

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2020-0075980
(43) 공개일자 2020년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12N 7/00 (2006.01) *A01N 63/00* (2020.01)
A23K 10/16 (2017.01) *A23K 20/195* (2016.01)
A23L 3/3463 (2017.01) *A23L 3/3571* (2017.01)
A61K 35/76 (2015.01) *A61P 31/04* (2006.01)
C02F 1/50 (2006.01) *C02F 3/34* (2017.01)
C12R 1/91 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C12N 7/00 (2013.01)
A01N 63/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0164212

(22) 출원일자 2018년12월18일

심사청구일자 2018년12월18일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

용동은

서울특별시 강남구 언주로30길 13, 대림아크로빌 A705

전종수

서울특별시 서대문구 연세로 50 연세의료원

(74) 대리인

이재영

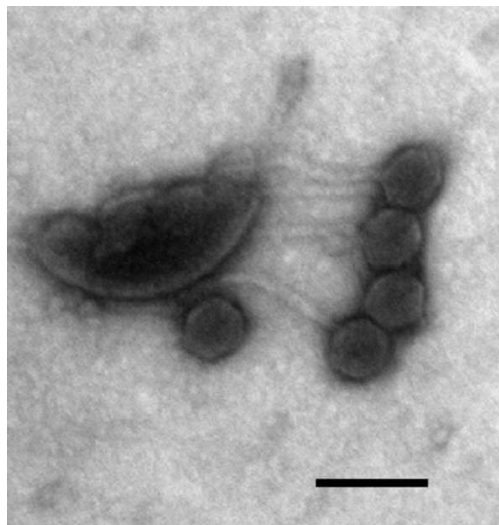
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속의 균을 용균하는 신규한 박테리오파지

(57) 요약

본 발명은 클렙시엘라 속 세균, 특히는 항생제에 대한 내성을 보이는 클렙시엘라 속 세균을 용균시키는 신규한 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP에 관한 것이다. 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 또는 치료, 항생용 조성물, 사료 첨가용 조성물, 사료, 소독제, 또는 세척제 분야에서 다양하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A23K 10/16 (2016.05)
A23K 20/195 (2016.05)
A23L 3/34635 (2013.01)
A23L 3/3571 (2013.01)
A61K 35/76 (2013.01)
A61P 31/04 (2018.01)
C02F 1/50 (2013.01)
C02F 3/341 (2013.01)
C12R 1/91 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	H-GUARD_ 2014M3A6B2060509
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	연세대학교 산학협력단
연구사업명	글로벌프론티어연구개발사업
연구과제명	감염질환 진단검사 평가를 위한 기반 시스템 구축
기 여 율	1/1
주관기관	연세대학교 산학협력단
연구기간	2014.09.01 ~ 2022.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

클렙시엘라(*Klebsiella*) 속 세균에 대하여 특이적인 세포 사멸능을 가지며 기탁번호가 [KFCC11804P]인 박테리오파지.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 박테리오파지는 서열번호 1로 표시되는 염기 서열로 이루어지는 것인, 박테리오파지.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 클렙시엘라속 세균은 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 클렙시엘라 오자에나에(*Klebsiella ozaenae*), 클렙시엘라 리노스클레로마티스(*Klebsiella rhinoscleromatis*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 클렙시엘라 플란티콜라(*Klebsiella planticola*) 및 클렙시엘라 테리게나(*Klebsiella terrigena*)로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것인, 박테리오파지.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 클렙시엘라속 세균은 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*)인, 박테리오파지.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 클렙시엘라속 세균은 항생제 내성 세균인, 박테리오파지.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 항생제는 카바페넴(Carbapenem)계 항생제인, 박테리오파지.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중에서 선택된 어느 한 항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 항생용 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중에서 선택된 어느 한 항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 사료 첨가용 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중에서 선택된 어느 한 항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 음용수 첨가제.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중에서 선택된 어느 한 항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 소독제.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중에서 선택된 어느 한 항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 세척제.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중에서 선택된 어느 한 항의 박테리오파지를 유효성분으로 포함하는, 클렙시엘라(*Klebsiella*) 속 세균에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 질환은 폐렴, 요로감염, 창상감염, 뇌수막염, 골수염, 상처감염, 내안구염, 안내염, 간농양, 인후염, 설사, 패혈증, 충농증, 비염, 중이염, 균혈증, 심내막염, 담낭염 및 이하선염으로 이루어진 군에서 선택되는 질환인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 클렙시엘라 속 세균, 특히는 항생제에 대한 내성을 보이는 클렙시엘라 속 세균을 용균시키는 신규한 박테리오파지에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 일반적으로 클렙시엘라(*Klebsiella*) 속 세균은 장내세균과의 한 속명으로, 그람음성간균이다. 편모는 없고, 협막을 지나다니면서 점액을 생산하는 것이 특징이다. 구연산염으로부터 탄소원을 얻고, 여러가지 탄수화물에서 황화수소를 제외한 산과 가스를 발생시킨다. 자연계에 널리 존재하며, 사람의 호흡기, 장관, 비뇨기에서 검출되며 급성 폐렴의 원인균으로 알려져 있다. 최근에는 다양한 클렙시엘라 속 세균이 진단, 검출되고 있는데, 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*), 클렙시엘라 오자이나에(*Klebsiella ozaenae*), 클렙시엘라 리노스클레로마티스(*Klebsiella rhinoscleromatis*) 등이 존재한다.

[0003] 임상적 측면에서 클렙시엘라 속 세균 중 대부분을 차지하는 것으로 알려진 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*)은 그람음성(*Gram negative*)의 간균, 통성혐기성 또는 호기성 세균으로 사람의 장관 내, 피부, 구강, 호흡기 등에 상재하고 있으며, 폐렴의 10~20%는 이 균에 의한다고 한다. 또한 요로감염증에서 분리되는 경우도 있으며, 패혈증, 복강 내 감염 등의 주 원인균으로 보고되고 있으며, 중환자실 환자에서 발생하는 균혈증의 원인균으로 높은 감염률을 보이고 있다.

[0004] 한편, 현재 미생물을 효과적으로 사멸시킬 수 있는 다양한 항균제가 사용되고 있는데, 베타락탐 계열의 항생제는 현재 사용되고 있는 항균제의 약 50% 이상을 차지하고 있다. 그러나 많은 그람음성 세균에서는 이러한 베타락탐 계열의 항생제에 대해 베타락탐분해효소를 생성함으로써 상기 항생제들에 내성을 나타내는 것으로 보고되고 있다. 현재 발견되는 클렙시엘라 속 세균인 폐렴간균 중에서도 항생제 내성을 나타내는 세균인 특히, *K. pneumoniae* 카바페네메이즈(KPC)-생산 *K. pneumoniae* (KPC-Kp)는 전 세계적 확산과 함께 감염환자의 사망률을 높이고 있다. 이에 국내에서도 *K. pneumoniae* 카바페네메이즈(KPC)-생산 *K. pneumoniae* (KPC-Kp) 확산 및 증가 억제를 위한 새로운 전략이 필요한 실정이다.

[0005] 한편, 박테리오파지(bacteriophage)는 특정 세균을 감염시켜 감염된 세균의 성장을 억제하고 저해하는 세균 특이적 바이러스를 의미한다. 박테리오파지는 박테리아에 감염(infection)한 후 박테리아 세포 내부에서 증식하고, 증식 후 자손 박테리오파지들이 박테리아 밖으로 나올 때 숙주인 박테리아의 세포벽을 파괴하는 방식으로 박테리아를 사멸시키는 능력을 갖고 있다. 박테리오파지의 박테리아 감염 방식은 매우 특이성이 높아서 특정 박테리아에 감염할 수 있는 박테리오파지의 종류는 일부로 한정된다. 즉, 특정 박테리오파지는 특정 범주의 박테리아에만 감염할 수 있고 이로 인하여 특정 박테리오파지는 특정 박테리아만을 사멸시키며 다른 박테리아에는 영향을 주지 않는다. 따라서 최근 세균성 질환의 대처 방안으로 박테리오파지(bacteriophage)의 활용이 크게 주목을 받고 있다. 특히 2000년 이후에 항생제 내성균의 증가로 인하여 기존 항생제의 한계성이 나타나고, 기존 항생제의 대체 물질로의 개발 가능성이 부각되면서 다시 박테리오파지가 항-박테리아제로 주목을 받고 있다.

[0006] 현재까지 클렙시엘라 속 세균에 의한 감염증을 예방 또는 치료하기 위한 신규한 박테리오파지에 대한 연구는 여전히 부족한 실정이다. 따라서 클렙시엘라 속 세균에 특이적인 용균 활성을 갖는 박테리오파지 및 이의 응용에 대한 기술 개발이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 일 목적은 클렙시엘라 속 세균, 특히는 항생제에 대한 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대하여 특이적 감염 및 사멸능을 갖는 신규한 박테리오파지를 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 다른 목적은 클렙시엘라 속 세균, 특히는 항생제에 대한 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대하여 특이적 감염 및 사멸능을 갖는 신규한 박테리오파지에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 및 치료용 조성물과 질환 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 클렙시엘라(*Klebsiella*) 속 세균에 특이적인 사멸능을 갖는 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 제공한다.
- [0010] 본 발명에서, 용어 "박테리오파지(bacteriophage)"는 특정 세균에 감염하여 당해 세균의 성장을 억제하고 저해하는 세균 특이적 바이러스로, 단일 혹은 이중 사슬의 DNA 또는 RNA를 유전 물질로 포함하는 바이러스를 의미한다.
- [0011] 본 발명에서, 상기 클렙시엘라 속 세균은 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 클렙시엘라 오자에나(*Klebsiella ozaenae*), 클렙시엘라 리노스클레로마티스(*Klebsiella rhinoscleromatis*), 클렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 클렙시엘라 플란티콜라(*Klebsiella planticola*) 및 클렙시엘라 테리게나(*Klebsiella terrigena*)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상일 수 있으며, 임상적 측면에서 폐렴균으로 클렙시엘라 속 세균 중 대부분을 차지하는 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*)는 클렙시엘라 속 세균을 대표하는 세균으로 알려져 있다.
- [0012] 본 발명에서 상기 박테리오파지는 클렙시엘라 속 세균에 특이적 사멸능을 가지지만, 상기 클렙시엘라 속 세균 중에서도 항생제 내성을 가진 클렙시엘라 속 세균에 대하여도 특이적 사멸능을 가진다.
- [0013] 본 발명에서 상기 "항생제 내성"은 특정 항생제에 내성을 보여 약효가 듣지 않는 것을 의미하며, 본 발명의 목적상 상기 항생제는 카바페넴(Carbapenem)의 구조를 갖는 항생제일 수 있다. 구체적으로, 아미카신(Amicacin), 엠포실린(Ampicillin), 엠포실린/설파탐(Ampicillin/Sulbactam), 아즈트레오남(Aztreonam), 세즈타지딴(Ceftazidime), 세파졸린(Cefazolin), 이미페넴(Imipenem), 에르타페넴(Ertapenem), 세페핌(Cefepime), 세폭시틴(Cefoxitin), 세포타심(Cefotaxime), 젠타마이신(Gentamicine), 레보플록세신(Levofloxacin), 메로페넴(Meropenem), 피페라실린/타조박탐(Piperacillin/Tazobactam), 코트리목사(Cortrimoxa) 및 티게사이클린(Tigecycline)으로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 목적상 상기 클렙시엘라 뉴모니아는 항생제 내성을 갖는 것일 수 있고, 상기 항생제 내성은 상기 카바페넴을 분해하여 효과의 발휘를 억제하는 카바페넴아제 효소(carbapenemase)를 생산함으로써 발생될 수 있다.
- [0014] 본 발명에서 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 서열번호 1로 표시되는 염기 서열을 전체 유전자의 전체 또는 일부로써 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 서열번호 1로 표시되는 염기 서열, 및 상기 염기 서열의 기능적 동등물로 이루어질 수 있다. 상기 기능적 동등물이란 염기 서열의 변형, 치환의 결과, 상기 서열번호 1로 표시되는 염기 서열과 적어도 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상, 더더욱 바람직하게는 95% 이상의 서열 상동성을 갖는 것으로, 서열번호 1로 표시되는 염기 서열과 실질적으로 동질의 생리 활성을 나타내는 서열을 의미한다.
- [0015] 또한, 본 발명에서 제공하는 상기 박테리오파지는 서열번호 2 및 3 중 어느 하나의 단백질을 포함하는 것일 수 있다. 본 발명에서 상기 서열번호 2 및 3 각각은 상기 박테리오파지의 ORF(Open reading frame)로, 상기 클렙시엘라속 균에 흡착 및 용균의 기능을 수행하는 단백질 중에서도 특히 홀린(holin) 또는 안티-홀린(antiholin)으로 추정되는 단백질의 아미노산 서열일 수 있으며, 보다 상세하게는 상기 서열번호 2 및 3은 각각 ORF57 및 ORF59의 아미노산 서열일 수 있다.
- [0016] 또한, 본 발명에서 제공하는 상기 박테리오파지는 서열번호 4 및 5 중 어느 하나로 표시되는 유전체를 포함하는 것일 수 있다. 여기서 상기 서열번호 4는 ORF57을 코딩하는 유전체의 염기 서열이고, 서열번호 5는 ORF59를 코딩하는 유전체의 염기 서열이다.

- [0017] 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 클렙시엘라 속 세균, 특히 카바페넴계 항생제 내성 폐렴간균에 대해 용균활성이 탁월하다. 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 각이 진 머리와 꼬리를 갖는 형태인 시포비리대(Siphoviridae) 과에 속함을 확인하였으며, 전체 염기 서열 분석 결과 54,880 bp의 크기를 갖고 전체 ORF의 수는 87개임을 확인하였다.
- [0018] 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 병원 내 하수처리장으로부터 시료를 채취하여 분리한 박테리오파지로서, 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP로 명명하고 2018년 11월 15일에 한국미생물보존센터에 기탁번호 KFCC11804P로 기탁하였다.
- [0019] 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 4 ℃ 내지 60 ℃의 범위 내에서 용균 활성이 유지되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 pH 3.0 내지 pH 11.0의 범위, 바람직하게는 pH 5.0 내지 pH 10.0의 범위 내에서 용균 활성이 유지되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명에서 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP의 클렙시엘라 속 세균 특이적 용균 활성, 내산성 및 내염기성은, 본 발명의 박테리오파지를 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 및 치료용 조성물이나, 상기 박테리오파지를 유효 성분으로 포함하는 다양한 제품에 적용함에 있어, 다양한 pH 범위의 적용이 가능하게 한다.
- [0023] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 유효 성분으로 포함하는 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0024] 본 발명의 조성물에서 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP 및 상기 클렙시엘라 속 세균에 관한 내용은 상기 박테리오파지에서 기재된 바와 중복되어 이하 자세한 기재를 생략한다.
- [0025] 본 발명에서 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 클렙시엘라 속 세균, 특히 카바페넴 항생제 내성을 갖는 폐렴간균을 특이적으로 사멸시키므로, 상기 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 다양한 질환의 치료에 효과를 나타낸다.
- [0026] 본 발명에서 상기 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 감염성 질환은 폐렴, 요로감염, 창상감염, 뇌수막염, 골수염, 상처감염, 내안구염, 안내염, 간농양, 인후염, 설사, 패혈증, 충농증, 비염, 중이염, 균혈증, 심내막염, 담낭염 또는 이차선염을 포함하며, 이는 특히 폐렴간균에 의하여 발생하는 질병이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0027] 본 발명의 조성물은 1×10^3 내지 1×10^{10} PFU/mL의 박테리오파지를 포함할 수 있고, 바람직하게는 1×10^6 내지 1×10^9 PFU/mL의 박테리오파지를 포함할 수 있다. 본 발명에 사용된 용어, PFU(plaque forming unit)는 박테리오파지가 플라크를 형성하는 것을 수치화한 단위이다.
- [0028] 본 발명에서 용어 "예방"이란 조성물의 투여로 질병을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0029] 본 발명에서 용어 "치료"란 조성물의 투여로 상기 질병의 증세가 호전되거나 상기 질병의 억제 또는 경감 및 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0030] 본 발명의 상기 조성물은 약학적 조성물, 식품 조성물 또는 화장품 조성물로 사용될 수 있다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 유효 성분으로 포함하는 포함하는, 항생용 조성물을 제공한다.
- [0033] 본 발명에서, 용어 "항생용 조성물"은 약제 형태로 동물에게 제공되어 균을 사멸시킬 수 있는 제제를 의미하며, 방부제, 살균제, 항생제 및 항균제를 총칭하는 것이다.
- [0034] 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 기존 항생제에 비하여 클렙시엘라 속 세균에 대한 특이성이 매우 높고, 특히는 카바페넴계 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에서도 작용하며, 유익균은 죽이지 않으면서 특정 병원균만 사멸시킬 수 있다. 아울러, 약물 내성 내지 저항성을 유도하지 않아, 기존의 항생물질에 비하여

제품수명(life cycling)이 긴 신규 항생제로서 이용될 수 있다는 이점이 있다.

- [0036] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 유효 성분으로 포함하는, 사료 첨가용 조성물을 제공한다.
- [0037] 일반적으로, 축산, 수산업에서 사용되는 사료 첨가용 항생제는 질병의 예방 목적으로 사용되고 있는데, 예방 목적의 항생제 투여는 내성균 발생 가능성을 높이고 가축에 잔류하는 항생제가 사람에게 전달될 수 있어서 문제이다. 항생제가 육류를 통해 인체에 흡수되면 항생제 내성을 유발해 질병의 확산을 부를 수도 있다. 또한, 사료에 섞여 먹이는 항생제의 종류가 많고 이는 다제 내성균 발생 확률이 높아지는 문제점이 있기 때문에 좀 더 자연 친화적이면서도 기존의 항생제의 사용에서 발생한 문제를 해결할 새로운 사료 첨가용 항생 물질로서 본 발명의 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 이용할 수 있다.
- [0038] 또한, 본 발명은 상기 사료 첨가용 조성물을 포함하는 사료를 제공할 수 있으며, 본 발명의 사료는 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 사료 첨가제 형태로 따로 제조하여 사료에 혼합시키거나, 사료 제조 시 직접 첨가시켜 제조할 수 있다. 본 발명의 사료 내 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 액상 또는 건조 상태일 수 있으며, 바람직하게는 건조된 분말 형태일 수 있다. 건조 방법은 통풍 건조, 자연 건조, 분무 건조 및 동결 건조가 가능하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 분말 형태로 사료 중량의 0.05 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 2 중량%의 성분비로 혼합될 수 있다. 또한, 상기 사료는 본 발명의 박테리오파지 외에 사료의 보존성을 높일 수 있는 통상의 첨가제들을 추가로 포함할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 사료 첨가용 조성물에는 비병원성의 다른 미생물이 추가로 첨가될 수 있다. 첨가될 수 있는 미생물로는 단백질 분해 효소, 지질 분해효소 및 당 전환 효소를 생산할 수 있는 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*)와 같은 고초균, 소의 위와 같은 혐기적 조건에서 생리적 활성 및 유기물 분해능이 있는 락토바실러스 균주(*Lactobacillus sp.*), 가축의 체중을 증가시키며 우유의 산유량을 늘리고 사료의 소화 흡수율을 높이는 효과를 보여주는 아스퍼질러스 오리자에(*Aspergillus oryzae*)와 같은 사상균 및 사카로미세스 세레비지에(*Saccharomyces cerevisiae*)와 같은 효모로 구성된 균으로부터 선택될 수 있다.
- [0040] 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 포함하는 사료에는 식물성으로는 곡물류, 근과류, 식품가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류, 곡물부산물류 등이 있으며, 동물성으로는 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질, 동물성 플랑크톤류, 남은 음식물 등이 있으며 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 본 발명의 사료 첨가용 조성물에는 품질 저하를 방지하기 위하여 첨가하는 결합제, 유화제, 보존제 등이 포함될 수 있고, 효용 증대를 위하여 사료에 첨가하는 아미노산제, 비타민제, 효소제, 생균제, 향미제, 비단백태질소화합물, 규산염제, 완충제, 착색제, 추출제, 올리고당 등이 있으며, 그 외에도 사료 혼합제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 포함하는, 음용수 첨가제를 제공한다.
- [0044] 본 발명의 음용수 첨가제는 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP 또는 이를 포함하는 조성물을 음용수 첨가제 형태로 따로 제조하여 사료 또는 음용수에 혼합하는 방식으로 사용되거나, 음용수 제조 시 직접 첨가하는 방식으로 사용할 수 있다. 상기와 같이 음용수에 혼합하여 공급함으로써 지속적으로 클렙시엘라 속 세균의 숫자를 감소시킬 수 있는 효과가 있다.
- [0045] 본 발명에서 음용수는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 음용수를 사용할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 포함하는, 소독제를 제공한다.
- [0048] 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 클렙시엘라 속 세균에 특이적 사멸능을 가지므로, 본 발명에서는 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 포함하는 소독제는 병원 감염을 막기 위한 병원 및 보건용의 소독제로 유용하게 사용될 수 있고 일반 생활 소독제, 식품 및 조리 장소 및 설비의 소독제, 양계장, 축사 등의 건물, 축

체, 음수, 깔짚, 난좌, 운반차량, 식기 등의 각종 생육 용품의 소독 등에 사용될 수 있다.

