Short Communication

Correspondence Astrid Vabret vabret-a@chu-caen.fr

Inter- and intra-variant genetic heterogeneity of human coronavirus OC43 strains in France

Astrid Vabret,¹ Julia Dina,¹ Thomas Mourez,¹ Stéphanie Gouarin,¹ Joëlle Petitjean,¹ Sylvie van der Werf² and François Freymuth¹

¹Laboratory of Virology, University Hospital of Caen, Avenue Georges Clemenceau, 14033 Caen cedex, France

²Laboratoire de Génétique Moléculaire des Virus Respiratoires, Institut Pasteur, 25–28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France

Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43) causes acute, self-limited respiratory infections. A close relationship between bovine coronaviruses (BCoVs) and HCoV-OC43 has recently been demonstrated. This study includes seven clinical, non-cell culture-adapted, contemporary HCoV-OC43 strains detected in France in 2003. By using RT-PCR and clonal sequencing of the S1 gene of HCoV-OC43, the inter-variant heterogeneity of the HCoV-OC43 circulating strains was studied and the intra-variant diversity was assessed by investigation of a quasispecies cloud. This paper brings to the forefront a high genetic diversity of circulating HCoV-OC43 variants. Genetically different groups are defined among the variants described in this study. One of these variants holds characteristics of an outlier and presents a deletion of 12 nt, also found in BCoV strains. Moreover, the presence of HCoV-OC43 as a quasispecies cloud *in vivo* during an acute respiratory-tract illness was discovered. It has also been revealed that quasispecies-cloud sizes are similar for the two viral populations tested.

Received 23 March 2006 Accepted 30 June 2006

Coronaviruses (CoVs) occupy an important position in virology, being not only the cause of the severe acute respiratory sundrome (SARS) outbreak - the first human emergent infectious disease of the 21st century - but also a significant pathogen involved in many worldwide respiratory-tract infections. CoVs have been found in many mammalian and avian species, causing acute, chronic or persistent infections. They are enveloped viruses with a linear, non-segmented, positive-sense, single-stranded RNA genome of 27-31 kb in length (Cavanagh, 1997). Among the structural viral proteins, the spike (S) protein is cleaved into two subunits, S1 and S2. This protein plays an important role in the attachment of the virus to cell-surface receptors and induces the fusion of viral and cellular membranes. It could be implicated in the variation in host range and in the determination of tropism. In view of the published data, analysis of the S1 gene should be an optimal choice for revealing genetic diversity of coronavirus variants (Cavanagh, 1995; Gallagher & Buchmeier, 2001). Five types of human coronavirus (HCoV) have been described to date: HCoVs OC43, 229E, NL63, the recently described HCoV-HKU1 and SARS-CoV. HCoVs are known to cause acute respiratory infections and could be involved in enteric and neurological disorders (Zhang et al., 1994; Arbour et al., 2000). This study concerns HCoV-OC43 only. Vijgen et al.

(2005a) submitted to GenBank (accession no. AY391777) the complete genome sequence of the HCoV-OC43 prototype strain (ATCC VR-759) isolated in 1967. These authors demonstrated a high rate of similarity with bovine coronaviruses (BCoVs) and postulated that HCoV-OC43 and BCoVs diverged from each other around the 1890s (Vijgen *et al.*, 2005a). They were then able to demonstrate the circulation of distinct HCoV-OC43 variants and provided evidence for the genetic variability of HCoV-OC43 strains (Vijgen *et al.*, 2005b). During this period, Jeong *et al.* (2005) analysed the S gene of some contemporary BCoV strains in Korea and showed the same genetic variability in BCoVs.

The current study includes seven clinical, non-cell cultureadapted, contemporary HCoV-OC43 strains. Our aim has been twofold. We first studied the inter-patient heterogeneity of the HCoV-OC43 circulating variants and then assessed the intra-patient diversity by investigation of a quasispecies cloud. The HCoV-OC43 S1 gene was amplified directly from seven respiratory specimens by reverse transcription followed by two rounds of 30-cycle PCR using increased-fidelity polymerase (Expand High Fidelity PCR system; Roche). The respiratory specimens were collected in seven children, aged from 3 to 36 months and admitted for upper or lower respiratory-tract illnesses to the University Hospital of Caen in 2003. Hereafter, these variants will be referred to as Caen11 THS, Caen14 BEL,

The GenBank/EMBL/DDBJ accession numbers for the nucleotide sequence data reported in this paper are DQ355400-DQ355408.

Caen15 VAL, Caen17 EYM, Caen BUT, Caen21 VUO and Caen VAC. Two of the variants - Caen BUT and Caen VAC - were used for the study of intra-species heterogeneity. Two laboratory strains propagated into human rectal tumour-cell strains (HRT18) were used as control, one being HCoV-OC43 ATCC number VR-759 (referred to as Caen7 OC43 Labo) and the other a BCoV referred to as Caen6 BCV. No information about space and time of sampling was available for this strain. The outer and inner primers used for the S1 gene amplification were designed from the sequence published by Vijgen et al. (2005a) (GenBank accession no. AY391777) as follows: OC897 (nt 23235-23255), 5'-CAATGCCAGGCAGTCTG-ATA-3'; OC4193 (nt 26505-26525), 5'-AGCAGTG-GAGGCAACACTTT-3'; OC1111 (nt 23449-23469), 5'-TACCCCTATGGCAGATGTCC-3'; and OC4000 (nt 26312-26332), 5'-CAGGGGAAAAATTGATGTCG-3'. The second-round PCR generated an amplified product of 2883 bp, including the initiation codon ATG and the proteolytic-cleavage site of the HCoV-OC43 S protein (nt 23449-26332). Amplified S1 gene products were cloned into the PCR-XL-TOPO vector (Invitrogen). Inter-variant diversity was evaluated by analysing one clone per variant and laboratory strains used as control, whilst intra-variant diversity was evaluated by analysing 19 and 20 clones of the Caen VAC and Caen BUT variants, respectively. The DNA templates were sequenced on both strands. The nucleotide sequence data reported in this paper have been deposited in GenBank under accession numbers DQ355400-DQ355408. To access inter-patient diversity, a multiple nucleotide sequence alignment was prepared by using the BioEdit software package (Hall, 1999) and CLUSTAL X version 1.83 (Thompson et al., 1997). This alignment included S gene sequence data of different HCoV-OC43 and BCoVs available in GenBank: prototype BCoV LY-138 (GenBank accession no. AF058942), BCoV L9 avirulent strain (M64667), BCoV Mebus (U00735) and BCQ.3994 (AF339836); contemporary Korean BCoVs KWD1-4 (AY935637-AY935640); prototype HCoV-OC43 ATCC VR-759 (AY391777), HCoV-OC43 sequenced by Künkel & Herrler (1993) (S62886) and contemporary Belgium strains from 2003 and 2004 (BE03 and BE04) described by Vijgen et al. (2005a) (AY903454-AY903460). CLUSTAL X version 1.83 was used to conduct phylogenetic analyses. A neighbour-joining phylogenetic tree was constructed by using HCoV-HKU1 as an outgroup and evaluated with 1000 bootstrap pseudoreplicates (Fig. 1). Two phylogenetic clusters, containing HCoV-OC43 strains and BCoVs, respectively, were determined. In the HCoV-OC43 branch, three clusters may be identified. The first cluster contains the laboratory-adapted cell-culture strains (Caen7 Labo, OC43 Paris, ATCC VR-759 and GenBank S62886). The second cluster contains two subgroups in which both of the contemporary Belgium HCoV-OC43 strains (2003 and 2004) have been placed. Interestingly, among our six 2003 HCoV-OC43 isolates found in this branch, three cluster with the 2003 Belgium HCoV-OC43 isolates (Caen11 THS, Caen17 EYM and Caen21 VUO),



Fig. 1. Neighbour-joining phylogenetic tree of the S1 gene nucleotide sequence data of group 2 coronaviruses: prototype BCoVs LY-138, L9 avirulent strain, Mebus and BCQ.3994; laboratory BCoV strain Caen6 BCV; contemporary Korea BCoVs KWD1-4; HCoV-OC43 ATCC-VR759 and Caen7 OC43 Labo; contemporary Belgium strains from 2003 and 2004 (BE03 and BE04); and our seven variants (Caen15 VAL, Caen11 THS, Caen17 EYM, Caen21 VUO, Caen14 BEL, Caen VAC and Caen BUT). For Caen VAC and Caen BUT, the consensus sequence obtained from the different clones studied has been used. Bar, 0.05 substitutions per site.

