



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월30일
(11) 등록번호 10-2448899
(24) 등록일자 2022년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/574 (2006.01) C12Q 1/6886 (2018.01)
G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/57449 (2013.01)
C12Q 1/6886 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2020-0123894
(22) 출원일자 2020년09월24일
심사청구일자 2020년09월24일
(65) 공개번호 10-2022-0040770
(43) 공개일자 2022년03월31일
(56) 선행기술조사문헌
JP2015083981 A
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
조시현
서울특별시 강남구 언주로63길 20 강남세브란스병원교수연구동
임종백
서울특별시 서대문구
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
파도특허법인유한회사, 이재영

전체 청구항 수 : 총 20 항

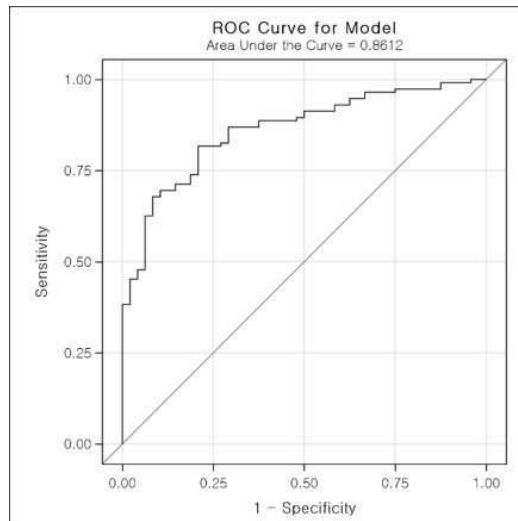
심사관 : 이수진

(54) 발명의 명칭 **난소 종양 진단용 조성물 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 난소 종양의 진단용 조성물 및 이를 이용하여 난소 종양을 진단하기 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것으로서, 비침습적인 방법으로 간단하고 신속하게 난소 낭종의 유무와 낭종의 유형을 선별함으로써 난소 종양을 조기에 진단하여 환자로 하여금 적절한 치료를 받을 수 있도록 한다.

대표도 - 도4b



(52) CPC특허분류

G01N 33/57484 (2013.01)
G01N 33/6863 (2013.01)
G01N 33/6893 (2013.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)
G01N 2800/50 (2013.01)

(72) 발명자

최영식

서울특별시 서대문구 연세로 50-1

김희연

서울특별시 서대문구 연세로 50-1

(56) 선행기술조사문헌

Rebecca T Marquez et al, Clin Cancer Res (2005), vol 11(17), pp 6116-6126.
P Mhaweche-Fauceglia et al, European Journal of Cancer (2008), vol 44, pp 2097-2100.
Yu-Chiao Yi et al, Journal of Clinical Laboratory Analysis (2010.09.20.), vol 24, pp 357-362.
Xue Li et al, Cell Biochem Funct (2020.02.19.), pp 1-8.
By Michael Hahne et al, Brief Definitive Report (1998), pp 1186-1188.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465030425
과제번호	HI18C2047010020
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	공익적질병극복연구지원사업(R&D)
연구과제명	자궁내막세포 및 다중 혈액 싸이토카인을 이용한 자궁내막증의 조기 진단 생표지자

발굴

기 여 율	1/2
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2020.01.01 ~ 2020.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711115350
과제번호	2017R1A2B2011728
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	난치성 항암제 다제 내성 암 원인 바이오마커 발굴을 통한 면역세포치료제 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

BRAK (breast and kidney expressed chemokine)의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함하는 난소 종양의 진단용 바이오마커로서,

상기 단백질 또는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮을 경우, 난소 종양이 존재할 가능성이 증가하는 것으로 예측하는 것이고,

상기 난소 종양은 양성 난소 낭종, 악성 난소 낭종 및 난소암으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인, 바이오마커.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 바이오마커는 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 또는 CA-125 (cancer antigen 125)의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 추가로 포함하는, 난소 종양의 진단용 바이오마커.

청구항 3

BRAK (breast and kidney expressed chemokine)의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 난소 종양의 진단용 조성물로서,

상기 단백질 또는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮을 경우, 난소 종양이 존재할 가능성이 증가하는 것으로 예측하는 것이고,

상기 난소 종양은 양성 난소 낭종, 악성 난소 낭종 및 난소암으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인, 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 조성물은 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 또는 CA-125 (cancer antigen 125)의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 추가로 포함하는, 난소 종양의 진단용 조성물.

청구항 5

제 3항에 있어서,

상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA (peptide nucleic acid) 및 앵타머 (aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함하는, 난소 종양의 진단용 조성물.

청구항 6

제 3항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오타이드로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함하는, 난소 종양의 진단용 조성물.

청구항 7

제 3항 내지 제 6항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 난소 종양의 진단용 키트.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트, ELISA 키트, 단백질 칩 키트, 래피드 (rapid) 키트 또는 MRM (Multiple reaction monitoring) 키트인, 난소 종양의 진단용 키트.