- [0050] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 포함하는, 세척제를 제공한다.
- [0051] 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 클렙시엘라 속 세균에 특이적 사멸능을 가지므로, 클렙시엘라 속 세균에 노출되었거나 노출될 가능성이 있는 개체의 피부 표면 또는 신체 각 부위 등을 세척하는 용도로도 사용될 수 있다.
- [0053] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학적 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0054] 본 발명의 약학적 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 약제적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여 시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.
- [0055] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0056] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다.
- [0057] 본 발명에서, "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 약학적 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정직, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 증증을 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학적 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형될 수 있다.
- [0059] 본 발명에서 화장료 조성물은 화장수, 영양로션, 영양에센스, 마사지 크림, 미용 목욕물 첨가제, 바디로션, 바디밀크, 베스오일, 베이비오일, 베이비파우더, 샤워젤, 샤워크림, 선스크린로션, 선스크린크림, 선텐크림, 스킨로션, 스킨크림, 자외선차단용 화장품, 크렌징밀크, 탈모제{화장용}, 페이스 및 바디로션, 페이스 및 바디크림, 피부미백크림, 핸드로션, 헤어로션, 화장용크림, 자스민오일, 목욕비누, 물비누, 미용비누, 샴푸, 손세정제(헨드클리너), 약용비누{비의료용}, 크림비누, 페이스셜 워시, 전신 세정제, 두피 세정제, 헤어린스, 화장비누, 치아 미백용 겔, 치약 등의 형태로 제조될 수 있다. 이를 위해 본 발명의 조성물은 화장료 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 용매나, 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0060] 본 발명의 화장료 조성물 내에 더 추가될 수 있는 용매의 종류는 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어, 물, 식염수, DMSO 또는 이들의 조합을 사용할 수 있고, 담체, 부형제 또는 희석제로는 정제수, 오일, 왁스, 지방산, 지

방산 알콜, 지방산 에스테르, 계면활성제, 흡습제(humectant), 증점제, 항산화제, 점도 안정화제, 킬레이팅제, 완충제, 저급 알콜 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 필요에 따라 미백제, 보습제, 비타민, 자외선 차단제, 향수, 염료, 향생제, 항박테리아제, 항진균제를 포함할 수 있다.

[0061] 상기 오일로서는 수소화 식물성유, 피마자유, 면실유, 올리브유, 야자인유, 호호바유, 아보카도유가 이용될 수 있으며, 왁스로는 밀랍, 경랍, 카르나우바, 칸텔릴라, 몬탄, 세레신, 액체 파라핀, 라놀린이 이용될 수 있다.

[0062] 지방산으로는 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레산이 이용될 수 있고, 지방산 알콜로는 세틸 알콜, 옥틸 도데칸올, 올레일 알콜, 판텐올, 라놀린 알콜, 스테아릴 알콜, 헥사데칸올이 이용될 수 있으며 지방산 에스테르로는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트가 이용될 수 있다. 계면 활성제로는 당업계에 알려진 양이온 계면활성제, 음이온 계면활성제 및 비이온성 계면활성제가 사용가능하며 가능한 한 천연물 유래의 계면활성제가 바람직하다.

[0063] 그 외에도 화장품 분야에서 널리 알려진 흡습제, 증점제, 항산화제 등을 포함할 수 있으며, 이들의 종류와 양은 당업계에 공지된 바에 따른다.

[0064] 본 발명의 식품 조성물은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 과자, 떡, 빵 등의 형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 독성 및 부작용이 거의 없는 식물추출물로 구성된 것이므로 예방 목적으로 장기간 복용 시에도 안심하고 사용할 수 있다.

[0065] 본 발명의 박테리오파지가 식품 조성물에 포함될 때 그 양은 전체 중량의 0.1 내지 50%의 비율로 첨가할 수 있다.

[0066] 여기서, 상기 식품 조성물이 음료 형태로 제조되는 경우 지시된 비율로 상기 식품 조성물을 함유하는 것 외에 특별한 제한점은 없으며 통상의 음료와 같이 여러가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 즉, 천연 탄수화물로서 포도당 등의 모노사카라이드, 과당 등의 디사카라이드, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜 등을 포함할 수 있다. 상기 향미제로서는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시리히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등) 등을 들 수 있다.

[0067] 그 외 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.

[0068] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 50 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

발명의 효과

[0069] 본 발명에서 제공하는 신규한 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 기존의 항생제 등의 화학 물질에 비해 클렙시엘라 속 세균, 특히는 항생제에 대하여 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대하여 특이적 사멸능을 가진다.

[0070] 또한, 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 사람, 동물 및 식물 등 세균외의 다른 숙주는 감염시키지 않으므로, 항생제의 오남용으로 인한 항생제 내성균의 문제점, 식품 내의 항생제의 잔류 문제, 광범위한 숙주 범위의 문제점을 해결할 수 있는 장점이 있다.

[0071] 따라서, 본 발명의 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 클렙시엘라 속 세균에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 또는 치료, 항생용 조성물, 사료 첨가용 조성물, 사료, 소독제, 또는 세척제 분야에서 다양하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0072] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 박테리오파지의 전자 현미경 촬영 사진을 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 박테리오파지의 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 흡착능을 그래프로 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 용균성 박테리오파지의 1단 증식 곡선을 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 외에서 박테리오파지의 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 용균능을 그래프로 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 용균성 박테리오파지의 pH 안정성을 그래프로 나타낸 것이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 용균성 박테리오파지의 온도 안정성을 그래프로 나타낸 것이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 속 세균에 대한 용균성 박테리오파지의 전체 유전체 서열 분석 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

실시예

[실시예 1] 임상검체 분리 및 항생제 내성 균주 선별

하기 표 1과 같이 세브란스 병원 환자들 또는 그 분변 등으로부터 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 세균을 배양하여 분리하였다. 균주 동정은 키트/ ATB 32 GN 시스템 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)을 이용하여 수행하였다. 그 뒤, 항생제 감수성 시험은 물러-힌튼(Mueller-Hinton) 아가를 사용하여 외기 37 °C에서 하룻밤 동안 배양하는 CLSI 디스크 확산 시험 방법을 사용하였다. 클렙시엘라 뉴모니아 세균에 대한 시험 항생제는 아미카신(Amicacin), 열피실린(Ampicillin), 열피실린/설파탐(Ampicillin/Sulbactam), 아즈트레오남(Aztreonam), 세즈타지딤(Ceftazidime), 세파졸린(Cefazolin), 이미페넴(Imipenem), 에르타페넴(Ertapenem), 세페핌(Cefepime), 세폭시틴(Cefoxitin), 세포탁심(Cefotaxime), 젠타마이신(Gentamicine), 레보플록사신(Levofloxacin), 메로페넴(Meropenem), 피페라실린/타조박탐(Piperacillin/Tazobactam), 코트리모кса(Cotrimoxa), 및 티게스사이클린(Tigecycline)을 사용하였다. 감수성 결과는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2016)를 기준으로 판독하였다. 수집된 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 47 개 균주의 항생제 내성 프로파일은 하기 표 2에 나타내었다. 단, 하기 표 2에서 S, I 및 R은 항균제에 대한 감수성을 평가한 결과로, 'S'는 민감(Susceptible), 'I'는 중간(Intermediate), 'R'은 내성(Resistant)를 의미한다.

표 1

숙주 균주	시료 유래	숙주 균주	시료 유래
YMC16/12/N708	분변	YMC17/05/N331	분변
YMC16/12/N681	분변	YMC17/05/N355	분변
YMC17/01/N115	분변	YMC17/05/R3201	가래 (pneumonia)
YMC17/01/P6	스왑 또는 배액관 골반	YMC17/05/N405	분변
YMC17/01/N167	분변	YMC17/05/N500	분변
YMC17/01/N132	분변	YMC17/05/N424	분변
YMC17/01/N270	분변	YMC17/05/N421	분변
YMC17/01/N189	분변	YMC17/06/U687	임의의 소변
YMC17/02/N103	분변	YMC17/06/N182	분변
YMC17/02/N97	분변	YMC17/06/N196	분변
YMC17/02/N84	분변	YMC17/06/N263	분변
YMC17/02/N151	분변	YMC17/06/N297	분변
YMC17/02/N183	분변	YMC17/06/R4267	가래 (pneumonia)
YMC17/02/N180	분변	YMC17/06/N445	분변

YMC17/02/N189	분변	YMC17/07/N293	분변
YMC17/02/N232	분변	YMC17/07/N393	분변
YMC17/02/N227	분변	YMC17/07/R3882	가래 (pneumonia)
YMC17/02/N245	분변	YMC17/08/N34	분변
YMC17/02/N254	분변	YMC17/07/U6299	임의의 소변
YMC17/02/R2881	기관 흡입 (pneumonia)	YMC17/08/N153	분변
YMC17/02/N312	분변	YMC17/08/N243	분변
YMC17/05/N213	분변	YMC17/08/N456	분변
YMC17/05/R1069	가래 (pneumonia)	YMC17/10/N291	분변
YMC17/05/N300	분변		

표 2

숙주 균주	아 미 카 신	엠펙실린	엠펙실린 / 실백탐	아 스 트 레 오 남	세 즈 타 지 덤	세 파 졸 린	이 미 페 넌	에 르 타 페 넌	세 페 핀	세 죽 시 틴	세 포 탁 심	젠 타 마 이 신	레보 록 사 신	메 로 페 넌	피 페 라 실 린 / 타 조 박 탐	코 리 목 사 졸	티 게 사 이 클 린
YMC16 /12/N 708								8 R									
YMC16 /12/N 681								12 R									
YMC17 /01/N 115								8 R									
YMC17 /01/P 6	≤ 2 S	≥ 3 2 R	≥ 3 2 R	≥ 6 4 R	≥ 6 4 R	≥ 6 4 R	≥ 8 R	≥ 6 4 R	≥ 6 4 R	≥ 6 4 R	≥ 1 6 R	≥ 8 R	≥ 8 R	≥ 1 6 R	≥ 1 2 8 R	≥ 3 2 0 R	≥ 8 R
YMC17 /01/N 167								8 R						9 R			
YMC17 /01/N 132								8 R						10 R			
YMC17 /01/N 270								12 R									
YMC17 /01/N 189								8 R									
YMC17 /02/N 108								6 R									
YMC17 /02/N 97								6 R									
YMC17 /02/N 84								6 R									
YMC17 /02/N 151								6 R									
YMC17 /02/N								8 R									

[0081]

183																	
YMC17 /02/N 180								10 R									
YMC17 /02/N 189								6 R									
YMC17 /02/N 232								6 R									
YMC17 /02/N 227								6 R									
YMC17 /02/N 245								6 R									
YMC17 /02/N 254								8 R									
YMC17 /02/R 2881	16 S	32 R	32 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R
YMC17 /02/N 312								6 R									
YMC17 /05/N 213								6 R									
YMC17 /05/R 1069	16 S	32 R	32 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R
YMC17 /05/N 300								8 R									
YMC17 /05/N 331								6 R									
YMC17 /05/N 355								8 R									
YMC17 /05/R 3201	16 S	32 R	32 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R	64 R
YMC17 /05/N 405								6 R									

[0082]

YMC17 /05/N 500								8 R									
YMC17 /05/N 424								11 R						13 R			
YMC17 /05/N 421								12 R									
YMC17 /06/U 687	2 S	3 R	32 R	16 R	4 S	64 R		4 R	1 S	4 S	2 I	1 S	12 S	16 R	12 R	20 S	0 S
YMC17 /06/N 182								18 R									
YMC17 /06/N 196								14 R									
YMC17 /06/N 263								10 R									
YMC17 /06/N 297								13 R									
YMC17 /06/R 4267	2 S	3 R	32 R	64 R	4 R	64 R		8 R	64 R	64 R	64 R	16 R	8 R	16 R	12 R	32 R	8 R
YMC17 /06/N 445								18 R									
YMC17 /07/N 293								10 R									
YMC17 /07/N 393								6 R									
YMC17 /07/R 3882	4 S	3 R	64 R	6 R	64 R	8 R		8 R	64 R	64 R	64 R	16 R			12 R	32 R	8 R
YMC17 /08/N 34								12 R									
YMC17 /07/U 6299	2 S	3 R	64 R	6 R	64 R	16 R		8 R	64 R	64 R	64 R	16 R			12 R	32 R	8 R

		R		R			R								R		
YMC17 /08/N 153							8 R										
YMC17 /08/N 243							8 R										
YMC17 /08/N 456							18 R										
YMC17 /10/N 291							6 R										

상기 표 2에서 보는 바와 같이, 수집된 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 47개 세균은 다양한 카바페넴계 항생제에 대하여 내성을 가지는 다제내성 균주임을 알 수 있었다.

[실시예 2] 박테리오파지 검체 수집

2-1. 파지 은행 구축을 위한 검체 수집

세브란스 병원의 하수 처리시설에서 최초 침전지 거친 후 부유물질 및 침사물이 제거된 원수를 확보하였다. 이는 화학 처리 시설 전 단계의 하수로 제한하였다. 수집한 시료에 1 L 당 염화나트륨 58 g을 첨가한 후 10,000 g에서 10 분간 원심 분리하여 220 nm 밀리포어 필터로 여과하였다. 얻어진 여과액에 폴리에틸렌글리콜(PEG, 분자량 8000)을 10% W/V으로 첨가하고 4 ℃에서 12 시간 동안 냉장 보관하였다. 12 시간 냉장 보관된 여과액을

12,000 g에서 20 분간 원심 분리하여 침전물을 파지 회석 완충액 (SM 완충액)에 재부유한 뒤, 동일한 양의 클로포름을 첨가하여 냉동 보관하였다. 이를 3 회 반복하여 300 mL의 박테리오파지 부유액을 채취하였다.

[0091] 2-2 용균성 파지 선별 및 용균역가 측정

[0092] 용균성 파지의 분리 정제는 스팟 테스트(Spot Test)법 (Mazzocco A et al. In Bacteriophages, Clokie and Kropinski AM, eds. Humana Press. 2009)으로 실행하였다. 확보된 균주를 맥콘키 한천배지에서 접종 후 외기 35 ℃에서 하룻밤 동안 배양하였다. 배양 후, 투명한 플라크 형성을 보고 파지에 감수성인 균주를 선별하였다. 감수성인 균주를 맥콘키 한천 배지에 접종하여 35 ℃에서 12 시간 동안 배양하였다. 살린 1ml 튜브에 McFarland 0.5 탁도로 각 균주의 현탁액 제조하고 H 탑 아가 (3 ml), 감수성 박테리아 100 μ l 및 파지 용액 (각각 1 μ l, 10 μ l 및 50 μ l)을 섞어 LB 아가에 도포한 후, 35 ℃에서 12 시간 동안 배양하였다. 플라크 관찰한 후에 파스퇴르 파이펫으로 플라크를 채취하여 SM 완충 용액에 회석하고, 다시 감수성인 균주 현탁액을 이용하여 3회 반복 정제하였다. 이렇게 얻어진 순수한 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 SM 완충 용액에 회석하고 다시 감수성인 균주 현탁액을 이용하여 3회 반복 정제하였다. 이렇게 얻어진 순수한 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 SM 완충 용액에 회석하여 보관하였다.

[0093] 실시예 1에서 확인한 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 47개 균주 각각을 맥콘키 한천 배지에서 접종하여 배양한 후, 상기 과정에 의해 정제된 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 도말된 각각의 내성 균주에 5 μ l로 접종하여 플라그 형성을 확인하고, 역가 범위를 확인하여, 용균성을 하기 표 3에 나타내었다. 단, 하기 표 3에서 + 및 -는 수집된 균주에 대한 플라크 활성을 평가한 것으로, '+'는 투명한 플라크(clear plaque)를 의미하고, '-'는 용균이 일어나지 않은 것을 의미한다.

표 3

[0095]

숙주 균주	용균 여부	숙주 균주	용균 여부
YMC16/12/N708	++	YMC17/05/N331	+
YMC16/12/N681	++	YMC17/05/N355	+
YMC17/01/N115	+	YMC17/05/R3201	+
YMC17/01/P6	+	YMC17/05/N405	+
YMC17/01/N167	+	YMC17/05/N500	+
YMC17/01/N132	+	YMC17/05/N424	-
YMC17/01/N270	+	YMC17/05/N421	-
YMC17/01/N189	+	YMC17/06/U687	-
YMC17/02/N103	++	YMC17/06/N182	-
YMC17/02/N97	++	YMC17/06/N196	-
YMC17/02/N84	++	YMC17/06/N263	-
YMC17/02/N151	++	YMC17/06/N297	-
YMC17/02/N183	++	YMC17/06/R4267	-
YMC17/02/N180	++	YMC17/06/N445	-
YMC17/02/N189	++	YMC17/07/N293	+
YMC17/02/N232	++	YMC17/07/N393	+
YMC17/02/N227	++	YMC17/07/R3882	+
YMC17/02/N245	++	YMC17/08/N34	-
YMC17/02/N254	++	YMC17/07/U6299	+
YMC17/02/R2881	++	YMC17/08/N153	-
YMC17/02/N312	++	YMC17/08/N243	-
YMC17/05/N213	+	YMC17/08/N456	+
YMC17/05/R1069	+	YMC17/10/N291	+
YMC17/05/N300	+		

[0096] 상기 표 3에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아 47개 균주 중 35개 균주(74%)를 용균 시키는 것을 확인할 수 있었다.

[0098] **[실시예 3] 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아균에 대한 용균성 박테리오파지의 전자 현미경 분석**

[0099] 상기 실시예 2의 방법에 의해 정제된 박테리오파지를 감수성 균주 배양 배지(20 ml LB 배지)에 접종 및 배양한 뒤 220 nm 밀리포어 필터로 여과하고, 상청액에 폴리에틸렌글리콜(MW 8,000)을 10 %(w/v)의 양으로 첨가한 후 밤새 냉장 보관하였다. 이후 12,000 g의 조건으로 20 분 동안 원심 분리한 뒤, 에너지 여과 투과 전자현미경(Energy-Filtering Transmission Electron Microscope)을 이용하여 박테리오파지의 형태를 분석하여, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0100] 도 1에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 YMC17/01/P6_KPN_BP 박테리오파지를 모양으로 분류하는 기준으로 보았을 때, 각이 진 머리와 꼬리를 갖는 시포비리대(Siphoviridae) 과에 속하는 것으로 분류하였다.

[0102] **[실시예 4] 박테리오파지의 흡착능 및 1단 증식 곡선(One-step growth curve) 분석**

[0103] 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아균을 OD 값이 0.5가 되도록 배양한 뒤, 클렙시엘라 뉴모니아균에 상기 실시예 2에서 정제된 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 MOI 0.001로 넣고 상온에서 배양한 뒤, 100 μ l 시료를 1, 2, 3, 4, 5 분에 1 ml씩 채취하여 LB 배지에 희석한 뒤 플라그 분석을 통해 상기 박테리오파지의 흡착능을 평가하여, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0104] 또한, 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아균을 OD 값이 0.3이 되도록 배양한 뒤, 4 $^{\circ}$ C에서 5 분 동안 7,000 g로 원심 분리하여 세포를 침전시킨 후, 0.5 ml의 LB 배지에 희석시키고, 상기 실시예 2에서 정제된 박테리오파지를 MOI 0.001(titer 10^8 pfu/cells)를 넣고 37 $^{\circ}$ C에서 5 분 동안 배양하였다. 배양된 혼합 시료를 13,000 g에서 1 분 동안 원심 분리하여 얻어진 펠렛을 10ml의 LB 배지에 희석시키고 37 $^{\circ}$ C에서 배양하였다. 배양 도중 10 분 마다 시료를 채취하여 플라그 분석을 통해 상기 박테리오파지의 1단 증식 곡선을 평가하여, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0105] 도 2에서 보는 바와 같이, 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP의 접종 후 5분 이내에 박테리오파지의 99 % 정도가 클렙시엘라 뉴모니아균에 흡착하였다(10 분: 1.05 %).

[0106] 또한, 도 3에서 보는 바와 같이, 1단 증식 곡선 결과 43 PFU/감염 세포의 높은 버스트 사이즈를 나타내었다(0 분: 20 PFU/ml, 95 분: 872 PFU/ml).

[0107] 상기 결과를 통해 본 발명에 따른 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 항생제 내성을 갖는 클렙시엘라 뉴모니아균에 비교적 빠른 시간 내에 흡착할 수 있고, 43 PFU/감염 세포의 높은 버스트 사이즈를 나타내 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아균에 용균 효과를 발휘하는 것을 알 수 있다.

[0109] **[실시예 5] 생체 외 항생제 내성 클렙시엘라 속 세균에 대한 박테리오파지의 용균능 검증**

[0110] 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아균 1×10^9 CFU/ml에 준비된 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP를 1×10^8 CFU/ml(MOI: 0.1), 1×10^9 PFU/ml(MOI: 1), 1×10^{10} PFU/ml(MOI: 10)의 양으로 각각 처리하고 시간 별로 OD 값(파장 600 nm)을 측정하였다. 단, 음성 대조군으로는 PBS+SM 버퍼를 처리하여, 그 값을 도 4에 나타내었다.