whilst the three others (Caen VAC, Caen BUT and Caen14 BEL) cluster with the 2004 Belgium isolates. A parsimony tree has also been deduced by using a heuristic algorithm with PAUP version 4.0b (Swofford, 2003) and shows nearly the same distribution of BCoV and HCoV strains (tree not shown). These results confirm the existence of several genetically distinct HCoV-OC43 variants with different possible temporal- and geographical-circulation patterns and reveal that some HCoV-OC43 variants found in Belgium in 2004 were already circulating in France 1 year before, i.e. in 2003. The variant Caen15 VAL holds characteristics of an outlier and presents a deletion of 12 nt (nt 457-468), also found in all BCoV strains (results not shown). This variant was sampled from a 19-month-old child suffering from acute respiratory-tract illness without presenting any distinctive clinical or epidemiological features. In the BCoV branch, the cell culture-adapted prototype strains and contemporary isolates were distributed into two clusters and several subclusters according to the sampling date (from 1965 to 2003). Caen6 BCV also

holds characteristics of an outlier. Unfortunately, no sampling data were available for this strain used as a control. In order to verify whether bovine-to-human interspecies-transmission events have occurred and thereby resulted in the circulation of new variants, it will be necessary to compare more strains of BCoVs and HCoV-OC43 sampled from the same area without any cell-culture amplification. One of the features of the Belgium contemporary HCoV-OC43 strain was an amino acid change in the last position of the proteolytic-cleavage site of the S protein, resulting in a RRSRR motif identical to that of BCoVs (Vijgen et al., 2005b). The amino acid sequence RRSRR at the predicted cleavage site was identified in our seven contemporary variants and in Caen6 BCV, whilst Caen7 OC43 Labo contained the sequence RRSRG at the predicted cleavage site of the S protein. Cleavage of the coronavirus S protein into the subunits S1 and S2 was not required for virus-cell fusion. Some coronaviruses produce virions with up to 100% cleaved S protein, whereas no instance of cleaved S protein has been observed in others. The extent of S cleavage depends on the type of coronavirus and the type of host cell studied (Künkel & Herrler, 1993; Cavanagh, 1995). It is not yet possible to say whether this amino acid change at the proteolytic-cleavage site is related to increased or decreased viral infectivity.

The nucleotide sequences of 19 and 20 clones derived from Caen VAC and Caen BUT have also been studied. For HCoV-OC43 Caen VAC, a total of 47 substitutions (45 transitions and two transversions), of which 31 were nonsilent and 16 silent, were found. Some substitutions were recurrent or present within more than one clone. Two substitutions were present within two clones (a C at nt 732 in VAC4 and -13; a G at nt 2560 in VAC13 and -14), whilst two other substitutions were present within three clones (an A at nt 706 in VAC7, -11 and -19; a C at nt 1030 in VACU3, -8 and -10). The nucleotide sequence of three clones from the 19 studied clones - VAC5, -10 and -18 - proved identical and there was a total of 17 variants (Table 1). For HCoV-OC43 Caen BUT, we found a total of 31 substitutions (30 transitions and one transversion), of which 18 were nonsilent and 13 silent. Two substitutions were present within two clones (a C at nt 599 in BUT3 and -18; a C at nt 832 in BUT9 and -11) and one was present within three clones (a C at nt 639 in BUT5, -6 and -15). The nucleotide sequences of the four clones - BUT2, -13, -14 and -19 - on one side and the two clones – BUT7 and -16 – on the other were identical, and there was a total of 16 variants (Table 2). All of these changes appeared to be distributed throughout the S1 gene; no hot spots or clustering in the location of the mutations were noticed. No in-frame stop codon was found in the analysed clones. Therefore, for each Caen BUT and Caen VAC variant, several clones were identical and could represent a major form. However, most of the clones represented minority or unique forms. Such a heterogeneous population structure containing phylogenetically non-identical but related variants is commonly termed quasispecies. This concept is nevertheless characterized by a

Table 1. Nucleotide variations observed in 19 clones of the Caen VAC variant

Only differences were scored. Dots indicate sequence identity

| 126 129 359 466 500 515 582 643 693 716 723 731 838 976 1024 1440 1529 1601 1709 1957 1969 1973 2006 2037 233 1
 | Position 126 182 244 500 515 582 643 690 706 732 751 183 1440 1440 157 1957 1957 2066 2035 2354 1 | Position Position 12
 12 | Position Position 11
 | Position Position 11 | Position 11 1 1 1 1 1 1 1 1 1
 1 | Position 12 12 46 500 555 554 597 100 1254 1407 1440 159 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2056 2361 2381 2382 2410 2382 241 200 1957 1969 1973 2006 2067 2359 2361 2382 2410 2382 2410 1440 1440 155 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2359 2361 2382 2410 247 | Position 12 14 14 140 152 160 1957 <th>Position
16 182 294 359 466 500 515 382 643 699 716 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2066 2087 2259 2361 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24
17 T A A G C T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A T G T A A A T A G T T A A A T A G T T A A A T A G T T A A A T A A A T A A A T A A A A</th> | Position
16 182 294 359 466 500 515 382 643 699 716 732 751 858 869 976
1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2066 2087 2259 2361 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 17 T A A G C T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A T G T A A A T A G T T A A A T A G T T A A A T A G T T A A A T A A A T A A A T A A A A
---|--

