAGGAGATCGCCACGATTGATCGCATGCTGCGCCTGGGGGGCCAGTACCGAGATGGTCAGCAAGTTCTAC GGGCTGACCCATCAGGAGGTCGCCCTGCGCCGCGACATCATTTGCCTACCCAAGCGCAGGGGGCGGCATCCGGTG CTGAATGAAGAACAGGAGATGGCCCTGTGGAAGCAATGGAAGGCCGGCATCACCGAGCGGCGCATCGCGCTGGGT GACGACAGTACAATGCTGGAACTGACGATGGATTTGGCCGAAGCCCTCTCTTTGCCCATGTCCGTGATCTGGGCG GCCATCGCAAGCTGGATCGACCAAGGCCTGGTGTAA

#### >SG102 1668 bp

ATGGCGACTGTCACGCCTCAGGAAATGGCCGGCAAATTGATGGCCGAAGGGTTTTCTCGCGCCGGCCCTGCCGCA CAGGTGTTGAGCGACCCGGTGACCGACACGCCGATGGTGGTCACGCTCGATGACCTGCGCCCCTATGAGCTTGAT CCGATCACCCGACGCCCGGGTGCCGAGCATTTCATCATCACCGCGGCGACACCCCGCCTGGCGATCCTGCGC GGCGTTGAAAAAGCCCGCGAGCTCTACCAGCTGGAAAGCGGTAAGTCGCTGTCGCAGTCGGAGCTGGCCCGTCGC  ${\tt CTCAGTACGGACGGCTATCCCATCCAGCAATCGCACATCAGCCGTATGCAAGACACCGTGCGCTACCTGCTGCCC}$ ACCATTCCCAACGTCTTGTACAACGGCCTTGGCAGGCATCAAGTCGAGCGCTTGGCGGTATTGCGTAAAGCCAGC ACCCCCTTCGATGTTCAACCCGATAGCTTTTCCGTCGGCCGCGTCCAGGACGAGCTGATCGGCCAGATGTCGCAG CTGCTCGATATCGACTACAACGTGTTGGAGCTGGATGTCGACAGCTCCGAGCACCGCCAGCGTGCGGTCAACAGT  ${\tt CCGCCCCAGTTGCCAGTTGAATCCACAACCATCGTCCACACCGGGTGTGCAACCACTCCATCGCTGGATGGCGCT}$ CAGGGCAATGACACCGCAGGCGCTTCCAGAGCCGCACCGAACAAAGACATGGCTTCAACGCCACCGTCAGTACAG AAACCAGCACCAGGCGCTTCTTCCGGTGAACATGACCCCGAAGCGCCCTGCAGGGCCATATCGTCTCACCAGCC GACACGGTGCTGCAGGCGATTCCGGTGCAAGCCGGCGGACTGTTCCCGATCAGTGACGTCTGGTACATCGAGCCG GGACTGGATTCGCCCAATCGCCTGCGCATCCACATCGCCCAATTCGCCCAGGAGATCGCCGAGCCGAGCTG CTCGACTGCATCGAAGCAGTCCAGGCCGGCATCGGCTTCACCTGCATTGCGCCCAAACCAGGCGTGTCGCCACCG GCCTTCGGCCAGATGGTATTGGCATTGTTACGCGCCTTGAGTCGCCCCCACACCGCGGCGCTCGATCAGGATGAT CGGCGCGTGGACGACCACCTGGGGGGCACTGTTGTTGGGAGGCGGCGTCAGCGACGCAGACGCCCTTCCCCGTCTG AGCGATAACGGCTTGGTCAAGTTGTTCCGTTTGGTCCGGCTGGCACGCCGACTGTTGGATCTGGAGGCCAATCCA GATGAGGCCAACCCCTGA

## >SG103, 864 bp

ATGCACGTGATCGCCATCATTTCGACGAAAGGTGGGGTCGGTAAAACGACCGTTGCCGCCAATCTGGGCGGCGTT ATCGCCGACGCCGGTCGGGGGGTCCTACTGATCGACCTCGACGTCCAGCCGACGCTATCGTCCTACTACGCGCTC ACCCAGCGCGCCGCTGGCGGTATCTACGAGCTGCTGGCGCATTCAATGAGCAGTCGCTGGCGCAGTTGGTCTCACAG ACATCCGTTCATAACCTGGACGTGGTGCTGTCCAACGACGAGCACCAGCAGCTGGGAACCCTGCTGCACGCG GCAGATGGGCGCCTGCGGCAACCTGCTGCTGTCCGCCGCAGACCTGGCGCGCTGCGCGCATCACCCGGAA CAGGGCGCCCCGCAGTGTCATGCTGGAGATGGCCATGCTCGCCGCAGACCTGGCCGTCTCCCCAATCACCCCGGAA

## >SG104, 219 bp

GTGACTACTATGTCCACTGAGCAAACCGCGACTACCGAGCATCGCATCCTCCGCCGCGCAGAAGTTGAAGCAAAG ACCGGCTTCAAGCGCGCCCATATTTACAACTTGATGAAAGAAGGCAAGTTCCCCAGGGCCTTGCGCCTGGGGATT CGGGCCGTCGGTTGGGACTCCGTCGAAATCGACAGTTGGATCACCGAGCGCCTTAAAAGAGCGCGTTTGA

## >SG105, 900 bp

>SG106, 219 bp

# <u>12.3.7</u> Sequenzabschnitte aus dem Kerngenom, die die Geninseln in Stamm C flankieren (siehe Kapitel 8)

## PAGI-2(C), flankierende Sequenz links, 19080 bp

TCAGTGCCGCGGGCTGTCCTCGGGCAGCGCGAGCAACTGCTTTTCGCGGTTCCAGTCGAACGTTTCGCCGCGCGCTCTTCGG CTTCGTAGCGGCGCTCGTCGAGGCGCTGGAACAGGTCGATCTCTTCGTCCGGCATGAAGTGCAGGCAATCGCCGCCGAAG AACCACAGCAGGTCGCCGCGGTACCAGGTGGGCCGATCTGCCGGATAGCCGGTGGAAGACCTGGGAAAATCAGGTCCTGGCCGAG GTATTGGGCGCCTTCCGGGTCGCGCGGCAGTTCGTCCATCAGTTCGTCGAAACGCTCGAGGAACAGCCCGTGGTTTTCTT CCGGCACCTGCTCGGCCTCGCCCAGGGCGCCGAGGATGTTGCGCAGGTGCTGGAGCAGGGCGAGGTGGTGCTCGAGGTAG GAGTTGGCCATGACGGGTCCTCTGGAAAAAAGCTGGGCAGTATAAAGGGTTTCGCGGCGCCGGCCAGTTTCAGCGGATCG CCGGGGACTGGCTCTGGCGCCGGCGGTTTTCCAGTTGCCGGCGTTCGCTGTCGAGGCGCCGCTGGTCCTGCTCCAGGCGC CAGCGCTGCTGGTCCAGTTGCTGCTGGCGGATCAGGTTGTCCTGCATCTGTCGCTGCCGCTGCCGCTGCAGGTTCTG CTGCTGGCGTTGCAGTTGATCCTGCTGCAGTTGCAGGCGTTGTTCGTCGAAGCGCTGGCGCTGTTCCTGGAGCTGGCGTT GGCGCTGTTCGCCAGCGCGCTGCACCGCCTGCTGGTGCGGCTGCACGCCATAGGGCGCAGGCGGTGCGGCCTGCGCCGGG GGCAGGAGGAGAAACGAGGCTGCCAGGCCGGTGGCAAATAGCTTGAGCATGATGGCCTCCCGTACGTCAGGGATGTGCCC GTCGATTCTAGCCAATCGCCCGGGTTTGGGTGGGTGAAGACGACAAAGGCGCCGGAAGGCGCCTTTGTCGGTTGCGACCG TCGCTTTGCCGCGGAGTGTCAGCGGATCCTGCCGTCGGCCAGTTGCAGTTCCTCCTTGGCGAAGTCGTCGACGTCGATCA GCGTACCGCGTCGAAGGCGTGGGCGAGGGCACCGACCGGGTCCTGCGGGTCTTTCGGCAGGAACGCGCCGGCGAGGATCG CCTGCAACGCCGGGTCGTCGTCCGGACGGCCGAGGATTTCCGCGATCTCGGCGGTCCAGTTCGTCGCCCGGCCCTTTGTGC  ${\tt CGCCGCCTCGGCCTTGCCGAGGTTTTCCTCCATGGCCCAGCGCAGCAGCGGATGCAGGTAGTCCGGGTTGCCCAGGTCGT$ GGTAGCGCTTGAGCGCCGCCGAGCCCAGGTAGAGATAGCTGAGGACATCGCCGAGACGCGCGGAGAGGCGTTCCTTGCGC

TTCAGTTCGCCGCCCAGCAGCATCATGCTGAAGTCGGCGAGCAGGGCGAAGGACGCCGCCAGGCGGTTCAGCGCGCGGAA GTAGGGACGGCTGATGCGGTCGCCGGGCGCGTTGCCGAGGTGGCCGCAGCTGAGACTGAGGAGGAAGCTGCTGGCGGCGT AGTTCCATTTCCTTGAGCACGTACGGATGGCAACGGATCGCGCCCTGGCCGAAGATCATCAGGTTGCGCGGAGAGGATGTT CGCGCCTTCCACCGTGATGAAGATCGGCGCGCCCTGCCAGGAACGACCCAGGTAGTTGTTCGGGCCCATGATGATGCCCT TGCCGCCATGGATGTCCATGGCATGGGCGATGCACTCGCGGCCGCCGCTCGGTGAGGTGGTACTTGAGGATCGCCGAAAGC ACCGAGGGCTTCTCGCCGAGGTCCACCGCGTTGGCGGTGAGGATTCGCGCGCTGTCCATCAGCCAGGCGTTGCCGCCGAT GCGGGCGAGCGCCTCCTGGATGCCTTCGAAGGCGGCGATCGGCACGTTGAACTGCTCGCGGACCTGGGCGTAGCGACCGC AGCATCATCCAGCCTTTGCCGATCATTTCCTGCCCGCCGATGATGTACTCCAGCGGCACGAACACGTCCTTGCCGGAGTT CGGACCGTTCATGAAGGCGGCGCCCAGCGGCACGTGGCGGCGGCCGATCTCGACCCCGGGGGTGTCGGTGGGGATCAGCG CCAGGGTGATGCCCAGGTCCTCCTCGTCGCCCAGCAGATGGTCCGGGTCGTGGCACTTGAAGGCCAGGCCGAGGAGGGTG GCCACCGGGCCGAGGGTGATGTAGCGCTTTTCCCAGGTCAGGCGCAGGCCGAGCACCTCGCGACCTTCCCCATTCGCCCTT GCAGACGATGCCGACGTCGGTCATGCCGCCGGCATCGGAGCCCGCGTAGGGGCCGGTGAGGGCGAAGCAGGGGATGTCGT CGCCCTTGGCCAGGCTCGGCAGGTAGCGCTGGCGCTGCTCGTCGGTGCCGTAGTGGAGCAGCAGCTCGGCCGGGCCGAGG GAGTTCGGCACCATCACCGTCGAGGCCAGGTCGCCGCTACGGGTGGCGAGCTTCATCACTACCTGCGAGTGGGCGAAGGC GGAGAAGCCCTTGCCGCCGTACTCCTTGGGAATGATCAGGCCGAAGAAGCCGTGCTGCTTGATGAAGGCCCAGGCTTCTT TGCTCTTCTTCGGTGAGTTGCGCCTTGGGGTAGTCGAGCAGTTTCTGCCAGTCCGGGCGGCCGCTGAACAATTCGCCATC CCACCACACGGTGCCCGCCTCGATGGCCTCGCGCTCGGTGTCGGACATCGGCGGCAGGACTTTCTGGAACCAGGCGAACA AGCAGCAGCCAGCCGGGCGCGCGTGGCTGAACACGCCCATCAGGATCAGGTAGGCGGCGCTGATGCCGAGCGCGGGAGCGGG TGGGGTACGCCGATGGGCGAGGTAAGCGACACCGAGTACCAGTACGACTAACCAGAGCAACAACATGCGGAATCCTCCAT GAAGACGCCAGGCGGCGTCTCGAGCTTAGCCCGTTTGCCGCCGTTTGGCGGCAGGGCCGGTCAGCTTGGCCGGTTTGTCA CGTTATAGGCGAAAACTTCCCGTTTAGACTGGGACAAATTGCCCGCCGGGAGCCCGCCATGCAGTCCTACCAATCCG GCCGCTTCGTGGATAGTGACCACCCGGTGGTGGTGGAGTTCGCGGAAAAATCCCCGGGGGAATTCGGCGAAACCGCGTGAC CAGGCGGTCGCGCTGTACTACGCGGTACGCGACGGGGGTGCGCTACAACCCCTACGTGTTCAGCCGCGATCCGCAGACCCT GAAGGCCAGCCACGCGCTGCAGCAGGGCGAGTCCTATTGCGTGCCCAAGGCCATCCTGCTCGCCGCCTGCGCTCGGCATT GCCGGATTCCGGCGCGGATCGGCCTGGCCGACGTCCGCAACCACCTGGCCACGCCGCGCCTGCTGGAGGCGCTGCGCAGC GAGGTGTTCGCCATGCACGGCTATACCGAACTGTACCTCGAGGGCCGCTGGGTGAAGGCCACCCCGGCGTTCAACCGTGC GCGAGCGCTACATGGAGTACCTGGCCGATCACGGCCAGTTCGCCGACCTGCCGGAGGAACTGTTCTTCTCCCACTTGCAG CAGCACTATCCGCACCTGTTCTCCGGCCGCCGCCGGCGGCGAGGCGGCGAGGCCGGGCCAGGATGAAGG GCGTCGATAGTCACCATCAGCCGGCGCGTCTTCCTTCTTCGGTCCATCCTCGGTAGGGTGCGGCATGTCGTCCGGGCGCGC  $\tt CCGGCGACCCATCCGCCGCATCAACCGAAGAGGGAACGCAGAGTATGTTGACCATCTGGGGCCGGAAGAACTCGAGCAAT$ GTGCGCAAGGCGCTGTGGTGCGCCGAGGAGGCTGGCCTGGAGTACCGGACGGTGGATGCCGGCGGGGCGTTCGGCCTGGT GGATGAGCCGGCGTTCCGTGCGATGAATCCGAACGGTCGGGTGCCGGTGATCGAGGACGACGGCTTCGTCCTCTGGGAGT CCAACGCCATCGTCCGCTACCTGGCCGCCCGCTATGCGCCGGGCGACCTCTATCCGCAGGACCCGGTGCGCCGCGCGAC GCCGACAAGTGGATGGACTGGACCACCTCGACTCTCGCCGGGCCGTTCCGCGACCTGTTCTGGGGAACGCTGCGTACGTC GCCGGAGCAACGCGACGAGGCCCTGATCGCAAAGGCGTTGCAGACCTGCGGGCGAGTTGCTGCGGGTGCCGGACCAGACCC TGGCCGGCCAACCCTGGCTGTCCGGCGAACGCTTCGGCATGGGTGACATTCCCCTGGGCTGTTTCATCTACGCCTGGTTC GAGATGCCCATCGAGCGCCCGCCGCCGCCCCCCCCCGGGGCCTGGTACCTGCGCGTGCGCGAGCGCCCGGCGTTCCGCAC CGCGGTAATGACCGAACTGACCTGAGCCGGCTACTGTTGCATTTTGTTACCCGTAGCCTTATCTAGCTCTTCCTCTTCAC CTTCCGACACGGGAAGCCTAATGAGTTCCGCCCTGTCCATCCGTCAATTGACGAAAAACCTACGGCAACGGTTTCCAGGCC CTCAAGGGCATCGACCTGGACGTCGCCGAAGGTGATTTCTTCGCCTTGCTCGGCCCCAACGGCGCGGGCAAGTCCACCAC CATCGGGATTCTCTCGACCCTGGTGAACAAGACCAGCGGTTCGGTCTCGGTGTTCGGCCACGACCTCGACAAGGACCCGG ACCCAGGCCGGCTACTACGGCATCCCGGCGAAGATCGCCAAGGAGCGCCGAGCGCTACCTGACCCAGCTGGGGCTGTG GGACAAGCGCAACGAAGCCTCGCGGATGCTCTCCGGCGGCATGAAGCGGCGCCTGATGATCGCCCGCGCACTGGTCCACC AGCCGCGCCTGCTGATCCTCGACGAGCCCACCGCCGGGGTCGACATCGAGCTGCGTCGTTCGATGTGGAGCTTCCTCACC GAACTCAACCAGGAAGGCATCAGCATCATCCTCACCACCACCACCTGCAGAGAGGGCGGAGCAGCTCTGCCGCAACATCGC CATCATCGACCACGGCGAGATCGTGCAGAACACCAGCATGCGTGACCTGCTGATGACCCTGCATTCGGAAACCTTCCTGC TCGACCTGAAGAACGTCCAGGCCCTGCCGCCGACTCTCGACGGCTACCCGACGCCGGCTGGTGGACGATCACACCCTCGAA GTGCAGGTGGAGAAAAGCCAGGGCATCAACGATCTGTTCGCCCAGTTGGGCGCACAAGGCATCGAGGTACTGAGCCTGCG CAACAAGACCAATCGCCTGGAGGAGCTGTTCGTGTCGCTGGTGGAGAAGAACCTGACGAGGATCGCCCGATGAGCAGCGA GCTGAGCGCCAACCTGGTCGCCCTGAACACCATCGTCTACCGCGAGGTGCGCCGCTTCACCCGGATCTGGCCGCAGACCC GGCTTCACCTACATGGAATACATCGTGCCCGGCCTGATCATGATGTCGGTGATCACCAACGCCTACGGCAACGTGGTGTC GAGCTTCTTCGGCAGCAAGTTCCAGCGCTCGGTGGAGGAGCTGCTGGTGTCGCCGGTATCGCCGCACACCATCCTCCTCG GCTACACCATCGGCGGCGTACTGCGCGGCCTGGCGGTGGGGGGTGATCGTGACCATGCTGTCGCCGCTGTTCTTCACCAAGCTG  ${\tt CAGGTGCACCACCTGGGCATCACGGTGCTGGTGGTGGTGGTGCTTACCGCGACCATTTTCTCCCTGGGCGGTTTCATCAACGC}$ TCTACTCGATCAACCTGCTGCCGCCGTTCTGGCAGACCGTGTCGCTGGCCAACCCGATCCTGCACATGGTCAACGCCTTC