[0111] 도 4에서 보는 바와 같이, 음성 대조군과 비교할 때, 클렙시엘라 뉴모니아균에 대하여 박테리오파지를 처리한 경우 OD 값이 감소하였고, MOI 값이 증가할수록 OD 값은 더욱 감소하였으며, 특히 MOI 10일 때 가장 용균능이 높았다.

[0112] 상기 결과를 통해, 본 발명에 따른 박테리오파지는 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아균에 대하여 용균성을 갖는 것을 알 수 있다.

[0114] **[실시예 6] 항생제 내성 클렙시엘라 속 균에 대한 박테리오파지의 안정성 평가**

[0115] 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP가 온도 및 알칼리에서 파괴되지 않고 안정성을 유지하는지 확인하였다.

- [0116] 상기 실시예 2의 방법에 의해 정제된 박테리오파지 1 μ l를 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10의 pH로 맞춘 SM 버퍼 40 μ l에 넣은 뒤, 37 °C에서 1 시간 동안 배양한 뒤 항생제 내성 클렙시엘라 뉴모니아균과 함께 상기 실시예 4의 방법으로 플라크 분석을 실시하여 그 결과를 도 5에 나타내었다.
- [0117] 또한, 상기 박테리오파지 용액을 각각 4 °C, 37 °C, 60 °C 및 70 °C에서 배양하는 1 시간 동안 10 분 단위로 각각의 샘플을 클렙시엘라 뉴모니아균과 함께 상기 실시예 4의 방법으로 플라크 분석을 실시하여 그 결과를 도 6에 나타내었다.
- [0118] 도 5에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 pH 7에 해당하는 산성, 중성 및 알칼리성 모두에서 안정성을 나타내었고, 30일 동안 상기 박테리오파지는 특히 중성/알칼리성에서 비교적 안정성을 나타내었다.
- [0119] 또한, 도 6에서 보는 바와 같이, 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 60°C의 고온에서 까지 매우 높은 안정성을 보였다.
- [0121] **[실시예 7] 항생제 내성 클렙시엘라 속 균에 대한 박테리오파지의 전체 게놈 서열 분석**
- [0122] 본 발명에 따른 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP의 특성을 규명하기 위하여 전체 유전자 서열 분석을 Illumina sequencer(Roche)를 통하여 통상의 기술자에게 자명한 전체 게놈 서열 분석 방법을 기초로 분석하여, 그 결과를 도 7 및 표 4에 나타내었다.

표 4

유전체 번호	범위 (Range)		개시 코돈	스트 랜드 (strand)	길이 (bp)	추정 기능 (Putative function)	주석 출처 (Annotation source)	E- value	NCBI blast p ident ity (%)	NCBI-Bank accession number
	시 작	종 료								
ORF 1	299	934	AT G	+	636	terminase small subunit	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	6E- 128	84	AFU92757. 1
ORF 2	120 2	133 3	AT G	-	132					
ORF 3	133 0	160 8	AT G	-	279	hypothetical protein	Salmonella phage vB_SenS_Sergei	4E- 31	67	AFU92843. 1
ORF 4	160 5	252 2	AT G	-	918	RdgC exonuclease	Salmonella phage FSL SP- 062	2E- 180	81	AGF89349. 1
ORF 5	252 5	275 2	AT G	-	228					
ORF 6	274 9	302 1	AT G	-	273	ZPR1 zinc finger protein	Enterobacteria phage 9g	2E- 15	40	YP_009032 345.1
ORF 7	297 5	316 3	AT G	-	189					
ORF 8	316 0	332 1	AT G	-	162					
ORF 9	331 8	349 7	AT G	-	180	hypothetical protein	Salmonella phage vB_SenS_Sergei	6E- 19	64	AFU92846. 1
ORF 10	349 4	376 6	AT G	-	273	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP- 062	4E- 44	74	AGF89351. 1
ORF 11	406 7	435 4	AT G	-	288	putative Ead/Ea22-like protein	Enterobacter phage Tyrion	1E- 16	62	YP_009287 781.1
ORF 12	439 0	451 2	AT G	-	123					
ORF 13	452 9	470 8	GT G	-	180					
ORF 14	471 1	489 3	AT G	-	183	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP- 062	2E- 14	53	AGF89355. 1
ORF 15	488 6	523 3	AT G	-	348	putative prophage protein	Escherichia coli	5E- 23	63	STH76168. 1
ORF 16	541 5	569 6	AT G	-	282	prophage CP- 933R hypothetical protein (helicase)	Salmonella enterica subsp.	1E- 40	74	AFH45012. 1

[0124]

ORF 17	6025	7788	ATG	+	1764	TerL	Salmonella phage FSL SP-062	0	87	AGF89358.1
ORF 18	7803	7979	ATG	+	177	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	3E-16	53	YP_009101187.1
ORF 19	7973	8299	ATG	-	327	hypothetical protein	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	4E-39	56	APU92769.1
ORF 20	8299	8604	ATG	-	306	hypothetical protein	Escherichia phage Greed	1E-26	46	ANY29761.1
ORF 21	8601	8912	ATG	-	312	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP-062	2E-58	83	AGF89366.1
ORF 22	9050	10406	ATG	+	1356	putative portal protein	Salmonella phage vB_SenS_Sergei	0	86	APU92865.1
ORF 23	10504	10839	ATG	-	336	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	7E-28	43	YP_009101195.1
ORF 24	10902	11153	ATG	-	252	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP-062	5E-33	71	AGF89316.1
ORF 25	11150	11527	ATG	-	378	hypothetical protein	Pseudomonas phage IME180	2E-09	36	ATG86294.1
ORF 26	11524	11853	ATG	-	330	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP-062	7E-55	79	AGF89315.1
ORF 27	11850	12353	ATG	-	504	deoxyuridine 5'-triphosphate nucleotidohydrolase	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	7E-79	65	APU92778.1
ORF 28	12446	13024	ATG	+	579	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP-062	2E-77	60	AGF89313.1
ORF 29	13014	13206	ATG	+	192	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	7E-35	92	YP_009101200.1
ORF 30	13202	13558	ATG	+	357	hypothetical protein	Escherichia phage ST2	5E-03	41	ASH99344.1
ORF 31	13530	13682	ATG	+	153	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	5E-11	76	YP_009101202.1
ORF 32	13666	13983	GTG	+	318	hypothetical protein	Edwardsiella phage PEi21	5E-15	35	YP_008869247.1
ORF 33	14020	14973	ATG	+	954	head morphogenesis protein	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	0	90	APU92784.1
ORF 34	14962	15228	ATG	+	267					
ORF 35	15225	15467	ATG	-	243	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP-	4E-15	43	YP_008240217.1

[0125]

							076			
ORF 36	154 12	156 66	AT G	-	255	hypothetical protein	Vibrio phage vB_VneM-32	1E-11	47	ALY07066.1
ORF 37	156 72	159 47	AT G	-	276	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP-062	5E-51	82	AGF89307.1
ORF 38	159 47	162 43	AT G	-	297	hypothetical protein	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	2E-53	81	APU92788.1
ORF 39	166 44	170 54	AT G	+	411	putative serine protease	Vibrio phage 1.251.0.10N.2 61.55.E5	2E-23	42	AUR98457.1
ORF 40	170 54	183 10	AT G	+	125 7	coil containing protein	Vibrio phage 1.250.0.10N.2 61.55.E11	9E-13	31	AUR98360.1
ORF 41	183 10	187 17	AT G	+	408	major virion structural protein	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	3E-72	83	APU92791.1
ORF 42	187 33	197 52	AT G	+	102 0	major capsid protein	Salmonella phage gNA	0	86	YP_009101210.1
ORF 43	198 15	202 01	AT G	+	387	hypothetical protein	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	2E-17	37	APU92793.1
ORF 44	205 13	206 00	AT G	+	88					
ORF 45	207 97	212 07	AT G	+	411	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP-062	6E-71	76	AGF89323.1
ORF 46	212 07	215 81	AT G	+	375	hypothetical protein	Salmonella phage gNA	6E-68	80	YP_009101213.1
ORF 47	215 81	220 09	AT G	+	429	neck protein	Vibrio phage 1.033.0.10N.2 22.49.B8	4E-21	40	AUR83305.1
ORF 48	220 06	224 28	AT G	+	423	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP-062	2E-89	90	AGF89326.1
ORF 49	224 45	239 02	AT G	+	145 8	major tail protein	Salmonella phage gNA	0	84	YP_009101217.1
ORF 50	240 01	244 23	AT G	+	423	putative tail assembly chaperone	Salmonella phage gNA	2E-73	77	YP_009101219.1
ORF 51	247 46	276 61	GT G	+	291 6	tail length tape measure protein	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	0	78	APU92802.1
ORF 52	276 64	281 67	AT G	+	504	hypothetical protein	Salmonella phage vB_SenS_Sergei	9E-103	81	APU92894.1
ORF 53	281 64	286 70	AT G	+	507	enolase-like protein	Salmonella phage	3E-110	90	APU92804.1

[0126]

							vB_SenS_Sasha			
ORF 54	286 67	290 26	AT G	+	360	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	3E-65	76	YP_009101223.1
ORF 55	290 19	315 56	AT G	+	253 8	putative tail tip protein	Salmonella phage vB_SenS_Sergei	0	65	AP092897.1
ORF 56	315 53	352 39	AT G	-	368 7	tail spike protein	Klebsiella phage May	3E-172	34	AUG87959.1
ORF 57	352 68	355 91	AT G	+	324	putative holin or antiholin	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	9E-54	78	AP092808.1
ORF 58	355 88	361 48	AT G	+	561					
ORF 59	361 63	363 90	AT G	+	228	putative holin or anti-holin	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	2E-32	80	AP092810.1
ORF 60	363 87	367 85	AT G	+	399	putative i-spanin component	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	7E-76	83	AP092811.1
ORF 61	368 50	370 83	AT G	-	234	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	3E-43	87	YP_009101230.1
ORF 62	370 67	383 98	AT G	-	133 2	putative DNA methylase	Salmonella phage 9NA	0	74	YP_009101231.1
ORF 63	383 88	387 38	AT G	-	351	nucleoside 2-deoxyribosyltransferase	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	3E-76	94	AP092815.1
ORF 64	387 38	391 21	AT G	-	384	NinX	Salmonella phage 9NA	2E-50	69	YP_009101233.1
ORF 65	391 14	396 50	AT G	-	537	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	2E-126	97	YP_009101234.1
ORF 66	396 91	415 74	AT G	-	188 4	DNA polymerase	Salmonella phage FSL SP-062	0	91	AGP89344.1
ORF 67	416 54	425 14	AT G	-	861	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	3E-174	80	YP_009101236.1
ORF 68	425 27	436 72	AT G	-	114 6	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	0	92	YP_009101237.1
ORF 69	436 72	444 66	AT G	-	795	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	1E-162	89	YP_009101238.1
ORF 70	445 80	447 29	AT G	+	150	178 gene product	Salmonella phage PVP-SE1	1E-03	47	YP_004898985.1
ORF 71	447 26	463 90	GT G	+	165 5	putative helicase DEXDc superfamily protein	Salmonella phage 9NA	0	99	YP_009101240.1
ORF 72	464 33	469 39	AT G	+	507	putative exonuclease	Salmonella phage 9NA	4E-112	92	YP_009101241.1
ORF 73	469 36	474 27	AT G	+	492	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	2E-119	99	YP_009101242.1

[0127]

ORF 74	474 24	475 97	AT G	+	174	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	5E-31	95	YP_009101243.1
ORF 75	476 01	481 64	AT G	+	564	HMH endonuclease	Cronobacter phage vB_CsaM_GAP32 Escherichia phage slur01	1E-36	39	YP_009201632.1
ORF 76	481 61	505 15	AT G	+	235 5	putative P4 family primase	Salmonella phage 9NA	0	92	YP_009101244.1
ORF 77	505 84	507 93	AT G	+	210	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP-062	3E-31	71	AGF09357.1
ORF 78	507 90	510 17	AT G	+	228	hypothetical protein	Salmonella phage GJL01	2E-21	58	AR06685.1
ORF 79	510 14	512 26	AT G	+	213	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	6E-28	70	YP_009101245.1
ORF 80	512 27	514 84	AT G	+	258					
ORF 81	514 88	522 28	GT G	+	741	hypothetical protein	Yersinia phage phiR201	2E-26	67	YP_007237006.1
ORF 82	522 30	523 91	AT G	+	162	putative lipoprotein	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	0.002	35	AF092828.1
ORF 83	523 84	530 76	AT G	+	693	putative C-5 cytosine methylase	Salmonella phage 9NA	5E-151	90	YP_009101248.1
ORF 84	530 63	532 60	AT G	+	198	hypothetical protein	Salmonella phage 9NA	7E-39	95	YP_009101249.1
ORF 85	532 53	534 68	AT G	+	216	hypothetical protein	Salmonella phage vB_SenS_Sasha	2E-17	74	AF092836.1
ORF 86	534 65	537 82	AT G	+	318					
ORF 87	537 99	547 25	GT G	-	927	hypothetical protein	Salmonella phage FSL SP-062	2E-53	49	AGF09359.1

[0128]

[0129]

도 7 및 상기 표 4에서 보는 바와 같이, 상기 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 선형의 dsDNA(linear dsDNA)를 포함하며, 87개의 ORF로 구성되어 있었다.

[0130]

본 발명에 따른 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP의 서열을 기존의 박테리오파지의 서열과 대조한 결과, 본 발명에 따른 박테리오파지와 유사성을 갖는 박테리오파지는 검출되지 않았다. 상기 결과를 통해 본 발명에 따른 박테리오파지 YMC17/01/P6_KPN_BP는 기존에 발견되지 않은 신규한 박테리오파지에 해당함을 알 수 있다.

[0131]

이상에서 본 발명에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고, 청구범위에 기재된 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 것은 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게는 자명할 것이다.

수탁번호

[0132]

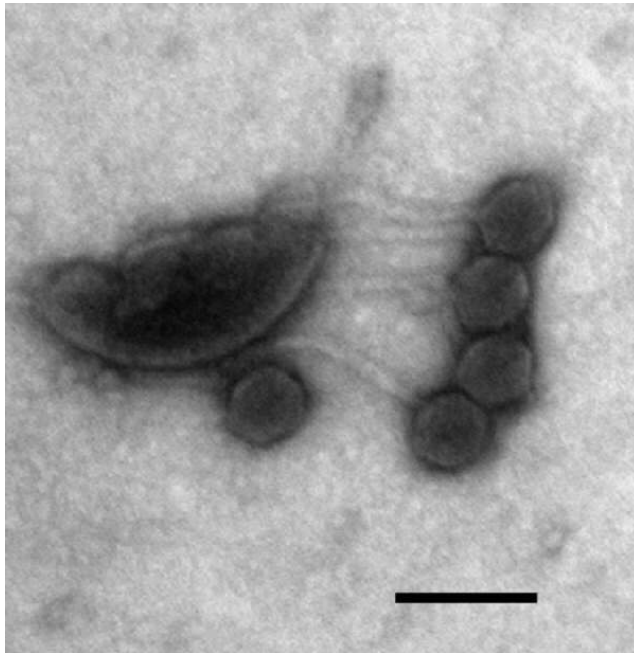
기탁기관명 : 한국미생물보존센터(국내)

수탁번호 : KFCC11804P

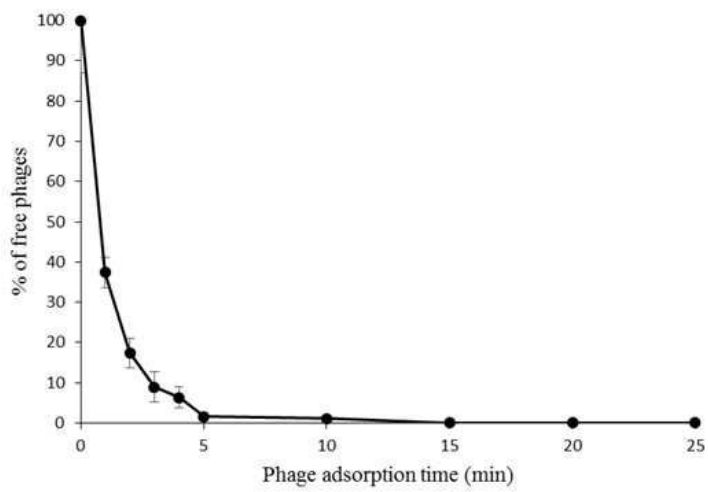
수탁일자 : 20181115

도면

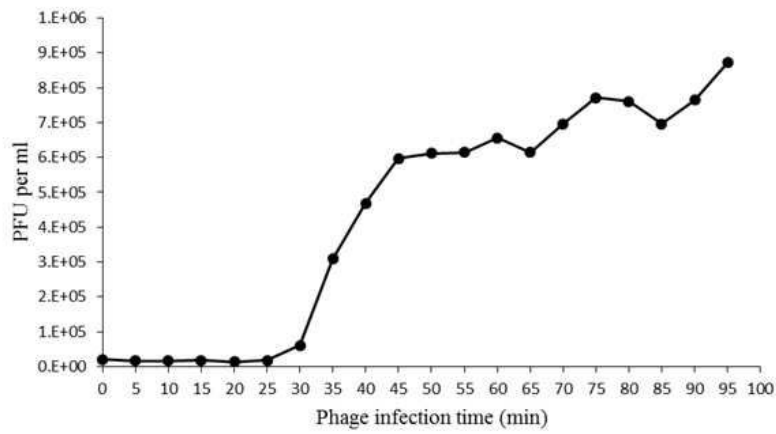
도면1



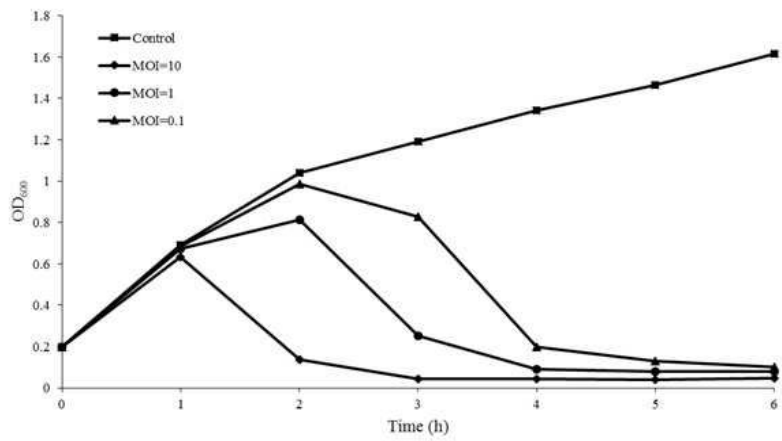
도면2



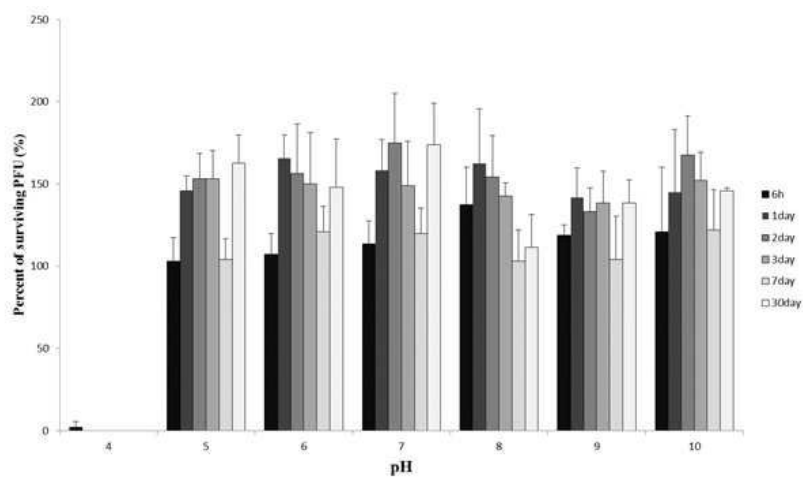
도면3



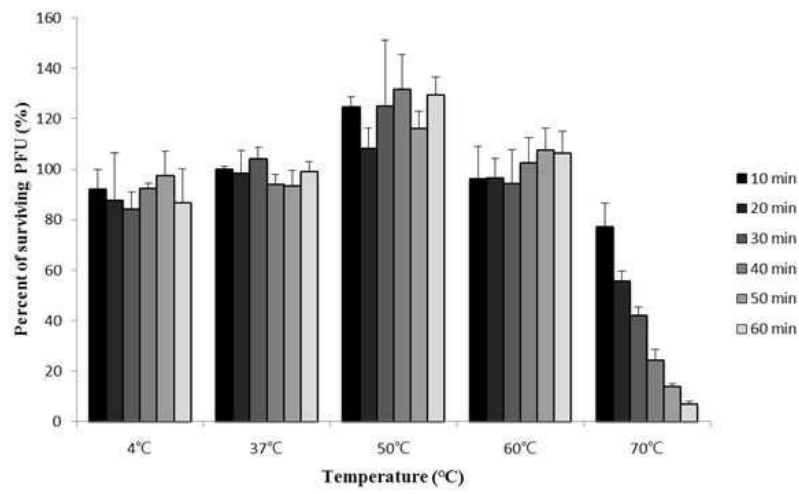
도면4



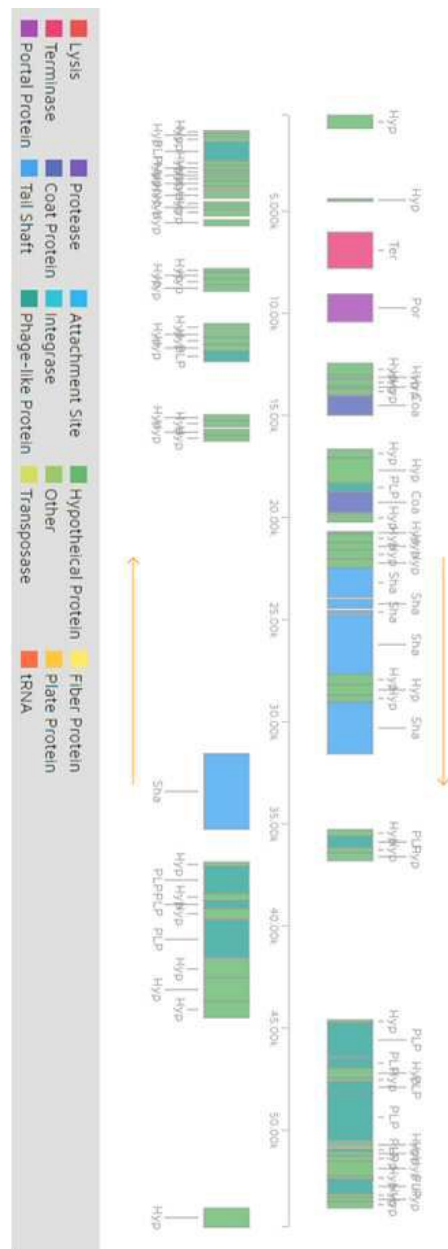
도면5



도면6



도면7



서 열 목 록

- | | |
|-------|---|
| <110> | Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University |
| <120> | Novel bacteriophage specific for Klebsiella genus bacteria |
| <130> | PDPB187324 |
| <160> | 5 |
| <170> | KoPatentIn 3.0 |
| <210> | 1 |
| <211> | 54880 |
| <212> | DNA |
| <213> | Unknown |