--
--	---
Position 82 294 350 505 515 582 643 597 1067 1709 1957 1969 1973 2006 2037 233 1 A A G T A<	
 | Position Position 234 359 466 500 515 582 643 750 751 888 976 1030 1577 1957 1957 2066 2087 2329 236 1 | Position Position Position P2 4 359 466 500 505 515 582 643 699 766 732 751 858 869 976 1028 1020 1254 1407 1440 1559 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2239 2261 238 Position P1 A G T A T
 A T | Position Position 2294 359 466 600 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1030 1254 1407 1401 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2239 2361 2381 <td>Position Position Position 1 A G T A T A T A A T A G T A A G T A A T A A G T A A T A A F A A F A T A A F A F A F A F A F A F A F<td>Position
12.3 4 45 500 505 515 582 643 699 706 732 751 588 669 976 1028 1030 1254 1400 1529 1607 71709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 232
14.0 14.0 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 238
14.0 14.0 152
14.0 152 14</td><td>Position
12 24 369 466 500 515 582 643 699 706 732 751 588 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 2525 254
14 A G C T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A A T A A T A A T A G T T A A T A G T T A T
1 A A G C T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A</td><td>Position Position Position 1 A C T A T A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A<td>Position
1 A A G C T A T A A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A</td></td></td> | Position Position Position 1 A G T A T A T A A T A G T A A G T A A T A A G T A A T A A F A A F A T A A F A F A F A F A F A F A F <td>Position
12.3 4 45 500 505 515 582 643 699 706 732 751 588 669 976 1028 1030 1254 1400 1529 1607 71709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 232
14.0 14.0 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 238
14.0 14.0 152 14</td> <td>Position
12 24 369 466 500 515 582 643 699 706 732 751 588 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 2525 254
14 A G C T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A A T A A T A A T A G T T A A T A G T T A T
1 A A G C T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A</td> <td>Position Position Position 1 A C T A T A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A<td>Position
1 A A G C T A T A A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A</td></td> | Position
12.3 4 45 500 505 515 582 643 699 706 732 751 588 669 976 1028 1030 1254 1400 1529 1607 71709 1957
1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 232
14.0 14.0 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 238
14.0 14.0 152 14 | Position
12 24 369 466 500 515 582 643 699 706 732 751 588 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 2525 254
14 A G C T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A A T A A T A A T A G T T A A T A G T T A T
1 A A G C T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A | Position Position Position 1 A C T A T A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A <td>Position
1 A A G C T A T A A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A</td> | Position
1 A A G C T A T A A G T C T A T A T A T A T A T A T A T
A T A |
| Position 4 359 466 500 515 582 643 699 706 732 751 858 976 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2037 2305 1
 | 4 359 466 500 515 582 643 699 706 723 731 858 976 1030 1257 1967 1957 1969 1973 2006 2087 23259 2366 1 | 4 339 466 500 505 515 332 643 690 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2239 2261 238 Position 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
 | 4 359 466 500 505 515 582 647 706 710 157 1967 1967 2006 2008 2153 2261 2381
 | 4 339 466 500 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 Position 1 A G T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A A T A T A A T A T A A T A A T A T A A T T T T | 4 359 466 500 305 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1524 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006
2057 2259 2261 2381 2382 2410 232 Position 1 <td>4 359 466 500 305 515 582 643 699 706 732 731 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1410 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 2525 254 Position 4 3 56 C T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A</td> <td>Position Position 1 359 466 500 505 515 582 643 670 706 1973 206 2087 2066 2087 2066 2087 2066 2087 2060 2085 216 2382 2410 740 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2061 2381 2382 2410 2525 2341 256 2361 2382 2410 2525 2341 256 2361 2382 2410 255 2341 256 2361 2382 2410 255 2341 256 2361 2382 2410 255 2341 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361</td> <td>4 359 466 500 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1401 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2066 2687 2259 2561 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 Position 1 A G C T A T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A</td> | 4 359 466 500 305 515 582 643 699 706 732 731 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1410 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 2525 254 Position 4 3 56 C T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A | Position Position 1 359 466 500 505 515 582 643 670 706 1973 206 2087 2066 2087 2066 2087 2066 2087 2060 2085 216 2382 2410 740 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2061 2381 2382 2410 2525 2341 256 2361 2382 2410 2525 2341 256 2361 2382 2410 255 2341 256 2361 2382 2410 255 2341 256 2361 2382 2410 255 2341 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 256 2361 | 4 359 466 500 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254
1401 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2066 2687 2259 2561 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 Position 1 A G C T A T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A |
| Position Position 3 466 500 505 515 582 643 599 706 732 731 858 869 976 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2037 235 1
 | Position Position 3 466 500 515 582 643 699 706 732 751 858 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1605 1957 1966 1973 2006 2087 2539 2365 7 <td>9 466 500 515 582 643 699 766 1028 1034 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1973 2006 2055 2259 2261 2359 2261 2359 2261 2359 2061 1973 100 <</td> <td>Position Position 3 466 500 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2361 2381 2381 2381 2381 1<</td> <td>Position Position 9 466 500 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 241 0 0 0 1<td>Position Position 0 C T A T A T A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A</td><td>Position Position 9 466 500 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1977 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254 2382 2410 2525 234 2382 2410 2525 234 2382 2410 2525 234 2382 2410 252 254 2381 2381 2381 2381 2381 2381 2381 2382 2410 252 2381 2381 2381 238</td><td>Potition Position 3 66 500 55 515 382 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2255 2341 256 2361 2381 2382 2410 2355 2341 238 1 1</td><td>Position 3 66 500 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1410 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2687 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2341 2560 28 2381 2382 2410 2525 2341 2360 2387 2359 2261 2381 2382 2410 2525 2341 2560 28 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7</td></td> | 9 466 500 515 582 643 699 766 1028 1034 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1957 1969 1973 2006 2055 2259 2261
2359 2261 2359 2261 2359 2061 1973 100 < | Position Position 3 466 500 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2361 2381 2381 2381 2381 1<
 | Position Position 9 466 500 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 241 0 0 0 1 <td>Position Position 0 C T A T A T A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A</td> <td>Position Position 9 466 500 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1977 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254 2382 2410 2525 234 2382 2410 2525 234 2382 2410 2525 234 2382 2410 252 254 2381 2381 2381 2381 2381 2381 2381 2382 2410 252 2381 2381 2381 238</td> <td>Potition Position 3 66 500 55 515 382 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2255 2341 256 2361 2381 2382 2410 2355 2341 238 1 1</td> <td>Position 3 66 500 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1410 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2687 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2341 2560 28 2381 2382 2410 2525 2341 2360 2387 2359 2261 2381 2382 2410 2525 2341 2560 28 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7</td> | Position Position 0 C T A T A T A
T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A | Position Position 9 466 500 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1977 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254 2382 2410 2525 234 2382 2410 2525 234 2382 2410 2525 234 2382 2410 252 254 2381 2381 2381 2381 2381 2381 2381 2382 2410 252 2381 2381 2381 238 | Potition Position 3 66 500 55 515 382 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2255 2341 256 2361 2381 2382 2410 2355 2341 238 1 1 | Position 3 66 500 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028
1030 1254 1407 1410 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2687 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2341 2560 28 2381 2382 2410 2525 2341 2360 2387 2359 2261 2381 2382 2410 2525 2341 2560 28 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 |
| Sol 305 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 225 Position C T A T T T A T
 | Sol 505 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 226 Position 7 | Sol 305 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 Position C T A T A T A G T C T A T A T A T A T A T A T A T G T T A A A T A G T T A A A T A G T T A A A T A G T A A A T A G T A A A T A A G T A A A G T A A A G T A A A G T A A A G T A A A G T A A A A
 | Position Position 50<
 | Solution Position 50< | Position Position 50<
 | Position 50< | Solution Position 50< | Position Solution Position 50<
 |
| Position Position 505 515 582 643 699 706 732 751 858 976 1028 1030 1557 1969 1973 2006 2085 235 T A A A A A A A A T A T A T A T A A
 | Position Position 305 315 829 706 732 731 838 869 976 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2329 2364 T A T A T A T A T A A T | S05 S15 S82 G43 G93 T A A A A A A A A A A A A A A A A A
A A <th< td=""><td>Position 305 515 82 643 699 706 732 751 838 869 76 1028 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 238</td><td>Position Position 305 515 582 643 699 706 732 731 858 976 1028 1001 124 1400 1557 1969 1973 2006 2056 2381 2382 2382 2382 2382 2382 2382 2382 2381 2382 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2381 2381<</td><td>Position Position 305 515 582 643 697 751 858 976 132 731 2382 2410 2302 2410</td><td>Position 305 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1420 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2325 234 7 7 7 7 7 7 6 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7</td><td>Position
305 515 382 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256
7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7</td><td>Position
305 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 2323 2341 2360 2
T A T A A G T C T A T A T A T A T A T A A T A A T A A T A A T A A T A G T T A C T A T A C T A T A C T A T A C T A T A</td></th<> | Position 305 515 82 643 699 706 732 751 838 869 76 1028 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 238
 | Position Position 305 515 582 643 699 706 732 731 858 976 1028 1001 124 1400 1557 1969 1973 2006 2056 2381 2382 2382 2382 2382 2382 2382 2382 2381 2382 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2382 2381 2381 2381< | Position Position 305 515 582 643 697 751 858
 976 132 731 2382 2410 2302 2410 | Position 305 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1420 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2325 234 7 7 7 7 7 7 6 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 | Position
305 515 382 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256
7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 | Position
305 515 582 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407