CGCTACGGCATCCTCGGCGTCTCCGACATTCGCATCGGCGTGGCCATCGGCCTCCATGCTGGCCACCGCGGTGCTCTA TCATGGGGGGCTTCGCGTTTCATCGGCGGGGCGAGCGAAATCGATGACGAAACGGGTCCAGCCGTCGGCAGACTCGCAGC GGATCTCGCCGCCGTGGGCCTGGACGATGGAGCGGCAGATCGCCAGGCCGAGCCCGGCGTGTTCACCCTGGCCTTCGCGG CGCGCCGGATCGGCACGATAGAACCGGTCGAACAGGCGCGGCAAGCGCTCGGGAGGAATCGCCGGACCCTGGTTCTCCAC GCTCAGGCGTCGGCCGAGACGGATACGTATCTCGCCGCCATCGGCGGTGAAGCGCAGGGCGTTGTCCAGCAGGTTGG  $\tt CCAGCACCCGCCGCAGCATGCCGCGGGCGGGCCAGGCTCAGGCTGCCTTGGCGCAGGCGGGATATCGTGGTCTTCC$ GCCAGCGGCTGGTAGAACTCCAGCAGCGAGTCGACTTCCGCGCCCAGGTCCAGGGCCTGGCGGCGCCAGCAGGCC GTGGTCGGCCTTGGCCAGCAACAGCATGTCGTTGACCATCGCGGTGAGCCGTTCCAGCTCCTCGAGGTTGCCGTGCAGGG CCTCGCGATAATCCTCCAGCGAGCGTGGGCGGGGCAATACCACCTGGGTCTGGGTCAGCAGACTGGTGAGCGGGGTGCGC AACTCGTGGGCGATGTCGGCGGAGAACGCCGAGAGGCGCTGGAAGGCTTCTTCCAGGCGCCGCCAGCATGGCGTTCAGCTC CGACTTCGCGCATCCGTCGCAGCGGCGCCAGGCTGGCCGGTGGCCCAGGCGCCGAGCAGCGCCGTGGCCAGCGCCGAC AGGCTCATGGTCAGCCAGATCAACTGGCGCATGCGTTGCAGGAAGTGCTGGTGATGACTGATGTCGAGGATCACGGTAAG TCGCCGCGAAGCGTCGTTGCCGGGCTCCAGCGGGGCGCCGAGTTCGCGGTTGGCGGGCAGGCCGGGATGCGCAGGCTGCG GCAGGCGCTCGAACCAGAGGTTGCCATCCGGGCCGTTCAGACGCAGGCCGAGGTCGGGATGGCGTGCCAGTTCGCGCAGC CATCGCCATATGGTCGAGGTCGACGAAATGCTCGTCGATGGCCCTGCTGAAGATCAATCCGGCGATCAGCGAGACCGCCG CCGTGCAGGCGGCGAACAGCAGGCTCAGGCGGACGCCGAGGGGACATCCGCGGAGCCGAACCCGGCGCTCATTCGTCGCGCT CTTCGAGAACGTAGCCCATGCCGCGCACGGTATGGATCAGGCGCTGCGGGTAGTCGTCGTCGACCTTGGCGCGCAGGCGG CGGATGGCCACCTCGATGACGTTGGTATCGCTGTCGAAGTTCATGTCCCAGACCTGCGAGGCGATCAGCGACTTGGGCAG CACCTCGCCGCTGCGCCGCAGCAGCAGCAGCAGCAGGGCGAACTCCTTGGCGGTGAGGTCGATCCGCTTGCCCTGGCGTT AGCAGGGTGCGCACCCGGGCGAGCAGTTCGACGAAGGCGAACGGCTTCACCAGGTAATCGTCGGCGCCTTGTTCGAGGCC GCGCACGCGGTCCTCTACGGCATCGCGGGCGGTCAGGAACAGCACCGGTACGGTCATCCCGGCGTCGCGCACGCTGCGCA GGATCTGCCAGCCGTCACGGCCGGGCAGCATGACGTCGAGGATCAGCAGGTCGTAGTCGCCGCCCAGGGCCAGTTGCTCG TTCGTCTTCGACGATCAGCAGTTTCATGTTCATCCCTCGTTACATTTGCCGGCCATGCCGACCTGTTTCTGACAGCATCG TAATCAGTGGGTAACGGGGGGGGGACAGTGGCCCCCGCGCAGACTACAGGGGAACTCATTCGAGGAGACTTCCCATGCGTAC CTTCACTGCCTCCACCCTCGCTTTCCTGCTGGTCCTCGCCCGACCGTTCCGGCCATGGCCGACAGCGGCGGCGACATCG TCTTCGAGCGCATGCAGGCCCAGGCCGCCAAGGCTCGTGCCGCGCACCAGGAGAAACTGGCGAAGCAGGCCGAAGCGACG AAGAAGGACAAGGAAAACTGCTGATCGCCAGTTCTTCCACCCCGGCTCCACACGGGATGACGGAGGGCTCCGATCCCGT GACATCAACCCGATGGAGATTCCCCCGTATGTTTCCGCGCCCCGCCTGCTTCCCCGGTGCTCCCTGGCGTGCTTTT TCGAGGTGGTGCTCGGCGACATGTACTTCAAGCCGCGGGCGATCGAGGTCAAGGCCGGCGAGACGGTCCGCTTCGTGCTG GATGCAGCAGTCCGGGATGCTCACCCCGACCGGCATGGCGTCGATGGACCATAGTCAGATGGGCCACGGCATGGCCGGCA TGGACCATGGCCGGATGATGAAGCACGACGACGCCCCAACAGCGTGCTGGTCGAGCCGGGCAAGAGCGCCGAGCTGACCTGG CGCGGCGCGCGGGGAAGGGCCCTGCGCGATTCATCCAGCAGGTTTCCCTCATGCAGCATCCCGCCGAACATTCGCCGCTG TGGCCTGAGCGCCGAGACTCTGCCTTATCGCGGCGTGGATATCTGGAATTGCTACGAGCTGTCCTGGCTGACCCCGGCCG GCAAGCCGGTGGTGGCGATCGGCGAGTTCTCGATCCCGGCGGACTCGCCGAACATCATCGAGTCGAAGTCGTTCAAGCTC TACCTCAATTCCCTCAACCAGTCCGCCTTCGACAGTCGCGAGGCGCTCCGTACGGTGTTGGAGAAAGATCTCTCGTCCGC TGCCGGGGCGCCCGTGGGCGTGCGCCTGCGCAGCCTCGACGAGGGGCGAGGGGGCATCGGGGCGTCTGCCGGGGCGCCT GCATCGACGAGCTGGACATCGCCGTCGACGGCTACGAGCAGCCGCGCCGGGAACTGCTGCGCTGCGACGCCGGGCGGATC GTCGAGGAGCAGCTCTACAGCCACCTGCTCAAGTCCAACTGCCCGGTCACCGGCCAGCCCGACTGGGGCACCCTGGTGGT CGCCGTGGCGGCCTGGATATCAATCCCTACCGCAGCCTGGCGGAGGTCGCACCGGACAACCGACGCCTGGTGCGCCAGTA ACGCCTCGCAACACGCGGATACGAAAAAGCCCCCGGCCATGCCGGGGCTTTTCATTTCGGCAAGTCGTTCAGATACCCATG TTGGCCAGGCTCTGCACGATGGAGCGGAGCGTGCCGGCGAGGGTCGGGTGGCTGACCTCGAAGCGCTCGACGGCGAGGTT GACCCCATCGACCAGGCTGCCTTCGTTGAGGGCGTCCTCGTTGGCCAGTTTCAGTTCGATGTCCCTGATCAGGAGTTCCA GTTCGGCGCGCTGCTTCGTTCAGCGGCGGTTGTTGCTCCAGTTGCTCGCGCAGGGCGGACAGTTCGCGCAGCAGACTC CAGATTAACCTGTCGGGCGCAGATGTGCGCGATCCGGATCAATCCGCAGCGGGCGTTCCAGCAGCGGGAAGAAGTGCGTC AGTTCGGGGGTGCGCATGGCCGGGTCCTTGGCCAGGTCGTCGAGGCGGCGCAGGGTCAGGCCGTCCTGGGCATAGGGCGC CTTGATATAGGCCGCGGCGGCACGCTCGTCGAACGGCCCGCCTTGCAGCACCAGGCTGTGCCGGGAGGCCGGCGACAGGC TGGCGTGGTAGCTCGGGTCCACCGCGCAGAGGAAGCGCTTGGCCGATACGTGCAGGCGCACCGGCTGCCAGACCGACTCT GGGAACAGCTCGCGCAGCAGGCGTGCGCCGAATTCCTCGTGGCGCAGGTCCTCCTCGTCGATCTGCGCCGGGTCTTCGTA

GAGGTGGCCGATATCGTGCAGCAGGGCGGCGACTACAAGGCTGTCCGAGCAGCCGGCGCCGCCCGGCCAGGGTCGCACACT GCAGCGCGTGCTCGGCCTGGCTGGCCTCGCCCATAGGGCTCGGCGCCATGGCCGAGCGTTCGGCCAGTTCGTCG TCGCCCAGGTGATCGATCACGGAATGCACGCCCAGGCGGTACAGTTCCAGGGTGGCGTCGGCGCGCAAGCGGTCGCGCTC GGTGTGTCCGAGAGCGTCCCAGTCGGCCGGCGAGAGGCCGCACGACGGCCCGCTGGCGGCCAGGCCGATGGTCCATAGCC CGGCATTGAGTCCGGCCTGGAGTTGACGCGGTTGGGCGCTGACCAGCAGCCGTCGAGGCGCTCGATGCCCAGCCGG  ${\tt CGGCGCGGCAAGGCGCTGGCAGACCGATTCCGGTAGCTCGTCCTGCCAGGCGTAGGGAATCCGTTGTTCGTCCAGGCTCT$ CCAACAGGGCCACGGCGACCGGCGATAGCTTCGGCCTGTTCCCCGGCGGCTTCGTCGAGGGCTTGCTCCAGGCGCTGGCGC TCGCTCTTGTTCGGTTTGCGCCGCAACAGGAAGCTTTGTGCCTCGGCGAAGGGCAGACTGGCGTCGCGGAGGTGTTC GGCAGGGCTATGCGGATGGCTGCGCAGCAGCGCCAGGGACAGGGTCCGGGCGCCGAAATCCACCAGGCCGCCGGAGAGTC CGAAGAGCAGGGCGGTGAAGCGCGGGGGGTTGGTCGGAGCTGGGCATGCGAAAGGCGTCTGGCAAATGGTCTAGGCCAGCC TAGAGGGGTTTTGTGACGCTGCCGTGACGTTTTCGTGGCAGTGGCCGATAGGCCGACGGGCTGCCGTTATAATCGGCCGGT CTGAATCAGCGAGGCCGTCATGCCGGTCGATCAATCTCGTCAGTACCTGCGCATCCGCGACCAGCTCGCCGCGGATATCG CCCAGGGCGTGCTGCAGGTGAAACTTCCCTCCGAGCGGGAGTTGGCCGAGCGCTTCCTGTGTACCCGCATCACCCTTCGC GAAGCCCTGCAGCAACTGGAAACCGAAGGCCTGGTCTATCGCGAGAACCGCCGCGGCTGGTTCGTCGCCGCCGCGGGAT CCGCTACAACCCGACCCGTACCACCGGCTTCATGGAATACGTCAGCGCCCAGGGACGCCAGCCGCGTACCGAGACGTTGC ACGCCGAGCGGCGAGCAGCCGGCGCCTGGCCGAGCGGATGGGGCTGGAGGACAGCGCCGGTGTATTTCCTGCAA CGGCGCCGCTGGGTGGACGAGCGTCCGGTGCTGATCGAACTGATCGCCCTGGATGCCGGGTGGTGCCCAGGCCTGCTGGA CCACGACCTCGATACTTCGCTGATGAGCCTGCTGCGCGAGCGTTTCGGCCTGCAGCCGACGCGCTGCCAACTGGCGATGC ACCCGACCGCGCTGAACGCGGCCCAGGCCGAGCCGCTGCAACTGGCGCCGGGTTCGCCGGCGCTGTACCTGGAGCGACTG AGTTACGCGGAGGGGCAGAGGGTGGTCGAGTTCGACCAGGAGTTCTGGCGCCCCGGACGCTCTGGAGATCGTGCTCGACGC GGCCTATCCGGGCGCCTGAGTCAGGCGATCGCGGCGCGTATGCTGTCCGGCACGGGCGTCGAACGGTTTTCCGCGTGGCG CACCCAGACCAGCTTGCAGTGGCCTTCGCCATAGGTGCCTTGCGGATCTTCCAGGGTGTGCAGGCGATGTTCCAGTACCA AGGCTTTGCAGCACCGGCCCCTCGGCAGCGCCTTCCAGGTCGATGCCGAGGGTTTCGAACCAGGCCACCCGGGCCTC TTCCAGGTACTGGAAATAGAGGGTGTTGTTGACGTGCCCGTAGCTGTCCATGTCGCCCCAGCGCACCGGGATATGGGCCG TGTGTAGCAATTGTCTGTCAGCCATCTCGTAACTCTTCTAGTCTCAAAATCGATGCGAGCCTATATACTGCGCGCACGCT GAAGCCGCGCTGGCGGCCAAGACTAGTCATGCAAAGGAGATACAGCAATGCGCGCCGCGGCGTGAACTGGATCGAACGT AGTGCCCGAATCCTGGCTTGCGCCAGCCTCGCATTGGCACCCACGCTGTCCCTGGCGGCCAGTGAAGAAGACCCTTGGGA AAGCATCAACCGTCCCATCTTCACCTTCAACGACACCCTGGACACCTATGCGCTGAAACCGCTGGCCCAGGGTTACCAGA AGGTCACCCCGAACTTCGTTCAGGACGGCGTGCACAACTTCTTCAACAACCTCGGCGACGTGAAGAACCTGGCCAACAAC  ${\tt CTGTTGCAGGCCAAGTTCCACAATGCCGGCGTGGACACCAGCCGCCTGCTGTTCAACAGCACCTTCGGCCTGGCCGGCTT$ GATCGACGTGGCGACCCCGATGGGCCTGCAGCGCAACGATGAGGACTTCGGCCAGACCCTGGGTTATTGGGGGCGTCGGCA GCGGCCCGTACGTGATGCTGCCGTTCCTCGGCCCGAGCACGCTGCGCGATGCCCCGGCGAAGATCCCCGGACATCTATGTC AGTCCCTACCACTACATGGACGACGTACGCGCGCGCAACGTGATGTTCGGCATCAATACCGTCGACACCCGTGCCAACCT GCTGAAGTCGGAAAAACTGATCAGCGGCGACAAGTACATCTTCATCCGCAACGCCTACCTGCAGAACCGCGAGTTCAAGG TCAAGGACGGCGAGGTGGAGGACGACTTCTAAGTCGACCCGCTTCGTGCGACACCTGGAAAGGCGGCCCTTGGGTCGCCT TTCGTCGTTTCAGTGGATCGCGACGATGCTCAGCCCCAGGCTATGCCGACCCGGGCCGAGGCGTTCGCAGCGCACCACGC GGGCTTCCAGTTCCAGGCCGGTGAGCGTCTCGTGGGTGGACGGGATGCTCACCCGCAGGTGGTCGCCCGGAGCCAGTTCG CTTTGCGCTTCCAGCAGCAGCCCGCTGGCGGACAGGTCCCGGCACAGGGCCACCGACTCGTGGCCTTCGCAGCGGATGGT GACCGGGGTGTCGAGCTTCATGCGGATGAAGTCGCGCTTCTCGCTGTAGTTGTGCTCGATGGGCTGCATGGGCTGATCCT CATGGTCGGGGCGATGGGAGGGCGACTGGCAATCCTGGCGATTATCGTCAAAGTTTATACCGTGCGGACGGGATCGGACG GACAAAGGCGGATTTTCCGGCAAAGGTCAACGGCTTGAACTGCTCAACGGATGGGAGTACCGTCTGCGCCTTGTCGAACC CCGTAGCCGCGCTGTTGTCACTTACAATAAGCGCCTAGGACCCACTGTTTCCGGCGCCGTTTGCCTGGATGACCCATGCA TAAAGTCAGTGCCACGCTGCTGATCATCGATGACGACGAGGTGGTGCGCGAAAGCCTCGCCGCCTACTTGGAAGACAGCA ACTTCAAGGTGTTGCAGGCCCTCAACGGTCTGCAGGGCCTGCAGATCTTCGAAAGCGAACAGCCGGACCTGGTCATTTGC GATTTGCGCATGCCGCAGATCGACGGCCTCGAACTGATCCGCCGCATCCGCCAGACCGCTTCGGAAACGCCGATCATCGT ACTTTCCGGAGCCGGCGTGATGAGCGATGCGGTGGAAGCCTTGCGCCTGGGCGCCGCCGACTACCTGATCAAGCCCCTGG AAGACCTCGCGGTGCTCGAGCATTCGGTGCGCCGGGCCCTGGATCGCGCCTACCTGCGGGTCGAGAACCAGCGCTACCGC GCAGATGAACATGCTTCCGGTGACGCCGTGGAGCATCGAGGGGCTGGAGTTTTCCCACCGGATCATTCCGTCGCTGTATC TCTCCGGCGACTTCGTCGACTACTTCCGGGTCGACGACGCGCGTGGCGTTCTACCTGGCCGACGTTTCCGGCCATGGC GCTTCCTCGGCCTTCGTCACGGTGCTGCTGAAGTTCATGACCACGCGCCTGCTCTATGAGTCGAGGCGCAACGGCACGCC CCCGGAGTTCAAGCCGTCCGAGGTGCTGGCGCACATCAACCGCGGCCTGATCAACACCAAGTTGGGCAAGCACGTGACCA TGCTCGGCGGGGTCATCGACCTGGAGAAGAACAGCCTGACCTACAGCATCGGCGGCCACCTGCCGCTTCCTGTGTTGTTC GTCGAAGGGCAGGCGAGCTACCTGGAGGGCCGTGGCCTGCCGGTGGGCCTGTTCGACGATGCGACCTATGACGACCGGGT CATGGAGTTGCCGCCTTCCTTCAGCCTGTCGCTGTTTTCCGATGGCATCCTCGATGTGCTGCCAGGAGCTACGCTGAAGG AGAAAGAGGCTTCGCTACCGGAACAGGTGGCAGCCGCCGGAGGCACCCTCGACGGGCTGCGCCAGGTCTTCGGGCTGGCC AACCTGGCGGAGATGCCGGATGATATCGCCTTGCTGGTGTTGAGCAGGAACCTTGCATGAGTACCGGTAAAATCCAGTTT GCCGAACAGAACGGCTCCTTCGTTCTGAAATTCGTCGGTGAGGTCCGCCTCACCCTGTGCTCGGCCCTGGATTCCACCAT  ${\tt CGAAAAGATCTTCGCTGCGCTGAATTTTTCGGCGATCATCATCGATCTTACGGAAACCCAGAGCATCGATAGCACCACGC$ TCGGCCTGCTGGCCAAGCTGTCCATCCTGTCGCGGCAGAAAATCGGTCTGTTGCCCACGCTGGTGACCACCAATCCGGAC

ATTACCCGTCTGTTGCAGTCGATGGGCTTCGATCAGGTGTTCAATATCGTCGATCGTCCGATTCCGTGCCCGGAATGCCT GTCCGACCTGCCGCCGCAGGACCAGTCGGAAGATGTGGTGCGCGCAAAGGTTCTGGAGGCGCACCGCATCCTGATGGGCCC TCAACGAATCCAACCGCGAAGCCTTCCACGACCTGGTCAGCGCCCTGGAGCGCCATTAACCGGTCGATCCCTTCCCGAAT TCCTGCTGAATCCTCCGCTGCGCCGGAACGGGACGCCCTGCATGCGCGTCCCGCCGGCAGCGGCGATCAGTGGCGGGTCG CCAACTGGTATTCGAGCTTTTCCTGGTCGCGTGCGAACAGGCGGATGCCTTCGGCGAGCTTTTCGGTGGCCATGGCGTCC TCGTTCATCTGCCAACGGAAAGCGCTCTCGTCGAGCACCTGGCGGCGCCTCGCCTCGCCCGGCAGCAGCAGCGCGGCAG CTCGCCCTGAGCGTCAGCCAGTTGTTGCAGCAGGTCGGGACTGATGGTCAGGCGGTCGCAGCCGGCCAGTTGCTCGATCT GGCCGAGATTGCGGAAGCTGGCGCCCATCACCACCGTCTTGTAGCCGTTGGCCCTTGTAGTAGCGATAGATGCGCGAGACC GACTGCACGCCGGGATCCTCGGCGCCGACGTAGTCGCGGTTCTCGCTCTTCTTGTACCAGTCGTAGATGCGCCCGACGAA CGGCCAGATGAGGAACACCCCGGCGTCGGCGCAGGCCACCGCCTGGGCGAAGGAGAACAGCAGGGTCAGGTTGGTCTGGA GACTTCGGTGGAAATACGTCCGGGAATGACTCCGAGGATGTCCTTGCCGACTGCCACGGCGAAGCGGTCGCAAGCCAGTC CGGCGTCGCCGCCGCTACCCGCGGTAGCCTGTCGAAGGTGCTCGGCGTAGCGCGGCGGCGGCGGCGGCCTTGAGCAGCAGC GACGGGTTGGTGGTGGCGTCCACCGGCTTCAGGCGGGCAATGGCATCGAAGTCGCCGGTGTCGGCGACCACCGTGGTGTA TTGCTTGAGTTGTTCCAGCTTCGAAGTCATGGCGAGGTCTTGTCAGGTGGGTTCTTGGGAAGAAGAATCCCCCCGACCTTA CCCGAGCCGCAGGCGCGGCTCAATGGGAGCTATCGCCCCGCCAGAAGTTCCAGCGCCTGGTCGAAAACCCGCAGCGGATC GGCGGCCTTGTGCACGTCCACCGAGAGCAACTGGCGGAATCGCCGGGAGCCGGGGAAGCCCTGGGCCAGGCCGAGGATAT GGCGGGTCACGTGATGCATCGCGCCGCCTTCGGCCTGGTGTCGCTCGATGTACGGACGCAGACGGAGCAAGGCCTCGCTG CGACTGAGCGGCGCGCTTCGCTGCCGAACAACTGGCTGTCCACCGCGGCCAGCAGGTAGGGGTTGTGGTAGGCCTCGCG ACCGAGCATCACGCCGTCGAAGGTCTGCAGGTGCTCGCGGCAGGCCTCTAGGGTCTTGATGCCGCCGTTGAGGACGATCT CCAGGTCCGGGAAGTCCTTCTTCAATTGCGCCGCGACCTCGTAGCGCAGCGGCGCACCTCGCGGTTCTCCTTGGGCGAG AGCCCTTCGAGGATGGCGATCCGTGCATGCACGGTGAAGCTCCGGCAGCCGGCCTCGCGCACCTGGCCGACGAAATCGCA GAGCTCGGCATAGCTGTCGCGCCCGTTGATACCGATGCGGTGCTTCACCGTCACCGCTATCTCCACCGCATCCAGCATCG GCCGCCCAGTTGCAGCGCCAGTGGGTGCTCGCATTCGTCGTAGCGGAGGAAGCGCTGGCGATCGCCGTGCAGCAACGCGC CGGTGGTGACCATCTCGGTGTAGAGCAAGGTGTGACGGGACAACTGGCGCAGGAAGAAGCGGCAGTGGCGATCGGTCCAG AGGGGGAGCGGAGCAGGGCGAGGGATTTTATCAGGGATGG