<220><223> Bacteriophage YMC17/01/P6_KPN_BP

<400> 1

gtaaaccata caagcacatt tggtaagctg taactaaaat ccttatttat taataactta	60
ctactttata acatagataa catagataac atagataata taaaaaagta taaaccctat	120
aaagataggc tagttaaact ggtaagctgt aacaaggtaa actaggaggg atttaaaagt	180
tatagggaaa tagtatgtaa actatgattt tctatgtttt caacaactta aagtatgttg	240
tagacaccgg gtggtaattt gtgcaaaata acccaaaagt gtaagaggaa actagcttat	300
gaaaatttca gaccgtgcta aacgtgcaag tctggagtta actaccaacc aacttagatt	360
tgctaactctg tggctagatc gtgcgaataa cggcctcagt aatgctcagt gcgttttaga	420
ggcttaccba ggacataaag acttaaacgc cgcacaggtc actgcacacc gtctgttgtc	480
gaatacgaag gtgttaaaact acctcgacgc gatgggtagt catgcgtgg aatctgttgg	540
tgaatcgttg tcatctcgtg tcgaatgggt gaagcgtgcg gcaagcaccg ctgaagaatt	600
actggagcca ttttgcaaac gcgttgtgat cccaggcgag gacgatgacg aatgcaaaca	660
cctgtgggtg aacagcactg acgatatccc gaaccacctg caacaatacg tggtagctta	720
caaacgttat ctattgggcg ggtacacgct ggagacgcgt gaactgttcg atcctaagac	780
gcgggcgaaa gcatcagaga acttggataa aatcacggg aacagtgttg agcgtgtgga	840
attgtcagga acggtgggta atgtggttca gagtgttccc gaaggtgcca gcattgaaga	900
tatcgcgag ttatatcaga aggcgctgaa gtagcaggtt agaccgcctc aaattcagcc	960
ggaaaccgtt tgcgttttga cgatcggcgg ttaggtagtg taaaggtaaa ggttgatata	1020
agaaagcccc ttacggggcg tttacgataa aatttaaagc acctgtttta ccagtgcgtt	1080
caacnttaca ttttcaacga tgactggggc gattttctta aattcgtaa tcattttctt	1140
gtctccggta gtctgttttc tatgaactaa caatacactt cctgtgttaa tccgtcaaga	1200
attattttta atattcatcg tcaccaggaa cacagaacat ttcccagggc atcttttcag	1260
ttacttcag ttccagatcg ccgcgtgtgt tttcagcgat aatcttcacg ggtacaccgt	1320
cataggtttt catttgtttc tggcctccat catcgcatca gcataggcgt aagcaccttt	1380
tgcgtaatat gaaaacgctt catccggggt attaaatc ggctgatttt cggatgaatg	1440
agcgatcaac cctgttaaag cagcaattgc aaactggtca cgaacggtca gtgttttctg	1500
gttaatttct tccagagttt ccgctgactg aaagtgggaa agacagtttt gaccttcaat	1560
agatttataa cctgagagt gtttatgttc ggcatcacta cgtttcatcg ttgagcctcc	1620
ccgccagac cagttacaag ctgtttgatc agcgactgca gttcacctgt catcagtgtg	1680
aaatcagcgt cgaaccgcgc taacacatct tcatgatcga tatcgtcgtt ctgttcaatc	1740

agttctgcg agaacttcag gcgcgttaaa atcgcatcat tagttagtgt gaacgtgatc	1800
cgctgttgcc agtccagcgc cagtttagta acaacttttc cggcttcgat gtgcgttgcg	1860
atttcacgc ttaccagatc ctgtttctta actttcgcaa taccaccatc agccaggatc	1920
gctttcagtt ccgccgcatc accgatcgcg aagtaatcg cagggacttt accgagcttg	1980
atccattcag tcatcgtag ttcaacaggg ttttcaatcg tgagcgggat aaccgggagg	2040
ctaccagac ttttacgcag cagtgcagc gcgtcctctg ctttacgagc gctggacgca	2100
tcgacaaca tcaacccgtt cataacatcg atccacaact gcgtacggct gtctttggta	2160
aatgcccgtg gtaataacga atgcaacact tcgtctttca ggctgtcttt ctctgttttc	2220
ttcagcttac gaccctgttc actttccagt ttagcaatac gcgcattcag ttcctgttta	2280
ataaccggac cgggcaggat tttttcctga cgttgcacgg ttaacagata ctgagtgtgt	2340
gaccgatcgc ccagggtctg gctgaaagca gtgccggaa cccatccagt gcgtgccata	2400
tcgttagaac cgcacggcgt aaactggaac ggcaacaact gttgttcgat ggttaccagt	2460
tgtgccatca gcgacatagg gttaccgatg cgatagataa ttgcattttt gaagaagttc	2520
ataattatc ctgttcgtta aaagtagcga caatacgcgg taaatggttt tgaatttcca	2580
gtgacaaac accacgtact ttggtaatt tccacgttac accgtctttt tcgtcatccg	2640
ggatagatac accatcatct ttataaacgg cattgtacgt tttaccacc gtaaaccacg	2700
gacaagattt atccacggtt aaacaggtga atccggttgg aaagcgtttc atgggtgcga	2760
taatcctctt agtttgaat tcaaccgcac acagaacatt tccaagaac ggtcgttaaa	2820
tttaaaacat ggggtcaaatg aaccataagc ccagaaattg acatactgac cgcattgttc	2880
acagtgcgta tcaatttcag cagcattatt cgcgactgtg tcggtaatgg tgtctttaa	2940
ccgtgcacca ccacaatcag gacagcgaac acattcacca tctttgctgt aattgctgcg	3000
gatcgaccac aactttttca ctttaatat cctctttaat aaccggtaca attctgcagc	3060
ggcagttgat cattcgttca cgaccgttat catcaaccgc tgccgggatg taagttacgc	3120
ctggttcaag ttcaatcgtg ggcgaccagt cgaacgggtt catttattat cccatttcac	3180
atgagcaatg attaaacca atgcaaacat tccgcaatgt cccacaatca atgaccatac	3240
gggaacatca atttttgcac aggtcattga aatcggaagc gctaataata aaaccgacaa	3300
tacgatcgtt aaacttttca ttttcggttc cttcttttcc gtgcatcgcg cggggactgt	3360
gcaacaccag ttttacggcg cggctgtttg gtcggtaact gttgggttat ttgtggttgt	3420
gctgcccagt tttcatgatt actagcaact gaaccaacaa tactgagaaa gtggtataac	3480

cacgggtgtat gtctcatacg ttcagcaccg caaaatcagg cgacaggctg cggatgatcgt	3540
gctgcccga ccaggtgaaa gaaaagggtgt aatcgactg ttcaccattg aacaggaagg	3600
ggatttgaaa ccccgatcg tcggtaatgc gaacttttac ggggtattca gcttgtgggt	3660
cgatggcgac aatctggccg aaaggttttg tttccgacg tgcgagaacg tcgattagtt	3720
gtggattgggt gatttcaca tgttgacaa catgatagat agacattttg ttgactccgg	3780
gttgtgtgta caaccagaag tctatcgggt aattcgtaat ccgtcaagaa ttattttaaa	3840
ccgtcctgta ctgtctatcg cgtaacagat accgttactg taaacgggtg tggtctgagt	3900
aatcctttga taatcgggtgc attggctgcg aacacgtaaa tcatacgag actgtatgac	3960
gaaccaggca accattattg ctaaaagttt taacacaaat ctgaacattt cgcacccctc	4020
cagtgtttcc ccagagtag tgcggatttc tgggtggct atggggttaa tctgatttaa	4080
cagtatacc agcagttttg aggactctgg tgcaatctg aacaccctga cggtaacagt	4140
cagcagggct tgcattttc ggtattacga tgaatgaagt atccggcaac tcaaccatta	4200
actgttcccg actggctttc cagccttccc acattacagc catcgtcaag aaccagaggt	4260
ttccgcattc actctttttg ttgtcgaaaa accaatcaat aaattctttc gacatgccgt	4320
ttcgttcagc caattcgtaa cgatcatctt tcatagtttg tgcaccttaa aattacagcc	4380
ggaatagcga tgtttacgc acagtttaca gcggtgttct tcagtcgct agttgcgttc	4440
gtccccgtga atggttctga acagatacca ctgatgtttg caaaaaagac gcttaatgaa	4500
gttcatattt aatcatccac atgataaatt acatactttg catcattcga agtatcaacg	4560
gtcttacgc agcgcgtatt tgaagtattg aatattcagg aaacaagcgt tccatttcag	4620
accatacttc atttgatta ttttiaacgc gacaaagacg gaccatcgcc atctgcattt	4680
cagcttcate gtcttgatt ttactacta tcagtaaccc ctctttgact ggtattcaat	4740
tttgttcagc gtgttttgca cgatctgcca tgagcgcatc atgaacaacg acgcatactg	4800
tgataacaag acacaacgcg gctgaacact gtacgcggtg atcgtgtcca tatcatcagg	4860
tgtcaggagg aaacgccagg gtgagttatt catgttcaag ccgtccagc agttcgcgga	4920
tgttctgtag aacgtgttg tttgtctgcg tcgttacaca aacaccatca gtacgccga	4980
acgtattcag caccgtttga agtacctgggt acatctgttc gtttgtgtgta atagacgttt	5040
caacaaacca tgcagatcta accaaaacac catgaatcca gtgtaaatca gcatcacggt	5100
ctgctttctt cttttctca ctgctgatgg ctttactgat gtgacattta actaactcgt	5160
cgtgcagttc taatgttct tttacggtaa aaccaccgtg cataattctt tcagtattca	5220

tcacaaaccc catattaatt taatgagcag ccagagagcg agtatcatta atgaaataaa	5280
agctgggtccg tacatgattg cgaatgagtg ttccagtcgc cagacagacg gtatgtaaaa	5340
acaaataacg ccttgaaata aacaaacggc gaaaagtgtt cctaataatt tatccaatag	5400
ttcaaccatg ttactcaccc cgctgtactt tcaacctggg tagggaaatt taaaacttca	5460
tcgaagactg caccaatagc atctgcgctg ggaatgaaat caccatttcc attatcaaca	5520
gcatcacata ttcatgata acgggtcgca tcgaatagtg ttacctcaca atcaccaata	5580
gtggcaaatg caatacagtg tgatgggcat tgagctaata atttatttaa ttttttaacc	5640
catgcgcgtt cttctttagt aagtgttccc aataatttat ccaagagttc aaccatttta	5700
gtcgctcgtt tattagatgg tgacaaaata tctcttcaac ccgtcgcaac tagtctcaca	5760
atccccgcag gaaccactat caatcagata gtgcatcgtg tgtgatttcg tggagtgagt	5820
tacgctttat actcacgta gcgcctgaca atcagcggta tcttcagccg gacattaccg	5880
ggttactaca tacttggta ggtattttgt ctatgtgtaa gactatagcc gcacatctgc	5940
aatccgtcaa gaattatttt aaccaatacc agctacgata acccgtggta aactgtacag	6000
aactgttggg aacggaacct tacaatgatt aaattcactg gtaacattca caagtaccg	6060
cgctggcggg acgcttacgc agaggacgaa cggatctggc gcaagggtga acaacgacct	6120
gattaccgtc agtgttacct tgaccgtatc aacctgttaa accgtatgcg cacggatcgg	6180
gcgattgtcc cgatactgaa aaaatattat gaaactaacc cgggtggcgtt catcctcgac	6240
tgggcgttta cttatgacct gcgtaacgtt ggtacggaat acccgccgaa tatgccgttc	6300
tgccattttg agcgccagat cgatatgatt cagttcgttt atgaagcgtc cgaagataag	6360
gagaaagggt tatgggaaaa atccccgcac tatggcgcaa cgtgggtagc ctgtggttta	6420
tccgtgtggg cctggcttta tcgtcctggt tcgtcggtag gttggggatc gcgtaagaa	6480
acactggtcg ataaactggg ggatcctgac agcatatttg aaaaaatcag gcagattatc	6540
cgcgctttac cactgaatt acgcccgtt ggataccgtg aaaaagatca cctgacgttc	6600
atgaaatgta ttaacccgga aaacggatcg acgataactg gtgaggcagg ggataatatt	6660
gggcgcgggtg gtcgtaagtc gatttatttt ctggatgagg ctgcacacgt tgatcgccct	6720
gaactgatcg aagcatcgtt atcagctaac accaacgttc gtatcgatat cagttctgtt	6780
aatggtgtcg gtaacgtttt ttaccgtaat cgtaaagcag gtctggaatg ggaaccaggt	6840
aaaaagatcc cccgtggtaa attgcgtgtc atggttctgg actggcgca tcacccggcg	6900
aaaaatgatg aatggtacga acgggaaaag aaatcatttg ctgaaaaagg tctgcaacat	6960
attttcgcac aggaagttag ccgcgattac gccgcagcag ttccaggcgt gctgattaaa	7020
gctgactggg tgcgtgtcgc gtttgatgcg ttccgcgatg tggaatggcg taaagcaaat	7080

ggctctgctca ctccacacgg taaacgtgtt gccggacagg atgccgcaga tggcggtgaa	7140
gatgcgagcg ccttgccgat aatgcacggc gtattttataa cctacctgca gcttgaccac	7200
cgtagcgcgg aactggcagc acctggaatg ctgcttaacg cgaacgtgca acagtgcgat	7260
gaatactggt atgaatcgat cgggtgtcgg acaggcgtaa aagtagcggc gcacaatatg	7320
aagtcaacgt tgcggttcac ggctaaaccc tgggtgccaa acgctaaagt tgtggatccg	7380
ttgggcgata tcatcgagg tacgaagccg ggcgataagg atcgaaaatg taaccgggat	7440
tatttccgtg attataaggc ccagtcacga tgggcgctgc gtatgcgttt taaacgaatt	7500
tacgaatggt acaggaagg taaaccgcag gatcctgatg agattattct catagacca	7560
gaaatggaaa acgcgcaacg tctggaggca gaattaagtc aaccaacgta ttcaagtaac	7620
ggtgcgggta aaatcgtaat tgataaagca ccaaaggta ctaaatcacc aaacctgttc	7680
gacgccgttg ttatcgcatc atcgccgaaa cgcgtaatgg ttgaggaaga aggatttacc	7740
ggaaatgtaa accctattgg aacaccagaa tacggaagta ttttctaag aacaaccccg	7800
gtttactccg gggttttttc gttgcggtaa acatctgcgc aaccataatt gttatcagga	7860
tggtaaacct gttcaacttt caacgacgcc tgacattcgt cccaagtaag aacgttatca	7920
ttaacagggt caatcatcga cccgttaaga atgactacta agacgtatcc gatcagcatt	7980
tgcgcaatgt ctccgccag tccagaccgt gaaggtttac agatccgaga aaaagatgac	8040
tggaaacttg taaccagacg tcatTTTTca tttctggttc ccgcaggtaa gaaaacacac	8100
taccgtttcg atctgttgca ataaaaccgt gacttttttg aaccattaaa acagtacaa	8160
aataattaac cgttttatgt tctgcgattg attcaaacgt catTTTtacag tccggcgctt	8220
cctctgggat atcccacgat ttaccgcaat acgagcactg atattcgtca ttacagcgaa	8280
tagcgtttac atgggtcatt attcaacctc tctgattttt tcacctatga tttgtttcaa	8340
acgggtcaga cgacggcact gattgataaa tgcacatttt gaccacggtt gactaaaacg	8400
accagttgac acaggattca taagaccggg aattattact gaagcgtctg ctaaaactcg	8460
ttcaccatcc attgatattt caacgttaag gccattatca gggttgaaca ttgacaacc	8520
agtttcaaca cctgtacca tgtaatgagc catacagtc ataccctgga cagtcagaag	8580
ttgtttgtac tgttcgtaag tcattctaca gtctccgta caaacattg tgaagcgagg	8640
taagcgacc cagcgatctt gtgctcgtgt ttccgttcga aactagccag aatcactttg	8700
atatgtttgt gggcgtcttt gaaatttaca ccttttactg caacagcgta attttccaga	8760
ccattgtaaa accatttgct aatccatctg ttccacgggt tagagtcttt gaaaaactct	8820
tctgggatac taccatttgc cgggagaaat tttagcaagg ttttaggacc aaaaacgata	8880
ttaccagagg tgatgttttc aatcggtttc atcttttact actcctgttc agttcatgca	8940

caaaactataa ccgcacatct gcaatccgtc aagaattatt ttaaccccg	gcaaaaactaa	9000
cctgtctgat ataacatacg ttaagaataa acccgtggag cctgtgaaga	tggcagatga	9060
ccaatttgaa caactagccg ttgccggata cagtcgcaca ggcaaccagg	ttaacgatga	9120
ctttttacct aaactcaacg gtaaacaggg tcgtcgtatc cttcgccaga	tggcggagaa	9180
cgatgaaacg attggtgggtg tattgttcgc catgaacagc gtttaccgtt	ccgtacagt	9240
gatttttgac ccatcagaca agaacgatcc gcaagctgtt aaatacgtg	aatggctgca	9300
aaacaccatt gaaaaccaga tggcgatcc gcagggtgcg ttacctgatg	acacctggtc	9360
agcattcggt cagacctgga ccgacaccga tgttttcggc tggggttggt	atgacgtatg	9420
ggttaaagat ttaccagatg gtccgtggg tatcgcccg	ctggttccgg	9480
aacgctcgac ggctgggaaa ttgaagaacc gacaggttat gtcactggt	tttaccagcg	9540
tcaaccgtca accaataatca gtaaacgat ccccggtca agatcgctac	acctgatctc	9600
atcacgaac aaaggttaacc cggaagggtt atcactgtg cgcaccgcct	atcgccgtg	9660
gtattacaaa aaagtacagc ttgagatcga agcaattctg gcagagcgcg	gaacagggtt	9720
cccggtcatc acagttaata gcgatattaa aaatgctgcg aacgatctga	ccatcccgga	9780
agaaaaacgt aaagcagcac aggcgatgat tgataacttt gaaactatcg	ttgccaatat	9840
taagcgcaat gaacagtctg gtctgggttat ttactcaaaa ccctatgtca	acggctttga	9900
cagttagaca ggcgttacca catatgggtg tgagcaacag gttaaactgg	aattcctgac	9960
ccctgaacag tctaattgccg tggatatcga ccggacaatc aaacgtctgg	ataccagtat	10020
tgctcgtgca ttgctggctg acttcatgtt ttttgggtaca ggtgggaata	caggcaacca	10080
ggcaaatctg ggaagccgta cagaactgtg gatccgtgca atgcagtctc	gcattgacag	10140
caacgttgaa tgtattaacc gccagttaat cccgcaactg tggacgttaa	acgcgttccc	10200
ttcagaatac aaaccaacgt tacgtgctgg ctcaatcagt aaagacagta	tcgaaacatt	10260
gaccactgcg cttacgcgtc tggcacaggc tgggtgcgcca gtgttccgg	accctgtact	10320
tcaggagttc gtgtataaag aagctgggtt gccgacagcg ggtattgata	aaacaggcga	10380
aggtttaccg tctattgaag attaaataaa aaggggtcta tagcagaccc	caaattacca	10440
acgaccagaa cagaattaac atgattgcta tcagtaaata aactttctgg	ttgtatgtca	10500
tatctacccc acgtagtttg caacgatttg atcgagtc tccgtgttgc	gggccagtcg	10560
ataaatttca gaagcaacct gtgaacgata atacatatcg acgttataat	tatcattcac	10620
gtaattataa gccgcttcat aactaccgaa cattttgtga ttgctcaca	cttctttttt	10680