청구항 9

목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서,

(a) BRAK (breast and kidney expressed chemokine)의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

(b) 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮을 경우, 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하는 단계;를 포함하는, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 방법은 난소 낭종의 유무, 난소 낭종의 양성 또는 악성 여부, 또는 초기 또는 진행 단계의 난소암을 선별하기 위한 것인, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

제 9항에 있어서,

상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 350 내지 450 pg/ml의 값 미만인 경우, 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하는 것인, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 13

제 9항에 있어서,

상기 방법은 상기 단계 (b) 이후에,

(c) APRIL (a proliferation-inducing ligand) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

(d) 상기 생물학적 시료에서 측정된 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높을 경우, 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하는 단계;를 추가로 포함하는 것인, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 생물학적 시료에서 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 50 내지 150 ng/ml의 값 이상인 경우, 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하는 것인, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 15

제 9항에 있어서,

상기 방법은 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮아 난소 낭종 또는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단

계를 더 포함하는, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 16

제 13항에 있어서,

상기 방법은 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높아 난소 낭종 또는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, BRAK 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 더 포함하는, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 17

제 9항 또는 제 13항에 있어서,

상기 방법은 상기 목적하는 개체에서 분리된 생물학적 시료에서, CA-125 (cancer antigen 125) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 18

제 17항에 있어서,

상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용하여 요덴 지수 (Youden's Index)를 이용해 결정된 값이 0.69 내지 0.81의 값 미만인 경우, 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종이 없는 것으로 예측하고,

상기 값이 0.69 내지 0.81의 값 이상인 경우, 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종이 있는 것으로 예측하는 것인, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 19

제 17항에 있어서,

상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용하여 요덴 지수 (Youden's Index)를 이용해 결정된 값이 0.51 내지 0.63의 값 미만인 경우, 상기 목적하는 개체에게 양성 난소 낭종이 있는 것으로 예측하고,

상기 값이 0.51 내지 0.63의 값 이상인 경우, 상기 목적하는 개체에게 악성 난소 낭종이 있는 것으로 예측하는 것인, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 20

제 17항에 있어서,

상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용하여 요덴 지수 (Youden's Index)를 이용해 결정된 값이 0.47 내지 0.51의 값 미만인 경우, 상기 목적하는 개체가 초기 단계의 난소암일 것으로 예측하고,

상기 값이 0.47 내지 0.51의 값 이상인 경우, 상기 목적하는 개체가 진행 단계의 난소암일 것으로 예측하는 것인, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 21

(a) 목적하는 개체로부터 얻어진 생물학적 시료에 대하여 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 측정부; 및

(b) 상기 측정부에서 측정된 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준으로부터 상기 목적하는 개체의 난소 낭종의 유무 및 난소 낭종의 유형을 출력하는 검출부;를 포함하는 난소 종양의 진단기기.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 난소 종양의 진단용 조성물 및 이를 이용하여 난소 종양을 진단하기 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 난소 낭종이란 난소에 발생하는 낭성 종양으로 내부에 수액 성분으로 차 있는 물혹을 말한다. 배란과 관련하여 발생하는 생리적 낭종과 양성 난소 신생물(혹)을 통칭하는 개념으로, 내부의 수분은 종양의 종류에 따라 장액성, 점액성 액체인 경우도 있고 혈액이나 지방, 농양 등일 수도 있다. 기능성(생리적) 난소 낭종은 여포 낭종, 황체 낭종, 난포막 황체화 낭종(theca lutein cyst) 등이 이에 해당되며, 가임기 여성의 배란 과정 중에 흔히 발생하여 관찰될 수 있다. 8 cm를 초과하는 경우는 드물고 대개 수 주에서 수 개월 내에 자연 소실된다. 이와 달리, 양성 난소 신생물(혹)은 자궁 내막종, 기형종, 장액성 또는 점액성 난소 낭종, 농양 등이 이에 해당되는 것으로 다양한 크기와 임상 경과를 보일 수 있다. 이 밖에 암(난소암)으로도 확인될 수 있다.

[0003] 자궁부속기 종괴 또는 자궁내막 종괴로도 알려진 양성 난소 신생물(난소 낭종)은 월경 중인 여성의 약 6.6 %, 폐경기 이후의 여성의 3 내지 17 %에서 발견되는 흔한 부인과 질환이나, 무증상인 경우가 대부분이므로 골반 진찰 시 만져지거나 골반 초음파 검사 등으로 진단할 수 있다. 그러나, 골반 진찰 시 만져지는 것은 크기가 작은 경우이거나 안 쪽에 위치할 경우 정확하게 진단을 할 수 없는 문제점이 있으며, 초음파로 검진하는 기기는 비싸고, 부피 또한 크며, 검사를 수행하고 해석하기 위하여 전문가가 필요한 단점이 존재한다.