1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2299 2261 2381 2382 2410 2323 2341 2360 2
T A T A A G T C T A T A T A T A T A T A A T A A T A A T A A T A A T A G T T A C T A T A C T A T A C T A T A C T A T A |
| Fosition Fosition 515 582 643 697 732 751 588 869 976 1028 1030 1254 1407 1400 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2037 225 A T A G T C T A
 | Position Position 315 582 643 699 706 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1973 2066 2087 2259 2266 A T A G T A T A T A A T A A T A </td <td>Position Position 515 582 643 697 732 751 588 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 A T A G T G T A A T A G T A A T A G 1709 1957 1906 1973 2006 2087 2295 2261 238 C C C C G T A T A T A T A T A T A T A G T A G T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T</td> <td>Folition Position 515 582 643 697 706 732 751 588 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 261 238 A T A G T A</td> <td>Position Position 515 582 643 697 1028 1001 1254 1407 1440 1529 1607 1973 2006 2087 2259 2361 2381 <t< td=""><td>Position Position 515 582 643 697 751 588 976 1038 1030 1254 1407 1440 1599 1607 1709 1957 1969 1957 2066 2087 2361 2382 2410 2382 2410 2392 2410 2</td><td>Position Position 515 582 643 697 710 705 159 1501 1254 1407 1440 1529 2210 2351 2382 2410 2382 2311 2382 2410 2352 2341 2382 2341 2382 2410 2352 2341 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 240</td><td>Position Position Position 315 382 643 699 766 732 751 858 976 1028 1030 1254 1407 1440 157 1963 2066 2081 2361 2381</td><td>Position Position 315 382 43 69 706 732 731 538 869 710 1324 1407 1401 1329 1601 1321 1381 2361 2381 2381 2311 2352 2341 2352 2341 2360 24 1</td></t<></td> | Position Position 515 582 643 697 732 751 588 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 A T A G T G T A A T A G T A A T A G 1709 1957 1906 1973 2006 2087 2295 2261 238 C C C C G T
A T A T A T A T A T A T A G T A G T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T | Folition Position 515 582 643 697 706 732 751 588 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 261 238 A T A G T A
 | Position Position 515 582 643 697 1028 1001 1254 1407 1440 1529 1607 1973 2006 2087 2259 2361 2381 <t< td=""><td>Position Position 515 582 643 697 751 588 976 1038 1030 1254 1407 1440 1599 1607 1709 1957 1969 1957 2066 2087 2361 2382 2410 2382 2410 2392 2410 2</td><td>Position Position 515 582 643 697 710 705 159 1501 1254 1407 1440 1529 2210 2351 2382 2410 2382 2311 2382 2410 2352 2341 2382 2341 2382 2410 2352 2341 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 240</td><td>Position Position Position 315 382 643 699 766 732 751 858 976 1028 1030 1254 1407 1440 157 1963 2066 2081 2361 2381</td><td>Position Position 315 382 43 69 706 732 731 538 869 710 1324 1407 1401 1329 1601 1321 1381 2361 2381 2381 2311 2352 2341 2352 2341 2360 24 1</td></t<> | Position Position 515 582 643 697 751 588 976
 1038 1030 1254 1407 1440 1599 1607 1709 1957 1969 1957 2066 2087 2361 2382 2410 2382 2410 2392 2410 2 | Position Position 515 582 643 697 710 705 159 1501 1254 1407 1440 1529 2210 2351 2382 2410 2382 2311 2382 2410 2352 2341 2382 2341 2382 2410 2352 2341 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 240 | Position Position Position 315 382 643 699 766 732 751 858 976 1028 1030 1254 1407 1440 157 1963 2066 2081 2361 2381 | Position Position 315 382 43 69
 706 732 731 538 869 710 1324 1407 1401 1329 1601 1321 1381 2361 2381 2381 2311 2352 2341 2352 2341 2360 24 1 |
| Position Position 382 643 699 706 732 731 858 869 976 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2037 225 7 <td< td=""><td>Position Position 71 A G T A T A T A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A</td><td>Position Position 782 643 699 706 731 153 1609 1977 1969 1977 1969 1973 2006 2087 2293 2261 238 7 A G T C T A T A T A A A A A A A A G T A</td><td>Position Position 71 A G T A</td><td>Position Position 71 A G T A T</td><td>Position Position 52 643 699 706 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2056 2361 2382 2410 7 7 A 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7</td><td>Position Se2 643 699 706 732 751 858 999 766 1238 1238 1240 1327 1361 1361 1361 1361 1361 1361 1361 1361 1361 1362 2361 2381 2382 2341 2382 <th< td=""><td>Position
382 643 699 706 732 731 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2062 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256
7 A A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A</td><td>Position Position 11 A A T A T A T A A T A</td></th<></td></td<>
 | Position Position 71 A G T A T A T A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A | Position Position 782 643 699 706 731 153 1609 1977 1969 1977 1969 1973 2006 2087 2293 2261 238 7 A G T C T A T A T A A A A A A A A G T A
 A | Position Position 71 A G T A
 | Position Position 71 A G T A T | Position Position 52 643 699 706 732 751 858
869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2056 2361 2382 2410 7 7 A 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 | Position Se2 643 699 706 732 751 858 999 766 1238 1238 1240 1327 1361 1361 1361 1361 1361 1361 1361 1361 1361 1362 2361 2381 2382 2341 2382 <th< td=""><td>Position
382 643 699 706 732 731 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2062 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256
7 A A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A</td><td>Position Position 11 A A T A T A T A A T A</td></th<> | Position
382 643 699 706 732 731 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2062 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256
7 A A G T C T A T A T A T A T A T A T A T A T A | Position Position 11 A A T
 A T A T A A T A |
| Position Position 43 69 75 1858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2037 225 A A C T A T T A T T
 | Position Position 43 69 76 1028 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1962 1973 2066 2087 2259 2266 A A G T A T A T A A T A A T A A T | Position Position 43 69 732 751 858 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 A A F A T A T A A T A A T A
 A | A3 65 T A T
 | H3 69 751 Fostion 43 69 76 732 731 558 869 76 1028 1001 1557 1407 1440 1529 167 732 206 2087 2259 2361 2382 2381 2381 2382 2381 2381 2382 2381 2381 2382 2381 2381 2382 2381 2381 2382 2381 2381 2382 2381 2381 2381 2381 2382 2381 2381 2381 2381 2381 2381 2381 2381 2381 2381 < | Position Position 33 59 751 585 976 1028 1030
 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1963 2056 2259 2261 2382 2410 7 A A A F F A T A A T A A T A G T A G T A G T A A T A T A T A A T <td< td=""><td>Hostiton Position 43 69 76 1038 1038 1038 1035 140 140 1529 1607 1709 1973 2066 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2352 234 140 140 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2381 2392 2410 2352 2341 2352 2410 2352 2341 2392 2410 2352 2341 2392 2410 2352 2341 2353 2410 2352 2341 2353 2410 2353 2410 2353 2410 2353 2410 2353 2341 2351 2353 2341 2353 2341 2353 2341 2353 2341 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351<</td><td>Position Position 43 69 76 73 751 858 976 103 130 157 140 157 156 197 206 2067 2361 2381</td><td>H3 Fosition H3 F T A T</td></td<> | Hostiton Position 43 69 76 1038 1038 1038 1035 140 140 1529 1607 1709 1973 2066 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2352 234 140 140 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2381 2392 2410 2352 2341 2352 2410 2352 2341 2392 2410 2352 2341 2392 2410 2352 2341 2353 2410 2352 2341 2353 2410 2353 2410 2353 2410 2353 2410 2353 2341 2351 2353 2341 2353 2341 2353 2341 2353 2341 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351 2351< | Position Position 43 69 76 73 751 858 976 103 130 157 140 157 156 197 206 2067 2361 2381 | H3 Fosition H3 F T A T
 A T |
| Position Position 99<706<732<751
 | Position Position 99<706<732<751 | Position Position 99<706<732<731
 | Position Position 99<706<732
 | Position Position 99<706<732<731 | Position Position 97 06 732 751 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973
2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 552 2382 2410 7 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 552 A G T C T A T A T A T A T A T A T G T T A A A T A G T T A A A T A T A T A A T A T A T A T G T T A A A T A A T A A T A A A T A A A T A G T T A A G T C T A T A T A T A T A T C T A A T A A T A A T A A T A A A T A A A T A A A T A A A T A A A T A A A T A A A T A A A T A | Position Position 99 706 732 731 858 999 706 2367 1360 1400 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2361 2381 2382 2410 2525 2341 2361 2381 2382 2410 2525 2341 2361 2381 2361 2381 2382 2410 2552 2341 2361 2381 2361 2381 2362 2410 255 2341 2361 2381 2361 2381 2361 2381 2361 2381 236 | Position Position 99<706<732<731 | 90 706 723 751 858 976
1028 1030 1254 1400 1539 1601 1709 <th1709< th=""> <th1709< th=""> <th1709< th=""></th1709<></th1709<></th1709<> |
| Fostion 66 732 751 853 869 976 1028 1130 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 225 7 | Fosition 6 732 751 858 976 1028 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 226 7 | Kosition Kosition 16 732 751 858 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 1 | Image: Second | Image: Second | Fostion Fostion 173 731 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 255 1 | Fostion Fostion 16 732 751 858 976 1028 1354 1407 1440 1529 1501 2352 2341 2382 2410 2352 234 1 | Fostion Fostion 6 732 731 858 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1440 1440 1440 1529 1607 1709 1957 1957 1958 2066 2087 2259 2261 2382 2410 2525 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 256 2382 2410 255 2541 255 2541 256 2361 2382 2410 255 2541 255 2541 256 2361 2361 2362 2361 2382 2410 255 2541 256 2361 236 2361 236 2361 236 2361 236 2361 236 2361 236 2361 236 2361 236 2361 236 2361 236 2361 236 2361 236 2361 2361 236 2361 | Image: Second |
| Position 2 751 858 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1957 1963 2066 2087 225 \cdot <td>Position Position 2 731 858 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2005 2087 2259 2265</td> <td>Position 2 731 858 976 1038 1030 1354 1407 1440 1529 1071 2006 2087 2259 2261 238 7 7 A T A T A T A G Y Y A <td< td=""><td>Position Position 2 731 858 976 1038 1036 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 238 r</td><td>Position Position 2 731 858 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2259 2361 2381 2382 241 7 <td< td=""><td>Position 2 731 858 976 1028 1030 1234 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 7 A T A T A<</td><td>Position Position 2 751 858 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1953 1066 2087 2259 2261 2381 2382 2410 255 254 147<td>Position 2 731 838 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256 2 71 A T A</td><td>2 731 858 976 1038 1030 1234 1440 1539 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2087 2239 2241 2352 2341 2350 2410 2352 2341 2360 241 2352 2341 2360 241 2341 2360 241 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 241 7 A</td></td></td<></td></td<></td> | Position Position 2 731 858 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2005 2087 2259 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265 2265
 2265 | Position 2 731 858 976 1038 1030 1354 1407 1440 1529 1071 2006 2087 2259 2261 238 7 7 A T A T A T A G Y Y A <td< td=""><td>Position Position 2 731 858 976 1038 1036 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973
2006 2087 2259 2261 2381 238 r</td><td>Position Position 2 731 858 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2259 2361 2381 2382 241 7 <td< td=""><td>Position 2 731 858 976 1028 1030 1234 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 7 A T A T A<</td><td>Position Position 2 751 858 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1953 1066 2087 2259 2261 2381 2382 2410 255 254 147<td>Position 2 731 838 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256 2 71 A T A</td><td>2 731 858 976 1038 1030 1234 1440 1539 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2087 2239 2241 2352 2341 2350 2410 2352 2341 2360 241 2352 2341 2360 241 2341 2360 241 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 241 7 A</td></td></td<></td></td<> | Position Position 2 731 858 976 1038 1036 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 238 r