caccgaacca ttcatthaacc agccgatcaa caacagcaac gcaccgatac cgggactggt	10740
taaaacagca atgaagaacc aggttccggg gttacgtccg gtacgttttag cgaaggcacc	10800
gaccagagcg ctaaacagga tccacaggat tacgaacatt tcaaacctcc ttaatcaggt	10860
attgatttaa cagtacagt ccctgtgtaa tccgtcaaga attatittga aacgtcaaat	10920
acgggcggaa caccatccc ggccattacg cgccgttgtt cgtacacctg acgcagtttc	10980
tgcaactgtt ctataccgat atcacaacca cggattatat cgtcgcaaag atcagtatag	11040
cttgaccag ctgtggcgt gggtcgcgga tagtcaacca gcgacggatc cgtaatgatg	11100
acctttggga gaaacgccac cgtatccca acgcatttt tcataatcgt cataagtcgc	11160
acccgtgata aagtacctga cctggttcaa ctttcgatcc gcaacactgg caaactaac	11220
gccactcaaa accgggtgct gcttcaattt tacgataacc agcatcataa atacgcgcag	11280
catcttcaaa aaatgtacca cgaccgatca tacttgcaat ttcattggata gccgtttcac	11340
gttcgtcagg tagtggtttg aaatcatcgt cattaaccac aaacgattca gaaccatctt	11400
caggcttaac ccacacttcg ttaccgttga cgcccagtac gttacagtg gtccattcgt	11460
tgccgttgtt ccaactggcag acgataccaa cagggtgtaa acctctaccg tcccatactt	11520
gtttcataag ttttcccaa taattgcagc acagttaacg atcgctaaac gggttgcttt	11580
ttcacgatct tctccgtgtg gagtaagttg tttatagcga acaccagtat ctggattgtt	11640
cactaaaact gcatagtctc taacatctaa gtctaaatac agatgtacca ttaaactgaa	11700
agcatcacgc ttatcaataa gcgggttcca caaacgacca ccgccgatat cgatcccttc	11760
gtttacgtca cgttcacat acgcgatgta atacttacc gcgatttcac cagcacgggc	11820
cgcatlgatc agcaattcac gattagtcatt ctttacgcc ccgttgatcc aaaaccgcct	11880
ttacgttgac ttccacgcc gggtaactgt tccacttcaa ccacagttac aggttcaacg	11940
cgttctacca tcagttgaca gcagcgttcg ccatgttcca gcaagaacac ctgtgggaa	12000
tggttaacca gggtaatgaa gtattcgcca ggataatcgc ggtcacgcac acccacgcag	12060
ttaatcagcg tcataccgtt ttccaggtg aggccagaac gagggtaaaa ttgatacag	12120
tgatcagcat cgacagacat ttccaggcca gtggggatca gtgcgcgttc gcctgggtaa	12180
ataccaataa taccctcaat gggttttcgt tccagtttag cgcctgcagg cgggtagatt	12240
gttacggttt cagaccagac gcacgcgcga acatccatcc cggcgctatc agccgtttcc	12300
cgcggtggga tcacagccag gttagttagt cgttgaatgt aaagattaga cattgcttgg	12360
ttcctcgttg tgtttcgaca cttgcaatac tgcgttctgt agtgtaatct gtcaagaatt	12420
atttataacc aacgaggaac gaacgatgaa tcttttcgac tggagtaaag cgcctgactg	12480
ggcaacctgt gttgttatat gatcaactaa taaatttagc actgactatc attggtcaga	12540

aaaaccaatg gatgggtgctc gcatgatgag aattgaaaca ggtactagtt ttttaatgtc	12600
taaagtctta tggtaggacag taattgaaca tcgtcctaca cgggtcaatg atataccaga	12660
gggtgacata ataaccactg tgtataaacc aatgtcacct gtagacctac atctgtcaca	12720
ttcatttacc ccagtagaac aaccatcaac tgcaccagaa ctgttgaatc aggccgcaca	12780
acttctgacc gaacgtggta aacagtacga caaatcaggt gaagaacgtt cagcggctgc	12840
aatcgtcgcg gcgtttaatg cgatcactaa acgcgattta acaccagggtg aaggctggtt	12900
attcatgggtg ctattaaaag cagttcgttt ctattcaaact actgaaacgc cacaccgtga	12960
cagtctggaa gatatgatcg cctatgttgc gttgcacgct gaggaatatc tgaatgataa	13020
gtgagttgca ggcgtttcac cttatggtaa aacacagcat gattatcatt cactgtgacc	13080
gtgataaatc ggtattcact gatgacttac aatatacga acagtgggtt aatgatttcg	13140
ataaacctaa agccacatgc cgtttaattg aacgtgtggc gcgtgacctg ggggaacagt	13200
tatgaagggt tttccagggtg tataattatag taccactgggt ttttcagcag gcgttcatgt	13260
aaatcaaaaag aaatgtcatt taggggtttt taaaactcca gagcgtgcaa gtgtatcagt	13320
gcgactgttt aaatactggt taagaaaagg ttttaaacct gatgaaatcc cacgggtcatg	13380
tgtaacacca atgaatcgtg aaccggatta taaaccagtt gaaaattata aaatttcaac	13440
gatcattaaa aacaatgggtg aatataaatt agacaccata gatctattaa atctcgcaag	13500
agaattacag tctaactagggt tttataaata tggtcggaca aaagcgtca gattctgaat	13560
tacttcgcga tctggaactt gattatgaac gtgcattagc agcagtagaa cacctggaag	13620
aacagatcag ggaagtgaag aaccgtttac aagggtgac taaacgtgaa tttcagtcatt	13680
aatttagaac gtctgcaga atatagcgggt tatcctgcag atcatccgaa agtgatcgggt	13740
gtacatgagt ttatcgatat agttgtaaca ttgcagttgt gtattgcgat gaataaagat	13800
aaaccaataa cgcggttaaa acgttgtgca cagggtactga aacaacgaat gacaatgcca	13860
aacacaatca aaatgcttga cgttgttctt tcacaacat tcccatcagg ctatgttgcc	13920
aaactccagc gcctgctgat cgcaaccgat cgtgaagtgt gtcaacgcat gataaacctg	13980
tgatacaata agcctcagta accacgctga ggcttttcta tgaaagacct ataccggac	14040
attgctgata aatatgacct gcggatccgt gaagcactga acctcgtgtg ggaaaacgtg	14100
cgccgtagtgt agtcattagc taaccttgag tacattattg aaactcaggg tgttagcggg	14160
ttactcccca ttcttgatac tcttcccgat gagttgagcg cacagttacg gcccgttatc	14220
gaaaatgcga tagctgaatc aggtcgtgtg gtcgttcagg ttttgccgaa agcagcgggt	14280
acagcacccg tggttttcag cctgggttaat ccccggtgtg gtgcatacat caataactac	14340
gttggacaga tgatccgcga agtaagcgt gaaacggtta aagcggttca gattgctgtc	14400

aatcagggtg ttatcacggg gcgtaacccg cgccagattg cccgtgattt tcgttccagt	14460
atcgggttaa ccagtcgcca ggaacaaact gttcaacggg tacgtgctgc gcttgaaaaa	14520
ggtgaagcag gctatgtgaa cagtttaacc acagttactg acagcgcaaa aaacgctgta	14580
agcgccggga aactgtctga aagccagatt gataagattg ttgaacaaac ccgcttacgc	14640
tacgtaaaac aacgcacaga gacaattgca cgtactgagt cattacgtgc aacatctgtt	14700
ggtcaggatc tggcaattcg tgaagggcag atcaccgggg ctatcagcaa cgaactgtta	14760
aagcgctggt tatatcgta cgatacacgc actcgtgatg cacatattag cgccggggaa	14820
actaacgggt ggattccaat gaacagaccg tttcaacac cgtagggcc gcttatgttc	14880
cctcgtgacc ctaacggaag cgcatcgaat acgattaact gcaggtgccg ggtacagtac	14940
agtttgccgg aagatatcgg ttcactgggt tgaacaggta cagcgcccga acatagccag	15000
actgattgga gacggatcag caggacttga gacagaatcc gtgtggtaaa cagtcccgcg	15060
ataaatcacg ctgaaacat tctctttaat cagcatgagt tttcctgttc gtgcagtcac	15120
tcgaatactg ttacctgttc gtttctgat caaaaatca actttatcac cgactttcac	15180
aggtgttggt tcacctgat agccgttaca tacgttaca cgtttcatgg gcgcttacct	15240
ctgtaattac gaacggaac ggcttttgtt tcatcaattt caatttcctg aatcttttta	15300
ccagcatgtt catcataatt atcacgaaag tcatcagcca gcgttgaaac cggattgctt	15360
ttccgaccac ctgctgcatg aagaacatca ttaccaagt cgggattttc cttaaaaatt	15420
acaccttctg ttgaccacg attccacag attgtgtatt tgctcatttt taatttcctg	15480
aataagtttg aaagcatagt cagccatttt tcgatcgaac cacggcttct gtgtttttgc	15540
gtaacggtat gcattattgc cgtaaacaga gtgcgccccg taactgcaa actgacattt	15600
cggacactcc acccccgigt taaatatcca ctgcgaagag gcgcatacgc gtagtttgge	15660
agtcacagc gttactcctg cttttcacca cagaacgggc aataagacat tttcacgtta	15720
gtttctaate gcgtgaagtt cttcgccagt tcgccgtttt tcttcggtgc acgatacgcc	15780
aggcgatatt tcagcatgac gtacatgttc ccggatgaca gccccagaca ctggttatcc	15840
cagcccactt tgicaaatat gttggtactg acttctgcgc cctgcggcac tttttccatc	15900
agtcgttgtt gaagtctgc accaagtttt ttcattgcatt cgcacattac cagccacctt	15960
tctttaaaag aatacgttta gtttcagggt gaggatgacg gtagttaacc agttgttccg	16020
gcatactcat aaatttatg tttttatctt tgaccgtgac aaaacaggaa tgaacaccaa	16080
acgcaccagt gttgattgtt tcgtcgtatt cgtggagaag ttcggccatt ttttcctgcc	16140

actcttttgg catctgcac atagccacac ggggcataac aacaaacgcc gcataagata	16200
aaccgaacca cccgtgcagg tcttttcgat cgtcatattc catcgctttt accttttcag	16260
ttaagcaccg gttattgggt gtgataacta taccttcctg tctgcaatcc gtcaagaatt	16320
attttaaate ttctttcatc ttaccaaact ggtaagccgt aactcagcgt catagatgac	16380
atagatagta tgaagaggtt atacagatct ggtaagccgt aacatagatt gcatagtttg	16440
cgcatactta tttttaacaa atttatcttc taacttactg tttttattat cttttacata	16500
tttatcatag atagtataga tttatataag aattataaaa gtaaggtaag taagggttag	16560
tagggtaaga tctaaaagat aaggaaaaca gcatgaaatg tatgatacta tgcacccgtg	16620
gttaactcgc gaggaacac ccaatgatcg aagttaaagt taacaaggtc gatccacagt	16680
tacggatggt tttcggctgg ggttcgattt gtaaaaaacg gaatcaggaa acgggtcagt	16740
tagaaattta cactgacacc gataacgaac aattccctga agatgtaacg ttaaaagcat	16800
ggctggattt catgaacggc gatcagcgga tcatggataa catgcataac gagcaacccg	16860
tgggcaaagt ggtgttcgct tttccgatga ccgaagatat cgctgcaagt tttggactgg	16920
ttgaaaaact ggatcaaaca ggcgttattg ttggtacgct gatcacgac gatgacattc	16980
tgaaaaaatt tcagtctggc gaatataccg ggtatagtat cggtggaact gcttactatg	17040
aggacgttga ataatacgta ctgatggcac taaccattta cgccgggcgc ggtcaatgaa	17100
aattggcttt ctgtccggtg tgaccaaac agcgcatgaa ggcgcaaacg cccttatgct	17160
taaatccac ggtgaaacac ccggcgaagc cctgctgaag tctgcgttta gtgcggcgct	17220
tgctgaacag cagctggaac agcaggtgaa ccagtttctt tctaactcat ggggtgcttaa	17280
tgaagcgctt cgcgagtcag cagaggatat tgcaaaagac gattcagtta ctgataaaca	17340
agcagcattg cgtgacgcag taaatgaata tattataaca atgcagcagg ccgctggtat	17400
ttcgcttaat aaagcgaatg gtggtaaaac agaagggtgt gaagtattcc cggcatccga	17460
ttacgcttat gtaccggact cggaaaaacc ttcaacctgg aaacttcgtt taacctccac	17520
gcccggcgga aaacctgatt cacgtattgt cggtgctgca ctggctgcat taggtccagg	17580
gtatcgcggt aataagggtg aaatccctga agctgattta gcaggtgtga aaagtaaggt	17640
tcgggcccgc tggaaagaat tgcacccgga tcaagaaatc ccccggttt taaaaacggc	17700
agaggaaatt gaaatgtccg aactggaaaa atacaaagct ctggctgaga tgagcgatac	17760
ccacaaggcg tatcatgacg ctctgcctga aaccgatcag gaagcggttc gtaaaatgga	17820
cgcaaccgcc cgtgacgctc tggtagttat ggcgaaacag gctgacgaat ctttcactac	17880
cgtagctggt caggaagtga aaaaatccgt agctggcgcg atgtatgacg ttctgaaaac	17940
tcaggacgaa cagatccgca aagcacaac cgaagcggca ctggcgaaag ctaaaagaat	18000

agtgaatacc gactatgcgc atattccggg cgaagttgtt cagaaaaccg ctatggttat	18060
ggcgctggat aaactgccgg aagcagatcg caatttcctg gtagaaaaac tgaacaggc	18120
cgataccctg tggaaagagc gtaaaacgcc tgccgcaccg aacggtggtg aaggttctac	18180
tgcgtttgaa gatctgatca gcgaatacat gaagaataac ccaggcaaaa cccgtgcaca	18240
ggctatgcaa gctgttgcac cgaccaaaaa aggccaggaa gtgatcgaaa ccatgcgagg	18300
tgatgaataa tggtactaa cagcaaaatc tactggaact acgagcgccc gaccctgct	18360
gttgccagcg tagcgatcgc tgctggtgtt ggtctggtgc ttgataccag tctggcgac	18420
accaacgcgt gcgtaccgaa atataaactt cctgatcgtg gcggtcgtat cgacggtgta	18480
gcactggacg atgtagcggc taatcagttc tttgatctgg ttaacgaaaa agaaaaattc	18540
gttccggtta aagcggctgc ggctttcggg gtcgggtgtg aactcgagt aactgccgt	18600
ggtaaattcc agactgcaac caccgggtcaa ctggtcgtgg caatttccca gaccaggcc	18660
accgctgcgg atcaggttgt tacggcttta gtccgtgcgc catacgctaa agcataatca	18720
ggagcaaatc agatgagcta taaacagaat ttccgcgacg ttggcgcccc ggatctattc	18780
ctgtccaact tttcagtagc ctactggcaa gatacctctc gctttgtcgg tactcgttat	18840
tttccagtag ttccggtaac tcaggctgca ggtaagtatc ttacctaccg gaaaggttat	18900
ttcggtcgcc cggtaaacctc gaaacgtgct gaagatggtg ttgctaacac gatcggttat	18960
aaaacaaaa accagggtcta caccgtcgat gacgatcgca tccgtatttt tatctctgat	19020
aaaaaacgtg cgaacgtcgc aaacggtcaa caactggata tggaagcaac cgggtgtcgtt	19080
accgacgcgc tgctgatcaa taaagagatc gatttcgtat ctaagttcct ggtgcctggc	19140
aagtgggcta ccgattatca ggggtgtgat gcaacaccga ctggtaacca gttcctgaaa	19200
tggctaacg ccaactcga tccgatcggg gatatcctgt cacatcgtgt ggcgttctct	19260
ctggctactg gcggtcgccg ctggaacaag gcgctgatga cgctggatgt gtacgatgcg	19320
ctgaccgta acccgtctgt aattgaccgc atcaacggcg cgtcaaccag ccagaatccg	19380
ggtattgtga cccaacaggc gcttcagca ctgctggaag ttgacgaaat cgaaatcatg	19440
caatccgtgg ttaacatggc tgctgacggt ctggaagatg ccgaaggtaa cccgtgtcc	19500
gacttccagt ttgcggcaga aggtgtactg atgctgaact acgtcgaacc gaccgtaggt	19560
aacatgaaac cgatttcggc tgtaaccttt gctggaatg agtttgcaag tctgggtatt	19620
gataatggcc cgictatccg tacttatccg ggtgttgaag gtcgtcgagg taactttgtt	19680
gaagcagagt ttgcgatcga tactgaaatg gttgcaccgg atatgggtat tctgttctac	19740
gacgtgtttt aacagtctgc cgtaatcaca aaggggtggc taacgctgcc ctttttgctt	19800
atgtgaggtt tatcatgaaa aagaacgaat ttgatccgtc agccacatat cggtttacac	19860

gccctatgaa atggaacggt aaatatgttg gtacgggcac tttattaccc gaagatggta	19920
caccgatcgg aatcctgcgt tcctgttta agatgcgtca gattgaactg gctgacggtt	19980
ccgaaccgga acagcaaccg gaacagcaac cggaacagca accggaacag caaccggaac	20040
agcaaccgga acagcatggc gcagtagctg aaatccgtaa tgaaggttct ggctggtaca	20100
acgtctacat gggcgggatg ctgatcagcg agaagaaatt acgtaaagat gacgctgaaa	20160
aatggtgtga agaaaaaggt ttgacttaca atatttctta acgtattgtt agttcaaggc	20220
gacggtgatt agatagaact gcatagcaga cgctgttgaa aaccctagcc tttatagtc	20280
agacgatatc tgagtactt aaaaaacaga tgggagtcgg tggaatcccg gcacacaaca	20340
ggtttagagca ttgagccgat aatcgtgaag agtcggcgtg cctggtttagc cagtgtcttt	20400
tccgttgttg tgaagtataa gatggcagtg ctgatgaatc ggggacatca aaaccctga	20460
tccgggtctt atggggacgg aaacaacgcg acttcagcca ccacaacacc ccgatagtt	20520
ggctgagagg ccgaaagcga tcggttgcta accgatagat cggaacggt ccacaggttc	20580
gaatcctgta ctatccgcca aattatgcga atcacaccga cgggaggtga tcgtatctt	20640
gctggcgggc aagccgcaaa gcgtgggtaa agcacgttgt gaaacgtcct gaactcgtga	20700
aagaattaac ccagagccaa gcaatcgtta gccgtctgtt taagacggct ttttttcgtg	20760
ctaaaataat gaaaactatt ctatacaggt gaccacatgg caatcacagt tgatggtatc	20820
cgcaatttaa ttaacgttcc tgatatcagt gatgaaacaa ttcagtggta catcgataac	20880
ggatafacta acccgtaaag catctgtatc gccctttgtg attacatggc ttcactggtc	20940
agtaacgata ctgataataa agttggccct atctcacttt ctggtagtga tgcagccaaa	21000
gcatggaacc tgcttaaaaa agatttcatt tiacgtttga atactggaac ggatccgggt	21060
ggttcagggt ttggtttagg gttcggcgtg ggtggtatta cattgactgg tcagggtatg	21120
ccacctgcta ttcaacggcg gcagttcgat aaccgcgga ttacgctgga gaatagcagt	21180
acgcgtatca acgaaggga acagtaatgt ctgatcaacg tagccgtgtt ttagcaggtg	21240
tgactcgtgc actgcagaa gtgggtgaag atctgactgt atcacgtact gtaaccacac	21300
caaaccccag caaccctacg ttaccgggtg taacagaaac cacggttcat agttgccgtg	21360
gttatgttta cccgcttgaa aaatgggatc catcgacat gacacgtaat acagtgacaa	21420
tggttattat ggacacgaaa tcatttgatc caccttttgt ccagagcgt ggcgatgttg	21480
tgactgatgg tcgtggctgt gaatatcgac tgtagatcg tcaaaacca cgattactgg	21540
gtgacgatat ggcgtttatc catctacag gtgctgcata atggcacgta acgttaatga	21600