[0004] 더 나아가, 난소 낭종에 대한 기존의 바이오마커들은 월경, 선근증, 골반 염증 및 골반 자궁 내막증을 포함한 다른 양성 상태에서도 발현량이 높게 나타날 수 있기에 상기 마커만으로는 양성 난소 종양과 악성 종양을 구별할 수 없는 문제점이 있다.

[0005] 따라서, 난소 낭종에 대한 보다 면밀한 정보를 제공하는 바이오 마커가 필요한 실정이므로 이에 본 발명자들은 양성 난소 낭종과 암을 포함한 난소 종양에 대한 새로운 혈청 바이오 마커를 개발하기에 이르렀다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 일 목적은 난소 종양의 진단용 바이오마커를 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 난소 종양의 진단용 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 난소 종양의 진단용 키트를 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 난소 종양을 진단하는 기기를 제공하는 것이다.

[0011] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 이하, 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세 사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예에는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

[0013] 명세서 내에 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술

분야에서 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

- [0015] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 난소 종양의 진단용 바이오마커에 관한 것이다.
- [0016] 본 발명에서 상기 바이오마커는 BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 및 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함할 수 있다.
- [0017] 본 발명에서 상기 바이오마커는 CA-125 (cancer antigen 125) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 더 포함할 수 있다.
- [0018] 본 발명에서 상기 바이오마커는 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함하고, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함할 수 있다.
- [0019] 본 발명에서 상기 바이오마커는 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함하고, BRAK 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함할 수 있다.
- [0020] 본 발명에서 상기 바이오마커는 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자; APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자; 및 CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자;를 포함할 수 있다.
- [0021] 본 발명의 상기 "BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 단백질"은 케모카인 리간드 14 (C-X-C Motif Chemokine ligand 14; CXCL14)로도 알려져 있으며, CXC 케모카인 패밀리에 속하는 작은 사이토카인이다. 성숙한 CXCL14는 CXC 케모카인 서브 패밀리의 많은 보존적 특징을 가지고 있지만, 세 번째와 네 번째 시스테인 사이의 영역에 더 짧은 N - 말단과 5 개의 추가 아미노산과 같은 약간의 차이도 존재한다. 상기 단백질은 세포 공급원이 섬유 아세포라고 생각되는 많은 정상 조직에서 높은 수준으로 발현되며, 내피 세포의 화학 주성을 차단하는 능력의 결과로 혈관 신생을 억제하는 것으로도 알려져 있다. 상기 BRAK의 아미노산 서열 및 이를 암호화하는 핵산 염기 서열은 각각 서열번호 1과 서열번호 2로 표시될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 본 발명의 상기 "APRIL (a proliferation-inducing ligand) 단백질"은 종양 괴사 인자 리간드 슈퍼 패밀리 구성원 13 (TNFSF13)으로도 알려진 증식-유도 리간드이다. 상기 APRIL 단백질은 세포 표면 수용체 TACI에 의해 인식되는 TNF 슈퍼 패밀리의 단백질로 이 단백질과 그 수용체는 모두 B 세포 발달에 중요한 것으로 밝혀져 있다. 또한, 골수에서 형질 세포의 장기 생존에서 중요한 역할을 하는 것으로도 보고된 바 있다. 상기 APRIL의 아미노산 서열 및 이를 암호화하는 핵산 염기 서열은 각각 서열번호 3과 서열번호 4로 표시될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0023] 본 발명의 상기 "CA-125 (cancer antigen 125) 단백질"은 뮤신 16 또는 MUC16으로도 알려져 있는 인간의 MUC16 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. 상기 CA-125 단백질은 뮤신 패밀리의 당 단백질의 구성원에 해당한다. CA-125 혈중 농도 검사를 통해 난소암 치료에 유용한 마커로 제안되었으나, 상기의 검사는 이미 난소 암이 있는 것으로 알려진 여성에게 유용한 정보를 제공할 수 있지만, CA-125 수치와 암 사이의 불확실한 상관 관계로 인해 선별 방법으로 유용하지 않은 것으로 밝혀진 바 있기도 하다. 상기 CA-125의 아미노산 서열 및 이를 암호화하는 핵산 염기 서열은 각각 서열번호 5와 서열번호 6으로 표시될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0024] 본 발명에서 상기 "진단"은 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미하며, 보다 상세하게는 난소 종양을 판정하는 것으로서, 난소 낭종의 유무를 판정하는 것, 난소 낭종이 양성인지 악성인지의 유형 여부를 판정하는 것 또는 난소 낭종이 초기 단계의 난소암인지 진행 단계의 난소암인지의 여부를 판정하는 것을 말한다.
- [0025] 본 발명에서 상기 "종양 (tumor)"은 양성 및 악성 종양을 통칭하는 말이며, 상기 암 (cancer)이란 암종 (carcinoma)의 일반 명칭으로 사용되나, 사실상 악성 종양 (malignancy)에 준하여 사용하는 경우가 많다. 구체적으로, 양성 종양은 비교적 성장 속도가 느리고 발생 부위에 국한되어 다른 조직으로 침투하거나 전파되지 않는 성질을 가진 종양의 종류를 말하며, 악성 종양은 성장 속도가 빠르며 주변 조직으로 침투하거나 순환계를 통하여 몸 전체로 퍼질 수 있는 특성을 가진 종양의 종류를 말한다. 암은 조직에 침투해서 전이에 의해 퍼질 수 있는 모든 악성 종양을 말한다.
- [0026] 본 발명에서 상기 난소 종양 (ovarian tumors)은 양성 난소 낭종, 악성 난소 낭종, 초기 단계의 난소암 또는 진행 단계의 난소암을 모두 포함하는 개념으로 사용될 수 있으며, 상기한 진단은 진단에 대한 정보를 제공하는 것을 포함하는 넓은 개념으로 정의한다.
- [0027] 본 발명에서 상기 "난소 낭종 (ovarian cystic tumor; ovarian cysts)"은 자궁 양 옆에 있는 작은 장기로 배란 (난자를 만들고 배출하는 일)과 여성호르몬 생성을 담당하는 중요한 장기인 난소에 생기는 혹을 말한다. 대개의