 | Position Position 2 731 858 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2259 2361 2381 2382 241 7 <td< td=""><td>Position 2 731 858 976 1028 1030 1234 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 7 A T A T A<</td><td>Position Position 2 751 858 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1953 1066 2087 2259 2261 2381 2382 2410 255 254 147<td>Position 2 731 838 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256 2 71 A T A</td><td>2 731 858 976 1038 1030 1234 1440 1539 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2087 2239 2241 2352 2341 2350 2410 2352 2341 2360 241 2352 2341 2360 241 2341 2360 241 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 241 7 A</td></td></td<> | Position 2 731 858 976 1028 1030 1234 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 7 A T A T A
 A A< | Position Position 2 751 858 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1953 1066 2087 2259 2261 2381 2382 2410 255 254 147 <td>Position 2 731 838 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256 2 71 A T A</td> <td>2 731 858 976 1038 1030 1234 1440 1539 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2087 2239 2241 2352 2341 2350 2410 2352 2341 2360 241 2352 2341 2360 241 2341 2360 241 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 241 7 A</td> | Position 2 731 838 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256 2 71 A T A | 2 731 858 976 1038 1030 1234 1440 1539 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2087 2239 2241 2352 2341 2350 2410 2352 2341 2360 241 2352 2341 2360 241 2341 2360 241 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 2341 2360 241 7 A 7 A 7 A 7 A
 7 A |
| Position 1838 869 976 1028 1130 1351 1400 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2035 2253 1 X
 | Position 1 858 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2266 7 A T A T A T A A T A T A A T A A T A A T A A T | Position 1838 869 976 1028 1300 1324 1407 1440 1329 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2388 T A T A T A T A A T A A T A G 100 1334 1407 140 1529 1607 1709 1957 1906 2087 2259 2261 238 236 2364 238 2354 2364 2364 2364 2364 238 2359
 2361 238 2359 2361 238 2359 2361 238 2359 2361 238 2364 238 2359 2361 238 2359 2361 238 2361 238 2359 2361 238 2361 238 2361 238 2361 238 2361 238 2361 238 2361 238 | Position 1538 869 976 1028 1130 11340 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381
 | Position 1 A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A A T A A T A A T A T A T A A T A A T A< | Position 1838 869 976 1028 1030 1254 1407 1440
1529 1607 1709 1957 1963 2006 2037 2259 2261 2382 2410 259 2561 2382 2382 2410 259 2510 <th< td=""><td>Position 1 A T A<</td><td>Position 1838 869 976 1028 1324 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1963 2006 2056 2259 2261 2382 2410 2552 2541 254 2541 255 2541 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 255 25</td><td>Position 1 A T A C<</td></th<> | Position 1 A T A< | Position 1838 869 976 1028 1324 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1963 2006 2056 2259 2261 2382 2410 2552 2541 254 2541 255 2541 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 2552 2541 255 25 | Position 1 A T A T A
 T A C C< |
| Position Ses 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1903 2006 2087 2253 A T T <
 | Position Position 869 976 1038 1324 1401 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2359 236 869 976 1038 1324 1401 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2005 2087 2359 236 1 | Position Position 869 976 1038 1030 1254 1440 1529 1607 1709 1977 1967 2006 2087 2259 2261 238 7 7 7 7 7 7 7 7 7 6 6 1 1 7 7 7 7 7 7 6 7 1 7 7 7 7 7 7 7 6 1 1 1 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7
7 | Position Position 869 976 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2561 2381
 | Position Position 869 976 1038 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2087 2259 2361 2381 2381 2382 241 A T A T A T A T A T A T A T T A T | Position Position 869 976 1038 1030 1254 1407 1440
 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 55 G . | Position Position 869 976 1038 1030 1254 140 1529 1607 1709 1953 2016 2087 2361 2381 2381 2381 2382 2410 2525 2341 2352 2410 2525 2341 244 <td>Position Position 869 976 1038 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1965 1973 2006 2056 2381 2382 2410 2525 2541 254 26 254<</td> <td>Position Position 869 976 1038 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1969 175 2361 2381 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 7 A T</td> | Position Position 869 976 1038 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1965 1973 2006 2056 2381 2382 2410 2525 2541 254 26 254< | Position Position 869 976 1038
1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1969 175 2361 2381 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 7 A T |
| Position | Position 76 1028 1300 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1975 1969 1973 2006 2087 2256 2256 2256 2256 2256 2256 2256 2256 2256 2256 2256 2255 2256
 2256 2256 < | Position Position Position 77 A T A T A T A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A T A A A A A A A A A A A A A G G S G S
 | Position Position 77 A T
 | Position Position 77 A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T T A G T | Position Position 77 A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A A T A A T A G T A T A T A A T A A T A A T A A T A
 | Position Position 77 A T | Position Position 976 1028 1234 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1965 1973 2006 2087 2239 2261 2382 2410 2552 2541 255 2541 267 17 1< | Position Position 77 A T
 |
| Position 1028 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 225 A T A T A T A T A T A T A T A A A A A A A A T A T A T A T A T A T A A A T A T A T A T A T A T A A T A T A A A A A A A <td< td=""><td>Position 1038 1030 1254 1401 1529 1607 1709 1957 1963 1973 2006 2087 2236</td><td>Position Position 1028 1030 1254 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 A T A T A T A T A T A T A G 179 140 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2259 2261 238 1 - <</td><td>Position 1028 1324 140 1529 1607 17109 1957 1969 1973 2006 2087 2561 2381</td><td>Position 1028 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 A T A T A T A T A T A T A T T A T</td><td>Position 1028 1324 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 252 A T A T A T A T A T A T A G T A T A G T A A T A G T A T A G T A T A G T A T A A T T</td><td>Position Position 1028 1030 1254 140 1529 1607 1709 1953 1966 2087 2256 2361 2381 2382 2410 2525 254 A T A<!--</td--><td>Position 1028 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2056 2381 2382 2410 2525 2541 2541 2541 2541 255</td><td>Position Position 1028 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2241 2552 2541 2560 26 1
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1</td></td></td<> | Position 1038 1030 1254 1401 1529 1607 1709 1957 1963 1973 2006 2087 2236 | Position Position 1028 1030 1254 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 A T A T A T A T A T A T A G 179 140 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2259 2261 238 1 - - - - - - - - - - - - - - - - - -
 - < | Position 1028 1324 140 1529 1607 17109 1957 1969 1973 2006 2087 2561 2381
 | Position 1028 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 A T A T A T A T A T A T A T T A T | Position 1028 1324 1407 1440 1529 1607 1709 1957
 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 252 A T A T A T A T A T A T A G T A T A G T A A T A G T A T A G T A T A G T A T A A T T | Position Position 1028 1030 1254 140 1529 1607 1709 1953 1966 2087 2256 2361 2381 2382 2410 2525 254 A T A </td <td>Position 1028 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2056 2381 2382 2410 2525 2541 2541 2541 2541 255</td> <td>Position Position 1028 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2241 2552 2541 2560 26 1</td> | Position 1028 1030 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1966 1973 2006 2056 2381 2382 2410 2525 2541 2541 2541 2541 255 | Position Position 1028 1030 1254
1400 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2241 2552 2541 2560 26 1 |
| Position 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1708 1953 2006 2085 225 T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A A T A A A T T A A T A T A T T A T A T T A T T A T A T T T T T A T
 | Position 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2266 T A T A T A T A A T A T A A T A T A A T A T A A T A T A A T A A T C | Position 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 T A T A T A T A T A T A G T A A T A G G S G S G S G S G S G S S G S G S S G S S G S S S S S S S S
 S | Position 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1708 1973 2006 2087 2261 2381
 | Position 1030 1254 1407 1440 1329 1607 1708 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2361 2381 2382 241 T A T A T A T A T A T T A G T T T T T T T T A A T A T | Position 1030 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957
 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2382 2410 2353 2410 2353 2410 2353 2410 2352 2410 2353 | Position 1030 1254 1407 1440 1529 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2555 234 T A | Position 1030 1254 1407 1400 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 2555 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 2555 2541 2555 2541 2555 2541 2555 2541 2555 2541 2555 2541 2555 2541 2555 2541 2555 2541 2555 2541 2555 2541 2555 2541 255 2541 256 2561 2382 2100 2555 2541 255 2541 256 2541 256 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 255 2541 < | Position 1030 1254 1407 1400 1957
 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2525 2341 2500 24 T A T |
| rostition 1254 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1973 2006 2087 225 1
 | Fosition 1254 140 1529 1607 1709 1951 1953 206 2087 2259 226 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 | rotation 1254 1401 1529 1607 1709 1973 2006 2087 2259 2261 238 1
 1 | Fosition 1254 140 152 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381
 | Fostion 1254 1400 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2239 2381 2382 241 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 | rostition 1254 1401 1529 1607 1709 1957 1969 1973
 2006 2087 2259 2261 2382 2410 253 1 | Fosition 1254 140 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2241 2381 2382 2410 2552 254 1 | Fostion 1254 1401 1529 1607 1709 1957 1968 1973 2006 2081 2382 2410 255 5541 256 2381 2382 2410 255 5541 256 2381 2382 2410 255 2541 | Hostion 1254 1400 1529 1607 1709
 1957 1969 1973 2006 2087 22359 2241 2381 2382 2410 2552 2541 2560 267 7 </td |
| Nostion 1407 1440 1529 1607 170 1957 1969 1973 2006 2037 225 1
 | Ostituit 1407 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 226 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 | Notion 1407 1440 1529 1607 1708 1957 1969 1973 2006 2057 2259 2261 238 1
 1 1 <td>Notion 1407 1440 1529 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 <t< td=""><td>Notion 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2057 2259 241 2381 2382 241 A T A T G T A A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A A T A A T A A T A T <td< td=""><td>Notion 1407 1440 1529 1607 1708 1957 1959 1973 2006 2057 2259 2261 2382 2410 252 A T A T G T A A T A G T A A A A T A G T A <t< td=""><td>1407 1440 1529 1501 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2555 254 A T A G T A T<!--</td--><td>1407 1440 1529 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 2553 2541</td><td>1407 1440 1440 1440 1440 1440 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2552 2341 2560 21 1<</td></td></t<></td></td<></td></t<></td> | Notion 1407 1440 1529 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 <t< td=""><td>Notion 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2057 2259 241 2381 2382 241 A T A T G T A A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A A T A A T A A T A T <td< td=""><td>Notion 1407 1440 1529 1607 1708 1957 1959 1973 2006 2057 2259 2261 2382 2410 252 A T A T G T A A T A G T A A A A T A G T A A A A A A A A A