# PAGI-2(C) flankierende Sequenz rechts, 27284 bp

GATCCGCCGGGCATAGCCGAGCAGCACCTGGCCTTCGGCGGTGAGGCGGGTCTGCCTTCCGTCGCGCTCGAACAGCGAGC GCTGCAGGACGTCCTCTTCGAGCCGCTTCATCTGCATGCTGACCGCCGACTGGGTGCGATTCACCGCCTCCGCGGCGCGG ATCTCCAAGATGCATTGCATAAGAATGATTCGTTGGATTGATCCTATGCCTGGCGGGACACTGTGCCTATCCCGAACGGA GGGCAAGACGATGAAAGGTCAACAGGATTATTTCGGCAGTCACTTCCACGCTGCATCCCATCCCGCCTCGACCGCTGCGC CGTCGTTGTGGCGTCGCTGGCGGCGCTGGTTGCAGTTGGCCCGCGAGCGCCGGGAACTGCTGAGGATGAGCGACGAAGCG CTGAAGGACCTCGGCCTGAGTCGGGCGGATATCTTCCAGGAGGGCGAGCGGCATTTCTGGGACGACCCGCTGCGTCGGCA TTGAGCGAACCGCAGCGGCGCCAGGCTGGCACGGCGGCGGAGGCGCGATAGACTCGCAGTCTCCTTCATCGACTGGGG CGCTCCATGAGTCTTTCGCTTTCCCTCGCCGAAGCCCGCCGCCTGGCCCTGGCCGCGCGGGGCTTCGACGGTCGGCGGAC GCGCCGCAGCGTGCAGCGGCGCGCATCTGCGCGCGAAATGCTCGCGCGCCCTTGGCCTGTTGCAGATCGATTCGGTGAATGCGC TGGTGCGCTCGCACTACCTGCCGCTGTTTTCCCGTCTCGGTCCCTACTCCATGACGCTGCTCGACGAGGCGGCCTGGAGT GTCGGCCGTCACCGCCAGTTGTTCGAATACTGGGGGCACGAGGCCTCGCTGCCGCTGGAACACTACCCGTTGATGCG CTGGCGGATGCGCCAGGCCGCCGACGGCCAGGGCATCTACCAGCAACTGGCACGTTTCGGCCGGGAACAGCAGCCACTGA TCCGCCAGGTGTTGCAGGCGGTGCGCGAGCAAGGTGCGCTAGGTGCCGGCAGCACGCGGCAGGAGCGGGCCGGT CCCTGGTGGGACTGGAGCGCGGAAAAGCATGCGCTGGAATGGCTGTCGCCGCCGGCGAGCTGACGGTGGCCGGACGGCG CGGCTTCGAGCGGCTCTATGACCTGCCGGAGCGGGTGTTTCCCGCGGAATTGCTGGCGCCCCCGAGCTTTCGGAGGCAC AGGCCCAGCGCGAGCTGTTGCGGATGGCGGCGAGCGCCCTGGGCGTGGCCACCGAAAAGGACCTGCGCGACTACTATCGG CTGAGCCCGGCGCAGAGCCGCGCGCGCGCCGCGAACTGGTGGAGGCTGGCGAGCTGCCGGTCCGGGTCGAGGGCTG GAGCCAGCCGGCCTACTGCCCCGGCGAACCGCAGGTGCCGCGGCGGCTAGGCGCCAGTGCCTTGCTCTCGCCCTTCGACT CGTTGGTCTGGGAGCGGGCGGGCCGAGCGCCTGTTCGATTTCCGCTATCGCCTGGAGATCTACACGCCGAAGGAAAAA GCGCGAGCGCCTGGTGGTGCATGCGTTGCATGCCGAGGCGAACGGCATGGACGATGCCGCCCTGCACGAGCTGGCCGAGC AGCTGCGCAGCATGGCCGCCTGGCTGGCCTGGCGACGGTGGCGATCGAGGGGCGCGGGGGGGTTGGCGGTACGCTTGCGC GCCGTCTTCGGTGATCGGTCGCGAACCGCCGATGCACTCGGTGACGTTCTGCCCGGTCATCTCGATGTGGATGCCGCCGG CGTAGCTGCCTTCGGCCTGGTGCACCTCGAAGAACTGGCGGACTTCGGCGAGCACGCGGGCGAAGTCGCGGGGTCTTGTAG

CCGCTGGAGGCCTTGATGGTATTGCCGTGCATAGGATCGGAACTCCACAGCACCTGGCGCCCTCGCGCTGGATGGCCTG GATCAGGCGCGGCAGGTGGTCGCCGACCTTGTCGGCACCCATCCGCACGATCAGGTTGAGGCGGCCCGGATCGTTGTCCG GGTTGAGAATATCGATCAGGCGGATCAGCTCCTCGCTGTCCATGCTCGGCCCGACCTTGACCCCGATCGGATTGCCCACG CCGCGCAGCATCTCGACATGAGCGCCGTCGATCTGGCGGGTGCGGTCGCCGATCCAGAGCATGTGCGCCGAGCAGTCGTA TGGTTTCGCGGAGCTGCGGCGCACTGTCCAGGCCGCAGGCGCGCATGAAGGCGAGGGTCTCGTCGATGCGGTCGGCGAGT TGCTGGTAGCGCTCGGCCAGCGCCGAGTTGGCGATGAAATCGAGGTTCCAGCGGTGCACCTGGTGCAGGTCGGCGAAGCC GCCCTGGGCGAAGGCGCGCAACAGGTTGAGGCTGGCGGTGGACTGGTGGTAGGCCTGCAACAGGCGCTCCGGGTCCGGCA CGCGGCTCTTCTCGTCGAAGCCGATGCCGTTGACGATGTCGCCGCGATAGGCGGGCAGGGTCACGCCGTTCTGCGTTTCG TCGCCGGAGGAGCGCGGCTTGGCCGAACTGGCCGGCCATGCGCCCGACCTTCACTACCGGGCAGCCGGCGGCGAAGGTCAT TACCACCGCCATCTGCAACAGTACCTTGAAGGTATCGCGGATCTTCGCCGCGGAAAATTCGGCGAAGCTTTCCGCGCAAT CCCCGCCCTGGAGCAAGAAGGCGCGCCCGGCGGCGGTGACTTCGGCGAACTGCCGGCGCGAGCTCGCCGGCGAAG ACCAGCGGCGGGTATCCGGCGAGGGTCTGCTCGACCCTGGCCAGGTGCGCGGCATCGGGGTACTCGGGTTGTTGCTGGAT CGGCTTGGCCCTCCAGCTCTCGGGGCTCCAGGACTGGCTCATCTACGACTCTTGGCAATGCTCGGGAAAGCGGATTGCGG CATGGTAGAGCAGCTCGCCGCAGCGCCGCCAGCGATCGTTGCAATAGCGGAAATCCATCGTCGGGCCGGCTTTGCTATGC GGTCGAGGAGCGCGACGAATACGGGGTCATCCGGGTCATCGAGTCCGGCGACTATCGCTTCCTCGAGTTCGGCGACGGTG GCTGGAGGAGGCCGAGGCCATCGAGCTGCGCCCGGCGATTCCGCGCCTGGCCCGCGAGCATCTGGGGCTGCGCGACGACC CGCGCCTGCGATTGCGCATCGGCGACGCACTGGAGAGCCTGGGCGAATGCGCGGAGGCCGACCTGATCTTCCTCGACCTC CTGGCTGGTGATCAACCAGTGGAGCGGCACCGATGGCAAGCCGCTGGGCGCGCCGCTGCTGCGCGGGGGCGCTATCACCATC ATTACTGGGAGTGTCCGGTGGCCGAGGGCAACGTGGTGATGCTGGTGCCGGCGAACCTGGCCCTCGAACTCGACCAGGAA GCCCTGCGGACGCGTGCCGCGCGCGCGCGCGCACTCGGCTATTCGTTGCAGGGCTATATCGACAGCCTGCGCCCGGC GCCTTCCTTGGCGTCCTCGCTGTCGAGCAGGCGCCTGGCGGCGTTCCGGCAACGCAGCGGCGGCGACCGCTTCGCCTTCCA GCGTGGTCGAGGAGGTCCTCCGGGGGCGGTGACTTCCTGCACCAGGCCGAGACGATAGGCTTCGTGGGCGTCGAATTCGTC GCCGGTGAGCAGCCAGCGCATGGCGTTGCCCCAGCCGGCGACCTGGTGCATGCGCAGTGTCGCGCCACCGAACGGGAGGA TTCCGCGCTGCACTTCGAGCTGGGCGAAGCGCGCGCTTGCTGGCGCAGAGGTTGATGTCGGCCGCCAGCATCAGTTCGATG GACGGCGCCTTCGGGGGAGTTTCCAGCCCTGGCGGAAGGTCTCGCCGACATTGGCCAGGTCCAGCCCGGCGGTGAAATGCT CGCCGTGGGCGAAGAGCAGGGCACAGCGCAACTGGTCGTCGGCCTCGTATTCGCCGAGCGCGGCGACCAGGTCGTCGAGC ATCGGCAGGTCGAAGGCGTTGCGCTTGGCCACGCGGTCGAGGCCGAGCAGCAGCAGGTGGCCGCCGCTCGCGGCTGAT TGTCCATTGTCAGTCTCTCCGATGACGCATGTCGGAAAAAACGCACAAACGTCAAAATTCCGGTATGATGCGCGCCGG TCAAAACTGACCCCGTTCAGGACCTGCATTTTTCGGAGCGCTGTGCTCTGGCTGTGTATCCGCTCTGCGGATTTCCTTTA CGTAATCTTCTAATTCAAAAGCAATCTCGCAAATCCCCGCCCCAGCTGCCTGGGTGGCCGTTTCGGCCGTACAGGGCATG AGCAGCCATGGGTCATGGGTCTTTGCGGATGTATACGAGGCAAACCCATGACTCAGGAAACCGTCGGCTTCGCCGCGCTC GGTATTCACCCCAATGTGCTCGCGGCAATCGTCGCCGTAGGCTACGAAGAGCCTTCGCCTATCCAGGCTCAATCGATTCC GCTGATCCTCGAAGGCCACGACATGATCGGCCAGGCGCAGACCGGTACCGGCAAGACCGCCGCGTTCGCCCTGCCGCTGC TGTCGCGCATCGACCCGAGCCGCCGCGAGCCGCAGATGCTGGTGCTGGTGCCGACCCGCGAGCTGGCCCTGCAGGTCGCC GCTGAAGGCCCTGCGCCAGGGCGCACAGATCCTCGTCGCTACCCCCGGCCGCCTGTGCGACCACCTGCGCCGCGACGAGA AGCTGCTGGCCACCGTCCAGCGCCTGGTGCTCGACGAAGCCGACGAGATGCTCAAGCTCGGCTTCATGGACGACCTGGAA GTGATCTTCGAGGCGCTTCCCGAATCGCGCCAGACCGTGCTCTTCTCGGCGACCCTGCCGGCGTCCATCCGTGGCATCGC CGAGCGCCACCTGAAGCAGCCCAAGCACGTCAAGATCGCCGCCAAGACCCAGACCGTGGCGCGCATCGAGCAGGTCCACC TGATGGTCCATGCCGACCAGAAGGCCGGTTCGATCCAGCGTCTGCTGGAAGTCGAGCAGTTCGACGCGCTGATCGCCTTC CATGCCGCAGGCCCAGCGCGAGCGGGTCATCGAGTCGCTGAAGGACGGTTCGCTGGACATCGTCATCGCCACCGACGTTG CCGCCCGGGGCCTGGACGTACCGCGCATCACCCACGTGCTGAACATCGACATGCCCTACGACCCCGAGTCCTACGTGCAC CGCCTCGGCTGCGATGCCGAGACCCTGGCCGCCGCATTGCTGGCACGCCTGACCGCCGGCAAGGCGCTGGACCTGGAGTC GGTGCGCCGCGAACAGCCGCTGACCCCATCGGCACCGCGAGCGTGCCGACCGTGGCGAACGCGGCGAGCGTCCGGAGC GTTGCGGCGAAGAACCTGCTGGGCGCGATCCTCAACGAGGGCGGCCTGTCCCGCGAGGACATCGGTCGCATCCAGATTCG CGATACCTTCAGCCTGATCGAGCTGCCCGAGGCCAATCTCGAGCGCCTGCTGACCAAGCTCAAGGACACCCGCGTCGCCG GCAAGGCCCTGCGCCTGCGCCGCTATCGCGAGGACTGAGGTCCAGCGCGATGAACAAAAGCCCCGCTTCGGCGGGGGCTTT TTCATGGGCTTGATGTTTGTTGGCCAGACTGTTTTTCGCGCCTGCCCCGGCTTCTCGTTTCGTCACCCCGGGCGAGCCCC 

TACCGAGGCCCTGATCCGCCGCCTATCCATGACATCGCGGATAACGCCTATGGCGTTATTCGCGCCTACAGGACTATGTCG CTCGCGATTTCCTGGCTGCCAGCCGAGTCCACCCAGCTTGCGGCGGGAAGCCGATGCTCTCCGCCAGTCCCCCGAGAAAC CCTGTCAATCGAAGCGATAGATATCCATCCCCAACGAGCCCAGGGTAAAGCCGCTGTGCTCGACGCGCATCCCGCCGCCG CCCGCGCCGCGGGGGAAGAACAGTGGCAGCAGGTGCTCGTCGCTGGGGTGGTTGCGCGCCCCAGGGCGCCTGCCGGCG GTAGTCGTGAAGCGCGGCCTCGTCGTCGGCCTGGAGCTTTTCCACCATCCAGTCACGGAACTCCCGCGCCCAGGGCGCGA TGGCTTCCGGCCCGGCGCGCCAGTCCAGTTCGCCCAGGTTGTGGGTGATGCTGCCGGAACCGATCAGCAGCACGCCTTCC CCGCGCAGTTGGCGCAGGGCCTGGCCGACGCGGCTCTGCAGGGCCGGACCGAGGGCGGCTCGGCAGGGACAGCTGGAGCAC CGGGATGTCCGCCTGCGGGTACATCAGGCTCAGCGGCACCCAGGTGCCGTGGTCGAATGGTCGCTGTGGGTCGGCCTGGG CCGGCAGGCCGGCCTGGAGCAGTTCGATCGTCCGCTGTGCCAGCGCCGGCTCGCCTTTGGCCGGGTAGCGCACGGCG TAGAGGGGCGGCGGAAAGCCGTAGAAGTCGTGCCAGATATCCGGCACCGCGGCGCCGGTTACCCGCAGGTCGTCGCTTTC CCAGTGCGCGGAAACCACCAGGATCGCCTTCGGCCGCGGCAGCTCTGTAGCCAGGCGGCGCAGTTGTACGCCGCTGGCGC  ${\tt CCGGTTCGAGGGCGAGCATCGGTGAGCCGTGGGAAATATAGAGAGTCGGTAGCATGATTCACCTCGTGACTCGGATGAGC$ GCGCGCTACGCCGGTTGGGCTTTCCGCCCAGTAGCGCCGATCGTCGAGGATCGCCCGGTCACGCTCGAACGCCAGGGGCA GGCGTTCCCTGAGGAAGTCCACCCAGGTGCGGATCTTGGCGTCCAGGTAGCGCCTCGAGGAGTACAACACGAACACCTCG CGGACATGCAGTCGATGGCCCGGCAGTAGCCGCAACAGGCTGCCTTCCTGCAGCGCGGCGGCGGCGACGAAGCCGGGCAG GCAGCGTTTCGCCGCGTTCGCCGACGAAGGCCCAGCCCTGCGGGCAGGACGGCGCGCCACGTTCAGGCAGCGATGCCGC AGCAGGTCCTCCGGCGTGCGTGGCACGCCATGCCGTGCCAGGTATTCCGGCGCGCACAGACCACGCTGAACACCTGGCC GAGATCGCGGGCGACCAGGGTCGAGTCCGGCAAGGTTCGGCCGAGGGTGATCAGCACGTCCAGGCCTTCCTCGAGCAGGG CCGGGGTGCCCTGGGCCAGCGTGAGGTCGACGGAGACGTCCGGATGGCCGTCCAGGTAGTCCACCAGTAGCGGCATCAGG TGCTCGAGGCCCAGTTCGGTCACCGCGTGGAGGCGCAGGCGACCGCTGGCGTGGGACTGGCTGTCTTCGACGTCCGCCGC GGCGGCGGCGACCGTGCGTAGGATCTGCTTGCAATGCTCGTAGTAGCGCAGACCGCTTTCCGTCACCACGACGCTGCGCG TATTGCGTTGCAGCAGCGCCGAGAGCGCCTGTTCGAGCCCGGCGACCTGGCGCGAAACGGTCGCCGGAGAGGTCCCCC AGCGCCTGGGCGGCCTGGGTGAAGCTGCCGTGCTCCACCACGCGGACGAAGGTCCGGATACCTTGCAGCAGGTCCATTTC CAACTCCTTCGCCGGTCCGCGCCCGGCGCCGTCTCAGCCCGACGCCGGGTCGGACGTTGGGCTCCAGCCGCCGCCCAGCG CCTTGTAGAGGTTGACCAGGGTCAGCGACACCGCTTCGTCGCTGGCGACCTGCTGTTCCTGGTTGTCCAGCAGTTGCCGC TGGCTGTCGAGCACGCTGAGGAAGTCCACCGCGCGGCGGCGGTATTGCTCGCGGGCGCTCTGCAGGGCGCGGCGGCGGTTCTG CGCCACGGCTTCGCCGAGGCGCTCCTGGCGGCGCTGGTTGGCGGCGTAGTCGTGCATCGCGTCGTCGACTTCCTGCCAGG CACGCAGCACGGTGCGCTGGTAGTCGATGGCGGCTTCCTGCTGCTGCTGCTCACGTAGCTCCAGGCGTCCGCGCAGGCGT CCGCCTTCGAAGATCGGCAGGCTGAACGCCGGGCCGATGGCGAACTGGCGATGGTCCCCAGTCGCCCAGGCTGGACAGTTG  ${\tt CAGGGATTCGAAACCGAAGTTGCCGTTGAGCGTGATGCGCGGATAGAAGTCCGCCTTGGCCACGCCGATGCTGGCGGTAG$ CCGCGTGCAGGCGCGCTTCGGCACGGCGGATGTCGGGGCGGCGCCGGCCAGTTCGGACGGCAGGCCGACCGGCACGCTG CCCGGCGGACGCGGAATCGCCCGCGCCGGGCCGAGTTCGGCGAGCAGGCTGCCGGGGCTGGCGCCGACCAGGTAGCCGAG GGCGTTGACCAGGTGCGCCTGGTTCTTTTCCACCTCGGGCAGGCGTGCCTCCATGCTGGCCACCTGGGCCAGCGCCTGGG CTACCTCGAGGTCGGTAGCGACGCCGTTGGCCAGGCGCGTGCGGGTGAGTTCCAGGCTGCGCCGTGCAGTCTCGAGGTTG TCGCCGGATGATCGCCGCACGGTTCTGTTCGCCACGCAACTGGATATAGTCGCCGCGGGCTTCCGCCAGCACCGAGACCTG CACGTCGCGCAGTTCGTTCTCGCTGGCTTCCACCGTCGCGTCGGCGGCTTCCAGCTCGCGTCGCACGCGGCCCCAGAAGT CCAGCTCCCAGGAGGCGTCGAAGCCGGCCAGGGCGTGGTTGTAGTTGCCTTTGCCGGCCTTGCCGGAGGGATCGAACAGG CCGGCGCTGGTGGTCCGCTGGCGCTGGTAGGTGCCGCTGGCGTCCACCGAGGGCAGGGCGTCACCGCCGAGGCTGCGACG GCTGGCAATAAGCAGGAGCGGAGTGCCTTTCATTGCTGGGCGACCTCGGCGGAGCGGGTGCCGGTCGCGGTGCCGATCCG GGACCACCTTGGTGAAGTTGCCGGTGGCGTTGTCCGGGGGCGATCGGCGGAGGCTCAGGCCGGTGGCCGGTGCGATGCTG TCGACATGGCCGCGCAGAACCTCGCCGGGGAAGGTATCGACGCGGATCTCCACGGCCTGTCCGGGAGAGACGTGGGTCAG AGGCGCCGACGCGCAGTTGGCGGCGGCCGACCTGGCCGTCGAAGGGCGCGCGGAGTTCGCAGTAGGAGAGGTCCAGTCGG GCCTGGTCGCGTCGCGCCTGCATGCGTTGCAGGTCGCCACGGGCCTGGCCGACGCGGGCTTCGAGGACGCTCACCTGCTT GCGCGTGGCATCCACTGCGGCCTGGCCCTCGGCCAGCCGGGCGCTGGCGGTATCGATCCGCGATTGCGCCTGCTGGGCGT TCTGCAGGCTGCCGGCGCCCTTGCTGGCGAGGGTCTGGTAGCGGCTTTGCTCGTGACGGGCGAAGACCAGCTCGGCCTGC TCGGCGCGGACCTTGGCCCGCGCCTGTTCGATCAGCGCCTGCCGGCGTTGCAGGTTGGCCTCGGCATTGGCCAGGTTGGC CGGCCTTGACCGGCTGGTTGTCCTCGACCAGAACGTCCTGGACGAAGCCGGCGACTTTCGGCGCGCGACCAGGGTGAAATCG GCGTGCACATAGGCGTCGTCGGTGCTCTGCACGACCCGTGGGGCGAGCAGGTGGAACAGCAGGTAGACCAGTAGGGTCAG GACCAGCAGGGCGGCGAGCAGCAGGCTGCCCTTGCGCGAAGTGATGAACGACATACAGCGACCTTTCAGTGTGGGGAGC GCAGCACGTCGGCGTTGCCCAGCACCTGGGCCTGTTGGCGGGCCTGTTCGGCCAGGTGCTGCCAGTGCGCGCGGAGTCG GCGCCCGGTTGCAGGCCGGCGATCTGTTGCAGGCGCAGTTCGACGGCCTGGGACGCATTGCCCAGGTGATCCACCAGGCG GTTGGAGTGGTAGTGCTCGCGGGCGGTGCCGAGGGCGCCGATCACCGCGGTGGCGACTACCCCCGGAGAAGCCGCGGACGG TGTTGAACCAGGCCGAGGCGAAGGGTCCCTCGATGGGCGCGATGACGCTGGTGGAGAGCATCAGCAGCGGAATCACCGCC ATCGGCTGGCCGACCACCAGTAACAGCATCGGCAGGTAGAAGTCCTCGCGCACCCAGTCCGCCGTCAGTTGGCTGAAGCT