난소 낭종은 작고 양성이나 큰 혹들은 통증이나 염전(꼬이는 현상) 등의 문제를 일으킬 수 있으므로 주의가 필요하며, 대부분의 난소 낭종은 증상을 일으키지 않아 정기 검진이 중요하다. 증상이 있는 경우에는 문진을 하고 내진 등의 진찰을 하거나 골반 초음파 진찰을 통해 정확한 모양과 크기 등을 확인할 수 있다. 3 내지 4 개월 후에도 없어지지 않고 더 커지거나 통증을 일으키는 경우에는 피검사 (CA-125 등의 종양표지자)나 복강경 검사를 시행하여 난소 낭종을 진단하기도 한다. 난소 낭종의 병리학적 분류에 따라 자궁내막종, 기형종, 점액종 등 여러 가지 종류가 있으며 크기나 증상에 따라 치료여부를 결정하게 된다. 현재 난소 낭종의 진단에 사용되는 임상적 검사로는 골반 초음파 검사, 자기공명영상 검사 (MRI), 혈액 검사, 복강경 수술 검사 등이 있으며, 최근 환자 개개인들의 유전적 특성을 이용하는 방법으로 난소 종양 여부를 진단하거나 치료 후 재발을 예측할 수 있는 유전적 지표를 활용하는 등 다양한 진단 방법이 개발되고 있다.

[0028] 본 발명에서 상기 "난소암 (ovarian cancer)"은 자궁의 양 옆에 위치한 생식샘인 난소에 발생하는 암으로, 암이 발생하는 조직에 따라 크게 상피세포암, 배세포종양 또는 성삭 기질 종양으로 구분된다. 이 중 난소 표면의 상피세포에서 발생하는 난소 상피세포암이 전체 난소암의 90 % 이상 대부분을 차지하며, 난소 상피세포암의 세포 형태에 따른 분류에 따르면 장액성 난소암 (Serous carcinoma), 점액성 난소암 (Mucinous carcinoma), 자궁내막양 난소암 (Endometroid carcinoma), 투명세포암 (Clear cell carcinoma), 브레너 종양 (Malignant brenner tumor), 미분화세포암 (Undifferentiated carcinoma) 또는 미분류 난소암 (Unclassified Carcinoma)으로 나뉜다. 임상 병기는 종양이 난소에만 국한된 경우가 I 기, 종양이 나팔관, 자궁, 방광, 혹은 직장 등 골반 내 다른 장기로 전이된 경우를 II 기, 종양이 골반을 벗어나 복부 장기로 전이되거나 림프절, 간 표면에 전이된 경우를 III 기, 그리고 복강 외 원격 전이를 동반하거나 간 실질에 전이된 경우를 IV 기로 결정한다.

[0029] 본 발명에서 상기 초기 단계의 난소암은 I 기 또는 II 기 난소암일 수 있으며, 진행 단계의 난소암은 III 기와 IV 기 난소암일 수 있다.

[0031] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 난소 종양의 진단용 조성물에 관한 것이다.

[0032] 본 발명의 상기 진단용 조성물은 BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 및 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.

[0033] 본 발명의 상기 진단용 조성물은, CA-125 (cancer antigen 125) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0034] 본 발명의 상기 진단용 조성물은 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하고, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.

[0035] 본 발명의 상기 진단용 조성물은 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하고, BRAK 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.

[0036] 본 발명의 상기 진단용 조성물은 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제; APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제; 및 CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.