 A <t< td=""><td>1407 1440 1529 1501 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2555 254 A T A G T A T<!--</td--><td>1407 1440 1529 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 2553 2541</td><td>1407 1440 1440 1440 1440 1440 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2552 2341 2560 21 1<</td></td></t<></td></td<></td></t<> | Notion 1407 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2057 2259 241 2381 2382 241 A T A T G T A A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A A T A A T A A T A T <td< td=""><td>Notion 1407 1440 1529 1607 1708 1957 1959 1973 2006 2057 2259 2261 2382 2410 252 A T A T G T A A T A G T A A A A T A G T A <t< td=""><td>1407 1440 1529 1501 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2555 254 A T A G T A T<!--</td--><td>1407 1440 1529 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 2553 2541</td><td>1407 1440 1440 1440 1440 1440 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2552 2341 2560 21 1<</td></td></t<></td></td<> | Notion 1407 1440 1529 1607 1708 1957 1959 1973
2006 2057 2259 2261 2382 2410 252 A T A T G T A A T A G T A A A A T A G T A <t< td=""><td>1407 1440 1529 1501 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2555 254 A T A G T A T<!--</td--><td>1407 1440 1529 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 2553 2541</td><td>1407 1440 1440 1440 1440 1440 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2552 2341 2560 21 1<</td></td></t<> | 1407 1440 1529 1501 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2555 254 A T A G T A T </td <td>1407 1440 1529 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 2553 2541</td> <td>1407 1440 1440 1440 1440 1440 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2552 2341 2560 21 1<</td> | 1407 1440 1529 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 2553 2541 | 1407 1440 1440 1440 1440 1440
 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2552 2341 2560 21 1< |
| Interpretation 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 225 1 1 A T G T A A T 1 <td>n 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2066 2087 2359 236</td> <td>11440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 1 A T G T A A T A G 1 H G T A A A T A G 1 H G T A A A A A G 1 H G T A A A A A G 1 G T H G T A A A A G 1 G T H A A A A A G 1 G T T A A A A A A 1 G T T A A A A A A 1 G T T A A A A A A 1 G T<td>1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2381 1 A T G T A A T A G 1 · · · · · · · · · · 1 ·<td>1440 152 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2381 2382 241 T A T G T A A T A G T T G F F A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F F F A A G T T F</td><td></td><td>1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2525 234 T A T G T A A T A G T T A T A G T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T T A T A T A T <</td><td>1440 1529 1607 1709 1957 1966 2087 2259 2261 2382 2410 2552 2541 2552 1 1 A T A A T A T A T 1 6 T T A A T A G T A <</td><td>1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2600 24 1</td></td></td>
 | n 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2066 2087 2359 236 | 11440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 1 A T G T A A T A G 1 H G T A A A T A G 1 H G T A A A A A G 1 H G T A A A A A G 1 G T H G T A A A A G 1 G T H A A A A A G 1 G T T A A A A A
 A 1 G T T A A A A A A 1 G T T A A A A A A 1 G T <td>1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2381 1 A T G T A A T A G 1 · · · · · · · · · · 1 ·<td>1440 152 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2381 2382 241 T A T G T A A T A G T T G F F A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F F F A A G T T F</td><td></td><td>1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2525 234 T A T G T A A T A G T T A T A G T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T T A T A T A T <</td><td>1440 1529 1607 1709 1957 1966 2087 2259 2261 2382 2410 2552 2541 2552 1 1 A T A A T A T A T 1 6 T T A A T A G T A <</td><td>1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2600 24 1</td></td> | 1440 1529 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2381 1 A T G T A A T A G 1 · · · · · · · · · · 1 · <td>1440 152 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2381 2382 241 T A T G T A A T A G T T G F F A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F F F A A G T T F</td> <td></td> <td>1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2525 234 T A T G T A A T A G T T A T A G T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T T
 A T A T A T <</td> <td>1440 1529 1607 1709 1957 1966 2087 2259 2261 2382 2410 2552 2541 2552 1 1 A T A A T A T A T 1 6 T T A A T A G T A <</td> <td>1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2600 24 1</td> | 1440 152 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2381 2382 241 T A T G T A A T A G T T G F F A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F A A A T A G T T G F F F F A A G T T F |
 | 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2525 234 T A T G T A A T A G T T A T A G T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T T A T A T A T < | 1440 1529 1607 1709 1957 1966 2087 2259 2261 2382 2410 2552 2541 2552 1 1 A T A A T A T A T 1 6 T T A A T A G T A < | 1440 1529 1607 1709 1957 1969 1973
 2006 2087 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2600 24 1 |
| 1 1329 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 225 A T G T A A A T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td> <td>1 1329 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 1</td> <td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td> <td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td> <td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td> <td>$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td> <td>1 1329 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 2555 2541 255 2541 2555 2541 255 25</td> <td>1 1229 100 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 26 7 7 6 7 7 A 7<</td> |
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$ | 1 1329 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 1
 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 | $ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
 | $ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$ | $ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
 | $ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$ | 1 1329 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 2555 2541 255 2541 2555 2541 255 25 | 1 1229 100 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 26 7 7 6 7 7 A 7
 A 7 A 7< |
| I (607 1709 1937 1969 1973 2006 2087 225 T G T T A A A T T G T T A A A T T G T T A A A T T G T T A A A T T G T T A A A T T G T T A A A T T G T T A A T T T G T T T T T T T T T G T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T </td <td>I (607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2266 T G T A A A T A T G T T A A A T A T G T A A A T A T G T A A A T A T G T A A A T A T G T A A A T A T G T C T T A T A T G T T A A T A T G T T T T T T T G T T T T T T T T T T <td< td=""><td>1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 1 G T T A A A T A G 1 G T T A A T A G 1 G T A A A T A G 1 G T A A A T A G 1 G T A A A A T A G 1 G T T A A A T A G 1 G T T A A A T A G 1 T T A A T A G G T T A G T T A G T T A G T T A G T T A G T T <t< td=""><td>1 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2381 1 G T T A A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T A A A A T A G T 1 G T A A A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G H</td><td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td><td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td><td>1 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 1 G T T A A T A G T A T A A T A G T A T A A T A G T A</td><td>1 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 255 2541 25 2541 255 2541 2</td><td>1 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2552 2541 2560 26 1 G T T A A T A G T A T A A T A A T A G</td></t<></td></td<></td>
 | I (607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2266 T G T A A A T A T G T T A A A T A T G T A A A T A T G T A A A T A T G T A A A T A T G T A A A T A T G T C T T A T A T G T T A A T A T G T T T T T T T G T T T T T T T T T T <td< td=""><td>1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 1 G T T A A A T A G 1 G T T A A T A G 1 G T A A A T A G 1 G T A A A T A G 1 G T A A A A T A G 1 G T T A A A T A G 1 G T T A A A T A G 1 T T A A T A G G T T A G T T A G T T A G T T A G T T A G T T <t< td=""><td>1 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2381 1 G T T A A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T A A A A T A G T 1 G T A A A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G H</td><td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td><td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td><td>1 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 1 G T T A A T A G T A T A A T A G T A T A A T A G T A</td><td>1 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 255 2541 25 2541 255 2541 2</td><td>1 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2552 2541 2560 26 1 G T T A A T A G T A T A A T A A T A G</td></t<></td></td<> | 1607 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 1 G T T A A A T A G 1 G T T A A T A G 1 G T A A A T A G 1 G T A A A T A G 1 G T A A A A T A G 1 G T T A A A T A G 1 G T T A A A T A G 1 T T A A T A G G T T A G T T A G T T
 A G T T A G T T A G T T <t< td=""><td>1 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2381 1 G T T A A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T A A A A T A G T 1 G T A A A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G H</td><td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td><td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td><td>1 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 1 G T T A A T A G T A T A A T A G T A T A A T A G T A</td><td>1 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 255 2541 25 2541 255 2541 2</td><td>1 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2552 2541 2560 26 1 G T T A A T A G T A T A A T A A T A G</td></t<> | 1 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2381 1 G T T A A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T A A A A T A G T 1 G T A A A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G T T A A T A G T 1 G H
 | $ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$ | $ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
 | 1 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 1 G T T A A T A G T A T A A T A G T A T A A T A G T A | 1 1607 170 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 255 2541 25 2541 255 2541 2 | 1 1607 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2552 2541 2560 26 1 G T T A A T A G T
 A T A A T A A T A G |
| 7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 225 G T A A A A T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
 | 7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 226 G T T A A A T A · <td>7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 G T T A A A T A G ·<</td> <td>$\begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$</td> <td>7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 7 7 7 7 A A T A G T T 7 7 7 A A T A G T T 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7</td> <td>$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$</td> <td>7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254
G T T A A A T A G T T A T
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</td> <td>7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 256 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7</td> <td>7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 26
G T T A A A T A G T T A T A T
</td> | 7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 G T T A A A T A G ·
 · ·< | $ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$
 | 7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 7 7 7 7 A A T A G T T 7 7 7 A A T A G T T 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 | $ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
 | 7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254
G T T A A A T A G T T A T
· · · · · · · · · · · · · · · · · · · | 7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 256 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 | 7 1709 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 26
G T T A A A T A G T T A T A T