CAGGCAGGCACCGGCGCACAGGCCAGGCCGCAGGCCAGCCCCAGCGGCAGTCGACCCGCGGGATGTTGCAGAGGGCCG ATCTCGGCGAGGAATTCGGTCGGCACGCCCATGCTCGCGCCGAGCACCACCAGCGCCGGCCAGGGTGATCAGGGCGAA GGTCAGGTTGCGGCGCTTCAGCAACTGCAGGCGGAAGAACGGCAGCGGGTGGCTCCATTCGTTGACCAGGAACAGCCCCA GCAGGAGGCTGCCGCTGCCCAGCAGGCAGGCAGATCAGCGGCGACTCGAACCAGTCCAGGCGTTCGCCTTGCAGCAGACCG ATCACCAGGGCGCAGATCGCCGGGAAGCCGGTGAGCAGGCCGATGCCGTCGAACTGGCGGAAGCGTTCCAGGCGCACCGG GTCCTGGAGGATGCCATGGGACACCGCGGCCATCGCCACCAGGCACAGTGGAATGACCTGCCAGAACACCCACTGCCAGC CGACGTATTCGAACCAGAACGCCGCCAGTGGCAGGCCCAGGTTGGGCCCGAAGGTCGCGGTGAGGGCATAGGCGCCCAGG TGGCGAAGAGCGTGAAGCGGCGCGGGGAAAAGGTCACCGAACACCAGGGCGCGAATGCCATGGCGGCGACCTGGGTGGCT TCGTAGAGCACGGTCAGCCAGGTGCCTTCGTCATGGCCAATGGCGAGTGCGCCGCGCACATCGGTCATGGCGATCTCGGT GGGCGGCGGGGGCTGCGGTTGGCGTCGGCTGGCCGAGCGGGGTGGCGAAGTCATCGCGACCTCGCTACGGCGAGGG TGGGGAAACAAGGCATGGGCGGAAACTCTTCTGATTTCCGCCGCAGTCTAGGAGCGTCCCGGTAGTGTGAAAATTGAAAT GATCGAAATGAATCAGTGCATTTTGTGCATCTGTTTCAGTTGGAGCCAAGCAGCGGATGGGGATCGCTCTGCACTTCCTC GCAAATCCGCTTGATCGTTTGCCGGAACCAGCGGTGCGCGGGATCGTTGTCGAAGCGTGGATGCCAGGCCTGGACCACCA TCACGGTCTTCAACGGCACCGGGATGTCGAACTGGCGCAGGCCCAGGCCCAGTCGGTTGGCCCGCCACAGGGAATGCTCG GCGATCGGCAGCAGCAGGTCGGAGCCGGGCAGGGCGAAGATCGCCGAGTGGAAGGTCGGGCTGATCAGCTTGACGTCGCG CTTCAGGCCGAGTTCTCCCCAGGGCCTGGTCCAGCGGTCCATGGTTGAGGCCACGACGCGAGACGGCGATATGCGGAAAAG CGACGAACCGCTGCGGAGTGATCTCGCCGTCGAAGATCGGGTGCCCCTGGCGGGCCAGGCCGACGAAGCGGGTGGTGAGC AACTGCTGGGTCTTGACCTCGGGTTCCATCCAGGACGAGGCGCCGATGTAGAGGTCGATGCGGTTCTGCCGCAGTGCCTC ACAGACCGCCGACCAGGGTGTTGTTGGAACGCAGGGTGAAGCAGCGCTCCAGCTTGTCCAGTTGGATGGTCTCGCGAGTG TTGAACAGGTCGCGGGCCTGGTCCACCAGTTGCCGGACCTGCTCCTGCAGTTCCAGGGCACGGGGCGTGGGCACCAGCTT GCGGCCGGCGCGGACCATGATCGGGTCGCCTACCGCCTCGCGGATCCGTGACAGGGTACGGCTCATCGCCGGTGGGCTGA GGTGCATGCGGCGCGCGCGCCCCCACGCCGCCCCCCTCTCCGAGAAGAACGTTGAGGGCGACCAGGAGATTCAGATCGGGA TTGCTGGATTGCGTTCGCGGTGCCTTTACGCGCACCGGTGGCTGCCGAAGAATGCCGGTGCACGCTCTATCCGAGGATTT GCCGATGTTCCATACGCTCCTGGTCGCCATCGACGGCGGCCGCAGACCCGTCGCATTGCCGAGCTGGCGCGGCAGGCCG TATCCGCCCGCCGCGCACGAGTGCGAAGAGGCCCGGCAGGTGCTCGACGAGGCTTGTGCGCTGCTAGCCGGGTGCGAGCT TTTTTCCCACGAATGCGGAGGACAGGATGCAGGCGGATTTTTGGCACGCCCGCTGGGCGAACAACCAGATCGGCTTCCAC  ${\tt CTGGACGAGATCAATCCCTACCTGATGCGCCACCTGTCGCGGCTGCGACTGCAAGCGGGCGAACAGATCCTGGTGCCGTT$ GTGCGGCAAGACCCTGGACCTGGCCTGGCCGGCCGCCCAGGGACTGGAGGTGCTGGGGGTGGAGCTTTCGGAAAAGGCCG GCTGATCGCCCTGCCGCCGGAGATGCGCGAGCGCTATGCCGGGCATCTCCAGGCGGTCCTGCCGACGCGCAGCCTCGGCT TGCTGGTCACCATCGACTACCCGCAGGCGGAGATGGCCGGTCCGCCGTTCGCCGGCGACGAGGAGGTGCGTGGCTAC TACGCTGGCGGTTGGCGGATCGAGGAACTGGAGCGCGGCGACGTGCTCGGCGTCAACTGGAAATTCCTCGAGCGCGGGGT GAGTTCGTCGACCAGCACCGCAAGGGTGCTCAGGACGTCCTGGCCGAGCCGCTTGGAGCGGGCGCCGGACCAGCCGGTCC CGGGCTCCGGGTTGTCGTCGTGGTCCTTGAACGCCATCTCGATGGTGAACGCCAGGCAGTCGTAGGTCTGCCCGACGAAG TTGCAGGCCAGCCAGGTTGGCCTGGCCCGGCGCACTGCGTGGGTAGCCATGGCGGATCTGGAATTCGCCGCGCGCCAT CAGTTCCTCGCGGAAGCGTTGCTCGAGCCGTTCCAGGCGGGGCGTATAGCCCGGGTTGCCCTCGCAGCCGGCGGCGAATA CGTGGGGGGATTTCCTCGTCGCCGTGGATGTCGAGGAACAGGTCGACGCCATGGCGCTTCATCTCCTGCTGGACGAACCAG ACTTCCGGGCTGCGCTCGGCGCTCGGCTCCAGCCAGGCCCGGTTGAGATCCTGGCCGGCGGCGTTGGTGCGCAGGTTGCC GTGGAACGCCGCCGTCCGGGTTCATGTTCGGCACCAGGTACAGGTCGGCCTTTTCCAGCAGGCGCTGCATTTCCGTATCGT CCGGCCGCTGCAGGCGCTCGATCAGGCCTTCCATGAACCATTCGGCCATGTGTTCGCCGGGATGCTGCTGGGCGATGACC CACAGCTTCAGGTGGCTGTCGGGATGGCGCCTGACCCGCAGCAATTCGATGTCGCGGCCTTGCACGCTGGTGCCGACGGC GAGCCGTTCGACGCCCTCGATGCCGAGCGCACGTTCGACCAGGCGGGCATGCCGTTCGCGGCTGTAGGGCTCGAAGTAGG CGAAGCGGACTTCGCTTTCCTCCGGTTCCAGCTGGAAATGCAGGCCGTCGGCGTCGTATTGCGACGGCACGCGGAACCAG CGTTCGCCATCGTACGAGGCGACTGCCTGGTAGCCGCTCCAGGCATGGCTGTAGGCCGACTGGCCGGCGTTGACCAGGGT GAAGCAGTGCTCGGTGGCGGGGGGCCATGCCCTCGACCTTGAAGTGGAACCACTGGAAATGCTGGCCGGGCCGGGCCGGGAC GGATCGCCAGGCGGATCCGGCGGGGGATCGCTGGCATCGATGACCTGGATGTTGCCGCTGTCGAAATCGGCGCGGGATCTGC GGCTTTCCCGGGCATAAAAAAAGGGCGACCGATGGTCGCCCTGTCCCAAGTGTGAAAGCGGATCAGCGTGCGCTGGCGCG CGAAGGCGTTCAGGGTGTCGGGCATCTGCACCGGCACGCCCTGTTCCGAACGCAGGCGTTGCAGCGCGGCGATCATCGCG CCGGTGCCGGCCAGGTGGGCGCCGGCGGCGGCGCGGGGAACTCGCGGCGGCGAGAACCACATGACGATGATGCTGGC
GAGGATGCCGAGCACCAGTTCGGCGAAGATGGTCGCGACGAAGTAGCCGATGCCCGGGCCGTCCTCGTTCTTCAGGATGG CCTTGTCGACGAAGTTGCCGAAGATCCGCGCGAAGAACATCACGAAGGTGTTCACCACGCCCTGGATCAATGCCAGGGTG ACCATGTCGCCGTTGGCGACGTGACCGATCTCGTGGGCGAGGACGGCTTTCACCTCATCGGGCGAGAAACGTTCGAGCAG GCCCTGGCTGACCGCGACCAGCGCGTCGTTCTTGTTCCAGCCGGTGGCGAAGGCGTTGGCCTCGTAGGCGGGGAAGATGC CGACCTCCGGCATCTTGATGCCGGCTTCGCGGGGACAGCTCTTCGACGGTTTGCAGCAGCCACTGTTCGTGACGGGTGCGC GGCTGGCTGATGACTTCGGTACCGGTGCTCATCTTCGCCATCCACTTGGAGATGAACAGCGAGACCAGCGAACCGGCGAA ACCGAACACGGCGCAGAAGACCAGCAGGCTGCCGTAATTCTGGCCGGTGAAGCGGTCCACCCCGAGCAGTTTCAGGGTGA TGCTGGCAATCACCAGGACTGCCAGGTTGGTGGCCAGGAACAACAGGATGCGCATCATGGTGTAAAGCTTCTCCTCACGG CTGAAGGCACGGAGCGCGGTTCGCAGGCCGCGGGGCGGACGGGCTCCTGATAATCATGCGGGGTTATATAAGGGG CGGTCCATGGCGATTCAATCGAGGGACTATTTCAAACTGTGTCGCCTTGCGCCCCAGGTTGCCCCTCGAACAGCAGGCGG GTCAGCCCGGCCAGGCGTTCGCCGTCGCCCTGCGCCAGCGCCTGGCGCAACTGGTTGGCCAGGCTGGCCTGTTCGCGGCG CACGCTGGCCGGCGCCTCGGCCAGCGCCGCCGCGGCCCGGGGGGCGCGGTAAGTCTTAGGAAGGCCTTTTCGCTGA GCACCGCCTGGTCGAGAGCCTCGTAATGAATGGTGTTGGCGAAGCGCAGGTAGCCTTCCTCGGCGAGCCAGAGCAACGCG CCCAGACAACTTTGGTGACGTTTGCTCGGCAGGCCGAACTCGTCCGGCGCCTCGCGGCCGATCAGGTCTTCGACGTAGAG CGCGGTCTTGCGCGGAAACGCCTGGTAGAGAAGCAGGAGGCCGCCAGCGGCGTCCTTGTGGAAGTCGTCGATCTGCAGGT CTGCCGATGCGCAGGATCGCCTGCTCCAGGTCGTCGACGCGGGGCAGGGTGACCACCCGGAAGTGGTCGGGCCACGGCCA GTTGAAGGCGGTGCCCTGGACGATCAGCAGTTTTTCCGAGAGCAGCAGGTCGAGGACGAACTTTTCGTCGTTGTGGATCG GGCAGACCTTCGGATCGATCCGCGGGAAGGCGTACAGCGCCCCATCGGCTTCACGCAGCTGACGCCGGGGATGTCGTTG AGCAGTTCCCAGGCGCGGTTGCGCTGCTCCAGCAGGCGCCCCGGCGGCAGGACCAGATCGTTGATGCTCTGGTAGCCGCC  ${\tt CAGGGCGGTCTGGATCGCGTGCTGCGCCGGGACGTTGGCGCACAGGCGCATGTTGGCGAGGATGTCGAGACCTTCGATAT}$ AGCTCTGTGCCCGCTGCTTGGGCCCGGAGATCGCCACCCAGCCGGAGCGGAAGCCGGCCACCCGGTAGGATTTGGACAGG  ${\tt CCGTTGAAGGTCAGGCAGAGCACGTCCGGCGCCAGCGAGGCGGTGGAGACGTCGCGCCGCCGTCGTAGAGGATCTTGTC}$ GTAGATCTCGTCGGAGAACAGCACCAGGTTGTGCTGGCGGGCCAGTTCGACCATGCCTTCCAGCACTTCCCTGGAATACA CCGCGCCGGTGGGGTTGTTCGGGTTGATGATCACCATCGCCCTGGTGTTCGGCGTGATCTTCGCCTTGATGTCTTCCAGG TCCGGCCACCAGTTGGCCTGCTCGTCGCCACAGGTAGTGCACCGGCTTGCCGCCGGCGAGGCTGACGGCGGCGGCCGCTCCACAG CGGGTAGTCGGGAGCGGGGATCAGCACCTCGTCGCCGTTGTTCAGCAGCGCCTGCATGGACATCACGATCAGTTCCGACA CGCCGTTGCCGAGGTAGATGTCCTCGATGCCGACGCCTTCCACCTGCTTCTGCTGGTAATACTGCATCACTGCCTTGCGC GCGCTGAACAGGCCCTTGGAGTCGCTGTAGCCCTGGGCGGTCGGCAGGTTGCGGATGACGTCCTGGAGAATTTCCTCGGG AGCTTCGAAACCGAACGGCGGCCGGGTTGCCGATATTCAGCTTGAGGATGCGGTGACCCTCTTCCTCTAGGCGTTTGGCGT GCTTGAGCACCGGCCCGCGAATGTCATAGCAGACGTTGGCGAGCTTGTTCGATTTGCTGACCTGCATGATGTGTCGAGTC CCGAAGTGAGCGAACACCGTGGAACAGGCTGCGAAAAGCCCGCTGGATCGCGGCTTGGCAGGCTGTAACGCGGATGACAG ACTGGCGTCTATAAGGAGCACGCATGATACGTGCGGCCCGTCCCCCGGAAAAGGGAGCGCCGGGCATTTTTCAGATCGCG AGGTAGAGCCGATGAGCAAGATCGACAAGCCCCTGGACTCCTGGCGCGAGGAGTTGACCGAAGAGCAGTTCCACATCTGT CGCCTGGGCGGTACCGAACGCGCCTTCAGTGGCGAATACCACGCCACCAAGACCCCCGGGATCTATCATTGCACCTGCTG CGGCACGGCGTTGTTCGACTCCGACGCCAAGTACGACTCCGGCAGCGGTTGGCCGAGCTATTTCCAGCCGGTGGACGCCG GGGCACGTCTTCCCGGATGGCCCCCGGCCCACCGGGTTGCGTTACTGCATCAACTCGGCCTCGCTGAAGCTGGTGCCGCG TACTTTGTTTCGAGACCCACCCTCAACAAGGAAGACAAGCCATGAGCGATTCGCTGCGAGCATTCCCTGCACCACCATC AAGGGCGAACAGAAGACCCTGGCCGACTTCGGCGGCAAGGCGCTGCTGGTGGAACACCGCCAGCAAGTGCGGCTTCAC  $\tt CCCGCAGTACCAGGGGCTGGAGGCCTTGTGGGAAAAATACCGTGAGCGCGGACTGGTGGTGCTCGGCTTCCCCTGCAACC$ AGTTCGGCAAGCAGGAACCGGGCGACGAGGGCGAGATTTCGCAGTTCTGCGAACTGAACTACGGGGTGAGCTTCCCGCTG CAGCCAGGGCATCAAGTGGAACTTCACCAAGTTCCTGATCGGCCGCGATGGCCAGGTGGTGAAGCGCTATGCGCCGACCA CCAAGCCGGAGGAGCTGAGCTCGGCGATCGAGGCGCTGCTTGAATGAGCACCCGGGGAAAAGTCGCCAGGCCGGATGGCG TCGAAGAATCGCTGCTGCTCGACAACCAGCTGTGTTTCAAGCTGTACGCCGCCTCGCGCGGGGGGATCCGCGGCGATCGG CCGCTGCTCGAACAGATCGGCCTGACCTACCCGCAGTACCTGGTCATGCTGGTGCTCTGGGAGTGGCATGCGAGCCCGCC GGAGCAGCCGACGGTGAAGGCCTTGGGCGACCGCCTGCTGCTCGACCCCGGAACCCTGACGCCCTTGCTCAAGCGTCTCG AACAGCTCGGCCTGGTGGATCGCCGTCGCGCCAGTCACGATGAGCGGGAAGTGCACCTGACGCTGACGGTGCCGGGGGATC ACCTTGCGCGAACGGGTCATTCCGCTGCGCCAGCAGCTGATCTGCAGCACCGGTTTCGACCTCAACGAGATGTTCGACCT GCACCAGCGCCTGGGCGGATTGCTGTCGCGCTTCCGTCTGGTGGTAGGAGGCTAGCCGTCGTCGCGAGGCCGGCTAGTCG CTCGCGGTGAGCGGGCACCAACGGTCGAGGATGGCTTTCAGTTCGTCGCGGTGGAAAGGCTTGGCCAGGTAGTCGTCCAT GCCGGCGGCACGACAACGTTCGCGCTCGTCCGGCAGGGCGTTGGCGGTCAGCGCGATGATCGGCAGGCCGCCCCAGCGTC CGCTGTCGCGGATCTGCCGGGTCGCTTCGTAGCCGTCCATCACTGGCATGTTGCAGTCCATCAGGACCAGGTCGATGGGA TGCTCCTCCAGCATCTTCAGGGCATTCAGCCCGTGTTCGGCGATCCATACCTGGCAGCCGAGCTTGTGCAGCAGGCCCTT GGCGACCAACTGGTTGACCGGGTTGTCCTCCACCAGCAGGACCCGGGTGTTGCGCTGTTCTCCCGTGGTGTCCCGAGGCGC TCGACGGGGCTATGGCAGTGTGTCGAGCACGTGTTTCAGGGCCTGGTACAACTGGTTGCGACTCAGCGGCCTGGCCAGT TGGCGCAGCGGCGACAGGCGGCGGGCCAGCTCCGGTTCGAGGAAACTGCCGTAGGCGGTGACCAGCAGGATCGGCGTACC CGGTCTCCAGACGCTTGTACTCCAGGCCCCAGCGCGGCAGCCAGGTTTGCAGCAGCTGCGCCAGCCCGCTGTTGGCCGAG CAGGCTGCCCAGGCCGACCGTCGACTCCACCGTCAGCTCGCCCTGCATGGCCTCGCACAGCTTGCGCGTGAGGGCCAGGC