tataaatcgg atcactggtg tctttaaaga cataaaagct gatttacagg atttcacgaa	21660
tcgtgaagt atccgatatg ttttaacgtt acgtaatat ttaatcagtg aaccacctac	21720
aggtagacca gtagacacag gatgggcac aaataactgg tggttcgatc aaggtcagcc	21780
agctaacagc ccatcaactt catctggtga tgtggcaacc agtaaagcgc gaattgaaca	21840
ggacactata acgatcagca gtattgttgi taatgggtcaa tcgctgcata taacgaataa	21900
cgttccttat attggtattc tgaatagtgg tagtagttta caaacaccat caggatttgt	21960
agatcgtgct attttaacag ccggaattat ggtgaggttc aatcaatgaa tatctctgat	22020
glatccgggg ttgtttataa tcgtgttctg gataatctcc ccgtggagat aacaccagat	22080
cgctttacga ttgcgtctgg taatcttctt gacgatacaa cagggaacc cggacttatt	22140
ttaacgcata accccggccc gtgggcgatt acaaccctgg gtggggaggg tgtttgtcgt	22200
cggcgtttac gtaccggaat tgtgttttta caggtgcgta ctctgcaca atacggaatg	22260
gatacgttaa gtcttgatat tgctgaccga ctggcgctt tgtttgaggg gatctggcag	22320
gatcgccgt tactttatc aggtgttgat gtaagatatg tgggacgtga taatgcctgg	22380
ttctcgcga atacggttat cacttatgaa ttgaagaag tctattagcg aatgaggaac	22440
caaatggct gagtcaattt ttaactgtaa tcaggccagc gctgcagacg ttaacgcaac	22500
ccgtctttct gtggctaaag tctgtgaacc tgcagcggg acacctgga ctgtacagca	22560
acctaacgaa atcagttcat actctgctga cattacaaa actcaacgta ccccgattag	22620
cactgaccga tccgcgcgga aaggcactgt aaccaacatt gaagttgcac caggctttca	22680
gactgatatc actctggata cgttccgtta ctgggtgat ggttttctt acagccgtg	22740
gatgggtgcc ggggctatcg atattgatgt aatcagcgtt gatagcgaca gttacaccgt	22800
tgcgacaatg gcaagcgcgt tgccagccgg aacattggtt tatgctgctg ggtttatgat	22860
ggctgcaaat aacggtctga aaacggttgg ttccggcagt accactactg atattaacgt	22920
gactggtctg gtagctgagg catccccgcc agctactgca cgtttatacg tggtaggtac	22980
agtcgtgct gcaggtgaca ttgcggtaaa cgccaatggt cagatcacat caaccacgt	23040
ggattttacc acgtcgggat tgattccggg tcagtacatt tacattgatg gtttcacca	23100
gaccgttacc agtaagttag cgcgggttgi ttcggttaaca gatcatgtgc ttactctggc	23160
aagcagttag tttgtaaccg aagtcggtac agggaaaacc gttagcattt acgtatccag	23220
ttttgtcgt aacgttccgg ttgattcacc ggatttcgtg aaaactgaat acacgatgga	23280
agcgcgttat aacaccgaac cggaatttta cgaatatgcc cgtgggtgtca gcgctaacca	23340
gatgaccatc aacgcgccat tgactgaaaa aatgacaatg gatctaacgt ttgtagcaca	23400
ggatttgtca gaacctgttg atacaccgtt accgggttca ggattattatg atttcgttga	23460

aaacgaagcg tataaactg ttactaacct caatcgtgtt cgcctgactg ggatcgatga	23520
aagtggctctt tcaacatata tgaagacac caccatcacg atcaacaaca acgtgtcagg	23580
tgaataacg ctgggccgca tgggtgccac gtttactaac ctgggtaacc tgggaagtcac	23640
cattgatact gaagcagtcg tgactgatgg cgcggtgctt gcggcgatcc gtaacaacac	23700
taccgttacg tttgaactgg ctggcggttaa tggatgatgg gcatttgtgg ttaacattcc	23760
tgctatgacg ctgggtgatg gttctaagaa cctggcaacg ggtgagaagg ttaaagtgac	23820
cgtatcagga accgcgcgatg aggaagcggg tctggacttt atggtaggtt tcagtttgtt	23880
cccgtatctg ccaactctgt aaaagaactg ccccgacta accggggctt tatcttcaat	23940
tgcgtaattc gtacagaact attactatit accgtgcac taacataaca ggtaaacatc	24000
atgtccaagt ttgatcatct taaaaagca ctttcaccgc tgatcctgaa agcatctgcc	24060
gaactgattc tgaacgaaaa tttcaaaatc accgtgctga acctgaacac cactaatcag	24120
gtgtataacg ccgcagttgc ggagtatatg aaaggtcgcg cagcgcttcc tgaagatttc	24180
tttgagcgtc tctggaaaca ggaatacttc ccacaggggg ttgaattcgt tgctaacgtc	24240
ctgatgctgg attgggtgtt attatcagaa gatgacacac ctgaaccgtt cagccccgaa	24300
gaagcgatcg aactgatgag cgatgatcgt ttcggtcctt ctatctacgc ccgcgtgggt	24360
cagttctcga ttaactccgc gatgtttaaa gacgactggg agaaacagat cacaaaaaac	24420
taattgactt cctccagtgg aaccgaaaaa cagacggtga tgatctggac tgggttgac	24480
agggggctgc ggcgctggtt aaggctgttc cggcagtagt tcagaatcgt cccgtgttgc	24540
gtcctgacgc gatattttac tggaaatgctt accttgacct gatgacggct gaatgggta	24600
actgtgagcg ttatgcacgg tgttataacg ttgatgttca gttcctgtgg tcattactga	24660
ttaaattacg cgtgtgtggg tcaaagtagt cacggggtca cggttgagtt aaactattcg	24720
tatcaacgtt tcaggaggtt tgaccgtggc ccaatatcct atagatataa agttagatac	24780
cgggtctgct gaccgtgac taaaaaatct taatactcag ttagatcaaa ctgagaaatc	24840
aactattgcg gctgcacagg ctgctaacca gttatctgct gcggatcaac aggtcgttaa	24900
agcatcccag caattagccc aacaacaagt acaacaggct gctaaagcgg ctgctgttgc	24960
gcgtgctact cgtgaggctg cacaggaaca atcacgtta ttagccacac agggggctgc	25020
ggcgctgct gctgggtgaa cggtaataa ccaacagaag tttgcagatc ttgctaaaac	25080
aattaacaa gcaactgctg atgaaaagaa agcaattgac gatctgacaa atagccttaa	25140
aaaactggat agccagcaga ataatacaaa ccagtcggca cagaaaacca atactgcatt	25200
tgacactatc gcaacagggtg ttaaagggtt tatcggttta cagggtgtca gtaccgtagc	25260
tgaatggggt aaggcggtta tcgataccgc atcccagggt gaacttttac agagtcgcat	25320

tcagctttat tcaaatacat ctgttgaagc aacacagatt tttcagcaac tagtacaaca	25380
ggctaaccgt gcgggtacag atattaatgc ttagccaac agttttcagc gttttgcggc	25440
tgctggtaaa gatgccggga tcagtaatca ggttattctg cagttcacg acaacctgca	25500
gaaaatggcg cgtatttctg gcgcatcttc acaggaagca tccgtgcta tctaccagct	25560
atcacaggcg tttgcatctg gtcgattaca gggtagcga ttcagatctg tttcggaaca	25620
gatgcctact gttctacaag tgtagcaaa acagttaggt gtaactacgg gtgaattaaa	25680
acaaatgggt tctgaaggac tcattaccg tgaccaaag ttactgttaa ataacgccac	25740
cgacgatatt aacgcacagt ttgaccgtat gccgcgtaca gtcgatcagg ctgtaccgc	25800
attgcagaat aatctttccg tggctatcgc cgaactggat cagcagatcg gcgcgtctaa	25860
atttctggcg aaattcctcg atttactggc aggcgggtga tccgggtta ctgacctggt	25920
caaagccgct ggtgaaatg ataaaaaggc gcaggctaca aataacctga atgccgttac	25980
cagtcaacgt gaatcgaacc tgaaagagat cgcggatctt gagaacaga ttcagaatgg	26040
ttacaccact caatctatcg gtgggtatac caaatttgtt aacagcactg ctgatgcaca	26100
aaaacggctg actgagctta aaaaattaga tgttcagtta aaaaaacagc aggcagacgc	26160
acagcgacag gtaacacagg ctacccact gggtaaaggt gttgctgaaa atctcgcgtc	26220
acaggcaagc cagttagcat cgctgaacaa aagtgtcacg gctgctggtc gtcctgatgc	26280
agatgcagcc aaacagatta aaaacctgca ggaacagttt acctatacta aagcgcttgc	26340
cgatggtaac tacgaactgg ccgctgctca aaaactgggt aataaagcca ccaaagacca	26400
gattttctct tacgctgctg tactgaaaca gcaggcagag tataagcaag gtcttaaaga	26460
cgataaaaaa gcccgctcag aggcgcgacg ggctgctaaa cgtgcacaga aagaactgga	26520
acgtaatcag gctgcgaatg aaaaatattt aaaaacactc aacaataaag ttactgcagg	26580
tcaatatgat gttcagttgg cccgtgagca ggttcaatta agtctcacgc aggtgcatc	26640
agttgatcag cttacggcag cgtatcagaa gtcctatcag gtacagcagc agttaacgt	26700
acagtcacaa caggcagaag cacaatcacg cctgaataaa gatgctacgg acgtgaacg	26760
taaagctgta gatgaacagg ttgcagcgct tcagcgccag caggaggcta aacgccttgc	26820
tgcacagggt tcccagggtc aaagcgatgt taccagtacg cttaacccag ttcagggaca	26880
aatggaccag attaacgacg aggaagcaca gcgtttaact gttgctgaac aggcacgcca	26940
acaggatctg attaacgaac agcaatacca ggatctgaaa acgcagatca tgatggcggg	27000
tgaacaacag cgcaatgatg taatgactgc taataatgcg atgttgctgg gtgcaactgg	27060

cgatcttttt gggtggtctgg ctgatgtttt aaagaatgcg caaggtgaac agtcaagcat	27120
ctataaaacg atgtttgctg caagtaaagc atttgccatt gcgcaggcgt ctgtttcttct	27180
gtggcaaaac gtcagtaaag caatggcgat tggtttccct cagaacatcc catttattgc	27240
gggtgcttta gcacagggtg catctatttt aactagcctg tcgtccgtgg ctgcaactgg	27300
gtttgcaacg ggtggtttag tcactgggtcc gggtacaggg cagagtata gcattaacgc	27360
acgtttaagt aatggtgaat tcgtcagtac caaacaagca acaagtcgtt atcgtgatac	27420
actggaatca atgaaccgtg gcacatatac accgggttct gaggggtgat caggaactaa	27480
cgtacaagtt cataactatg ctggtgagcg tgtacaggtt aagcaaggat taaccctga	27540
tgatgtagtt ctgatcatcg gtgaagaatt cccgcgtcag tctgccgcac aatggaataa	27600
cccgtacagc cagactaaca aatcattcag atcgaattac gatgtgaaca ggaaacttta	27660
atcatggcaa atactgacga cttaccacgg ctggaatatg ggggtgaaat ggttcgcccc	27720
gccccgtata attataatta taacctcca tggggtgcga ctaaatcaga tattgccggg	27780
acactatcgc ggctgggacg tagcgctttc ggtggtccgg ctgatgtttc ctgtactgtt	27840
cagttgcata gtccagcaat gcttcagtgg tgggacgatt tttataacct tgaaattgca	27900
gaaggtacga aacgcttcgt gatggaactg tttgttaacg gttttattca ggaacatgtc	27960
gtacagatcg tatcacgacc agcagcagtt acagtaggct ggaaaggaag tattgacctg	28020
cagttgcagg cagtaaccaat tatcgatcgc tgtgctatgg catcccgtt gctcatcact	28080
aatgtcagg gtgatcactc atcttgctat attaatgact tgattgaatt aggtttatct	28140
ctcaataacg cctggacacc agaataaaag acgaactgaa agaactattg acagtcgcca	28200
caacgggtaa aggagtgggt gacggcataa aacttaatca tagttcctgg ccgcagccgc	28260
tttatatcac cagtgtttac cccggttta cggcagtaca tgaagatggt ctggaatatg	28320
attacgaata tattcctatg tctgttaaaa aagcgaacaa gcaaaacgac ttatcacagg	28380
attatagttt cactattcag gatctgaacg aggttgctcg ggtttatctg gacctgatac	28440
cgcttgatag tgaagaaaaa ccatcggtgg agttgcgaac cttcgtgtat cgtgaggacg	28500
gatctatttc tgatattcag gatggtccat atgtgctcga atctggtgat atcaccacag	28560
agccgcaggg gtglacgttt acagctacac caccgataac gaatttttca ggaacaggcg	28620
agttatacac gtttgaactt ttcccttcat tgctggcata tacatcatga tcggtgatcg	28680
ttatgatgtt gataaatgga attgcacaca tgaagtcagt cagtgggtaca gattaaataa	28740
ctatcctcat caattacaga gtatcaacag tagtgaatgg ggtgtatcgt tcgtcagatg	28800
gatgcgtaag cgttttacac cactgggtcaa gcctgaacag ggtgcattag ttttaatgaa	28860
aaatcgctgt tctggtgggc ttcatgttgg tglatgggat agcggtatgg ttcattattg	28920

ctatcagcct cccggttaata caccaggaca aactataaga acacctctaa gtataataaa	28980
atgtttctcat aaagacgtga ctttctggag aatgaaaaat gtctaaagtt gtttatcaca	29040
cagtgccgat tgaaaaagct gaaaatgttg attttgggtga atggttgctg aaacgctggc	29100
ctgttggatc cgttcgcccc cgtggattac tgatttttta aaatgacgaa aacattactc	29160
atgaatgggt gaataacccg tcagttttta acgatcctga tgcaacttat catatttacg	29220
aattaccacg cggcgggtatt gtaagcgcca ttacaggtgt gattggcgct atcctcaacc	29280
ctattttaaa aatattcacg ccgcagggtta acgtttcgaa tgctacaata aacagtaaaa	29340
taaagtcgtc gaacaactcg ttacagggtc gttcgaacga ttcccgctcc ggtgaacgaa	29400
ttgcggatat tcgtgggatg gtcagagcat acccggtatc gttaatgaac tacaatattt	29460
ttaaagacgg cactgagttt gaatgtcagt ttctttgtct gggcgctggg tcatatgtta	29520
ccgatgaaat cagcgatggt gtaacgcca ttacaaacgt atctggttct cagatttcaa	29580
tttatgaacc aggaactcgc cctgggtatg gttcaccttc aaaggttatc aacggggtta	29640
ttgatattgc atcattcccc gtggttatcg cttaaagaatc gaatgaagtt gatggcgctg	29700
aactattccc gccgaactat gccgatgtta gttccgggaa tgtaacctat acaatatatt	29760
ctactggtca aatagatgcc gtcagcaatg atgatgataa ccctattaac tggctcgatc	29820
gtgtagcgat tggatgatgat tttgtaatat caggttttat ttactagaa gaacaaatag	29880
tgggtgggtg accaacaggt ttatattatc tacatgattt aagtggtaga tatcaggtta	29940
ctggaacatc tgatgacggt gtattactag acgtgtctgg aaattcgaac tggctctttc	30000
tttcttcac tggacaggca cttatacga ctgtttacga tgttgggtgt ggtctgtact	30060
cattaagtgc ttcatctggc ggtactaaaa ttacttataa accgagtatg gataaaccc	30120
gcccttatag tgtcgcccc tacttaatga ttaattcacc gaaaattctg gtgaatgctt	30180
acgtcaaaa cggatatttat cgtcgtcgtc attacattac cccgtttgat gtaactttgc	30240
gtgtaaccgt atctaattat gataatccgt cagatcctga atatacttc gactttgtag	30300
ttaagggatc gacaagtgt acaggcgcgt ctttattatt tgataatcct tatccagatg	30360
cagcgtttat caggatgcaa cgtatcacag atacaacatt aaacgaaagt attcaacaa	30420
tcgatactgt taaatggcgc gatatgtatg gtatcactga tatttcaccg cgcagttatg	30480
gtaatgtcac aaccattcat tctgtaacta aagcaacgtc agcagcttta aaactaaaag	30540
aaagaaaatt aaacatgttg gctaccagaa ttataatgg tagtccaagc agtaattttg	30600
ccgatgttgt tatgtcaatg catcttgatc cgcacttcgg acgtcgtgat ctatccacaa	30660
tcgatgttga tgcctttatg gccgtacaac agcagttact tgattacttt ggtgatcctc	30720
gtgctattca ggttggatat acgttcgacg ataacgggac cacctatgaa gaagcgttgc	30780

aaaccatttg taatacggtc aacgtaaccc catatcagggt gggtagcgtg ctttactttt	30840
ggcctgagtt accacaatca gtatctgcaa tgcaatttgg gcacgcgttt aaagtgcccg	30900
atactgataa acgtaccggt gcatttgcac cacctaaaga atacacgggt gttcaggtta	30960
aatactttga ccacgatgaa aaatcataatc ttacgttac gatcggcgaa gaaactaacc	31020
tgaataaaat agatttagtt gcctgccagt caaaatatct ggctacaatc cgtgctaate	31080
gtgagatgaa taaactacgt tatcagcgta ttaccacga atgcaccgcg cttagtatcg	31140
ggttacaggc tactcccgga atgcgcgtgg atatgatcga taataccaga atgaaacaac	31200
atgaaggtgt gatagttgat gttgatggtt taactactgac gttaagtgat cctgttgatt	31260
ttgttacagg taatacatat tcaatcacga taacaggctcg tttaggcacg cttgaaaaca	31320
tcccagtttc acccggtgat gatgaattta cgtttgtatt acagtcagca ccgacagaag	31380
aaatatcac cgggtggtta caggatcgga ccaattatat catcagaacg gatgatgaac	31440
glagtaagct ggcaatgctg gtacagacta tggaaccttc aggcgctgac aacaactatc	31500
aggtaggttt aacgtgcac aactacgatg cacgttatta tcaggacgat gtttaattag	31560
attttgaaga tgtattgttt aataatacat cttcaatcct gtccagacgt ctgcgttgat	31620
atgcagtttc catagcatta cattcatcca tcaccagtct ccactggctg acggcttcag	31680
ttgcctctg gataaccccg taaccggctt ctttaacaag aacttgcgtt tccggagtta	31740
ctacatttcc atccgatca tattcagctg gtacggcttc ataacagca tcccatgatt	31800
caacaatagc gtctgtgct tcttggtaaa catgtacaat taacccccac tcagtagcat	31860
cttcaccagc agcttcaaat gcttcaagga tatcctgggc aatatatcct acatgccacc	31920
gtgcagcctc ttcccccttc ccagcaacgg cccaatcgta cttataccgc ttgatgctga	31980
tagtgcccca tatatccagg atgttatcag gaatacttcc ctgaacaggc ttatgtctcc	32040
tgtcagatac aacggttaaca gcattctgcg tatagatatt gttccatggt aacgtgctg	32100
taccaagatt ataggtagct gccgcagcag gctgtacacc gcgcgttgtt gctgtccggg	32160
tgagcgtaaa acctccggca gtcacatcc ctgtagcggg gagcgtagtg gccgatacgt	32220
tgttaaagtt cacatcgctt ttgggtgctg atgccggtaa taaactttgg ttataacca	32280
gcgtatcccc ggcagcccc actaccgat cgagcacata cttgttagtc gcggttccat	32340
tgctattcat cactcgcgca tatacgcggg tagcgctgt atatgccgtg gaagagccag	32400
acgccacata tgcagggatc cccattgcga tatacgggaag gctgcctgat ggcacagtaa	32460
tcgtagtgcg cccgtttgcg gaatccactg agtctactgt cacattaaag gtctgctgat	32520

actggctacc caacgtcatc ccgctgggtga tgatttgcgg gatcggattt cctgtcgcgc	32580
ccagcgtcgc attgtacttg tagtcgttgg agtgtttatc gactgatac cacggataaa	32640
cgatgtcacc tggtttaaac agcccaccac ccggagactt gatgtagcca ttggtgtagt	32700
taccgaatac gccagccata ccagattccg gctttagtaga taatccggta gggaatacag	32760
gtacaccacc agtaaaagcc tgaatagctt tcagtacgat tggcttacca gatgcaaccg	32820
tgataaccag gttctgtctg ggtgtgaacg tgcctacgcc gtcgttcgcg ttccacttga	32880
cgttcgggat gatcgccagc ttatagccgt taccgaagtc gatacagcct tctccgcgcg	32940
acatcaccag gttcccgta actgacggcg ttccagccc tgcaattgat tgccagataa	33000
caaaatttac cgggtcaaag ctccccgtta agtctttgta ccagatacag atattagacc	33060
tgtatgcagg tgagtgcatt gggacataca acgttccga gtttacctgt aaccatacgc	33120
gactgataaa ctcttttgc tctttgtaat cccttagatg gtcaaaatcc aactcccgcg	33180
ctgcaccgcc atacagcccg taggttccat atttaaagtc atatccacca tgcaggaaag	33240
ctctacatc atgaacaggc gcaccaatac gcgtaaagtt tatgccgtta tatgagaagt	33300
tgttgtcgtt gtataactct gggtagaccc agttgccgtt ggcgtagatg tgtccaaaac	33360
acccatcctc gaaagtgata tacgtccatg aggaaaccgg tttgtactgg tgtgcgatcc	33420
catcaatgat aaggcccagc gccttcgaat aggttgggtc acccatctgc ttactaacia	33480
cgaagagatt aggggtgtgt tccaggtagt tgttagtgaa agaattggcca cggcagttgg	33540
tgtaaattac acccttacct gggcgttttg ttcatcaga aatctgcccg tggctaaccg	33600
tcaggttcac ccagacatt ctgaaaccg cgccagtac taccaggaag tagtctggtc	33660
gtttagcatc tggctcttca atccaggcag caccatcaca caggttctct ccttcccatg	33720
tggaccagtc agtcataatt tgggccaac ctccacgacc ccaatcgagg aaaacgtttt	33780
tgcaatacaa ccgtagaag ttacaaaaag taacaccagc atcactagat gttggcaagt	33840
cggtttgaat caggccggaa ttgataacc cactgtttgc cgggcgggca accaatggaa	33900
gctggaagcc gcgcgcgtgg atattctcaa gggtagacata ctccgggtta atcaggaaga	33960
atgccgagcc agcagaacat acagattctg aaagagaaac tttgtggtca ccaataattt	34020
tagcattaga aattttggta taccggcag ctaccgcacc ccaatactcc tgcttccaa	34080
ttgccgcgta aacttcgtcg atatcttcat acgagtgtc gaagccatta agccactcac	34140
ctgtaactga gcgcttatat tcgttagcag catatacgtat tatcacgac ccgcacaat	34200
cgtaatcggc gaacttgcgg aatttagcac ctttcttgga gattcggtaa ctgccccgg	34260
ttattttaat ataaacttic tgagcaacta ccggcgctaa caggctatcg ttagacagtg	34320
aatatgtgtc tgttgggctg atttgttaca gtatgccgtt aatagcttgc ccaaggcagg	34380