[0037] 본 발명의 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA (peptide nucleic acid) 및 앵타머 (aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] 본 발명의 상기 "항체"는 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질 분자를 의미하며, 상기 항체의 형태는 특별히 제한되지 않지만 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체 또는 항원 결합성을 갖는 것이라면, 항체의 일부인 경우라도 포함될 수 있고, 모든 종류의 면역 글로불린 항체가 포함될 수 있다. 또한, 인간화 항체 등의 특수 항체가 포함될 수 있고, 상기 항체는 2 개의 전체 길이의 경쇄 및 2 개의 전체 길이의 중쇄를 가지는 완전한 형태 뿐 만 아니라 항체 분자의 기능적인 단편을 포함한다. 항체 분자의 기능적인 단편이란 적어도 항원 결합 기능을 보유하고 있는 단편을 의미하며 Fab, F(ab'), F(ab')₂, Fv 등이 해당될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0039] 본 발명에서 상기 "올리고펩타이드"는 펩타이드로 2 내지 20 개의 아미노산으로 구성되며 디 펩티드, 트리 펩티

드, 테트라 펩티드 및 펜타 펩티드를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0040] 본 발명에 상기 "PNA (Peptide Nucleic Acid)"는 인공적으로 합성된, DNA 또는 RNA와 비슷한 중합체를 가리키며, 1991 년 덴마크 코펜하겐 대학교의 Nielsen, Egholm, Berg와 Buchardt 교수에 의해 처음으로 소개되었다. DNA는 인산-리보스당 골격을 갖는데 반해, PNA는 펩타이드 결합에 의해 연결된 반복된 N-(2-아미노에틸)-글리신 골격을 가지며, 이로 인해 DNA 또는 RNA에 대한 결합력과 안정성이 크게 증가되어 분자 생물학, 진단 분석 및 안티센스 치료법에 사용되고 있다. PNA는 문헌[Nielsen PE, Egholm M, Berg RH, Buchardt O (December 1991). "Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide". Science 254 (5037): 1497-1500]에 상세하게 개시되어 있다.
- [0041] 본 발명의 상기 "앱타머"는 단일 가닥 올리고 뉴클레오타이드를 의미하는 것으로, BRAK, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질에 대한 결합 활성을 갖는 핵산 분자를 말한다. 상기 앱타머는 그 염기 서열에 따라 다양한 3 차원 구조를 가질 수 있으며, 항원-항체 반응과 같이 특정 물질에 대하여 높은 친화력을 가질 수 있다. 앱타머는 소정의 표적 분자에 결합함으로써 소정의 표적 분자의 활성을 저해할 수 있다. 상기 앱타머는 RNA, DNA, 변형된 핵산 또는 이들의 혼합물일 수 있으며, 그 형태가 직쇄상 또는 환상일 수 있다.
- [0042] 본 발명의 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질을 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질을 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오타이드로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0043] 본 발명에서 상기 "프라이머"는 표적 유전자 서열을 인지하는 단편으로서, 정방향 및 역방향의 프라이머 쌍을 포함하나, 바람직하게는, 특이성 및 민감성을 가지는 분석 결과를 제공하는 프라이머 쌍이다. 프라이머의 핵산 서열이 시료 내 존재하는 비-표적 서열과 불일치하는 서열이어서, 상보적인 프라이머 결합 부위를 함유하는 표적 유전자 서열만 증폭하고 비특이적 증폭을 유발하지 않는 프라이머일 때, 높은 특이성이 부여될 수 있다.
- [0044] 본 발명에서 상기 "프로브"란 시료 내의 검출하고자 하는 표적 물질과 특이적으로 결합할 수 있는 물질을 의미하며, 상기 결합을 통하여 특이적으로 시료 내의 표적 물질의 존재를 확인할 수 있는 물질을 의미한다. 프로브의 종류는 당 업계에서 통상적으로 사용되는 물질로서 제한은 없으나, 바람직하게는 PNA (peptide nucleic acid), LNA (locked nucleic acid), 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, RNA 또는 DNA일 수 있으며, 가장 바람직하게는 PNA이다. 보다 구체적으로, 상기 프로브는 바이오 물질로서 생물에서 유래되거나 이와 유사한 것 또는 생체 외에서 제조된 것을 포함하는 것으로, 예를 들어, 효소, 단백질, 항체, 미생물, 동식물 세포 및 기관, 신경세포, DNA, 및 RNA일 수 있으며, DNA는 cDNA, 게놈 DNA, 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, RNA는 게놈 RNA, mRNA, 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, 단백질의 예로는 항체, 항원, 효소, 펩타이드 등을 포함할 수 있다.
- [0045] 본 발명에서 상기 "LNA (Locked nucleic acids)"란, 2'-O, 4'-C 메틸렌 브릿지를 포함하는 핵산 아날로그를 의미한다 [J Weiler, J Hunziker and J Hall Gene Therapy (2006) 13, 496.502]. LNA 뉴클레오타이드는 DNA와 RNA의 일반적 핵산 염기를 포함하며, Watson-Crick 염기 쌍 규칙에 따라 염기 쌍을 형성할 수 있다. 하지만, 메틸렌 브릿지로 인한 분자의 'locking'으로 인해, LNA는 Watson-Crick 결합에서 이상적 형상을 형성하지 못하게 된다. LNA가 DNA 또는 RNA 올리고뉴클레오타이드에 포함되면, LNA는 보다 빠르게 상보적 뉴클레오타이드 사슬과 쌍을 이루어 이중 나선의 안정성을 높일 수 있다.
- [0046] 본 발명에서 상기 "안티센스"는 안티센스 올리고머가 왓슨-크릭 염기쌍 형성에 의해 RNA 내의 표적 서열과 혼성화되어, 표적 서열 내에서 전형적으로 mRNA와 RNA: 올리고머 헤테로이중체의 형성을 허용하는, 뉴클레오타이드 염기의 서열 및 서브유닛간 백본을 갖는 올리고머를 의미한다. 올리고머는 표적 서열에 대한 정확한 서열 상보성 또는 근사 상보성을 가질 수 있다.
- [0047] 본 발명에 따른 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질이나, 이들을 암호화하는 유전자의 정보는 공지되어 있으므로, 당업자라면 이를 바탕으로 상기 단백질을 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오타이드를 용이하게 디자인할 수 있을 것이다.
- [0048] 본 발명의 상기 진단용 조성물은, 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 대조군과 비교하여 그 발현 수준의 증감 여부를 확인함으로써, 난소 종양을 진단할 수 있다.
- [0050] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 본 발명의 상기 조성물을 포함하는 난소 종양의 진단용 키트에 관한 것이다.
- [0051] 본 발명의 상기 진단용 키트에서, BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자, 난소 종양,