CGAGGCCTGTGCCGCCGTATTGGCGGGTGATACCCGCGTCGGCCTGGGTGAACGGTTGGAAGATGCGATCCAGCGCCTCC TGGGCGATGCCGATGCCGGTGTCGCGCACACTGATGCGCACACCCTCGGCGGTGGCTTCCACGCGAACGTCGACCCGCCC CAGGCGGGTGAACTTCAGCGCGTTGGACAGCAGGTTGCTGACGACCTGGCGAATCCGCGTCGGGTCGCCGGAAACCTGGG ACCAGGACGCCCAGGTCGAACGGGATCTGTTCCAGGACCAGTTGCCCGGCCTCGAACTTGGAGAGGTCGAGCACGTCGTT GAGCAATTCCACCAGCACCTTGCCGGAGTCGTGGGCGATCGACAGCTGCTGGCGCTGTTCCGGGGTGAGCGGGCCGTCGA GGCTCAGCGAGAGCATGCCGAGCAGGCCGTTCAGCGGCGTGCGGATCTCGTGGCTCATGTTGGCCAGGAAGCTGGCGCGG GCCTGGGCCATATCGAGAGCGGTCTGGCGGGCTTCTTCGAGTTCCTGGTTGGATAGCGTCAGGCGCGCGTTGGCAGCCTT CAGCTCGGCGGTACGGGCGGCGACGATGCTTTCCAGCTCCTCCAGGTACTGGGTCAGGCGGTTCTCCGCCTCCCGGCGCT GTTCGATCTCTACCGAGATGCGCCCGAGCTGGCGGTTGATGACTTCCACCAGCACGCCGATCTCGTCGCGTTCGTGGCCC TTGGGGCAGGGCAGGCGCGTGCCGGCGAGCGTGGATCGTGTCCGCTGAGGGCCTGGATCAGGCTGACCAGGGGCTT GGTCAGCAGGGTATAGAAGAGCACCAGCAGGATCAGCGACAGCAGCAGGCTGCGCACGAAGCCGGAGAGCAGGGTGATGC CGGCGCGACGGAGGAAGTCGTTGCCGAACACGAAGGTGTCGATTTCCAGGTGCAGTACGCCGAGGGCCTCGCCCGGCGCA TGGTCGACATGCAACGGGTCCTCGTAGACCCGCTTGTGGCCGAAGAGGAAGTCGCTGAGCGGCCGCAGGCGGCTTTCGGC GGCCGAGGACCAGCTCCTGGGCCAGCTCCGCATCGATGTTGTAGGCGATTCGCGCGGGGGGTTGTGGCTGACGTCCAGC CAGGATAAAGGCCACCAGCACGGTGAGGCTGGCCTGTTTGAACGACAGGCGATGGGTCAGCGCTATATCCATGGGGGCGG GGATCAGCCTTGGCGAGGTTCTGCCGCCTAGCATAGCCCATCCCGACCGTCTGTCGGGGGTTCCTGGGCGCAACCGATGAT CGATCCGTGACGTCAGTCCGATCCGAGGAGAACAGAGTGGATTCCCGATTGAGCGATTTTCTTGCCCGCGCCGAAAGCGT CAGCGCGAGCAACTGGAACGCAACACCCGCCAGTTCGTCGCCGGCCAGCCGGCCAACCACGCCTTGCTCTGGGGGGGCCCG GCGACCACCTGGCCGACCTGCCGCGCGCGTGGTCGAGCAACTGCAAGGCCTGCCGCAGCGCTTCGTACTGTTCTGCGACGAC CTCTCGTTCGATGCCGGGGAAGGCGACTACCGGGTACTCAAGAGCGTGCTCGACGGCTCGCTGGAACAGGCGCCGGAGAA TGTGCTGCTCCTACGCCACCTCCAACCGCCGGCACCTGGTTTCGGAGAAGCAGAGCGACAACGAGAACTGGAAGATGGTGG ACGGCGAGCTGCATCCCAACGAAGCGGTGGAGGACAAGATCGCCTTGTCCGACCGTTTCGGCCTGTGGCTGTCGTTCTAT CCCTTCACCCAGGAGCATTTCCTCAGCGTGGTTCACCACTGGGTGGACGTGCTCGCGGGAGAAGGCCGGGCTGGCCTGGAG CTGGAGCGAGGAACTGGAGAAGGAAGCGATCCGCTGGGCGCTTGGCCGCGGCAACCGCCAACGGCCGTTGCGCCTATCAGT GCTACGCCCTGCTGGCGGCGCAGGCCGAGGCGCTGTTCGCCGACGAGCGCGATTTCATCGCCAACGCCGCGCAGTTCTCC AGCGGGTCGACGACGTCCACGCGTTTCCCGGCCACATCGCCTGCGACAGCGCTTCCAGCAGCGAACTGGTGGTGCCCCTG CTCAAGGACGGCCGCCTGGTCGCTGTGCTCGATCTGGACAGCCCGAGCGTGGGACGCTTCAGCGCCGAGGACCAGGCCGG GATCGAAGGCCTGGTGGAGATATTCCTGCGCCTGACGGACTGCTGAGCGACGCGTTCAGGCTTTCGCTGCGAGCTTGTCG AGGGTCCGTCGTCCCCCGGCAGCAGCGCTTGCATCGCCGGGCGTTCGAGCATCCGCGCGAAATGCGCGGCGAGGGCCGG GTCGCTCGCCGACGAAGAAGGCCCGGCCGTCGAGATGGTTTTCCAGGTAATCGAAGTGCGCTGGCAGCTTTTCCTCCAGC GCGCGACGCACGTCGTTCTCCTCGCAGGCCTGGCCCATCGCCGGCTTGAGTATCCGGTTGCGGAAGATCGTCAGCGTGGC TCGGCGGTTCGGGATAGCGTTCTTCCAGGTACTGGCAGATCACGCTGGAGTCGGCGAGGGCCAGGTCGCCGTCGCCGCAAC GCCGGGATGCGGCCCAGCGGACTGATCTCGCGATACCAGGCCGGCTGGCCGAACGGGGCGATCGCTTCCAACTGGTAGTC GAGGCCCTTTTCGGCCAGGAGCAGGCGGACCTTGCGGACGAACGGAGACAGTGGGGCTCCGTAGAGTGTCAGGCTCATAA CGATTTCCTCGGTCGATATGAGCCTGGGTTATAGCACGGCTGCCGTAGGCCGGGAATCAGTCGTAGACGTTCTTCTT TCAGCACCATCGCGTTGGCGCGGGCCAGCTGCGTTTCCATCTGCTGCAGCTCCGCCTGGTAGCGCGCCAGCTCGGGCTGC ATTGCCGAAGAACTCGATATGCAGGCGCACCAGGAGGTGGCGAATCTCCTTGACCCAGATCTGCGCCTCGCTGCGCGGCA GGTGGCCGTCCTGGGTGAAACGGGTGAGCTGGGCATGCAGGGCTTCGAAGAGGAAGCGGACTTCCTTGGCCTTGTCCTCG CTTGAGCCCGGCATCGGCTTTCTTCTGCAGCGCCAGTTGCTGCTCGCTGAGCTCGATCTGGCTCATCAACAGCT TTCAGGCGCGCTTTCTCCAGCTTGCTGTTTTCCACCACGTGGTTGATATAGCCAATGGCGATTAGGAGGGCGATCCCGCC GATGATGAGGGCGGTAATGAGGAGTGGCGACACCTTGGGACTCCGCTGTAAGAATTTTCTCAGTCTAATGTCTTGGTGCT ACCACTGATAGCAGCAGCTCATTATTTGCACAGAAGTCTTTGATTTAAAAAAATTTTCTCAGAAGGGTTGACGCCTCCCC GGACGCTCCATAAAATGCGCGCCACTTCCAGCGTGAAGCCAAACGCGAAACACTGGAAGCCGGAAAGATCTGTTGTAAGT TCCGGGCCGCGTCCCCTTCGTCTAGTGGCCTAGGACACCGCCCTTTCACGGCGGTAACAGGGGTTCGAGTCCCCTAGGGG ACGCCATTGCGGGAATAGCTCAGTTGGTAGAGCACGACCTTGCCAAGGTCGGGGTCGCGAGTTCGAGTCTCGTTTCCCGC TCCAAATTCTACAACCTGGCTTCGGCGGGGTTGGTGAAAGTTAGGCGTCAAAGGTTCGGCTTCGGCCGAACGGGCAACAA GTTGTAACGCGGGAATAGCTCAGTTGGTAGAGCACGACCTTGCCAAGGTCGGGGTCGCGAGTTCGAGTCTCGTTTCCCGC TCCA

#### PAGI-4(C) flankierende Sequenz links, 298 bp

GATCATCCAGGCGGGCGTGGCGCGTGGGGTGGATTACGGCCTGACGGTGTCCTGTTATCAAGCCGATGAGCAGGGACGTG CGTGCGGCAAATGCGATAGCTGCCGGCTGCGTGCGGATGGCTTCGCTGCGGCTGGTATTTCCGACCCGACGCCATATTTC TGAAAAAAATTCACGAGGGGGTGTTGTTTTTACGTTAGAAATCAGTATTATACGCCTCGCGTTGGGTCGTTAGCTCAGTCG GTAGAGCAGTTGGCTTTTAACCAATTGGTCGTAGGTTCGAATCCTACACGACCCACCA

### PAGI-4(C) flankierende Sequenz rechts, 10705 bp

CCGTGATCGCCAAGCGTTTCTCCGCGGAGTCCGGTCGGCGGGTGCAGTTCGACCTGAGCATGGACTCTGGAGGAAAGATT CCCTTCGGTGCACAGGCATACGACAAGGAAGAGCGGGTCGTGGGAATGGTCGACAACCTGTCCCGTTTGCTGGTGTTCGG TATCGAGGACCAGGGGGCGCCTGTCCATTCGCTGGAGCGATGGCTCCTGTTCCGTCGACTATCAGTTGCCGCCCAGGAACA AGGACCTGACTTACGAACGAGTTGCGCTCAGTTGCCGTCGGTCCTCGATCTGAAATGTCCCCGCTGCAGTCGGGTCAAGT CAAAAGGCGAGGATTTTTCCGGTGAACACCGGGCGCGAGGGCAAGCGGCAGCTCACTCGTCCTCGATCATGCTCAACAGG TCTGGTGTCCTGCCTCGGGTTTCCAAACGCAGCAACCACTGCTTGGCGGCCAACCCACCGGCGAAACCGGTGAGGCCGCC CGTTGGGGCTGCCGATCTGCACGGCTATTTCCGTATAGCTGCGGGTCTCGCCGAATGGAATGGTGAGCAGGGCGGACCAG ACCTTTTTCTGAAATTCGGTACCTTGGAAGTCGAGCGGGAGTTCGAACCGGGAACGTTTGCCGGAAAAATATTCCCGCAA CTGGCGTTCGGTTTCCGCCAGGAGGGGGGGCTGTCCTCGGAGAGCCGCATCTCGTCCAGCGGTACTCGGTTGGGACGCTCAT GCTGCCAAAGAATCGCGACCAGAAAGGCATCGTCCCTGGCTACCAGGGTCAGTGTCCCGACCGGCGATTCCATTTTCCTG TAGCTATGGGGCATGTAGGTGTCCTCTTCGGCAGGCTCGCCCAGTGTACTACGCAATGGGATTTCAACAGGGAAGCCTGC AGCCCAGGCCGAGCGCCTCGAACTGTGAGATCTGGGAGGCGATTTGCCGAGCAAAGTGGGTTGTCATTGGTTTGCCATCT CATGGGTTCGGACGAGGCCTCGAGCAAGGGTTGTAACGGTTTTTGTCTGGCCAATGGGCTCTTGCGTAAAAAGGCTGCCG GCCGCTAGTTTCCCGTTCCTGACAAAGCAAGCGCTCTGGCTCAGGCATCTCCTGATCCGGATGCATATCGCTGAAGAGGG AACGTTCTGTCATGTCCACATTGGCCAACCTGACCGAGGTTCTGTTCCGCCTCGATTTCGATCCCGATACCGCCGTTTAT GCGCCATTCCCGCCGTGATCAATCCCAAGTCCCGCGAGCAGGCCCTGGCCGATATCGCTGCCGACTGCCAGGCCAGCCTG GCTCGACGATTTCTCGCTGGACGCGCTGGTCGGCCCTGCGGACCTCGATTGGAGTGCCTTCCATCGCCAGGACCCGGCGG CAGCCTGTTTCCTGCAATACACCTCGGGTTCCACCGGGGGCGCCCAAGGGGGGTGATGCACAGCCTGCGCAACACGCTCGGT TTCTGCCGGGCGTTCGCTACGGAGTTGCTGGCATTGCAGGCGGGAGACCGGCTGTATTCGATTCCCAAGATGTTCTTCGG CTATGGCATGGGCAACAGCCTGTTCTTTCCCTGGTTCAGCGGAGCCTCGGCGCTGCTCGACGATACCTGGCCGAGCCCGG AGCGGGTTCTGGAGAACCTGGTCGCCTTCCGCCCCGGGTCCTGTTTGGGGTGCCGGCCATCTATGCCTCGCTGCGTCCG GGCCGCGCACGGGCTGGAGATCTGCGACGGCATCGGGGCTACCGAGGTCGGCCATGTGTTCCTCGCCAACCGCCCGGGCC AGGCGCGTGCCGACAGCACCGGGCTGCCGTTGCCTGGCTATGAGTGCCGGCTGGTGGACCGCGAAGGACACACTATCGAG GAAGCGGGCCGGCAAGGCGTGCTGTTGGTGCGTGGCCCTGGGCTGAGTCCGGGTTACTGGCGGGCCAGCGAAGAGCAGCA GGCGCGCTTCGCAGGTGGCTGGTACCGCACCGGCGACCTGTTCGAGCGCGACGAGTCGGGTGCCTACCGTCACTGTGGGC GGGAAGACGATCTGTTCAAGGTGAATGGCCGCTGGGTGGTGCCGACCCAGGTCGAGCAGGCGATCTGCCGTCATCTGCCG GAAGTGAGCGAGGCGGTTCTGGTTCCTACCTGCCGGCTGCACGACGGCTTGCGTCCGACCCTGTTCGTCACCCTGGCCAC TCCGCTGGACGACAACCAGATCCTGCTGGCGCAGCGCATCGACCAGCATCTCGCCGAACAGATTCCCTCGCACATGCTGC CCAGCCAATTGCATGTGCTGCCGGCCTTGCCGCGCAACGACAACGGCAAGTTGGCGCGCCGCGCGGCGCCGCCGCCCACCTGGCC GACACCCTTTATCACGACAACCTTCCGGAGGAACGGGCATGTTGATTCAGGCTGTGGGGGGTGAACCTGCCCCCATCCTAT GTGTGTCTGGAGGGGCCGCTGGGAGGCGAACGCCCTCGCGCCCAGGGCGACGAGATGCTGATGCAGCGCTTGCTGCCGGC GGTTCGCGAAGCCCTGAACGAGGCGGCGGTCAAGCCCGAGGAGATCGACCTGATCGTCGGCCTCGCCCTGTCTCCCGACC ATCTGATCGAGAACCGCGACATCATGGCGCCGAAGATTGGCCATCCGTTGCAGAAGGTCCTCGGCGCGAATCGCGCGCAT GTCTTCGACCTCACCGACTCGAGCCTGGCCCGCGCCCTCTACGTGGTCGATACCCTCGCCAGCGACCAGGGCTATCGCAA CGTCCTGGTCGTGCGCGGCGAATCCAGCCAGGGATTGGAAGTGGACAGCGAGTCCGGCTTCGCCCTTGCCGACGGCGCCC TGGCGCTGCTCTGCCGGCCGACCGGCAAGGCCGCGTTCCGTCGCGGTGCGCTGGGCGGTGATCCGGCGCAGGAATGGCTG CCGCTGAGCATTCCGCTGAATACCGATATTCGCCAGGTAGGCGACGTCAAGGGACACCTCAACCTGCCGGCCCAACCTGG ATTGCCCGAAGCGGTACGCGCCGGATTCACCCGTCTGGCCGGGGACTTCCCGCAACTGAACTGGGTGCGCGAGGAATGGT TCATGCATAAGGTCAAACTGGCAGCGATCACCTGTGAACTTCCGGCTCGCAGCTACGAAAACGACGATCCGGTGTTCGCT GCGGTACCGGACCTCAGCGAGTCCTGGTGGCAATTCTGGGGCGTCAATCGGCGGGGCTATTTCGACCCGCGGAACGGCGA GAACGAGTTCAGCCTGGTGGTCCGGGCCGCCGAGCGCCTGCTGCGTAGCAGCGATACCGCGCGGATAGCGTGGACATGC

TGATCTGTTCGGCTTCCTCGCCGATCATGACCGACGCCGGCGATGTCCTGCCCGGACCTGCGCGGACGTCTCTACCCGCGC ATGGCCAACGTGCTGTCCAAGCAGCTCGGCCTGAGTCGGGCGCTGCCATTGGATTCGCAGATGGAGTGCGCCAGCTTCCT GCTCAACCTGCGCCTGGCAGCGAGCATGATCCGCCAGGGCAAGGCCGAGAAAGTGCTGGTGGTGTGCAGCGAGTACATCT CCAACCTGCTCGACTTCACCTCGCGTACCTCGACCCTGTTCGCCGATGGCTGCGCGGTGGCCCTGCTGACCCGCGGCGAC GATGACAGCTGCGACCTGCTGGCTTCGGCCGAACACAGCGACGCTACGTTCTATGAAGTGGCCACCGGTCGCTGGCGCCT GCCGGAAAACCCGACCGGCGAGGCCAAGCCGCGGCTTTATTTCTCGTTGTTCAGCGACGGCCAGAACAAGATGGCCAGCT GTCTTCCACCAGCCAGCGCCGTTCCTGGTCAAGGCCTGGGCCGAGGGCATCGGTGCCCGTCCTGAGCAGTACCAACTGAC GATGGGCGATACCGGCGTGATGATCTCCGTTTCCATCCCGTACACCCTGATGACCGGCCTGCGCGAGGGCAAGATCCGCC GTGTGCTGAGGCATCGCCATGTTGAACCACGGTGTCCGAGGAGGGCTGCACATGGGTAATCCGATCCTGGCCGGGCTGGG TTTCAGCCTGCCGAAACGCCAGGTCAGCAATCATGACCTGGTAGGGCGCATCAATACGTCGGACGAGTTCATCGTCGAAC ATCGAGGCTGCCGGGCTGCTGCCGGAGGACATCGACCTGTTGCTGGTGAACACCCTGTCGCCGGACCACCACGACCCGTC CCAGGCCTGCCTGATCCAGCCGCTGCTGGGCCTGCGGCACATCCCGGTACTGGATATCCGGGCACAGTGCAGCGGGTTGC TGTACGGCTTGCAGATGGCTCGCGGGCAGATCCTCGCCGGGCTGGCACGGCATGTCCTGGTGGTCTGCGGCGAGGTGCTG TCCAAGCGCATGGACTGTTCGGACCGCGGCCGCAACCTGTCGATCCTGCTCGGCGACGGTGCCGGCGCAGTGGTGGTCAG CGCCGGCGAGAGCCTCGACGACGGCCTGCTGGACTTGCGCCTGGGCGCCGACGGCAACTACTTCGACCTGCTGATGACTG CGGCCGATGTTCGAGCATGCCAGCCAGACCCTGGTACGGATCGCCGGCGAAATGCTCGCGGCCCATGAGCTGACCCTGGA CGACATCGACCATGTGATCTGCCATCAACCGAACCTGCGCATCCTCGATGCGGTGCAGGAGCAACTGGGCATTCCCCAGC ACAAGTTCGCGGTGACCGTGGATCGTCTGGGCAACATGGCTTCGGCCTCGACCCCGGTCACGCTGGCGATGTTCTGGCCG TGAGGAGGTGAACCGGCCATGTTGAGGCTTTCGGCTCCCGGTCAACTGGATGATGACCTGTGCCTGTTGGGGGGACGTCCA GGTGCCGGTGTTCCTGCTGCGTCTCGGTGAGGCGAGCTGGGCGCTGGTTGAAGGAGGGATCAGCCGGGATGCCGAATTGG TTTGGGCGGACCTGTGCCGCTGGGTCGCCGACCCGTCCCAGGTGCACTACTGGCTGATCACCCACAAGCACTACGACCAC TGCGGCCTGCTGCCCTACCTGTGTCCGCGGCTGCCGAACGTACAGGTCCTGGCGTCCGAGCGGACCTGCCAGGCCTGGAA GAGGCCCACGGCCACAGCGACGATCACGTGGTTTTCTACGACGTGCGACGCCGACGCCTGTTCTGCGGCGATGCCCTGGG CGAGTTCGACGAGGCAGAGGGGGGGGGGGGGGGGGCGGCCGCTGGTGTTCGACGACGACGGCGTACCTGGAGGCCCTGGAACGTC GAGTCGGCCTATACCGAGTGTCTGCGCCTGTGCCGGCGGTTGCTCTGGCGCCAGTCCATGGGCGAATCCCTCGACGAACT GAGCGAGGAGCTGCACCGCGCCTGGGGTGGGCAGAGCGTCGACTTCCTGCCCGGCGAACTGCACCTGGGGAGCATGCGCC GGATGCTGGAGATTCTCTCCCGCCAGGCGCTGCCTCTGGACTGAGACGGGACATCCATTGCGGCGACGCCGACGGC AGCGGTCGCAATTGGGGGGAAAAGGGGGGGTTACCGATGATGAACATGCCGTTGCGCGCTAGCGTCGCCGCAGGCCAGTCGCC  ${\tt CATGGGCGCGAGGAGGTGGCTCGTGAGCGGGGTTGGCTATCGACTGGAAGAAGTCTGGAGTACCGCACGCTGGTGCCGG$ AGGCGCTGTCGATCTGGCGCATGGCCGGCGCCAACCGGATGCTGTTCGACTGCTTCGACGTGGACAGCAAGGCTGCGCGG CGTAGCGTGGCGATCCTTTCCAGCTGCCTGCGCATCGAGTGCTGGGGGGCGCGATGTGGTGCTGCGGGGCGTTGAACTCCAA CGGACGCCCTTGCTGGCGCCGTTGAGCGAGGCCTGTCCGGCCCAGGTCACCTGCTTGCGTGACGGCGACACCCTGCACT GGCGCTTCCCCCAGGAAGAGTCGCATGCGGACGACGACGCCGCCTGCATGGCCTGTCCAGCCTGGAGGCGCTGCGCCGC ACCCTTGCCGGCCGGCCGAACCTGCGCGGCATTGCCCGGACTACCTGTTCCTGGTGCCGGAGTTGCTGCTGGACATCG CAGTGTGCCGACGAATTCCATGGCGCCGTGGAGGAGGCGTCCGAGTCGCCGGTGGCAGGCGTACGGGCCGGCAACTACCA GGTCGACCTGGACGATGCGAGCTTTGCCCGCCAGGTAGAGCGCCTGCAGGCCCACGTGAGGGCCGGCGACGTGTTCCAGA TCGTACCGTCGCGCAGCTTCAGCATGCCGTGTGCGGACCCCTGGCGGGCCTATCGCCAGTTGTGCCTGCGCAACCCCAGC  ${\tt CCGTACCGCTTCTTCCTCGATGCGGGGGGGCTTCTGCCTGTTCGGCGCGTCGGCGTCGGCATTGAAGTACGACGCGGA$ TGGACAATCGCCTGGAAGCGGAGTTGCGCCTGGACGCCAAGGAGATCGCCGAGCACATGATGCTGGTCGACCTGGCGCGCG AACGATCTGGCGCGGGTCTGCCGCAGCGGTACGCGGCAGGTGCGCGACATGCTCAAGGTCGATCGCTACAGCCACGTGAT GCACCCTGGTCGGTGCGCCGAAGGTCCGTGCCATGCAGTTGCTGCGGCAGTACGAGGATGGCTATCGCGGCAGCTACGGT GGCGCGATCGGCATTCTCGACAGCGCCGGCAACCTCGATACCAGCATCGTCATCCGCTCCGCCGAGGTCCGCGAAGGTAT CGCCCGGGTCCGGGCAGGCGCGGCGTGGTGCTGGATTCGGATCCACGGCTGGAGGCCGAGGAAACCCGCAACAAGGCGC TGGCGGTGCTGACCGCCGTGGCCGCTGCCGAACGCGAAAGGGGAGAGCGCGATGCGCATCACGCTGTTGGATAACTTCGA TTCCTTCACCTACAACCTGGTCGAGCAGTTCTGCCTGCTCGGCGGCGGAGGTCCGGGTGATGCGCAACGATACGCCGTTGC CGACGATCCAGGCGGCATTGCTGGCCGACGGTTGCGAACTGCTGGTGCTGTCGCCGGGGCCCGGTCGGCCGGAAGACGCC GGCTGCATGCTGGAATTGCTCGCCTGGGCCCGCGGGCGCTTGCCGGTGCTCGGCGTCTGCCTCGGCCACCAGGCGCTGGC GCTGGCCGCCGGTGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGAGGAGCCGCTGCACGGCAAGAGCACGTCCCTGCGTTTCGATCAGCGTC GACTGCCTGGCCGATGCCGATGGCGAGATCATGGCGATGGCCGATCCGCGCAATCGACAGCTGGGCTTGCAGTTCCATCC 