tggtgcttgc cgcacttaca tctgaaatga ggctggagtt atctccgcca gtgacacata	34440
ccgcaccatt gcttcgggca tcaacgtcgc ttcgacatt cactttcagc tgatattcga	34500
caccgttggc gttgtaaate ttcgcctgag tgataagggt gggttcctgct tttgatgcgt	34560
cagtgtttcc ggtagctacc catgtaccct cccctccatc attaggagaa taaaatccac	34620
gaacacgaat ggatgagtac gtgtcggttg aactgagtac agctgataca gatggcagcc	34680
actggcctaa ctggtagtgc acttgctgtc ggatatcatt atctccgata gctacaagat	34740
gaagtgaatc gctcgcccag gaagtagaat cattcccgtt gtgtcgtaac ggaacgtcag	34800
tattggcagc aagtcggtag gctactccat tgtatacgtt tacctggctg cgatttgtaa	34860
atgtaactgg cccatcaata taatcattca gccacgaata gcctgatgct gcgagcatat	34920
cgttgaaatc gtctctttgt tctgtaatct gagaaacaaa ctcgttttcc tgggagatca	34980
actgatcatt aaatcttgtt tgttgttgat caagttgttg attaaattct gtttcacgct	35040
catcttgcgc agtctgaaac tgtgtttcca ttcggtcaag tgtcaagttc gttacttgct	35100
caccacggat agtatcagtt acagttaaag catgtgcacc attagcatct ttgcttttag	35160
caacatgttc aatgtgtgtg actgcttgtt tacctgtttt aaggctgtca gcattgatat	35220
aatcactgca attagccatc ttttaaccct cgtgggagtg tggaacaatg tccgataatc	35280
cggatttgaa atattggcct atcataacat ttattgtaac tgggtcggta ggtttcggcg	35340
tactccagca gcaggttaac gcaacggcta aagatgtage tgacgcaaag gtaaagccca	35400
gcaacgcata caacctgcga aaacgtattg aatcccgtgt tgatgttcac gatgtaaat	35460
tagagtatca ggctgttcag aatactcaaa tcctttccag cgtcaaagaa cttaccagct	35520
ctactaacga tctaaaagtc gttatcgaag gtcttaaaaa tcaacgccgt acagaagggtg	35580
acagaagatg agcacaggta acgcatctgt tgataaaatc attgatacaa ctattggtca	35640
cgaggcggtt tattcaata atagcgccga tcgtgggtgt gcaacaatgt ggggcattac	35700
agagactgta gcacgtgcac atggctacaa aggtgatatg catttattac cacgggcaac	35760
tgctgtaagc atttatgagg ctgattactg gtccggctct cgttttgatc tggtaaaaa	35820
agtttcaccg ttaattgcgg ctgaactttt tgatactggc gttaacatgg gtccgtcagt	35880
cccatgcaag ttttttcaac ggtggttgaa cgttttcaat aatcagcaaa aactttaccc	35940
tgatttaate gcagatggtc agatcgacc acgaactatc aacgccctta aacagtactt	36000
aaccgtccgt ggtaaagatg ctgaaaaagt catgctgcgt gcgctgaact gttcacaagg	36060
taatcgttac ttggaactgt cagaggcacg ggaagcgaat gaaacgttta cttatggttg	36120
gttacttaat cgcgtggggt cactctgatg gatatgttaa gcatgtttcg taatgcagcg	36180
ggtggtatct cgtaagccg tgcgcaggct gcgctgggtt tcctcgtggt aaccgggatc	36240

ctgatttacc aggcgggttga tcagacgtta gataacaccg tgctgttaat gtacttcggt	36300
ttctgcatcg gccagtatgt tggcgctaag aagatcgccg ttgataagga tatcaaagaa	36360
cagaaaaattg atgcgggggtt gaacccatga gtattcgcag cgttgttatc acgataattg	36420
cgcttttact ggcttttagca gcagggtgga taacctgtta taaggccggg tataaagcgc	36480
gagtgaatga agaaaaacag gaaaagttaa acgatgctca acaggagcag ttacgtttaa	36540
aagcacagca acagttaggt gataacgttt tacgtggtct tgctgactgg tcacaaaata	36600
ctaaaatcgt ggaaattcgt catgaaaaaa ctaatactgt ttttcgtaat gagtgtctta	36660
ctctgaata tcagcgcttg tacaacgaac gagttaccga agcagaaaagc cgtttatcag	36720
gccgcactgg ttcagaagtg tcagaccgaa aacctgccac ggctaaacgg tctgacggga	36780
actgattcaa ctgatgtgaa tgatttgtgg ttggatatatt atttcaaagc cgcttataca	36840
cacaacgcac tagtagacac ctttcagtaa ttcttcaacg ctacttcaa cccatgacac	36900
cgggacagga tattcagtc gatacatgaa cagggacgtt ccaatcagac cgttaggac	36960
cgttttaatt ccttgcatg cgataagcgg caagaactgt tcacgcgttt gtggcaaccg	37020
tgcaaagcgc cccgtgggac gtttcgccgg gtccataggg ttaaactcaa cgattgttga	37080
cataagcaat cctctgttta gctatttcac aataatgtgg gtccatttcg aaaccgataa	37140
aatcaaaacc ctcaattgca caggctttac cagtgaacc actgcctgtg aatggatcca	37200
gaactttacc gcctgggtgt gtaacgagac gtaccagcca ctgcatcagc gctgtaggtt	37260
ttaccgtagg atggttatta cgtgcgccag atgtacgccc ggcacctgca cgagggtgt	37320
ttaaccgtc agtatcaggt tcacggtctg tcatttcagc agcggtcacc atcgctaaca	37380
taacaccttc atcacggtct gatttgctcg ctttagcaca gtagaagaac cgcgcagcac	37440
tcctgaate actgtagaac tgacctggtt aacgatcgtt gaatttacc tagataaccgt	37500
tagtaacttc actttgttca gtccctttga cgggtgcagc agcgccagct ttcgccggga	37560
acaggcttac aacttcact gaaccatcgt ggataaagtt tgcgggcat cggccttgtg	37620
tgtaggctg gttagcagtt gacggattat aattatcaga caaacctgtt attgacggc	37680
taccgtttgc agaggattta aaatcgccat tcaattctgt tcgacaatca tcaatattca	37740
tcccaccgt accgaacttc aggacgtttt cagcaacatt tcctgccagt ggtttacgtg	37800
caacgcaaat tggtctgta gcaggtttca aagctgttcc ccatccttgc cattgttttg	37860
cttcgtcggg gactggtgct agaatatcag gaacccacc gacatatgtt ccgtaatcat	37920
tatctcccgc atctgaacca aatgatcggc tatttgtctt tgcgtcttca ccgatcactt	37980

cactacgttc agcgccctgcc gctttatcaa tagccttact cacgtctaac gatttaggga	38040
aaccagaacc gtaaacccaa tcaatttgat cgcggatttc aaatcctgct aaacggattg	38100
cgagcgttcc caggatcatag gtacgtgttc cgaanaacgc caacagggtga ccacctggtt	38160
tcaggacacg gaaaacttct ttccagattg atggacctgg tacaaagcta tcccacgttt	38220
tacccatgaa accaccacct gtatgaacat agtcatacc gtttaacca tggcgtaaaa	38280
cttcgttcat atcaggttgt ttactgagtc cgttaaggcgg atccgtcacg actgcatcga	38340
tactattatc agcgatcatc atacgcatac cgattagaca ttcgagatta atcacatgt	38400
gggatactct ccacgtgtga ataaacgggg atccttaate gttcagcctc tgcgatttca	38460
gcaatagtcc catgcgaacg acggtaatca ggaagcacca gaacagcgtc acagcggcgc	38520
ataacttcca gtgtccctga caggtagtat tcaggctgaa tgttgcgtaa cccgccgtca	38580
aagtcccata gttcgggtgtt cttgtgtggg ataaccggga accattcagg acgtcctaac	38640
gtcagacgtt tacccatttg ttacgacggt gacacgttac gggagggttt aagcgacat	38700
tcagcacggt aaggcccggc aatatagcaa agtttcatta tttgttttcc tgcatttgta	38760
agaatacgat catcgcagcg cggagtgggt ttacgtcagt gacagcactg tcacttgcat	38820
aaaaacaaac gtcaaatct cggtaatcc catcaattac ggtatcaacc ggtgccgcaa	38880
tccatttate attaagtgat acgatgctta tcttgttagc aacaataatc ggccatgcat	38940
ccgtgggtt gttgcaataa tcccttgaaa aaccaccgta accattatgc atatagacaa	39000
tggatgtatt ttgtggaac gacttatttt cgcattctgg tgattttcgc aaatcatgcc	39060
aaaaaacatc acaaatcatc ttgttaatat caaagtcact caacttactg taatcagtca	39120
tgacgtttca ttctttccaa catatcccag atgatagcca cacggcgcgg gttagtctg	39180
atcgaatgca gggtttcgca cccgtggtga tagccccaac gaacagataa ttctgataac	39240
aggtaacgc gagtattagc cagttctgcc agttcacccg gcgcgaaaat agttgtgttc	39300
ggttctgtca gaacatgcga tccgaaaatt gcgtcagtga tgcgccacgg ttcatgagg	39360
tcgtcaacca tgtaccagt actgatactg atttcagaaa caccacagcg tgcagccagt	39420
ttcaaacgtt cctggcgcgg cgggaaaaca ggcatctgtg gtaaacgcag ttcgtaagt	39480
tctgcaggct caaacagcg gtcatcggtc aaacggaatt caccacggtc atcgatatag	39540
aaaccacggg atttcccgtc gcggataaaa ccatcaacgc gattgtaaac ttaccgggc	39600
gtaaacacgc caatggtgga accagaaatg aatttatgtg aagtatgcat tgtttatcg	39660
ctcagtaagt tttaaataat tctatacgtt ttaccgtaat ggcgcaacca gcttttcagc	39720
ctcttttatg taaaactcat agttcagcgt tgtccggttg aagcgtgca tgttgttaca	39780
ttctgtcact gtccagcctt tgcatactgc catgtgtcgt tctggtgcgt taggatccag	39840

ttaaagattt ttagccagtg gtggcatgac ttaactaaa ggtgcacat cagtgtgac	39900
glaataacgt gtaatgttt gaacctgtg atcgccacac attaatgtc tgttcgggg	39960
aactttcgtt accagcatga aatcgtgaat atcttcatgt gttgttataa acttacgaat	40020
atctttgcca tataccagtg cggcttcagc agcttttgcg acaacctgca tactgtggtt	40080
ttgatgcaa cccaaatcac catttttatt ctgttcagtc ttagttgtgt ggcaatacgc	40140
acctttgcgt ttaacctttt ttccaccttc atacactgca ataatgttat tcacatcacg	40200
gataaacatc acatcataaa ttgcttcttc taattccagc cgtglaagtt tttccaagc	40260
gtgacgaacc tgttcaactt gtctagtga aacacgagga acataaacag taagaccatc	40320
agtatttgcc tgaatcattg aaagaccagg gattttcac aactcttcgg ctaacatgca	40380
aagtagtaac tgaccgttga tagtaatgc catcgataa gctggatcat aaaatggact	40440
atacacatta ttactgtcac catagacacc gttcagtgcg agtttaagca ttgcgttttc	40500
cgggtgtgcct ttggataac cagaacgcat atcgtaaaca tttttataaa taatgcagaa	40560
ctgtttaccc aaatgttctg gaaaaagtc attactgatc gccaggttag ggtaaaaact	40620
tgcaacgtcc agatcgataa tcacatagtt ttcagttgaa cggatggttt gtgattcaat	40680
agatccgtgg atgccacctg taccaaaatc aaatgaaaag ccgttaatag tagcgctcag	40740
atcagtaaat acacctttag tttctgtaat gacttgctga cgtaaccagt ttaagacacg	40800
gttgaattca ggctgttcaa aatgaatgta agggaaatata acatcgtaa gtgcaataga	40860
tgatctgata gtttgccgtg gtcttttgcc tggtcctggg tgataacatt caatgccgga	40920
tttttcaagt tcataatga aataatcttt gccgatttta gtatcattat ggttcagaa	40980
atttcgatta tacttctcgg aaagttcacg gcgaaaatct atcaactttt tactgtgacc	41040
atgaaacatc aaagtagctt taagtcgtg tatcaaatc tgacgaagtt tatcaatttg	41100
ttcatcagtc aaataagtac ccggtgagaa tggcagatct tcaatatttt ccattctcat	41160
attgaactca agcgttttta aacttgttct ttttgctgg ttatcaaagt ggtgaatctt	41220
ataaagatcg atttgtggaa caatccagtc actttccac accatgtgag caaaacgatt	41280
atcatcgcca cagttaatga tagcatcacc ttacgataa atacagcat tagtgatgta	41340
catgatatta ttgagtatcg aatgttgaac agggtagtca taaccaatgt tgttataacc	41400
catttcttca gcaccatgtt cacgaagaaa ttcagtgaac atataatag cctgacgatc	41460
atcgcgcgga tgcgagattt caaatataa aggcgttccc gttaaagcgt gaatagcacc	41520
aaataaccac acgttagggt aattttcaat atcgtaaatg taagcgtctg acatagtaaa	41580
tcctgataag taaatggggc gctatggccc catgtctgtt taaagcggta tgtcgtccca	41640
gttccagtaa ctatcagtaa ccgttaccg tgagaaaccc tggcgcgga gtggtcataa	41700

ccatgtaacc ctgatcaatc attgcctgat ctgtccagcc acctgcaaca aactgttcat	41760
aagttgcacc acccgctttt tcagtcacac ctttcacagg tgctgccgct ggtgtaggcg	41820
ctgctacagg tgctgccgct ggtgtaggcg ctgctacagg tgctgccgct ggtgtaggcg	41880
ctggtgtagg cgctgtaca ggtgtaggcg ctgcgccgat cgcagtagcg cctgctggca	41940
ttgctggtac agcaccaaac acagaagcag gagccggacc agaaatgatt tcttcacctg	42000
cgtatagcag ttgcgccatt tccatattga tatacatccc cgctgattg ccagtacgac	42060
cattaggaga cggtgagccg ctaatacggc aatagtagcc ttttttgcc tgattttat	42120
cgatcacagg ctggaattgt gcgttataca acgggcaagc atcgatcgcc acgttgcgtg	42180
aaaatccgat taccagtgga ccagggtaac ccgtttttcc agcatgtttt ggatcgtcac	42240
cattcgtgat ttccatgca aaagtgggtt gttgcgtttc accatttaca tagtgtgcgc	42300
cagcagcttt caaaattgcc tggataacca caccagttc acctgtttct tcccaccagt	42360
tcgcggcggc ttaggaaac gccaggccaa cccaccagtt gtatttttca ggtgcgagcg	42420
gtttgttttc atgatcgctg gtattcataa caaagaacga gccaccaact agacgaccaa	42480
ccggagtgcg gaatttttca acaatcttag ccatgttact taccttttat aacggacgtg	42540
cgccagcggg catcgctgca ggagtattaa aatggattc agccattgtg ctaaaaccag	42600
ttcgagcatc ggtatcagcg actaacgcaa actgacctc aggtttcgtt gtgcacatat	42660
caaccagttc tticggtaat gttttttcca gagtagccag agttttcaat ttacgttcgt	42720
aaagcgtatc agggttgaca ccaaacatag gcgcaatacc aatcagtttc cttcatcgg	42780
ttactgacg tticgtttgt ttccgagcca gtttaaaacc gggtaacggt ttacctgtc	42840
gaacgaaatg caaacctga atgtgcaacg ctgtttttgc atcgcttgcc cgtgaataaa	42900
gttctccag aagcagtaaa cgttgtccca cttcttcagg ggttaatgat ggtggtgcat	42960
ccagaacggt agccaattct gtgatcctct cataaagagc cgggcataaa ccacgggcg	43020
ggcaataatg acaatgttca ccaacaacca acggtgcac aattttgtga gcatcagcga	43080
aacctttttt aaaccgatcc gccactcca ttaacacgcc gcgtgaaaac tgccagcgcc	43140
ttacaggccc gtcaggatgc cagcacggg gttgaataac ggtgaatacc acttgtttaa	43200
ctgaactaat acaccgttga tcaagcgcat agtaaacacc ctgtgagtta ccaacagcat	43260
caatgcctt atgcccgtat ttgtaatccc agatatacag ggtatcagtt aaaaaatcgt	43320
accagcgata atcacagatc ccgtattgcc ccggcaacaa ccagtcaatg tggatgcgaa	43380
cttctgaaaa cagcggatcg acttttgac caactgataa aatatcagca atgaattcat	43440

cagcatgttc atgcataatca tcagttacgg taataccgtt tgggtgcaaca caaggcatta	43500
gtggtgactt acctttaatc ttttgttcaa gcacccagtg agccgcttta ctttcatgct	43560
tgctttgact taaaggttcg tcaaagtcga tccgctgtga cagttgaacg ctacccggac	43620
aagataacca acgttttagaa ccactggcac taaaggtagc gttgcgtgtc atcagaagga	43680
tccgcccata tttttgtga cttctgcctg acccagaata ttttcagcat cagcaggtgt	43740
ctggttgata cgctcgatca ggctcgattgc agatttcagt tgtgcaggat cagacaacgc	43800
catgatattc tgcgtgttat acagtgccag gatacgtga ctaatcggcg cggcgcgatc	43860
gccggtgac tggccgaaca tctgcatcag tgcagactgc aacacctgac tgttgtaaac	43920
tttcgtggt tctgattcca ctggcggaac gttagccgga gcagccgga cgggtttcac	43980
tgggtgctgt ggaaccgggt tagcgggtgc aacaggtaca gcaggagtgc gatcgactgg	44040
cgcaacataa cccggcgcaa gttcagcggg tccggtataa cgtccggctg ctgcggcttc	44100
tgcgatcagt tgcggtttca ctttgtccag gaaaacttca tccagttttt tacgctgacg	44160
ccacaggcca tcgctttat tgatagattt gctgtcagt tgaatacgcg gatcgtggcg	44220
cagaccccat gcgtcgaatt cgctcgtgct ggtttcacct tcttcaccgt catcagatcc	44280
ggtaactggc gctgctggtg taacgatcgg taagtggga tgcgtgcag cgattagtgc	44340
ctctttggcg acaccatcac cagcaactgt cataagcggc gcggcaccag tagcaatagc	44400
atttgccaga ttgtgatcg cagtttccag acccggagcg gtgataagca atttaacttc	44460
aaacatagtt ggttccttgt gtggttgatt ggttgctacg tggctaaggt tacgagtcag	44520
gttgcaatgt gtcaagaatt attttatgat tatttcacat tcaaacgga gataaaccga	44580
tgattactga tctgtatagt ttatttcgtc ataacgtatt tttcgatcgc gtaacaggtg	44640
agtatgtttt cagaggctgt gagtttaaac gaaacggaca agcacagaaa gccgcgcgtg	44700
acgcatacgt taaggagaac cgcgcgtgag tcaacaaccg ttacgttact atcagcagga	44760
tgcggttaac ggtgtgaatg ctgaatggga cgctggtaaa aaagatgtga tcctggtaat	44820
gcctaccggg agcggtaaaa cgcgaacgat ggctgaactg gtttaagttg acgggataaa	44880
agtcattcag gcgcaccgta aagaactggt tagtcagata gcaatggcta ttgctgcaca	44940
gggattacca caccgtttca tcgcgcaaaa agacgctatt aaatttgcta ctggtcagca	45000
gatgaaaaag ctgggttaca gcacctacgc acccggcgca gatatcgtta ttgccagtgc	45060
accacgctg cgaacaaaaa aatacgaacg ttggcacgat agcgtaaccc gtgttttttg	45120
tgatgaagcc catcatctgg tacgcggcac catgtgggga acctgtcgtg agcttttccc	45180
aaaatcttta ggattaggcg taactgcac accgatccgt gcagatggta aagggttgg	45240
acgtcatgcg tctggctatg ctgatgcgat ggtgattggt ccggcaatgc gtgaattaat	45300