 |
| I 1957 1969 1973 2006 2087 225 T T A A A T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
 | J 1957 1969 1973 2006 2087 2259 226 T T A A A T A T T A A A T A T T A A T A T A T T A A T A T A T T T A A A T A T T T A A A T A T T T A A T A T A T | 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 T T A A A T A G .
 . . <td>I 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 <</td> <td>I 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 T T A A T A G T T T T A A T A G T T T T A A T A G T T T T A A T A G T T T T A A T A G T T T T T A T A G T T T T T T A T A G T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T <</td> <td>1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 252 1 T T A A T A G T A 1 T T A A T A G T A 1 T A A T A G T A 1 T A A T A G T A 1 T A A T A G T A 1 T A A T A G T A 1 T A A T A G T A 1 T T A T A G T A 1 T T T T T T T A 1 T T T T T T T T 1 T T T T T T T T 1 T T T T T T T T 1<td>1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 T T A A T A G T A T T T A A T A G T A T T T A A T A G T A T<</td><td>1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 255 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1</td><td>1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 2560 24 7 7 A A 7 A G 7 A 7 A 7 8 9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2552 2541 2560 26 7 9 9 7 7 A G 7 A 7 A 7 8 9 9 9 7 7 A G 7 A 7 A 7 A 7 A 7 A 7</td></td> | I 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 <
 | I 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 T T A A T A G T T T T A A T A G T T T T A A T A G T T T T A A T A G T T T T A A T A G T T T T T A T A G T T T T T T A T A G T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T T < | 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2382 2410 252 1 T T A A
 T A G T A 1 T T A A T A G T A 1 T A A T A G T A 1 T A A T A G T A 1 T A A T A G T A 1 T A A T A G T A 1 T A A T A G T A 1 T T A T A G T A 1 T T T T T T T A 1 T T T T T T T T 1 T T T T T T T T 1 T T T T T T T T 1 <td>1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 T T A A T A G T A T T T A A T A G T A T T T A A T A G T A T<</td> <td>1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 255 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1</td> <td>1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 2560 24 7 7 A A 7 A G 7 A 7 A 7 8 9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2552 2541 2560 26 7 9 9 7 7 A G 7 A 7 A 7 8 9 9 9 7 7 A G 7 A 7 A 7 A 7 A 7 A 7</td> | 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 T T A A T A G T A T T T A A T A G T A T T T A A T A G T A T< | 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 255 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 | 1957 1969 1973 2006 2087 2259 2261
 2381 2382 2410 2555 2541 2560 24 7 7 A A 7 A G 7 A 7 A 7 8 9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2552 2541 2560 26 7 9 9 7 7 A G 7 A 7 A 7 8 9 9 9 7 7 A G 7 A 7 A 7 A 7 A 7 A 7 |
| 7 1969 1973 2006 2087 225 T A A A T
 | 7 1969 1973 2006 2087 2259 226 T A A A T A | 7 1969 1973 2006 2087 2259 2261 238 T A A A T A G G .
 . | 7 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 23
 | 7 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 T A A T A G T T T A A T A G T T T A A T A G T T T A A T A G T T T T A G T A G T T T H A T A G T T C H< | 7 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410
 252 . <td< td=""><td>7 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 1 A A T A G T A T A 1 A A T A G T T A T 1 A A T A G T T A T 1 A T A G T A G T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T T A T T A T A T A T T A T T A T T A T T A T T T A T T T T T<!--</td--><td>7 1969 1973 2006 2087 2259 2361 2381 2382 2410 2555 2541 256 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1<td>7 1969 1973 2006 2087 2251 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 1 A A T A G T A T A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y</td></td></td></td<> | 7 1969 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 1 A A T A G T A T A 1 A A T A G T T A T 1 A A T A G T T A T 1 A T A G T A G T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T A T T A T T A T A T A T T A T T A T T A T T A T T T A T T T T T </td <td>7 1969 1973 2006 2087 2259 2361 2381 2382 2410 2555 2541 256 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1<td>7 1969 1973 2006 2087 2251 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 1 A A T A G T A T A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y</td></td> | 7 1969 1973 2006 2087 2259 2361 2381 2382 2410 2555 2541 256 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 <td>7 1969 1973 2006 2087 2251 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 1 A A T A G T A T A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y</td> | 7 1969 1973 2006 2087 2251
2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 1 A A T A G T A T A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y A Y |
| 9 1973 2006 2087 225 A A A A T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <t< td=""><td>9 1973 2006 2087 2259 226 A A A T A · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</td><td>9 1973 2006 2087 2259 2261 238 A A A T A G G · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</td><td>9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 238 A A A T A G T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</td><td>9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 A A A T A G T T · · · · · · · · · · · ·<td>9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 252 A A A T A G T A P P P P F A G T A P P P P F P F P F P P P P P P P P F P P<</td><td>9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254 </td><td>9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 256 ·</td><td>9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 26 ·</td></td></t<>
 | 9 1973 2006 2087 2259 226 A A A T A · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · | 9 1973 2006 2087 2259 2261 238 A A A T A G G · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
 · | 9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 238 A A A T A G T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
 | 9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 A A A T A G T T · · · · · · · · · · · · <td>9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 252 A A A T A G T A P P P P F A G T A P P P P F P F P F P P P P P P P P F P P<</td> <td>9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254 </td> <td>9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 256 ·</td> <td>9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 26 ·</td> | 9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 252
 A A A T A G T A P P P P F A G T A P P P P F P F P F P P P P P P P P F P P< | 9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254 | 9 1973 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 256 · | 9 1973 2006 2087 2259 2261 2381
2382 2410 2525 2541 2560 26 · |
| 3 2006 2087 225
A A T
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
 | 3 2006 2087 2259 226
A A T A
· · · · · · · · · · · · · · · · · · · | 3 2006 2087 2259 2261 238 1 A A T A G G 1 - - - - - - 1 - - - - - - 1 - - - - - - 1 - - - - - - 1 - - - - - - - 1 -
- - <t< td=""><td>3 2006 2087 2259 2261 2381 238 A A T A G T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <</td><td>3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 A A T A G T T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</td><td>3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 252 <</td><td>3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 · <t< td=""><td>3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 256 </td><td>3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2500 24 1 A T T A T A T</td></t<></td></t<> | 3 2006 2087 2259 2261 2381 238 A A T A G T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <
 | 3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 241 A A T A G T T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · | 3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 252 . . .
 < | 3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 234 · <t< td=""><td>3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 256 </td><td>3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2500 24 1 A T T A T A T</td></t<> | 3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 256 | 3 2006 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2500 24 1 A
 T A T T A T A T |
| 6 2087 225
A T
· · · ·
· · · · ·
·
 | 6 2087 2259 226
A T A
· · · · · · · · · · · · · · · · · · · | 6 2087 2259 2261 238 A T A G G G · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
 · · <td>6 2087 2259 2261 2381 238 A T A G T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</td> <td>6 2087 2259 2261 2381 2382 241 A T A G T T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</td> <td>6 2087 2259 2261 2381 2382 2410 252 A T A G T A T A ·</td> <td>6 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254 ·</td> <td>6 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 256 ·· ·</td> <td>6 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 26 ·</td> | 6 2087 2259 2261 2381 238 A T A G T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
 | 6 2087 2259 2261 2381 2382 241 A T A G T T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · | 6 2087 2259 2261 2381 2382 2410 252 A T A G T A T A
 · | 6 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254 · | 6 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2555 2541 256 ·· | 6 2087 2259 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 26
 · |
|
 | 7 2259 226
T A
C G
C G
C G | 7 2259 2261 238 T A G - - · · · · - - · · · · · - - · · · · · · - - · · · · · · · - · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
 · | 7 2259 2261 2381 238 T A G T <t< td=""><td>7 2259 2261 2381 2382 241 T A G T T </td><td>7 2259 2261 2381 2382 2410 252 T A G T A G T A </td><td>7 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254 <</td><td>7 2239 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256 <</td><td>7 2259 2261 2382 2410 2525
2541 2560 26 <!--</td--></td></t<> | 7 2259 2261 2381 2382 241 T A G T T | 7 2259 2261 2381 2382 2410 252 T A G
T A G T A | 7 2259 2261 2381 2382 2410 2525 254 < | 7 2239 2261 2381 2382 2410 2525 2541 256 < | 7 2259 2261 2382 2410 2525
2541 2560 26 </td |
|
 | <mark>9 226</mark> | 9 2261 238 A G ·
 · · <td>9 2261 2381 238 A G T - - · · · · - - · · · · · - - · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</td> <td>9 2261 2381 2382 241 A G T T T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <t< td=""><td>9 2261 2381 2382 2410 252 A G T A A A A · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <tr< td=""><td>9 2261 2381 2382 2410 2525 234 A G T T A T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·<</td><td>9 2261 2381 2382 2410 255 2541 256 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1</td><td>9 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <</td></tr<></td></t<></td> | 9 2261 2381 238 A G T - - · · · · - - · · · · · - - · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
 | 9 2261 2381 2382 241 A G T T T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <t< td=""><td>9 2261 2381 2382 2410 252 A G T A A A A · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <tr< td=""><td>9 2261 2381 2382 2410 2525 234 A G T T A T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·<</td><td>9 2261 2381 2382 2410 255 2541 256 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1</td><td>9 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <</td></tr<></td></t<> | 9 2261 2381 2382 2410 252 A G T A A A A · · · ·
 · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <tr< td=""><td>9 2261 2381 2382 2410 2525 234 A G T T A T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·<</td><td>9 2261 2381 2382 2410 255 2541 256 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1</td><td>9 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24 · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · <</td></tr<> | 9 2261 2381 2382 2410 2525 234 A G T T A T · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·< | 9 2261 2381 2382 2410 255 2541 256 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 | 9 2261 2381 2382 2410 2525 2541 2560 24
 · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · · < |

Table 2. Nucleotide variations observed in 20 clones of the Caen BUT variant

Only differences were scored. Dots indicate sequence identity.

Clone													Ро	sition										
	119	302	409	441	453	471	599	639	672	832	968	977	990	1016	1204	1465	1964	2007	2191	2300	2499	2503	2579	2580
BUT2	С	Т	G	А	Т	Т	Т	Т	А	Т	Т	А	А	Т	А	G	А	Т	Т	С	А	Т	Т	Т
BUT13																								
BUT14																								
BUT19													•											
BUT7					С	С									•			•		Т				
BUT16					С	С									•			•		Т				
BUT5	Т		А					С							•	Α		•	С		G			
BUT6								С	•		•		•	•	•		•	•				С		•
BUT15								С	•		•		•	•	•		•	•				•		•
BUT9		С								С	•		•	•	•		•	•				•		•
BUT11										С	•		•	•	•		•	•				•		•
BUT3	•	•	•	•	•	•	С	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
BUT18							С				•		•	•	•		G	•	•		•	•	•	•
BUT1	•	•	•	•	•	•	•	•	G	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
BUT4											•	С	G	•	•		•	С				•		•
BUT8											•		•	•	•		•	•				•	С	•
BUT12				G							•		•	•	G		•	•				•		•
BUT17									•		•		•	С	•		•	•				•		•
BUT20											•	•	•	•	•		•	•				•		С
BUT24	•	•			•	•	•	•	•	•	С	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•

dynamic evolution under selective pressure, such as the immunological response, and is described mainly in chronic or persistent infections (Domingo et al., 1996). Our patients were sampled during the acute period of illness, a few days after infection by HCoV-OC43, at a time when we might assume that the viral population had not yet reached equilibrium with the emergence of a major variant. The description of viral quasispecies has often been based on small amplicons (< 0.5 kb) (Smith *et al.*, 1997). In our case, we chose to analyse larger genomic segments to increase the analytical power and reveal a greater complexity of viral swarm. As a result, the direct sequencing of PCR products, obtained by limiting dilution and commonly recommended to address the issue of misincorporation and artefactual sources of variation, was not possible (Smith et al., 1997; Arias et al., 2001). The possibility that the sequence variation was due to in vitro artefacts needs to be addressed. Fortunately, some substitutions were present within more than one clone and are likely to represent segregating polymorphism veritably present within the viral population. The recurrent detection of several mutations within the viral populations constitutes a strong argument for the existence of different variants within the viral population infecting one patient. Our findings concur with the description of quasispecies populations in acute infections due to Hepatitis A virus, Hepatitis E virus and Dengue virus (Wang et al., 2002; Sánchez et al., 2003; Grandadam et al., 2004). To date, no other study has been carried out on acute HCoV-OC43 infection. Genetic diversity allows viral populations to

evolve in an ever-changing environment with selective pressure and can have an important biological impact (Vignuzzi *et al.*, 2006). Some minority variants can infect different organs, adapt to them and therefore persist. Our results correspond with the observations of Arbour *et al.* (2000), who have detected HCoV RNA in many human brain specimens and considered this phenomenon as a neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. They suggested that, given the fact that most human beings have been in contact with coronaviruses as respiratory pathogens during their childhood, the presence of HCoV RNA in brain samples correlates with a persistent infection within the central nervous system (Arbour *et al.*, 2000).

Acknowledgements

We thank Paul Denis and Francis Delpeyroux for their help.

References

Arbour, N., Ray, D., Newcombe, J. & Talbot, P. J. (2000). Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 74, 8913–8921.

Arias, A., Lázaro, E., Escarmís, C. & Domingo, E. (2001). Molecular intermediates of fitness gain of an RNA virus: characterization of a mutant spectrum by biological and molecular cloning. *J Gen Virol* 82, 1049–1060.

Cavanagh, D. (1995). The coronavirus surface glycoprotein. In *The Coronaviridae*, pp. 73–113, Edited by S. G. Siddell. New York: Plenum.

Cavanagh, D. (1997). Nidovirales: a new order comprising Coronaviridae and Arteriviridae. Arch Virol 142, 629–633.

Domingo, E., Escarmís, C., Sevilla, N., Moya, A., Elena, S. F., Quer, J., Novella, I. S. & Holland, J. J. (1996). Basic concepts in RNA virus evolution. *FASEB J* 10, 859–864.

Gallagher, T. M. & Buchmeier, M. J. (2001). Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology* 279, 371–374.

Grandadam, M., Tebbal, S., Caron, M., Siriwardana, M., Larouze, B., Koeck, J. L., Buisson, Y., Enouf, V. & Nicand, E. (2004). Evidence for hepatitis E virus quasispecies. *J Gen Virol* **85**, 3189–3194.

Hall, T. A. (1999). BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symp Ser* **41**, 95–98.

Jeong, J.-H., Kim, G.-Y., Yoon, S.-S. & 9 other authors (2005). Molecular analysis of S gene of spike glycoprotein of winter dysentery bovine coronavirus circulated in Korea during 2002–2003. *Virus Res* **108**, 207–212.

Künkel, F. & Herrler, G. (1993). Structural and functional analysis of the surface protein of human coronavirus OC43. *Virology* 195, 195–202.

Sánchez, G., Bosch, A., Gómez-Mariano, G., Domingo, E. & Pintó, R. M. (2003). Evidence for quasispecies distributions in the human hepatitis A virus genome. *Virology* **315**, 34–42.

Smith, D. B., McAllister, J., Casino, C. & Simmonds, P. (1997). Virus 'quasispecies': making a mountain out of a molehill? *J Gen Virol* 78, 1511–1519.

Swofford, D. L. (2003). PAUP*: phylogenetic analysis using parsimony (*and other methods), version 4. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Thompson, J. D., Gibson, T. J., Plewniak, F., Jeanmougin, F. & Higgins, D. G. (1997). The CLUSTAL_X windows interface: flexible strategies for multiple sequence alignment aided by quality analysis tools. *Nucleic Acids Res* **25**, 4876–4882.

Vignuzzi, M., Stone, J. K., Arnold, J. J., Cameron, C. E. & Andino, R. (2006). Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature* **439**, 344–348.

Vijgen, L., Keyaerts, E., Moës, E., Thoelen, I., Wollants, E., Lerney, P., Vandamme, A.-M. & Van Ranst, M. (2005a). Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol* **79**, 1595–1604.

Vijgen, L., Keyaerts, E., Lerney, P., Moës, E., Li, S., Vandamme, A.-M. & Van Ranst, M. (2005b). Circulation of genetically distinct contemporary human coronavirus OC43 strains. *Virology* 337, 85–92.

Wang, W.-K., Lin, S.-R., Lee, C.-M., King, C.-C. & Chang, S.-C. (2002). Dengue type 3 virus in plasma is a population of closely related genomes: quasispecies. *J Virol* 76, 4662–4665.

Zhang, X. M., Herbst, W., Kousoulas, K. G. & Storz, J. (1994). Biological and genetic characterization of a hemagglutinating coronavirus isolated from a diarrhoeic child. *J Med Virol* 44, 152–161.