GCCTTCGGGCCTGAGCGGCGCTGCGCCGTTTCGACGATGCTCGGTTGCCAGGCCGGCGCATCGTCGAAACGCTGGCGGCC GAGTTCGCGCAGGCGCTGGCGGGGGGCGCTTTCGAGAAAGCGCAGGAAGCTGCGCTCGGATTCCAGCGCGGTGTTGTAGTAGC AATACACCTTGGTGTCGATGCCGCCCGGTTCGTAGAGTTCGCTGAGGACTGCCAGGGTACCGTTGCGCAGGCGTTCCTCG ACGAAATAATGCGGCGCGATGCCCCATCCGACGCCGGCTTCCACCAGACGCATGTCGTCGAAGTTTTCCACGAAGAG GGCTCGCGATGCTGTGCAGGGAGGCATTGCACAACGGGTGCTGCGGATGGGCGACGACGACGCCTTGGTGTAGCCGAGC CGTCGCCAGGCTATCGGCGGGCGAGGTGCGTATCAGGCTGACCATGTTGAAATCGTCGAGCAGTACGCTGCTCACCGTAT CGCAGAACGACGGCGGGATGGCGGTGTCCAGCAACACCCCGGAGATTGCGCGGACCCTTGTTGAGATTGAAGGCGATGTCG CCGATCAGCTGCTGGTAGTTCAGCAGGCTGCGCATGTAAGGGATCAGGCGAAGCGCCTGCTCGGTGGGTTCGACCTTGTA GCCGTCCCGACGGACCAGGTCCACGCACAGGTCGATTTCCAGGTTGCTGACCGCCGAGCTGACCGCGGTGTGCGACTTGC GCAGGATCCGCGCAGCGGAGGAAATCGAACCGGAGGCGATGACCTGGAGGAACATGTTCACGTGATTCAGGTTATGAATA GGCATCCCTTATTCCTTTTATTGGGTGGCGCGCGCGCCGCTTCCCTTGATCGGGTCAGGTTGCCGCTACTGTGGAAGAAGCG TCGAGGACTCGATAGATAGCGCCCCGAGTGTTTCAACTTGTCTTCTGGATGACGTTTTCATCGGGGAAACCTCCCGTCGGT AGTCGTCGTTTTGGAGGTGAGGGATGACGGCTCTGTTTCAGGATATTTTTATAATTATGTGAAAGAAGAGACTTATTTCAA CGAAATATGTTTCATATTGCTCGTAAATTCGACGAAAAGAAAATCCGGATATTTACCGGTTATTTAACGTTAATACCAAG AAGAAACGAAAAAATTATGTCGCGTAGGTCTAACGACCGAAACCTATGTCTTTTGTTAGCGTAGCCACCGGCCAGGCCGG TACGGATGCCGGGATGGCCCTGGCGGCGACCTATGCGGTTAGAATCCGCGGCCTTGCAGGCGGATC

# pKLC102, flankierende Sequenz links, 8500 bp

GGATCCGCCCGGAAGACCTGCACATCAGCCTGGTCGAAGCCGGCCCGCGGGTGCTGCCGGCGCTGCCCGAGCGTATCAGC CAGCCGGTACACCAGACCCTGAGCAAGCTCGGCGTACGGGTGATGACAGGCTCCGCGGTGAGCAAGGTAGATGCGGACGG CCTCTGGACCGGCGACGGCGAATTCGTCCCGGCGACGCTCAAGGTGTGGGCGGCGGGCATCCGGGCTCCGGCCTTCCTCA ATCTTCGCCTTCGGCGACTGCGCCGCCTGTCCCCAGCCGGCGCAACCGGGAGAGCAACCGCGCAACGTGCCGCCACGCGC CCAGGCCGCGCACCAGCAGGCCTCGCTGCTGGTGAAATCGCTGCGTGCCCGTCTCGAAGGCAAGCCGCTGGGCGAATATC ACTACCGCGACTACGGTTCGCTGATCTCGCTGTCGCGCTTCAGCGCGGTCGGCAACCTGATGGGCAATCTGATGGGTAGC GTCATGCTCGAAGGCTGGCTGGCGCGGATGTTCTACGTATCGCTATACCGCATGCACCAGATGGCGTTGTACGGTCCGCT GCGCACCGCGATGCTGATGCTTAGCGGCCGCCTGCGCAGCACCGAGCCACGCCTCAAGCTGCACTGAGCCATTACGCCCC GTTTGCCGTCGGCGCGGGGGCGTTCCTTCAACAGCGAAGCTGGCGCAACTGCGCCAGCCGACTGGCGGTACGCTGCATGTC CGCAGGCAGGTCGCTGCCCTCGACCAGGTCCGGCAGCGCCTTTTCGGCACTCAGGAAAAAACGCCGGTCATTGTCGTAAA GGACGTCGACGAGATTGATGAAGCGCTGCTGGGCGGCGACCGAACAGCGCGCCATCGGCGGTACGCCCTCCAGCACCCAG GTAGAGAAGCGTTCGCCGAGGGCAAGGTAGTCCATCACCGCGGTTGGCGCCTCGCAAAGGTCGGCGAAGGCGAACCACAC CAGGTCGCCGCACACCGCGCGCGCCTGCAACGTCCTCGCGCCGCTTTGCAGGGTCACGCGTTGCGAGGGCTCGGGCGCGG ACAAGCCCAGCTCGTCCAGGCAAGCGCATGAGGCTGGCCAGCAATACCCGCCGCTGGCATAACCGGAAGCGATCTCCTGC CGCGGCGAAATCGTCCGGTAGTCCCGGGCGCCGGCTACTTCCAGCACTTCCATGCGCGTCTCGATCAACCGGATCGCCGG CAGGAAGCGTTCGTGGTAGAGCGGATTGGGCAGCAGTTGCCGCGGAGCGTAGTTGGAGGTGCAGACCAGGGTGATCTTCC TGCGGAACAGCTCCCTGAACAGGCGTGTTATCAGCATCGCGTCGCCAATGTCGTGGACATGGAATTCGTCGAAGCAAAGC AGCCGGCAGTCTCCTAGCAGTTCGTCGAGCGCACCGCCCAGGGCATCGGGCCGCCCCTGGCGGCGGAACATACCGTCATG CGCTCCGCCAATCGATCGAGATGAAGAATGGCATTGCCCTGGGCTGCGTCCAGCACATAGCCGCGCCGTTGCGCCTCTTG GTGGAAATAGCGGGCTACGGGCGTTGTGGGGCTTGGTGCCGGTCATGGGTGAACGCCACGAAAAAGAACCGAAAGACACAC TCCGTTGATGCTCAGCCTGAGAGGGCCCTTAAACCGAGAACGGCATTCTAGCGCTGCGTCCTGCCCATGCTCCAGCCGCC AGACCGAACGGCGGGCGATAGTCGGACAGGCCCTTTGATCATGACCGCCACGGTCGCGATACGGAATCGCGCTCAGCCGC TACTTCCGCCCCACTGTTTCCGCCGCTTCCGCTGCCGAGCCCATTATCACCGGAGTTTTTCCTACAGCAGTCCTCCCAGT CCCCTACGAAAAACCAAGAAGTTCTACCGGCCAAAGCCAGAAAACTACGATTGTCGCCGTTTCAGCCTCGCCTCAGGCTAT CGCCCACTCGACTCTCCGCCTTGAAACCGATCGTTCTGCACATGCCTGCGGATATCGGCTTCTTTTCTCTGCAAGAACCG CTTCCGGCAGTTCCACTTCGATTGTTCCATCCCTCAGGGCCGGACCGCTGCTCCGTACGGGCCTCATGGGAATGGCCATG TTGTCGTCCTGCCTTGCCAATGCCGCCCCGGATGCGGGGCAGGCGCTGCGTGACGTGGAAAGCCGACGCCTGAACCTGCC CGCGCCGGTGGAACTGGACGCCGAGCGCCCCAGCCCCGAGGACGGCGTATCACGGGCTGCCGAAGAGGGCGGCCCGACGG GGCCAGGAACTCAATCTGAGCCAATTGCACGCCGCCGCCGCCGCCGCATCGGCGATTTCTATCAGGAAAAGGGATATGTGCT GGCGCGCGCCTTCCTCCCGGCACAGGAAATCCAGGATGGAACGGTACGCATCGAAGTGCTCGAGGGACGCTACGGCAGGA TCGAACTGCACAACACGTCCCGAACGCTGGACCGCGTTCTACTCCGCCCCTTGAGCGCACTCGAACGAGATACCGCGGTC CAGGGCTCGGAGCTGGAGCGTGCGCTTCTGCTCCTGAGCGACATTCCCGGCCTCCAGGCCAAAGGCACCCTGCTGCCGGG

ATGGCGGCCGCTACATGGGGGGAATATCGCCTGGGAACCACCCTCGACTTCAACAGCCCGCTGCGACTGGGCGACCAGGCG AGACTGAGCCTGCTGGGCAGCGACCGGCACCAACGCTACTACCGTGCAGCCTATCAACTGCCCCTTGGTTCCCGAGGCAC GCGCATCGGACTGGCCCACGCCGAGACGACCTATCGACTGGTACGCGATTTCTCGCGCCTGGACGCCCATGGCCGGGCCA TTACCGACAGTCTGTTCGTCAGCCAGCCCCTGCTGCGTAGCCGCAGCTTAAGCCTGTCCACCCAGTTGCAATATGAAAAC AAGCGACTTCGCGATGACCAGGAGCGTACCGGGAGGCATAGCCGCAAGGAGATCCGCCTGTGGACCGCCAGCATCAGCGG AAACGCCCAGGACCGCTTGTTCGGCGGTGGACAGAGCGGCTTCTCGCTGGCCTATGCCCACGGCCAGCTCGCCATCGACT  $\tt CCGGCGAAGAGCGGCTGCTGGACCGCTACACCATCGGTACCGCCGGCAGCTTCGACAAGATCATGCTCAACGCCGTACGC$ CTGCAGCACCTGGGCGACCGCCTGCAGTTGTTCGCCCAACTCAACGCCCAGTGGAGCGGCGGCAACCTCGACAGCGCGGA ACAGTTCGACATGGGCGGCCCCTACGGCGTTCGGGCGTTCCCCCTGGGCAGCTACAAGGGCTACGGCGACGAAGGCTGGC AAGCCAGTGCGGAGCTGCGCTACAGCCTGGCTCCGGGCTGGCAGCTGAGTTCGTCGTCGACCAGGGCGCGGTGAAATTC CTCAAGCACCCCAACACCACGGAAGGCAATCGCAACCGCATGGCCGCCGTCGGCAGCGGCGCAACCTGGTACGGAACGGA TCACCAGGTCAGCCTGACCGCCGCCTGGCCCCTGAGCCAGGAAAACAACATCGAGCCCGAGCGCACTCCCCGGCTGTGGT AGCTATACGCTGGTCTGGAACCAGGCCACAGGCTGTTGGAACGTCGCAAGCGAAGGTACCCGTCGGCGCAGCAAGAGCGG ACGCGGCAAGGCGCTCGTAGTCGCCGGAGCGTCACTGCTCGGCCTGTTCTGCCAGGCCCCCGCCTTCGCCCAGCG GCGCCACGGTCGTTTCAGGCGATGCCGGATTCCAGACATCCACCGATGGCCGGCATATGGTCATCGACCAGCAGAGCCAC AAGCTGATCACCAATTGGAACGAGTTCAGCGTCCGTGCCGATGAGCGGGTCAGCTTCCACCAGCCGGGCCAGGACGCCGT CGCCCTGAACCGGGTGATCGGCCGCAACGGCAGCGATATCCAGGGGCGGATAGATGCCAACGGCAAGGTCTTCCTGGTCA ATCCCAACGGCGTGGTCTTCGGCAAGTCCGCCCAGGTCAATGTAGGCGGCCTGGTGGCTTCCACCCTGGACCTGGCCGAC AGGGACTTCCTCGCCGGCAACTACCAGTTCTCCGGCGACTCCGGCGCAACCGTAAGCAATGCCGGCAGCCTGCAAGCCAG CGAAGGCGGCAGCATCGCCCTGCTGGGCGCCCGGGTCAGCAACGACGGCGTGATCCAGGCGCAACTCGGCGACGTGGCCC TGGGCGCAGGCCAGGGCATCAACCTCAATTTCGACGGCGACGGCCTGCTCAACCTGCAGGTGGACAAGGGCTCGGTCGAC GCTCTCGCACACAACGGCGGCCTCATCCGCGCCGATGGCGGCCAGGTGCTGATGAGCGCCCGCAGCGCCGACAGCCTGCT CAAGACCGTCGTCAACAACCAGGGCACTCTCGAGGCCAGGACGCTACGCAGCGCGGAAGGACGCATCGTCCTCGACGGCG GCGAACAGGGGACCGTGCGGGTGGCCGGCAAGCAGGACGCCAGCGCCATCGGCGGAGGCAATGGCGGCCTGGTGCTGAAC CAGGGCGCGAACGTCGAGATACAGCGAACCGCGCAGGTGGACACCCATGCCGACCAGGGCGCAACCGGCACCTGGAGGAT TCTCTCGCACGAGGTCAGCGTAGCCGCTGTCGGCCAGGCAAACGCTGCCGGTGATGGTTCCGGCCAGGTCCATGTAGCGC GGCGCCAACGGTACCTCCGCAGTGCAGAGCCAGAGCGGCGCCAACATCGGCTCGGGCGCCAATGGCATCAGCGTCGTGCA AAGCCAGAATGGCGCCAATATCGGCGCCGGCGGCGAGTGGCATCAGCGTCGTGCAGAGCCCAGAACAGCCCCAATATCGGCT  ${\tt CGGGCGTCAATGGCGTGACTGTCGTGCAGAGCCAGAACGGTGCCAATATCGGTTCTGGCGCAAGTGGCATCACCGTTGTG$ CAAAGCCAGAATGGCGCAAATATCGGTTCAGGCGCGAGTGGCATCAGCGTCGTGCAGAGCCAGAGCGGCCCCAGCATCGG  $\tt CTCGGGCGTCAATGGCGTCACAATCGTGCAGAGCCAGAGCCGTGCCAACATCGGCCCCGGCGTCAGCGGAATCGATGTCG$ TCCAGACCCAGACTCTCCCCAACCTGAGCCCAGGCGCCAATGGCTCCAGCATCGTCCAGGTCCAGACGCTACCCGATATC GCCGCCGACGCCGGCAATGTGCATGTCGTGCAGGTCCAGACCGGCGGTAACAAGGTCTTCGGCAACTCCGCCAACGT CAGGTCACGTACCGTTCAGGCCCGGAGCAACGAGAATGTCGGTTCCGGCCTGGCGAATCCAAGCAGCGCGGGAAAAGGCC CGACGTTGCATGCCGATACCCTGGCCCGCAACCTTTCCACAAGCAACGTCGAAGTGGTCGCCACCCGGGGCAACGCGCAT GTCGGCGCGCCGCTGTCCTGGGACAGCGGCAACGGCCTGACGCTAACCGCCGAGCGCGGGGACCTCAGGATCAATGGCGC GCTGACGGCCCAGGGGGAAAACGCCAGCCTTACTCTCAATGCCGGGCAGCGCCCTCTCCGTATCGACGACAGCCTCTCTC TCACTGGCCAGGGAGCCCGGGTCGAATTCAATTCGGACAAGGGTTATGCCCTGGCCGAAGGCACCCGGATCACCCTGTCC GGCAAGAACGCAGGATTCCGCGCCAATGGGCGGGACTACAGCGTGATCCAGGACCTGCAGCAGTTGCGCGGCATCGATAG GGACCTGGGCGGCAGCTATGTCCTCGGCAATCGAATCGCAGGCGGCAACTCCAGCTTCCTGTCGATAGGCAACGCGAGCG CCTTCGGCGGTACCTTCGACGGCCTGGGCAACACCATCGATAATCTCGCCGTCTACGGCACCGGCGCCTACTCCGGCCTG CGTCCAGGTCGGTAGCCTGGCCGCCGTCAACCTCGGTCGCATCGACAATGTGAACGCCAGCGACATCCGTATCGCCGCGG CCTCGAAGCTGAACAGCCTCGGCGGGCTGGTCGCACTGAACCTGGGCAGTATCGACAACGCCAGCGCCAGCGGCACGCTG GTCGGCAACCGCCACACCTATGCTCTGGGCGGACTCGCAGCCGAAAACATCAGCACAGCCAGGGGCGTGGCCAGCATCTC GGAACCGCGGCGGCCTCATCCGCAGCAGCGGCAGTCAGGGAACGCTGTCGCTGAGCGGTCACGGAATGAACCTGGGAGGA CTGGTCGGATACAGCTCCGCCGGCGGACTGGCGGACGTATCCGCCTCCGTCGACGTCTCAGGCAACGGACAGCACGGCCT GTACGGAGGGCTCATCGGCCTCAACGTAAACAGTGGTATCGCCCACGCCACGGCCAGGGGCAAGGTCCGGGGGCACAGACG CGGAAGCACTGGGCGGGCTGATCGGCCGGAACCTGAACGCGGCCATCAACAACGCCAGCGCCCATGGCGATGTCAGCCTG GAGTGGTGGGTCGCTGCTCCAGGCCGGCCGGCCTGATCGGTCTCAACGCCAATGCCTCGGTCAATGCCTCCGCCAAGG GCAATGTCGCTACCCGCGGAGCAGAAGCGGTTGGCGGTCTGCTCGGAGAAAACCTGTACGGCTCCGTCATCAACGGCTCC GCCAGTGGCGAAGTCACCGACGGCAGCGGCAAAACCCTGGGTGGCCTGATAGGGTCCAACCTCGGCGGCAATCATTCCAA CCTGAAGGCCTCCGGGTGGGTAAACGCAGGGGCGAACAGTGACGTGGGAGGGCTGATCGGCCACAACCGGGGCGGCAACC ACAGCACCCTGGCGGCATCCGGCAATGTCACCGGGGGGCAAGGGCAGTCGCGTCGGCGGACTCGTCGGCTATAACGATGCC GCCTCGCTGACGAACGTCTCGGCCTTCGGGCAACGTCAGCGCCAGTGGTTCCAGGGCCATCGGCGGGTTGATCGGCAGTGA  $\tt CCTGCGAGGTTCGCTGATGCTCGCCAGCAGTCATGGAATCGTGAACGACAAGACCGGCCACAACCTGGGAGGGTTGGTCG$ GCCGCGGTGAAAACACCTCGATCCGCTCCGCCAAGGCCAGCGGTGCGGTGAGCGGAGGCGCCGGGATCAGGGCCGGCGGA 

## pKLC102 flankierende Sequenz rechts, 10181 bp

TGGTGGGTCGTGTAGGATTCGAACCTACGACCAATTGGTTAAAAGCCAACTGCTCTACCGACTGAGCTAACGACCCAAGT ATGAGGTGGTCGGGGTAGAGAGATTCGAACTCCCGACATCCTGCTCCCAAAGCAGGCGCGCTACCGGACTGCGCTATACC CCGATTGGAAGTTGGCTCCGCGACCTGGACCCGAACCAGGGACCCAATGATTAACAGTCATTTGCTCTACCGACTGAGCT ATCGCGGAACGTCTTTCTTCCAACCCTGGACGCTTCCGGTGTTGCTGGATTCGCGTCTCAGAGGCGCGCCATTTTACGGA TGCGCGCGGGCATGTCAACCCTCTGATCCAAAAAGTTTTTCTTCTTCTTTTTCCACGAGCGGCAAAACGGCCCTTCCACTGCA GGTCAGGCGAAGACGATCTCGTCGCCTTCCACCTTCGCCGAGATACTGGCACCCGGCGCGAATTTGCCGGCCAGGATCAG TTGCGCCAGCGGGTTCTCGATCCAGCGCTGGATGGCCCGCTTCAGCGGGCGTGCGCCATAGACCGGGTCGAAGCCGACGG CGATCAGCTTGTCCAGCGCCTCCTGGCTCAGTTCCAGGCTCAGCTCGCGCCAGGCGCTTGCGCAGGCGACCGAGC TGGATCTCGGCGATGCCGGCGATCTGCTCGCGAGCCAGCGGCTCGAATACCACCTTCGTCGATCCGGTTGATGAATTC CGGACGGAAGTGCGCATTGACCGCGTCCATCACTGCGGCACGTTGCGCCTCGCGGTCGCCGGCCAGCTCCTGGATCTGTG CCGAACCGAGGTTGGAGGTCATCACCACCACGGTGTTGCGGAAGTCCACCGTACGCCCGTGACTGTCGGTCAGGCGTCCG TCCTCGAGCACCTGGAGGAGAATGTTGAATACATCCGGATGGGCCTTCTCCACCTCGTCCAGCAGCACCACCGAGTAAGG CTTGCGGCGGATCGCCTCGGTCAGGTAGCCGCCTTCCTCGAAGCCGACGTAGCCCGGAGGCGCGCCGATCAGGCGGGCCA CCGAGTGTTTCTCCATGAACTCGGACATATCGATCCGCACCAGCGCCTCCTCGGTATCGAAGAGGAACTCGGCCAGCGCC TTGCACAACTCGGTCTTGCCCACCCCGGTCGGGCCGAGGAAGAGGAACGAGCCGCTCGGCCGGTTCGGATCGGCGAGGCC GGCGCGCGAACGGCGCACGGCGTTGGACACGGCGACTACCGCCTCGTCCTGGCCGATCACTCGCCGATGCAGCTCCTGCT CCATGCGCAGCAGCTTCTCGCGCTCGCCCTCGAGCATCTTCGACACCGGGATACCGGTCCACTTGGAAACCACTTCGGCG ATTTCCTCGTCGGTCACCTTGTTGCGCAGCAACTGGTTCTCGGTCTTGCCGTGCTGGTCGACCATCTGCAGGCTGCGTTC TGGCCTGCTCGATCTTCTGCTGGATCTGCGCCCGAGCCCTGCACCTCGGGCCTTCTCGGACTTCCAGATCTCCTCGAGGTCG TGCGGATGCGGCTGGCGGCCTCGTCGATCAGGTCGATGGCCTTGTCCGGCAGTTGCCGATCGGTGATGTAGCGGTGCGAC AGCTTGGCCGCGGCGATGATCGCGCCGTCGGTGATGCTCACCCCGTGGTGCACTTCATAGCGTTCCTTGAGGCCACGGAG GATGGCGATGGTGTCTTCCTCGGCTCGGTTCGTCCACCAGCACCTTCTGGAAGCGGCGCCTCCAGCGGCGCATCCTTCTCGA TGTACTGGCGATACTCGTCGAGGGTAGTAGCACCGACGCAGTGCAGCTCGCCGCGCCCAGAGCCGGCTTGAGCATGTTG CCGGCGTCCATGGCGCCTTCCGCCTTGCCGGCGCCGACCATGGTGTGCAGTTCGTCGATGAACAGGATGACCCGGCCTTC CTGCTTGCCCAGTTCGTTGAGGACCGCCTTCAGGCGTTCCTCGAACTCGCCGCGGAACTTGGCACCGGCGATCAGCGCCC CCATGTCCAGGGCCAGCAGGCGCTTGTCCTTGAGGCCGTCCGGCACTTCGCCGTTGATGCGCCGGGCCAGGCCCTCG ACGATGGCGGTCTTGCCGACGCCGGGTTCGCCGATCAGCACCGGGTTGTTCTTGGTCCGCCGCTGCAGGACCTGGATGGT CCGGCGGATCTCGTCGTCGCGACCGATCACCGGGTCGAGCTTGCCTTCCTCGGCGCGCTTGGTCATGTCGACGGTGTACT TGTCCAGCGCCTGGCGCGACTCCTCGACGTTCGGGTCGTTCACCGCTTCGCCGCCACGCAGGTTGGCCACGGCATTCTCC AGCGCCTTGCGCGACACGCCCTGGCCGAGCAGCAGCTTGCCGAGCCTGGTGTTCTCGTCCATCGCGGCCAGCAATACCAG CTCGCTGGAGATGAACTGGTCGCCCTTCTGCTGGGCCAGGCGGTCAGCCTGGTTGAGCAGGCGTGCGAGATCCTGGGACA TCGAAGCCGACCTGCATCAGCAGGGGCTTGATCGAACCGCCTTGCTGCTCGAGCAGGGCGGAAAGCAGGTGCACCGGCTC GATGGCCGGATGGTCATGGCCAACGGCCAGGGACTGGGCGTCGGAGAGCGCCAGTTGCAGCTTGCTGGTCAAACGGTCTA TTCGCATGGGTCGTCCTTCCTTCTATAGAGCGGGCCGGAACGATGGGTGTCCCTGATGAAGAAAAGCCCGCCGAGATGAC TCAGTAGATAAGGGCGATTTTCCGCGGTTCAAGCGACCGGACCGTGACATCGGTCAGTTGCCGCCGGATAACCTGCGCGG GCCTAGTCCTGGAGCCAGACCAGGCTGGCAAAACGGCCGGTACGCGACGAGCGGCGGTAGGAATAGAAGCGCGCGGTATC GCTGAAGGTGCAGAAGCCACCGCCATGCACGGCGGTGACGCCATGGGCGCCCAGGCGGATCCGCCGGGGTCGGTAGATGT CGGCCATGAAGCGGCCCGGATTGGCGCTAGGTACGAAAGCCGAGCGCCCTCGGCGTGCGCAGCGACGAATGCATCGCGG GCTGTCCACCGTCGCCTCCAGCACGCCGCCGCCAGCCGCCAGCCGGCCATGGGCCGCCACGCGGGTGCCCGAGC GGTCGCAGAACAACGCCGGCAGGCAGTCGGCGGTCATGATCGTACAGGCGACGCCCGGCATCGCGCTCCAGCTGGCGTCG CAGGCGTTCATCCGACGAACGCCTCGCGATCCTGGCGCAACAGGCTGAGCAGCCAGAGGAAGTCTTCCGGCAGCGGCGAC