난소 낭종, 난소암 등에 관한 기재는 진단용 조성물에서 기재한 바와 동일하여, 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 생략한다.

- [0052] 본 발명의 상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트, ELISA 키트, 단백질 칩 키트, 래피드 (Rapid) 키트 또는 MRM (Multiple reaction monitoring) 키트 등 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0053] 본 발명의 상기 키트는 분석 방법에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성 성분 조성물, 용액 또는 장치를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 발명에서 상기 키트는 역전사 중합효소반응을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 더 포함할 수 있다. 역전사 중합효소반응 키트는 마커 단백질을 코딩하는 유전자에 대해 특이적인 프라이머 쌍을 포함한다. 프라이머는 상기 유전자의 핵산 서열에 특이적인 서열을 가지는 뉴클레오타이드로써, 약 7 bp 내지 50 bp의 길이, 보다 바람직하게는 약 10 bp 내지 30 bp의 길이를 가질 수 있다. 또한 대조군 유전자의 핵산 서열에 특이적인 프라이머를 포함할 수 있다. 그 외 역전사 중합효소반응 키트는 테스트 튜브 또는 다른 적절한 용기, 반응 완충액 (pH 및 마그네슘 농도는 다양), 데옥시뉴클레오타이드 (dNTPs), Taq-폴리머라아제 및 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNase 억제제 DEPC-수 (DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있다.
- [0054] 또한, 본 발명의 진단용 키트는 DNA 칩을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. DNA 칩 키트는 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오타이드 (oligonucleotide)가 부착되어 있는 기판, 및 형광표지 프로브를 제작하기 위한 시약, 제제, 효소 등을 포함할 수 있다. 또한 기판은 대조군 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.
- [0055] 또한, 본 발명의 진단용 키트는 ELISA를 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. ELISA 키트는 상기 단백질에 대해 특이적인 항체를 포함한다. 항체는 마커 단백질에 대한 특이성 및 친화성이 높고 다른 단백질에 대한 교차 반응성이 거의 없는 항체로, 단클론 항체, 다클론 항체 또는 재조합 항체이다. 또한, ELISA 키트는 대조군 단백질에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 그 외 ELISA 키트는 결합된 항체를 검출할 수 있는 시약, 예를 들면, 표지된 2 차 항체, 발색단 (chromophores), 효소 (예: 항체와 컨주게이트됨) 및 그의 기질 또는 항체와 결합할 수 있는 다른 물질 등을 포함할 수 있다.
- [0056] 본 발명의 진단용 키트에서 항원-항체 결합반응을 위한 고정체로는 니트로셀룰로오즈 막, PVDF 막, 폴리비닐 (polyvinyl) 수지 또는 폴리스티렌 (polystyrene) 수지로 합성된 웰 플레이트 (Well plate), 유리로 된 슬라이드 글래스 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0057] 또한, 본 발명의 진단용 키트에서 2 차 항체의 표지체는 발색 반응을 하는 통상의 발색제가 바람직하며, HRP (horseradish peroxidase), 염기성 탈인산화효소 (alkaline phosphatase), 콜로이드 골드 (colloid gold), FITC (폴리 L-라이신-플루오로세인 아이소티오시아네이트), RITC (로다민-B-아이소티오시아네이트) 등의 형광물질 (fluorescein) 및 색소 (dye) 등의 표지체가 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0058] 또한, 본 발명의 진단용 키트에서 발색을 유도하기 위한 발색 기질은 발색 반응을 하는 표지체에 따라 사용하는 것이 바람직하며, TMB (3,3',5,5'-테트라메틸 베지딘), ABTS[2,2'-아지노-비스(3-에틸벤조티아졸린-6-설폰산)], OPD (o-페닐렌디아민) 등을 사용할 수 있다. 이때, 발색 기질은 완충 용액 (0.1 M NaAc, pH 5.5)에 용해된 상태로 제공되는 것이 더욱 바람직하다. TMB와 같은 발색기질은 이차 항체 접합체의 표지체로 사용된 HRP에 의해 분해되어 발색 침적체를 생성하고, 이 발색 침적체의 침적 정도를 육안으로 확인함으로써 상기 마커 단백질들의 존재 유무를 검출한다.
- [0059] 본 발명의 진단용 키트에서 세척액은 인산염 완충 용액, NaCl 및 트윈 20 (Tween 20)을 포함하는 것이 바람직하며, 0.02 M 인산염 완충용액, 0.13 M NaCl, 및 0.05 % 트윈 20으로 구성된 완충 용액 (PBST)이 더욱 바람직하다. 세척액은 항원-항체 결합 반응 후 항원-항체 결합체에 2 차 항체를 반응시킨 다음 적당량을 고정체에 첨가하여 3 내지 6 회 세척한다. 반응 정지 용액은 황산 용액 (H₂SO₄)이 바람직하게 사용될 수 있다.
- [0061] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0062] 본 발명의 상기 방법은 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 및 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0063] 본 발명의 상기 방법은 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, 난소 낭종의 유무 또는 난소 낭종의 유형을 선별하기 위한 것일 수 있다.