caaccagcag cacctggcag attatgcct gattatggct gaaacagata ttgacctgac	45360
agcggatatg atttccagca ccacggggga ttacaagcca tctgcgttga aaaaggcaat	45420
ggaagattca accatcgttg gtgatacagt gagtacctgg aaaatgtacg ccgacggtat	45480
gctgacggtg gttttaccg ttgatgttga cgcggctata aactggcac aggaattcag	45540
ggacgcgggt attcctgctg aggcaatcag ttcgcgtaat accgatcagg aacgcgccga	45600
tattctggac cgtttcgaaa aacgcaaac cctgattatg tgcaacaatg atctgttcgg	45660
ggaaggttac gattgtcccg caatggaatg tgctgtaatg gacagacca cagaatccta	45720
ttcgttgttt atccagcaaa tgggacgcc gttacgtat gttccgggta aaaaagcact	45780
catcattgat aaagtgggta acgtccggcg ctttattgct cgtgggtttc ctttaccga	45840
tcaacattac aactggtcgt tagacgaccg tgatcgtaaa tcatcgagcg gtggggcaag	45900
taatacaacc tgtacgaata aaggggatgc tgcaaaaggt attgaaccct gcttgaaacc	45960
atacctgca gggcttgctg cctgccctta ctgtggcat gtgccgaaa aagcattacg	46020
ttctggtcct gatcgggttg aggtaattt acgcgaacta acccctgaag aactcgaaga	46080
actgcgccgg gcagtgtga ttattgaccg tgaccagca gccgttaaag accagatgtt	46140
acacgtggc gcacccgctg ttgcagctta cagcgcaatg aaaaatattc aggcgatgaa	46200
tgatgcacaa cgtaagttac gttccatgat aaccacatgg gctgggttac agcgtgataa	46260
aggtatttca cctgatgat cttatcgtat gttttatcag gtatttggcg ttgatgtact	46320
cagcgcacag gcgttacaca ctcggaagc aaacgagttg tcagcacggg ttgcaggaac	46380
tatgatttaa tgtaatctg tttagaatta ttttaaacad aaggttgaac gaatgcagga	46440
tctgatgatt gatattgaaa catgtggcac gaaacccggt tgtgcggtgc tttccattgg	46500
tgctgtatat ttcatcgca aaggtaatat cggtaacag ttttacgcat cgatgggttt	46560
tagcgcgttg tcatacggta atgctgatgt tgacataatg cgttgggtgt cgcagcagtc	46620
tgaacaggcg cgtactgatg cgtttggcgg gactgatgac ccacgtgaag tagcacaacg	46680
ttttgcaaaa ttattcgtt ctgatgcgt tcctgggggt aacggatctg tatttgatat	46740
taccatttta gaagcatggt ttgatgcggt aggtatccgc tgcccggtga aattctggaa	46800
tgttcgcgat gtgcgcacgg cgggtgattt gctgggtatc aatactaaac tgtttatccg	46860
tgatggtgtt ttccataacg cgctggatga ttgccttcac cagatcaaat atctcaccag	46920
cgggactaaa catttatgac accacttgaa caatgggcga aacgccacgg tgtcagccag	46980
atggcactat atgaactgta tggctctgtt cagccggacg ggaaccgca tgaagatggt	47040
gttagcgagt cagcaacgtc taaagaatgc gaactgatcg cggcccggtc gggtcagcgt	47100
ctctggcgaa acaacaatgg cgctttacag aatgaaaaag gtcagtgggt tcgctacggt	47160

ttgggtaaca ccagcaagaa gatcaacgat gttatgaaat ccagtgacta tatcgggatc	47220
aaaacgttga ttatcacccc tgctgatgtt ggtcgtaaaa ttggaatgtt tatcgcggt	47280
gaaatgaaag agccaaactg gcacatgacc cccagtataa aacgcgcaca ggcgcaggcc	47340
acttttggtg cagttgtagt taacgcaggt ggtgaatttc gtttcacac ccacccctca	47400
cagtttgaac aatggatgaa agaataaata acgaacgcgt aaaccgtctg caaaaattga	47460
tcgatactca cgggattgaa aacgttgcta aacgtatgaa cgtaagttag atccacatta	47520
aacgtaatct tctcacaggt cattcagca tcaacctggt aaaactcatg gctgctgaac	47580
gtcagttcgg agcgttagatc atgatggaga gaaaatcact tccatcacag gattacataa	47640
aaaaatgttt cgtatacaac gaagatactg gtgatcttgt ttggaaatac agaccgcaa	47700
accattttaa aaattccgtt ggttttaaaa acttcaacaa tcagaacgtg ggtaaaatcg	47760
cgggttcaat agttacaacc aaagagggtg atcggttacag aagtgttaag ataaatggtg	47820
ttttttatgt tgcgcacaga ttggttttca agctcttata caatgaagaa cctgattaca	47880
tcgatcattt aaatgggaac ggcatgtata accgtaaagt gaatttagaa aaatcaactg	47940
ctcataaaaa caataaaaaa caaacactta ataaaagaaa taaagaaaat aaaatgggtg	48000
tttatggcg tgaggaccac ggtcgttttt gtgcgtcaat tggttataaa ggaaaacaaa	48060
ttcacatagg ttcttttatg agcaaaaaag aagccgtaaa ggcccgtgaa aaagctgaaa	48120
aagaactctt attttcttcg aatcacggga gacttagaac atgaaaggtc tgctgaaccg	48180
taaacagtgg atttgttggg ggctggaaca cgttgaaggt cgcccaaac ctaccaaagt	48240
accttacagc ccaattcacg ggtataaggc cagtacaaca aacctgctg actggtctga	48300
ctatcatact gcgctgggta tggcgcaaat gtatggtagt tcaggtgtcg gtttcgtgtt	48360
cactgaaac gatccttatt ttttcattga cgtcgataac tgtctggttag accaggtac	48420
cgctacatgg tcgccaactg cgcatgaatt tgtaaaccgt tccccggcg cttatcggg	48480
agtaagccag tcaggaacag gtttacatat catctgtgcc tacaccagtt taccggaagg	48540
tttcaacagc cttaacgac agaaaaccgg acttgaaatg tactggcgcg atcgttttgt	48600
cgccatgacg ttaacaggga acggtgaagt tgacgttgat tatacacagg gcgttcatga	48660
ctcaatgcc cggtatggtc gtattcgttc cgatcgttca gcacactgga ccagtgcacc	48720
ctgtgacgaa tggtcggggc cggaagatga tgaagaactg atcgcaatgg cgttaaagtc	48780
gtcaagtgcg gcttcagttt ttgggaataa agcatcgttt gcggtatctgt ggactgcgaa	48840
tgttgaaaaa ctgtctgtca gttacgccag tgatcaggga aaagactaca acgcgtcagc	48900

cgctgatgct gctttgtgtt cacaccttgc tttctggacg ggtaaaaact gtgaacgaat	48960
ggagcgggta ttaataaat ccgcgctggt tcgtggtaaa tggaccgatc gccaggatta	49020
ccgggaaca accatattag gcgcgggtga acgttgcgat accgtttatc gtgcgcaacc	49080
agcactgaca caggaactga ttaatgctgt tacgccagcg cctacagtag ctgttactgg	49140
tgggtgttccg gcatatafga ctatcagacc tggatgaaggt gcatatgggt ctaaccatac	49200
cgtaaacgag tcaacgttcg ttaataacta ttatccgaac aacacgctta tttttgtaca	49260
gcagcaaccg taccgcttta acggctcgcgt ctgggagcgg gtgacagaag atgaattaaa	49320
acatcagtta tctatggcaa tgctggcgag cgaacaaaa gctgatgtga ttaatggcac	49380
atataaagtt ttaagctatc tggtttaccg tgccgatcgt gagttaggca cctggccggg	49440
cgttgatgtt tcacactata tcgtgtgtca aaacgggatc cttgacgttc acacagaaaa	49500
atgtgaaccg cacaatcctg atttcttcac taccagtatt ttaccataca gttacgatcc	49560
gtttgcacag gcacccgttt ttacaggaatt tctgaatacg aacttggaag gcgatcagga	49620
acgtattgca ctgttcagg agtggttggg ttatatgctt gttactcct atgactatca	49680
gaaagcaatg ctgatgatcg gtgcaccacg ttccggtaaa ggtacaatcg gccagattat	49740
acaggcgctg gtaggtgaag aagcgtatgc agggatcacg ctcaaggctc tggcgaatga	49800
tgcaatactt gaaactgttc tggataaatc agtggtgttt atcggatgat ctcacagtgt	49860
ttccgggctt gaccgtaaca ggatccttga ccgctttaag tcaataactg gtgctgatgc	49920
gatacctgtt aaccgtaaat ataaagggtc gtggaacggg cgtttaccag gtcgatgac	49980
acttgccgag aacaatatc cggttttgc ggatgattcc ggggcaatgg ctaaccgtct	50040
gtgatcctg ccgtttaacg tgctgttctt caatcgtgaa gatcacct taaaatcacg	50100
actgatgaag gaattaccgg ggatctgcaa ctgggctatc gaaggtctgg aacgtttacg	50160
taaaaataac cgttcacag aacctgcagc gagtatcgca gaacgtcagg aaatcatgga	50220
ccagcaggca ccgttaatgg cttttgtgag tgactgtgac gaactgtgac ctgatagcgc	50280
tactcacact gaagaacttt tctgtagata taaaatgtgg aagatgcagg agggaggcgc	50340
aacctgact aaaaccgcat ttagtcgggc gtttaagtca atgcttcgtg ggcgagtgg	50400
taaagatgtg gtatcagica atggtcagcg tgctaacggc ttcagggtg tccgtttact	50460
ctctttccag tcagcggcta atgtgtgcc gttccgcct gtcagtaata gttaaaataa	50520
ttcttgacgg attacaagga agtgatccat actctgtaca tcaactgaac aggggttaag	50580
aaaatggtta acgttaagt catcaaagat aacgaagggt actggaccga aggtgaaatt	50640
tatcaggctg aaacagaacc ggggtggttt ttaagaattg gtgacgataa cgacaaaaat	50700
gctgattggt gtttagtgcc attatcatai gatgaaatg aaaaagccac ttatttatta	50760

gctggccttag atgctgaatt tattgatcta tgaacgctcg ccgtaagcag tatacatgcc	50820
gatgcagcgc ctatggtttc ccacaccgtt ttagtggtgg gcgctgtcag gggttatggt	50880
tggtcgaacc taataattat tgcgccgct gtaatttgc tactggttct ggttgccagg	50940
ttattaacgg tgttgaacac ccgcgcgaat gtccgttagt tcaggatttt tgcacttatac	51000
acgaggttaa attatgaagc cgcgttatcg attaatgaaa ttatcagaat gtgcgaacgg	51060
gacgcgattt tatttctatc gttctaaatt gatgtggcct tatacgttaa ttgctatcaa	51120
tcgtaagaaa tacgaagggtg tttatcacat agggcatggt tttaatatta acgttcggat	51180
gtttagaaca tcgttgaata cacaagtttg ggctaagggt gattaaatgg aatggaaacg	51240
tattaaacga agttacggat cgaacccatt atatctgtat ttgaataaac ttcattgtgc	51300
tacagtttca tgggattttg ggcattctaa aaataacccc aatactcacc gtgctaattgt	51360
gcatttaccg ggtatgaaac aagaattttc tacttctaca caccacagtg aacaaatagc	51420
aaaagacgct gttgaaacta ttgttaaacc ctgggtagat gctgccggac tggagttaa	51480
ataatgagtg gtcgtcgaac tcgttcgtta cgtgttagca agtgttatga acaatacgg	51540
tataacggtc tggtcgaagt tactggtagg aacggaaacg cttttacctg ccgtttgtaa	51600
acctgtggtc acattatca aacaacatca gcggctgcac gccgtgcctg gagatatcgt	51660
gaaaagagaa tttgatcgtt atgtggtaac caagaatagt catgcagaac aagcactaac	51720
cgatgatgaa cgtaaagaac tttatcgggt aggtgtgaag tgcgcaaat ggcgtcggga	51780
taacggcaaa aaacctttcg agtgtgtgtg agttgaacac gactggcctg aatatgaacc	51840
tgctcggaaa gcgattgaac aacgtgttga tggccacac cttttaccag taatgaataa	51900
agatgttcgg tgtttagttg acgctattag tcaggcagcg ttagctgatg atatttctgc	51960
tggatatatt ggtcctgttt ttagtcagct tattttccag ttagcagaaa taaagcgcaa	52020
atcacaatta ctgatcagt tacgcgatct gatgggttac gttcaaaacg gaacagatgg	52080
aattatcact ttgttcagg atgatgctac ttaacttat tgggttactc atcgaacagc	52140
aggtaaaaaa gaacatgact ggcaagaaca tgctgcatca ctagaacaag ctattcgtaa	52200
tcggtatgat aaacatgggg ataactaaga tgcttgaacg tatcgttatt tcgattattt	52260
ttctgatctc cgtggcgctg gtttcacga atctggcgtt tattactcaa cagttcgtac	52320
tggctttaac gggcgtaatt gcagcgtag ccagtatcgc cgcgtgcatg tggggcgcta	52380
aacatgaata aggtagtctg gtcacttttc gacggttccg ggatcatggg ttgcccgtgg	52440
gctgaggctg gttatcaggt gtactgtttc aatgcggata agggtaatca cggatgaatat	52500
aaaattaaaa tgtatcaccc taacctgcat tatgttgatc agtggattga tccagatttt	52560
gctattaaac gtgaaatcct cggaacgccg ttaccgtcta ttatttttgg ttccctgat	52620

tgacgctat ttgctcaaag tggatcaca catgaacgat cgcagggagc gctacaatac	52680
gcgctaatagc tggcaaaact gatccgtgaa ttgggtgaaa gatataacgt accgtggatg	52740
attgaaaacc cggtaggtgc ttgtcacga ccagaaatga tgggtaaagc aaatgcttat	52800
tttcatccgt gggaaatatg cggtcataatg agtattgacg atcgaccata tcacccaaaa	52860
atgccgatgt ttgatgggta tacgaaaaaa acatgtttgt gggttcggca tggttttaaa	52920
atgcctgaaa agtgccggg gccgattaac attggtttct tctggggctg gaaattcctc	52980
ggtggtaact ctacacggac taagcaatta cgatcactta cccacgggg ctttgctcgt	53040
gctgtgttca aggctaacca tcatgacgca tcttgaaaaa ttacgatcgc tgatggggta	53100
ttaccagtcc ggiagcgatc agataatcag tcttgcccag gatcctcata cggggcttta	53160
ctgggttagt tgtaaacgtg cctggtatga atcgggcgca acactggaag ccgcgattga	53220
taccgcttat gaaaaacatg gggtagcttc ttatgagtga acaatacgtt tatcgataca	53280
atgatgttaa ccgggttggt gatggtaatc cgacaccata tggtaaatgg cataacgtat	53340
ttgctcgcca gtatttacg ttaggttaagt ttaaaacaaa cagtcagggt aatctgcaac	53400
atattgaaac aggtgatata gattatcaaa actatcttgt accaccatct gaggtgagca	53460
aacctgaaa cgactgatat tactgacgac tcttacgctc gccgctgcag tgaacggtgc	53520
ggagttaaaa cgctgtgacc tgacgatcac ccggtgaac tcgacagaca gcattacgcg	53580
gcccgggtgc gcaactgttg ttgatgatgt agatcggttc gtggtgatga ccagcgattt	53640
tacaagctgg agcctgaaac tgaaccgtta cgggttcggg aagtcgaaag acggtaaacg	53700
gatgttcgta aaagacaacg gcaactacac cgcgaaagaa acgctgatca cttatctgc	53760
aacaaactgt catcccttct gaactgctgg cggggcgctc aaccccgctg catatctgta	53820
tagaattgca taatcacatc gtctgtgata gcatcaaaat cacactcaga gttcatcatc	53880
atggcgaacg gtcgaacgta ttccgggatc tctgtgtta caccatcgc attaaacggc	53940
gtgcctgtac cttcataatg ctctgtcagt gtcaccattg tttccagcac atcagaaggc	54000
cattcccgat cgatatggtt gtgtagccag tttccgtga tgtgtaccc ggtaacgttc	54060
cggcgagggt tgiacagcgc gttgttgaag ttcccgaca tggtttcaa cgtttccag	54120
acgtcataac cataacggat cactgcatcc ttatgactca ttaccgtgg tgatccgtcg	54180
ccctgggaca ctggtaaacc gttctggatc acgtcatcca taaagttcag aacatccggg	54240
taccagccgt tatcgatccg gttcagtacc catgattcag tgacccggcg attcagtgc	54300
ccggcgttac gcagcacatc aactgcctta aacgtccgc gcgagatac cctgaaacgt	54360

tcccagacgt catagccgta gatacccccgt tcaacttctt tatccatcat cgcgaactgc 54420
 tgaaaataat tatcgctgaa cgcacgatga ggaagcgccg cagcagcat atcaacactg 54480
 accgttttgt tcagtacgat ttctgctttc ggtgtttgcg ccgggatgac cacggggacc 54540
 agatccagtt ccccgcccgt taccgtagta aggattaaat ttaaagtttc tgcccgtggt 54600
 aaccgtttcc cggtcaccca ttctgtgaac cgaccctgtt ttacgtgca acccatcatt 54660
 tttagataac ttactgcgtt gtctgccgat ccaaaatgac tggcgaattt ttcaaacaag 54720
 ttcatgttgt ttacacctac cagatataa acgagaactt tacgccttat atgaaacaag 54780

gtcaactctt atatgcaaca gtttcaaagt tggccttggt tacgttggt aggtgaaaca 54840
 gaaaagttgt tacatctggt aagctgaaac aaagatctat 54880

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Bacteriophage YMC17/01/P6_KPN_BP ORF57

<400> 2

Met Ser Asp Asn Pro Val Leu Lys Tyr Trp Pro Ile Ile Thr Phe Ile

1 5 10 15

Val Thr Gly Ala Val Gly Phe Gly Val Leu Gln Gln Gln Val Asn Ala

20 25 30

Thr Ala Lys Asp Val Ala Asp Ala Lys Val Asn Ala Ser Asn Ala Tyr

35 40 45

Asn Leu Ala Lys Arg Ile Glu Ser Arg Val Asp Val His Asp Val Lys

50 55 60

Leu Glu Tyr Gln Ala Val Gln Asn Thr Gln Ile Leu Ser Ser Val Lys

65 70 75 80

Glu Leu Thr Gln Ser Thr Asn Asp Leu Lys Val Val Ile Glu Gly Leu

85 90 95

Lys Asn Gln Arg Arg Thr Glu Gly Asp Arg Arg

100 105

<210> 3

<211> 80

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Bacteriophage YMC17/01/P6_KPN_BP ORF59

<400> 3

Met Asp Met Leu Ser Met Phe Arg Asn Ala Ala Gly Gly Ile Ser Leu

1 5 10 15

Ser Arg Ala Gln Ala Ala Leu Gly Phe Leu Val Val Thr Gly Ile Leu

20 25 30

Ile Tyr Gln Ala Val Asp Gln Thr Leu Asp Asn Thr Val Leu Leu Met

35 40 45

Tyr Phe Gly Phe Cys Ile Gly Gln Tyr Val Gly Ala Lys Lys Ile Ala

50 55 60

Val Asp Lys Asp Ile Lys Glu Gln Lys Ile Asp Ala Gly Leu Asn Pro

65 70 75 80

<210> 4

<211> 324

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Bacteriophage YMC17/01/P6_KPN_BP ORF57

<400> 4

atgtccgata atccggtatt gaaatattgg cctatcataa catttattgt aactggtgcg 60

gtaggtttctg gcgtactcca gcagcaggtt aacgcaacgg ctaaagatgt agctgacgca 120

aaggtaaacg ccagcaacgc atacaacctc gcaaaacgta ttgaatcccg tgttgatgtt 180

cacgatgtaa aattagagta tcaggctgtt cagaatactc aaatcctttc cagcgtaaaa 240

gaacttacc agtctactaa cgatctaaaa gtcgttatcg aaggctctaa aaatcaacgc 300

cgtacagaag gtgacagaag atga 324

<210> 5

<211> 243

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Bacteriophage YMC17/01/P6_KPN_BP ORF59

<400> 5

atggatatgt taagcatgtt tcgtaatgca gcgggtggta tctcgtaag ccgtgacgag 60

gctgcgctgg gtttcctcgt ggtaaccggg atcctgattt accaggcggg tgatcagacg	120
ttagataaca ccgtgctggt aatgtacttc ggtttctgca tcggccagta tgttggcgct	180
aagaagatcg ccgttgataa ggatatcaaa gaacagaaaa ttgatgcggg gttgaacca	240
tga	243