TCCCACTTCATGCGCACGCCGGTGGCCGGGTGATCCAGTTCGAGGAAGCGCGCGTGCAGCGCCTGCCGGGGGGAACTCGCG AAGAGTCTGGACCAGGGTCTGGCCGGCGACCGGGGGAATCCTGAAGCGCCCACCGTAGACCGGATCGCCGACCAGGGGAT AGCCGATATGGCTCATGTGCACGCGGATCTGGTGGGTACGCCCGGTCTCCAGCTTGACCCGGGTATGGGTGTGCGCACGG AAGCGTTCCAGCACGCGGTAATGGCTGACCGCCACCTTGCCGGCGTCGACCACCGCCATCTTCTGCCGCTGCACGCCATG GTGCCTGCAGTTGCGCCACCAGCTTGGTGTGGGGCCTCCAGCGTCTTGGCCACCACCATCAGGCCGGTCGTGTCCTTGTCC AGGCGGTGGACGATCCCGGCGCGCGCGCACATTGGCGATGTCCGGGACATGGTAGAGCAAGGCATTCAGCAGGGTGCCGTC  ${\tt CTGATGGCCGGCAGCCGGATGGACCACCAGGCCGGCGGGCTTGTCGATCACCAGGATGTGCTCGTCCTCGTAGACGATTT}$ CCAGCTCGATGTCCTGTGCGAGCCACTCGCCCTGGGCTTCCTGCTCGGCCTCCAGGACGAGTTGCGCGCCGCTGTGGACG TATCGGACATGAGTAGGAGACGATGCTCAGCGCGGCTTTTGGAATCGGCTACGCGCTGTGGTTAAATACGGGGGTCTTTGT CCCAGGGGGGTGCCTGGGGCGCCAATCATAACAGACGGTTGAGGCCAAGCCGACCGTCCCAGGGACGCAAGCCGCCATGCA AGTGAAACACCTGCTGCTGATCGCCATCCTCGCCCTCACCGCAGCCTGCTCCTCGAACAAGGAGACTGTCGACGAGAACC TGAGCGAGAGCCAGCTGTACCAGCAGGCGCAGGACGACCTCAACAACAAGAGCTACAACAGCGCCGTCACCAAGCTGAAA GCCCTCGAATCGCGCTATCCCTTCGGCCGCTACGCCGAGCAGGCCCAGCTCGAGCTGATCTACGCCAACTACAAGAACAT GGAGCCCGAAGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAACGCTTCATCCGCCTGCATCCGCAGCACCCCAACGTCGACTACGCCTACT ACCTCAAGGGCCTGTCCTCCTTCGACCAGGACCGCGGCCTGCTGGCGCGCTTCCTGCCGCTGGACATGACCAAGCGCGAC CCGGGCGCCGCCGCGACTCCTTCAACGAGTTCGCCCAGCTCACCAGCCGCTTCCCCAACAGCCGCTACGCCCCGGACGC CAAGGCGCGCATGGTGTACCTGCGCAACCTGCTGGCGGCCTACGAAGTGCACGTCGGCCACTACTACCTGAAGCGCCAGG CCTATGTCGCCGCCGACCGCGGTCGCTACGTGGTAGAGAACTTCCAGGAAACCCCGGCCGTCGGCGATGGCCTGGCG ATCATGGTCGAAGCCTACCGTCGCCTGGGTCTCGACGACCTGGCCAGCACCAGCCTGGAAACCCTCAAGCTCAACTATCC CCCTGGGCCTGATCGAAGGCGGCGACGCCGCCGCCACATGGAAACCCAGGCCGCCAAGGACGTGATCAAGCAGTACGAG GATGCCGAGCGGGAGATTCCCGCCGAACTGAAGCCGGAAAACCAGGATCACAGCGCCGACGACGAGAAGCCGGAGAGCGA TGACGACGAAGACTCCGGCCGCTCCTGGTGGAGCTACATGACCTTCGGTCTCTTCGACTGATCGCACGAAACACCGAAGG GAGGCGCAGGCCTCCCTTCTTTTGCCCGCCGCCATGCCTCTCCCAGCGCCAAACGCCGCACAGCCTGGACCTTCCCGGC TGGGATCGAGCCGGCGGCTTGGCTAAACTGCAGCTTTCTCCAGCCTCCGAGATCACCATGGGCCTTTTCCGCCTCCTGTT CTGGATCGCCCTGATCGCCATCGCGTTCTGGCTCTGGCGTCGCTTTACCCGTCCCACTCCGCGCCAGCAGCAACGTCCGC AGGACGAGCCGAGCGCATCGCCGATGGTCCGCTGCGCCCATTGCGGCGTCCACGTGCCGCAGACCAACGCCCTCGCCCAC GAACAACGCTGGTATTGCAGCCAGGCGCACCTGCGCCAGGACCAGGGCGACCGTGCGCGCTGAACGGCTACGGCTGAGCG AGGAGCAGGGGCAACGCATCCTCCGTCTGTACCACCTGTACCGCCTGACCATCGGCCTGGTACTGGTCCTGCTGATCTCC AGCGAACTGGAAGATCAGGTCCTCAAGCTCGTCCACCCTGAACTGTTCCATGTCGGCAGTTGGTGCTACCTGGTCTTCAA TTTGCGGCCTGTTCTACGCAGGTGGCGGCGTGCCCAGCGGCATCGGCAGCCTGCTGGTGGTGGCGGTCGCCATTGCCAAC ATCCTGCTGCGCGGGCGCATCGGCCTGGTCATCGCGGCGGCGGCCAGCCTCGGCCTGCTCTACCTGACCTTCTTCCTCAG TCCAGGCTCTGGTGCGGCGCCAGGAGCAGACCGAAACGCTGGCCGAAGAACGCCCGAGACGGTCGCCAACCTGGAGGAA CTCAACGCATTGATCCTGCAGCGCATGCGCACCGGCATCCTCGTGGTCGATAGCCGTCAGGCCATCCTCCTCGCCAACCA GGCCGCCCTCGGCCTGCTCAGGCAGGACGACGTGCAGGGCGCCAGCCTGGGCCGCCACAGCCCGATGCTGATGCACTGCA TGAAGCAATGGCGCCTGAATCCCAGCCTCCGTCCGCCGACGCTCAAGGTGGTGCCGGATGGCCCGACGGTGCAACCCAGC TTTATCAGCCTCAACCGCGAAGACGACCAGCACGTGCTGATCTTCCTCGAAGACATTTCGCAGATCGCCCAGCAGGCGCA GCAGATGAAGCTGGCCGGTCTCGGCCGCCTGACCGCCGGCATCGCCCATGAGATCCGCAACCCGCTGGGCGCGCGATCAGCC ACGCCGCCCAACTGCTGCAGGAGTCAGAGGAACTGGATGCCCCGGACCGACGCCTGACGCAGATCATCCAGGACCAGTCG AAGCGGATGAACCTGGTCATCGAGAACGTCCTGCAGCTCTCCCGTCGCCGCCAGGCCGAACCGCAGCAGCTCGACCTGAA GGAGTGGCTTCAGCGGTTCGTCGACGAATACCCCGGCAGGCTGCGCAACGACAGCCAACTGCACCTGCAGCTCGGTGCCG GCGACATCCAGACCCGCATGGACCCACATCAGTTGAACCAGGTGCTGAGCAACCTGGTGCAGAACGGTCTTCGCTACAGC CGACGACGGTCCCGGCGTACCGGCGGACAAACTGAACAACCTGTTCGAACCCTTCTTTACTACAGAAAGCAAAGGCACCG GCCTGGGCCTCTATCTCTCCCGCGAGCTCTGCGAGAGCAACCAGGCACGGATCGACTACCGCAATCGCGAGGAAGGCGGC ATCGTCGACGATGAACCGGATATCCGCGAACTGCTGGAAATCACTCTCGGCCGCATGAAGCTGGACACCCGCAGCGCCCG CAACGTCAAGGAAGCCCGCGAGTTGCTGGCCCGCGAGCCGTTCGACCTGTGCCTCACCGACATGCGCCTGCCGGACGGCA GCGGCCTCGATCTGGTCCAGTACATCCAGCAGCGCCATCCACAGACCCCGGTGGCCATGATCACCGCGTACGGCAGCCTG GACACCGCGATCCAGGCGCTCAAGGCCGGTGCCTTCGACTTCCTCACCAAACCGGTCGACCTCGGTCGCTTGCGGGAGCT GGTGGCAACCGCCCTGCGCTTGCGCAACCCGGAAGCCGAGGAAGCGCCGGTGGACAACCGCCTGCTCGGCGAGTCGCCGC GGCAAGGAGCTGGTGGCGCGCCTGATCCACGAGCAGGGGCCACGTATCGAGCGGCCGTTCGTGCCGGTGAACTGCGGCGC GATTCCCTCCGAACTGATGGAAAGCGAGTTCTTCGGCCACAAGAAAGGCAGCTTCACTGGCGCTATCGAAGACAAGCAGG GCCTGTTCCAGGCCGCCAGCGGCGGCACTCTGTTCCTCGACGAAGTCGCCGACCTGCCGATGGCCATGCAGGTCAAACTG CACCCACAAGGACCTCGCCGCCGAAGTCGGCGCCGGGCGCTTCCGCCAGGACCTCTACTACCGCCTCAACGTCATCGAGC

TGCGCGTACCGCCGCTGCGCGAACGCCGCGAGGACATCCCGCTGCTCGCCGAACGCATCCTCAAGCGCCTGGCCGGCGAC

### SpB-Insertion flankierende Sequenz links, 5404 bp

GATCGAGCAGAAACTGCCGATGACCAGCTTGTCCACGTCGCGGGCCCGGCATCAGGTAGCGGGCGCAGTCGTCGAAGG AATGCCCGTGATAGTAGCCGGAGTAGTAGCTGTAGCGCCCCACCCGTATGTTCGGGTTGCTGACCTGTTCCGAGAGCAGC TTGCCCCTGAAGGGGCTCTCGAAATAGTTGCCCATGACCGTCGTCCCTGTCCGTCGAAACCGCCAAGGGTAGCGCCTGGT GGGATAGCGGGCCAGCCTGGCGTGACGGCTGGCAGCCGCGTCGGCGTTCAGCAGGCCGGACTGCTGAACGGCCAGGCCTG GAAAGGCTCCGAATAGTGCCTGCCGTGACGGAAGGCGAAGGGGAGTGCGTTGGCTTGGTGCAGTTCCTCATTGTCGA CGTTGAGGCAAAGCATCTGGATGTCCTGTGCCACCAACAGCCGGTTCAGGTACTCGATGCTCTTGCGCTGGCGCAGGTTA CGCGTCAGCGGGCCGGGGGCAAGCAGGCGCGCGCGCCAGGCCAGGTAATCGCAGAGGCCGGCGTCGACTTCGGCGAAGCA CTGGCGAGCGTCGGTATCGATGCGTTGCGGGTGCAGCGCGATGCGCACGCCGCTGTCGCGTAGCCGGGGCGAGGGACGCCA GCCGAGGCCAGGATCCGCTCGCAGACCCCGGCGTTGCCCAGGCTGCTGGCATGCAGGGGAATGAAGTTCTTGCCGAGCAG TTCGAGGTCGGTGTTGTGCCGGTGCACGCACAGGAGGCGTGCCAGCAGGTGCTTGACCGCCGCCTCGGCAAGCAGCGGCG GTGCGCCGGAAAGGAAGGCCGACAGGTCGACGCGCTGGCGCCGTTCGCGCAGGGAGAGCTTGCTGCCGACCAACGCGCCG TTCCTCGCATAGATGCCATGGGCGAAGAGCTCGAATCCGTCGTTCGCATCACGGTTGCCGAGGCAGAGCCATTTCAATGG  ${\tt CGGGGGCGTTCTGTCGCCAGTCATAAGTGATGGCTCTATGGGCAAATCTCGCCAAGGCGCTCGGGCATGGAGCCCGC}$ ACGCAGGGTTGAGGGGTATCTAGCGGAGACGACCCTACCTCCCACGAATCAAGGTCTTTCGTCGGAAAACCCAGGGGGGCA  ${\tt CTGGTCTGTGCAGTGGTTCCGCTGTTACCGATTTTTCCGAGTGCGTTTGTGTTGCGGCATCGATCATTGGCGTCAGTCGG$ CGCCGATGCTGTCGATGAAGCCCTGGATCAGCGGCGAGGCTTGCTGTTTGCGCCAGACGAAATGGATATCGCTGGAGTCC AGGCCGGCTACCGGTTCGGCATGGAAACCCCGTCGCGCGGAGGGCATGCGTGCAACGAAGCTCTCCGGCACGCAGGCGAA GCCGAGACCGGCCTCGATGCAGGCGAAGAGGCTCGGGTAGGACTCGATTTCCAGGGTTGCACGCGGCTGGATACCGCTTT CCGCCAGCCAGCGGTCGACCTGGCGGCGGTAGTGGCAAGTGTGGCCGAACACATAGAGTTCGAGGCTGGCGAGGTCCTCG GGAGTGGGTGCCGGCAGGTCGGCGGGAGTGACCCGCAACAGGCGCTCGCGGAAGGCCAGGCGGCTGGCCAGCAACGGGTG GGATGTGCAGTTCAACGCCCGGCGACTCGCGGCGGCGGCGGGCCAGGCGCGCGGGGCAGATGATTGGCCAGGGCCACGTCC AGTGCGCCGACCCGTAGCGCCGTGCGCCTGGTCGCCGGCGAACAGCGCAGCGGTCTCGTCGGCCAGCGCCAGCAGCGC CGTGGCGTGGCGGTACAGCAGGCGGCCCTCGGGGGTGACCAGCAGGCGATTCCTTTCGCGATTGAACAGGGCTACGCCGA GTTGTCCTTCGAGTTCGCGCAAGCGGGTAGTGATGTTCGACGGCACGCAATGCAACTGTTCGGCCGCGGCTGCGATGGTG  ${\tt CCGCGTTCGACCACCGCGCAGAAGAATCCGAGTTGGGAGAGTTTCACATCATTCTCTTTAAGTGAGTACTTTGCTGATTA}$ TTGATTACTTTTAATGAGTGAAAGGCCACCCTAGCATGGACCTCGCGATCGCTTCCAACCCCATTTCACGAGGAAAGATT CCATGACCTACCACGTACTGGTTCAGTTCGACGTTCCCTCCGACAAGCGCGAAGCGTTCGCCGCGGCAGGCCTGTTCGAT GCCAATGGCTCGTTGCAGAATGAACCGGGCACCCTGCGCTTCGAGGTGATCCGCGACGAGAACAACCGCAACCGCTTCTA TCGACAGCTATGCCTTCGGTCCGCTTTTCCTGTTCAAGGGCTACCGCGTCGAGGGTTGATTCCCGCTCCGGCGGCTCGCC GCCGGATTCCACGGAGAATTTCCATGCGAATCCTGCACAGCATGCTCCGCGTGGCCGATCTCGAGGCCGCGCTGGAGTTC TACACCCGCGCCCTGGACATGCGCCTGCTGCGGCGCCGGGACTATCCCGAAGGCCGCTTCACCCTGGCCTTCGTCGGCTA CCAGGACGAGTGCGCGGCCGCTGCCCTGGAGTTGACCCACAACTGGGACCGGCGACGGCTACACCCAGGGCGACGGCTACG GCCACCTGGCCATCGAAGTCGGGGATGCCGCCGTCACCTGCGCCCGGGCCAGGGCGCTGGGCTATCGGGTCACCCGCGAG GCCGGGCCGATGCAGCACGGACGCAGCGTGATCGCCTTCCTCGAAGACCCGGACGGCTACAAGGTGGAACTGATCCAGAA GGGTACCCAGTTCGATTGAGCCCGCGACCAGGGGGGCGACATAGCGGCTGCTGTCGTTCCGGCTCAGTCGCTGGCGTCGAA TGCGGCGTGGAAGGCCACTATTCCTCGCGCCACGCGCCCACTGAAGGTCTGTGCCTGGAAGTATTCGGCGGGAACGCCGG GCAACGCCAGGCCGCTTTCCACCCGAAAGCCGAAGCGCGAGTAGTAGGTCGGTTCGCCCAGTACCACGCAGCCACCCGCG GGCAGCAGTCGCAACTCGGTGAGCAGGCGCCGGACCAACTGCGAACCCGAGACCCTGGCGCTGTCGCCCGGGCGCCACCGA

TAGCGGCGAGGCCGTACCAGCCGCCCGCTTCGCCATCGATGGTCACTGGTGAGGCAGCGATATGGCCGATCACCTGGC CGTTCGCTTCGGCCACCAGCGAAAACGTCAGCGCCGCCGGCACGGCGCGGCGGCGTCGATGATGTACTGCTCGGTATGGCTG AATATTCATGCAAGCACTCCTCGGAACCCCCGCCTTGTCCCGGCGGGGGCAATGGAAAAGGAAGAGGGTCAGCGATTGTC CGCCTGCGGGCGCACGGCTTTCAGCCCGGCCATGGATATCCGGTAGGGCCTGCCCTGGCGGGAGTGGACCAGGCCCTTGT TCTTCAGCCTGGAGAACACCGCCAGGGTGCAGTCGAGCAGCAGGTGGCCGTCGCGGTTGTAGCACTCGACGCGGGTGATC TTGCCCGAAGCGTCGCGAAGGAAGGCGATATGGCCGCCCTGGGCCAAGGCGTGAAGCGTCCGTTGTTCCGGCTTGGAAAC GTTCATGTCGGTAGAACCTGTAATCATCGGTGTGACAACGCGGCCGCACGGCGCGAAAAGGCGCGTGCGAGCCATGGCGA AGGCAGATAACCGGCGACACCTCGTGCGGGATGACGAAGTGGCGGTTATCGGATGACTACTATCTCCAACATGCAAGCCT CGGATCGGGGAGGGCGCAGCCACGAAAGCGTGCTGCGATGCGGCAGTCTAACGAAGCTGGCGAAGCGACGGCAAGGAACT GCCTGCGTCGCCATGCCGCTGTGCGACGCTTGCGGCTTTGTGAGGGAGTTCGCCTCGCCCCGCGGCGGTCCGCGCTTTCA TTATCGGGGGAAGCGGGAGGTATCCATGTTTCGCACGGCGCTGACGCTGTTCATGTCTTCGTTGGCAATTCCTGCCGTCG CCTCGATGAGATGCGGCACGCACCTGGTGGACGAGGGCGACAGCGTCGAGCAAGTCCTGGAAAGGTGCGGGCAACCGCTG TGGCCCCAGTGGAGGCGTCTACCGACACTTGCGCTTCATCGATGGCAAGCTGGTCGAGATTCGGCTCGAGCGGAAGTGAT CGGGCCACCCTGATCGCATACCTGAAAAGTTGGCGGCGTAATCTCCGCGATTTTCAGGCGAGGACGCGTCGTGTTGAAGT GTCGCAGCGGTCGATCCGGGAGCGAACCCCGAAGCGCCAACTGGACGAGGAGCCTCAGGAGGTCAGCGAAGCGCCGGTCTA TCGCGTGGATGACCTCACCTGTACCTCACCCATGAGGTCTATCTGGAACCCTACGTTTCCTGCCGTCCGAAAGTCC TGGGCGAACGTTCGTACGTCGCCTGCTGGAACGAAACCTATTCCGGCCGCTCCCCGCTGAATTTCTGGGAATACGACGGG GCCCCTGCCGCTGCCCCTGGATATCGATCTGGACCAGTTGGAGCGGGCCTACTCGCTGATGATGTAAAGGAGAGAGCCT TCCGGCTGCGTCTCCGCCGAAATCCATGGGGGGCGCTTCCGATCTTTCCCGGGCTTTACGCGGTAAAGCCTGAAAACAGAA AGCCCCTGGCACTGGTTGGTGTCAGGGGCTTTTGCATTGGGATC