- [0064] 본 발명에서 상기 "목적하는 개체"란 인간을 포함하는 포유 동물로, 예를 들면, 인간, 래트, 마우스, 모르모트, 햄스터, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 소, 말, 돼지, 양 및 염소로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 인간일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0065] 본 발명에서 상기 "인간"은 난소 낭종이 발생하였거나 그 발생이 의심되는 자로, 난소 낭종 유형에 따라 난소 종양의 적절한 치료가 필요하거나 예상되는 환자를 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0066] 본 발명의 상기 "생물학적 시료"는 난소 낭종이 발생한 환자이거나 난소 낭종의 발생이 의심되어 낭종의 유무 및 낭종의 유형이 의심되거나, 난소 낭종이 악성 낭종으로 초기 단계 또는 진행 단계의 난소암인지 의심되는 개체로부터 얻어지거나 개체로부터 유래된 임의의 물질, 생물학적 체액, 조직 또는 세포를 의미하는 것으로, 예를 들면, 전혈 (whole blood), 백혈구 (leukocytes), 말초혈액 단핵 세포 (peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층 (buffy coat), 혈장 (plasma) 및 혈청 (serum)을 포함하는 혈액, 객담 (sputum), 눈물 (tears), 점액 (mucus), 세비액 (nasal washes), 비강 흡인물 (nasal aspirate), 호흡 (breath), 소변 (urine), 정액 (semen), 침 (saliva), 복강 세척액 (peritoneal washings), 골반 내 유체액 (pelvic fluids), 낭종액 (cystic fluid), 뇌척수막 액 (meningeal fluid), 양수 (amniotic fluid), 선액 (glandular fluid), 췌장액 (pancreatic fluid), 림프액 (lymph fluid), 흉수 (pleural fluid), 유두 흡인물 (nipple aspirate), 기관지 흡인물 (bronchial aspirate), 활액 (synovial fluid), 관절 흡인물 (joint aspirate), 기관 분비물 (organ secretions), 세포 (cell), 세포 추출물 (cell extract) 또는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid) 등으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상일 수 있으나, 바람직하게는 액체 생검으로, 예를 들면 혈액, 혈청 또는 혈장일 수 있다.
- [0067] 본 발명의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 CA-125 (cancer antigen 125) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0068] 본 발명의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하고, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0069] 본 발명의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하고, BRAK 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0070] 본 발명의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 여기서, 각 단계의 수행 순서를 특별히 제한하지는 않으나, 바람직하게는 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행한 뒤에, APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계;를 임의의 순서로 수행할 수 있다.
- [0071] 본 발명의 상기 방법은 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질의 발현 수준을 측정하는 체제를 이용할 수 있으며, 이러한 체제는 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA (peptide nucleic acid) 및 앵타머 (aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0072] 본 발명의 상기 방법은 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질을 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 체제를 이용할 수 있으며, 이러한 체제는 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질을 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0073] 본 발명의 상기 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에서, BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자, 난소 종양, 난소 낭종, 난소암, 발현 수준을 측정하는 체제 등에 대한 기제는 진단용 조성물에서 기재한 바와 동일하여, 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 생략한다.
- [0074] 본 발명의 상기 단백질이 존재하는 수준을 측정하는 단계는 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 단백질 칩 분석, 면역 측정법, 리간드 바인딩 어세이, MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, SELDI-TOF (Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization Time of Flight