# SpB-Insertion flankierende Sequenz rechts, 3126 bp

TGGAGCGGGCGAAGGGAATCGAACCCTCGTCATGAGCTTGGGAAGCTCAGGTAATGCCATTATACGACGCCCGCTCGGAT GGGTTTTGCGGCCAGGGCGCCTTTTTACCAGATGCGCGGCGGCAGGTGAAGCCCGGGGCGGGGTTTTTGTTGATTTCGCT GTTGCCAGGCGGCCTTGTGCTCGACGTCGATGAAGTGGCCGGCATTGCGGATGGTGTGGAATTCCGCGCCGCGGATCAGT TGGCCGAACTGGCGGGCTTCGTGGGGCGTGGTGTAGATGTCCAGCTCGCCGTTCATGAACAGCACCGGGATCTCGATGCC GGCGAAGCTCTCGGTATAACTATCGGCGTTCAGGCGCAGCACTTCGCGGATATGGAAGTGCATCTGGTGGTATTCGTGCT CGTCCAGGCTGCTGACGTGGCGGAAGTTGTAGCGCTTGAACAACTGCGGCAGGTAGCGGCCGATGGTTTCGTTGACCAGG TTGCCGATCTGGGTGCGATCGCAGGCGGCGAGGTAGTCGAGGCCGCGATGCAGGTAGTCGAGCATGGCCGGGTTGAGCTG ACGAGAACGACATCACTACCTCGGCACGGAAGCGTTCGATCAGTTCCAGCAGGATCCTGGCCTCGCATTCCTTGCTGATC GGCGTGTGGTTTTCGTTATGGGGTTTTGGACTGGCCGGCATACGGCTGGTCGTAGAGCACCACGTTGTAATGCGGCTGCAG GTACTTCACGGTCTGGGCGAAGGACGCTGTGGTCGACAGCGAGCCGTTGACCAGGATGATGGTCTGCTGCGCCGCGGGGT TGCCGTAGAACTCGGTGTGAATCCTGTATTGCCCGTGGATCTCGATGATGGCTGTTTCCGGCCTCATGTCGCTTCCTCCT GGAATCGTTCGATGGGAACGCGGCGACCTGCTTGTCGCGGCGAATACAAAATGCTCATGGGCAGATGAAAGCGCCTCCCA ATGACAGTTGAATGTCATTCGGATGGATTTGATAAACTTTTGATTTTCAACGACTTACAGGCAAATAGAGAGCGTCCGAA ATCCTCTCGGATTTTGGCCGAAGCGGCTATTGGCCGGGCAGGAAAGGCCGGCGCGAAGCGCGGGCAGTCACGCGGGCTTT CTTGGAAGTCGTTTGTGACTGGTCAGTCACCACGTGAGCGTCAGTTAAGCAGCCGGCGTGCCGGACTGCAAGCCCTGTTT CGCTTTTGGATGGGGGAAGGGGGGGCTGGAATCCGACGAAATGCCGCGAGGCAAGTACCGATGCTGCGATTTCGGGATGCC GGGAAGGAAAGGGACGGCGGCGGCCGCCCCGGCGGTTCATTTGAGCAGGCTGGCGATGACTTCCGGCGTACGCGCCGC ACGTGCCACGGCGCAGCTCTGCGGGGCGAGGAAGCGCGAGGTCTCCAGCCACTTCGGCTGCGGATAGTAGGCGAACACGT AGCTGCCGCGCTTGAGGGTGTTGATCAGCCGGGCGGCCACGGCCGGGCGTACCGCAGGGCAGCCCTGGCTGCGGCCCAGG CGACCGAGCCCGGGAACCACCCTGGGATCGGCGTAGGCAGCGGAATGCATGACGATGGCGCGTTCTTCGCTCTTGTCGTT GAAGCCCGGCTCCAGGCCAACCAGGCGCAGCGACTGGCCGTGCTTGCCGGTATAGAGCTGGCCGGTCTGGAACAGCCCGA TCGACGACTGGTAGCTGTTCGGCCGGTTGGAGAAGGAGGTGGCAAGGTCATCGCCGCTGTTCTTGCCGTGGGTCACCCAC TCTTCGAAGAGCAGCTTGCGGGCCTTCAGGTCGAATACCCAGAGACGCTTGTCGCGCGACGGCCGCGAGTAGTCGATCAC CGTCAGCAGGCCGTTGTCGCCGCCCTGGCTGGCACTCGCGCAAGCATAGGCGGTAAGGGCCAGTTCGAGGGTCGGCAGGC TGGCCTGGGGAGCGAGTTTCTGCAGGTCCTTGGCGGAGGGAAGTGGCATGGCGAATACCGGCCCGCTGGCCAGTGCGCAA AGGGTGGCGCCCGCCAGGCTCAGCCTGCGCAGGGCGGCACGGAGGAAGGTTGGCATACGAGCAGTATTCCCATCGGTTCA GTGTGGTTTTTACCGGATGAGAGGCATTGTGCTCGATTTTTGAACAACTTGCCGACTACTTTTTAAGCGATTTCGTCGGA TTGTTCGGTGTTTCCGTGGCGATCACCGTGAAATCGGAGTCGCTGTGGGTGTCCCGGGTCGAGGCCCAGTCGGTGATCAC 

# 12.3.8 Sequenzen der verwendeten Primer

## Primer für PAGI-2(C)-ORFs:

>Clfor GGTGAGTTCGGCCTACAACC >C2for GTGCCATCCTCATGCTTCTCC >C3for CTGATGCATGGGGGGATCACC >C4for CGAACAGGCACGCGAAAACG >C5for AAGTGATCCTCCACGCACCG >C6for AGGTTCGAGACCGAGTTGCC >C7for AGGCAGCGATGATGTTGGCG >C8for CGCAGGAATTCAAGGTCGGC >C9for ATGGTGGGAAGAGTACGCGC >C10for TTGTTCGCGCTGGGTTTGGG >C11for CCAAGTTGCCCCTGAAAGCG >C12for CTTTCTGTTCACGGCTCCGG >C13for TTTCCTATGGCCGCTGCTCG >C14for CTCGCTTTGTTCGCATGGCG >C15for ACGCATCGCACTCATCGTCG >C16for CAAGGCGTTCTACCCACTCG >C17for CTTGAAGCTCGCCTTGCTCC >C18for TGACTTTCCGGATCGTGCCG >C19for TCTGCACAAGCACGGCATCG >C20for CGTCAACCATTCACCCTCGG >C21for

CCTGCTTGAAGACGGCATCG >C22for ACCTGTGGAACGGCTCAAGC >C23for ACCCTATGGCGATGCCATCC >C24for GGGCGCTTTGAGCTACATCG >C25for AACAGCTAAGAGGCCGTGCG >C26for TCATCGCGAATATCCCGGGC >C27for GAAGGCGATGTACCTCTCGG >C28for TCTGGAGACGCATGTGCACG >C29for CCCTGAAATCCATCTCGCCC >C30for GTCGTTTCTACAGGACGGCG >C31for TCTCGCGCATCATGATCGGC >C32for TTACCGGCAACTGACGCAGG >C33for ACCACCGACTTCGTTGCGACC >C34for CGACGCCTATTTCTCAGCGG >C35for TGCGCTTGGAACTTGTCCCG >C36for GCTGGACCCACTCATTCACG >C37for TTCATTGCCGATCGCCTGCC >C38for GATCGATGCCGGTGAACTGC >C39for CGCATCAGCACTGCGGAACG >C40for GGACACGAACGGCTACTACG >C41for CATGACTTGGCGCCCCTTGC >C42for GGCTACAACCTGGTCAACGG >C43for AGCAACACCGGAGAGAACCC >C44for AACCCTTGGCCTGGCCATCG >C45for ATGACTCCTGCCTGGAGTCG >C46for CCCATCCATTCCGATGCAGG >C48for GATTAAGGGCCTGGTGCTGG >C49for TGGGGTCAAGAGTGCCAAGC >C50for CTGATCCTGCTGGACATCGC >C51for TGCAGGCGCACATCAAGACC >C52for TCAACCGCCATCCCGTTGTCG >C53for ATCCTCACTTCCCGTCTCGC

>C55for GGTGGCTTCGATCTGGCTGC >C56for TCCAAGATGACCCTTCCCGC >C57for ATTCACCGCCGTCTACGACG >C58for GACTGGGAAGACCTCCTTGG >C59for GCGATGCGTTGCAGACATGG >C60for TCGCCACCTACTCGTACACG >C61for CTGACCGGTTCCTATGCTCG >C62for ACGTCCCATCGAGGTACAGC >C63for TTGTCCTGCCGAATCGCAGG >C64for GCACCTGTTCTGGAAGGACC >C65for CGTCATCAACATCGACGCGC >C66for GTTCACGGGCCTACTCATGC >C67for TCACTGCCGGCCTGTATGCC >C68for CCGTCGATCCTCCTTTTCGC >C69for AGAGCCTGATGTGGCTCTGG >C70for TTCACTATCCCGAACGCCGC >C71for CTGTTCCACCTGCTGTTCCG >C72for GCGCTCATCTTCAGCAGAGG >C73for TCCCCAATCCGTTCAAGCGG >C74for GGACCTGATGGACACGATGG >C75for CTTCTTCCACGCTGTACCGC >C76for TGCTGGCACTCGTTGAAGGG >C77for ATCGCGGTCCGAACTGATCG >C78for CCACCATCGCTTGCGATACC >C79for CCGAGAAATCTGTTGCGCCC >C80for CTGGTATCCCGCTTTGCTCC >C81for TCGCCTTATCAACCCACCGC >C82for ACCTGGACGCTGGAAGTCAC >C83for ACCCGTTCGATGACTGGTGG >C84for ATCATCGACCTGCACGACCG >C85for GCCATGCCAAGTACGAAGGC >C89for

CATGATGCCTTCGCTGGTCG >C90for TTCCCCGACCTCATCACACC >C91for CCCAATCCCTTTCTACGCGG >C92for CGAAAGGAGCCTTCATGGCC >C93for GAACCAGCTTTTGCCCCAGG >C94for CAGCAGCCAGAGTTTCCAGG >C95for TGCTGATGTCACCCGTTCGC >C96for GTGGTACTCACTCGCGATCG >C97for ATACAAGGTGACCGCAGGCG >C98for ATGCGGATCGGTGAACTGGG >C99for ATGGCTCGGCTTCTTGGTCG >C100for CGAAAACGACGAGTTGGGCC >C101for CTGTACGAGACGCACAAGGC >C102for CACAATTCATCGGCGAGGGC >C103for GAACAGCCAGCCTTCATGCG >C104for AACTCAACCTCGGCTCCCTG >C105for GATGGCGTCACGGCATTTCC >C106for ATCGCATCCGCTCAACCAGG >C107for TCCCACTGTGCTCTATGGCG >C108for ACTACGAACTGACCCAGCGC >C110for TCTATCGTCCCATCGAGGCG >C111for GGTCAGATGGGTAAGCACGG >C1rev GTTGCCAATCGGGAACTCGC >C2rev TGAGTCACGACCTCGTAGGG >C3rev ACGAAGATTGCGCTCGGTGG >C4rev AACCGGAATCTTGCTCGCCG >C5rev AGATCCATCCCGCTTGCTGC >C6rev CCAAGAATCTTGGAGCGCCC >C7rev ATCCTGCGTGCCAGAACACG >C8rev GTGCCAGGTTGTCATCGAGG >C9rev CCAGATGGGTATCCACCAGG >C10rev

AAGCGGCCTGTGCCAAATGC >C11rev AGCCACGGATTCTGGACAGC >Cl2rev GGCTGCGCAGATTCATGACC >C13rev CACATAGGTTTCCGGCACGC >Cl4rev GTCCGTTTGCATCGATCGCC >C15rev CCAGCCGTCCTTGAACAACC >C15brev GCAATTCCGACTGGATGCGC >Cl6rev CTGGTGCAAGGTGTTCCACC >C17rev TCCCTGACCGATGATCGACG >C18rev CAGTTCACCAAGCCATCGCG >C19rev CACATTCAGCGCGTTGCTGC >C20rev ATTTGGCATGCCTGCTCGGC >C21rev GCTCAAGTTCACGAGCACGC >C22rev CAATCCCTGCGCACGTAACC >C23rev CAGTTGTACGACTCGGGTCC >C24rev GGTGGAAGATGTACTCGGGC >C25rev TCAACAGGTACGCGACCAGG >C26rev CGAATGCGTAAGCTCCCAGG >C27rev CCATAGCCGTCATAGCTGGC >C28rev CATGGATGTTGTGCGCACGC >C29rev CGAAGCCCGAAAGCACATGG >C30rev TACGGTAGTGCAGGGTCTGC >C31rev AGCCGAAATTCCAGCCCACG >C32rev GCGTTCGATGCGTACATCGC >C33rev CATCGGGTGCGTTGATGACG >C34rev CGCGATCTTCTTTGCGAGGG >C35rev TGTCGTTGCGCACAAGGTGG >C36rev GTATGCGGTATCGCTGACGG >C37rev CTCCTGAAGCACGGTTTGGG >C38rev CAACGCCTACCTTTGCTGCC >C39rev GCTCCCATTCGACGGTATCG >C40rev AAACTGCACCACGCTGACCG >C41rev TCAACAGGCTGGCTTCCAGC >C42rev TTCGTTGGCTGCGACGTTGG >C43rev CTGGTACACGTGCAACTGCC >C44rev ACCCAAACTCCATGCGTCGG >C45rev TACCCGCACATCGATGAGCG >C46rev AGACACTGCTCGATCGCTGG >C47rev GATCGACCAGCGTGATGTCG >C48rev ACTGGATGCGCTGGTAGAGC >C49rev CGAGCCGACATAGGACATGC >C50rev GAAATCGCCTTGCAGCACGC >C51rev GATCGGATAACGCACCAGGG >C52rev AGCGCGAGATCAGCACGTGG >C53rev TTCGGTGAGCAGCCAGATGC >C54rev CTCAGGACGAGGTACATCGC >C55rev CAGGTGAAACTGGATGCCGG >C56rev CTGCATCAGATCGGCGAACC >C57rev TCGGCGGATGCTTGAGTTGG >C58rev TGAGCCGAGGAAAGCTTGCC >C59rev CTGCGTGGCAATTCCTTGGC >C60rev GACCATTCCATCCGTCGAGC >C61rev ACGACTGGATCTCGCGATCG >C62rev AGCGCCTTGTCCATGGATGG >C63rev CGCTGAAGACGATCAACGCG >C64rev GATAGGTGACCCAAGGCAGC >C65rev TCCGCATGCACGTTGATCGG >C66rev TCTCGACGTTGACGACCAGG >C67rev GCTGCTCCTTCAGGATCTCG >C68rev TGGTTGAGCGTGATGCTGCC >C69rev CAGCAGCACCTGAAGTTGGG >C70rev GTCATCCGCGTGCAGTTCCC >C71rev CCTTGAAGCCTTCCTGCTCC >C72rev

CTGCGAATCGGTGACGATGC >C73rev GCTGGTCTTGACGATCAGCG >C74rev GGGTGTCACCTTTGACGACG >C75rev TTGGCCGGATACGGATAGGC >C76rev GTGCGGGTTGAAGTGAAGCG >C77rev AGGTCCAGATAGGACAGCGG >C78rev GCAGTAGCCGAACTCGATCC >C79rev TCCAGTTTCACGGACTCGCC >C80rev GACTAGGTTCTCCTGGACGC >C81rev TGTGGACCAGCGTCGATTCC >C82rev CAGGTGCTCGGGGGTATCGG >C83rev TGCTAAGGACAGGTGCGTGG >C84rev GCGACAGGTACTGCAACAGG >C84brev GCTTGGCAGCGTTGAACAGC >C85rev GCCACATAGACGAACTGCGG >C86rev CGGCATTGGTCTTGGCCTCG >C87rev TCACCTTGTAGGCAGTCCGC >C88rev ATTGCCATGGTGCGCGTTGC >C89rev TCTGACGGTGCAGTTCCACC >C90rev CACGTGTTTCCACGTGTCGC >C91rev GCGTGGAGATCAGCTTGACG >C92rev GATTGATGGTCTCCAGCGCG >C93rev CGACAGTCCTTGGAAGTGGC >C94rev TTTCGAGGGCACGTTGAGCC >C95rev ACATGCTGCTTCCACAGGGC >C96rev CACGCTCATGAACGACTGGG >C97rev TCGTCCATCAGCAGGATCGC >C98rev GTTGAGAATGCCGCACTCGC >C99rev CAGCGTGTGCTTTTGCGACC >C100rev AGATCCGGGATGTTCGACCC >C101rev CCCTTCTTCACGAGGTAGCC >C102rev ACAGACTCGATGCGGTACGG

>C103rev GCATTCCTGTGCTTGCCTGC >C104rev TTCTCCAATGCTGCCCGAGC >C105rev GTTGCGGATGCCATGCTTGC >C106rev ATCGACGTTCCTGCTGCTGG >C107rev GTCGATGTACCAGACGTCGG >C108rev CCATTGCGGGAACAACTCGC >C109rev ATCGAATCCCAGCCGACAGC >C110rev GAATAGGGCACGCCTGAAGG >C111rev CGAGTTCCGGATCTGAGAGC

#### weitere Primer:

>Primer 050gap
TTGGTCGAGTCGGGGGGTCTTGTAGG

>Primer 187gap ACATCAGCGTCATTGCGGCCAACGC

>T3-Primer AATTAACCCTCACTAAAGGG

>T7-Primer CATAATACGACTCACTATAGGG

>BmQ1f TTTCAGGGACGGCATGAGGTTTGCC

>BmQ3r GTTCGTAGTGCCAATAACGGAGGGG

>SpE1f CCAACTTCCAATCGGGGTATAGCGC

>SpE2r AGACGCTCGATGAATGCCATGCGGG

>SpF2f GCGGTGGATTACTCTGGTTATCCGG

>phn7 GAGAAAGAATGCGTCCCCACGTTCG

>cit2
CATGTCGACCGCCTCCTGCG

>cit3

GCTTCGTTCGCGCCCCATG >fla3a GAGCGCAGAGTCGCTGAACG

>fla4a GTTGATGGTGTTGTCGAAGCGG

>fla3b TCCGATACCACCACCTTCGG

>fla4b TCGCAGCCAGGGCGTTATCG

>PP5a AGAGATCGCGGACAAGACCG

>PP5b AAGCAGGGTGGTTATGGGCC

>hob1 ATTTCCTGTAATTTTCCC

>hob2 AGTGGTCCTGAGGTGACG

>PA16Sf1 CGGACGGGTGAGTAATGCCTAGG

>PA16Sr1 CCTTCGCCACTGGTGTTCCTTCC

>PA16Sf2 ATCATAGTGGCGCAGCTAACGCG

>PA16Sr2 TGTGACGGGCGGTGTGTACAAGG

>rpsLf TCAACCAGCTGGTGCGTAAGCCG

>rpsLr ACTTCGAACGACCCTGCTTACGG

>rpoNf GACGAAGTGGAAGTCGTGCTGCG

>rpoNr CCCTGTGCCTCCAGTAAACCAGC

>186endf GGTCTGCGCAAGAACATGGG

>186endr GACATGCACCAGGTAGTGCG >610endf GTTGTGGAGCGAGACCAAGG

>610endr AGTTGCGGCGTGATGGCTGG

>1078endf CCAAGTCTTCTGGCTTCGGG

>gapC55r ATGGCGTCAGGTGAAACTGGATGC

>C47cf GTTCGAGGACACGGTGGTTACG

>C47cr GTCTCGCCCACAGCTTTCTTCG

>C47df GCAGAGAAGCGCACTGTGCTCACG

>C47dr CTCCACTTCATCGGGGGGGCATCG

>186-T7end CAGAAGTTCACGAGCTGGATGCG

>610-T3end GCTGTTTCAGGATGTGCTGTCGC

>Primer 610mpf TTCTCGGGTGATGCTTGGTGGG

>Primer 610mpr GCTTCTCACATCCGGCAATGCC

>186mpf AACTGTCGTCATGAACCGGACGG

>186mpr TCTCCAGCCGCTCACAATCAGCC

>P729f TATGCTGAGCGGAAGCAGCG

>P729r GCGCATTCAGCGCTACATGC

>P710f CCACGGAGAGTTTCCATGCG

>P710r TTGTAGCCGTCCGGGTCTTCG >P711f TCACCTGGCCATTCGCTTCG

>P712r GGAACAACGGACGCTTCACG

>P714f GGATGGGTTTTCCGCTGTCGC

>P714r AGCCCGGGAAAGATCGGAAGC

>P716f ATCGGTATGCTAGACGGCCC

>P716r ATGCCCTACGGATGGAAGGC

>P723f AATCGGCGATCACCGATGGC

>P724r ATACCCGGCAGCAGTCTTGC

>P727f GCGTGCTGGATGATTTGGCC

>P727r GCAAAGCCCCTCATAGGTGC