Mass Spectrometry) 분석, 방사선 면역 분석, 방사 면역 확산법, 오우크테로니 면역 확산법, 로케트 면역전기영동, 조직면역 염색, 보체 고정 분석법, 2차원 전기영동 분석, 액상 크로마토그래피-질량분석 (liquid chromatography-Mass Spectrometry; LC-MS), LC-MS/MS (liquid chromatography-Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry), 웨스턴 블랏팅 또는 ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)에 의해 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0075] 본 발명의 상기 단백질을 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계는 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 역전사 중합효소반응 (RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소반응 (Competitive RT-PCR), 실시간 역전사 중합효소반응 (Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법 (RNase protection assay; RPA), 노던 블랏팅 (Northern blotting) 또는 DNA 칩에 의해 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0076] 본 발명의 상기 방법은 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, 난소 낭종의 유무 및 난소 낭종의 유형, 보다 구체적으로 양성 난소 낭종 및 악성 난소 낭종, 더욱 구체적으로 초기 단계의 난소암 및 진행 단계의 난소암을 선별하기 위한 것일 수 있다.

[0077] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮을 경우 상기 목적하는 개체에게 난소 종양, 바람직하게는 난소 낭종 또는 난소암, 보다 바람직하게는 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0078] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 APRIL 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높을 경우 상기 목적하는 개체에게 난소 종양, 바람직하게는 난소 낭종 또는 난소암, 보다 바람직하게는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0079] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮아 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있다. 이때 사용되는 생물학적 시료는 상기 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하기 위해 사용된 생물학적 시료와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0080] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높아 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암의 발병의 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, BRAK 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있다. 이때 사용되는 생물학적 시료는 상기 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하기 위해 사용된 생물학적 시료와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0081] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시, BRAK 및 APRIL 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮거나, APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높아 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암이 발병 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있다. 이때 사용되는 생물학적 시료는 상기 BRAK 또는 APRIL의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하기 위해 사용된 생물학적 시료와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0082] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮아 상기 목적하는 개체에게 난소 종양, 바람직하게는 난소 낭종 또는 난소암이 발병 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높은 경우 난소 종양, 바람직하게는 난소 낭종 또는 난소암, 보

다 바람직하게는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

- [0083] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높아 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암이 발병 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮은 경우 난소 종양, 바람직하게는 난소 낭종 또는 난소암, 보다 바람직하게는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0084] 본 발명에서 상기 "대조군"은 정상 대조군일 수 있으며, 보다 구체적으로 난소 낭종이 없는 것으로 확인된 환자의 혈청 샘플로부터 획득된 것일 수 있고, 초음파 또는 복부 골반 CT를 실시하고 낭종이 없는 것으로 최종적으로 확인된 환자의 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준의 평균 내지 중간값일 수 있다. 대조군에서의 마커 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준과 분석 대상이 되는 암 환자 유래의 생물학적 시료에서의 마커 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 비교할 수 있으며, 상기 발현 수준의 유의한 변화 여부를 판단하여 난소 종양을 진단할 수 있다.
- [0085] 본 발명의 일 예시에서, 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 350 내지 450 pg/ml의 값 미만, 바람직하게는 403.17 pg/ml 미만인 경우에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0086] 본 발명의 다른 예시에서, 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 50 내지 150 ng/ml의 값 이상, 바람직하게는 108.015 ng/ml 이상인 경우에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0087] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.69 내지 0.81의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.7723 이상인 경우 상기 목적하는 개체에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0088] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.69 내지 0.81의 값 미만, 바람직하게는 컷오프 값인 0.7723 미만인 경우 상기 목적하는 개체에 난소 낭종의 발병 가능성이 없는 것으로 예측할 수 있다.
- [0089] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.51 내지 0.63의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.5778 이상인 경우 상기 목적하는 개체에 악성 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0090] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.51 내지 0.63의 값 미만, 바람직하게는 컷오프 값인 0.5778 미만인 경우 상기 목적하는 개체에게 양성 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0091] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.47 내지 0.51의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.4932 이상인 경우 상기 목적하는 개체에게 진행 단계의 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0092] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.47 내지 0.51의 값 미만, 바람직하게는

컷오프 값인 0.4932 미만인 경우 상기 목적하는 개체에게 초기 단계의 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0094] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 난소 종양의 진단기기에 관한 것이다.

[0095] 본 발명의 상기 진단기기의 측정부는 목적하는 개체로부터 얻어진 생물학적 시료에 대하여 BRAK (breast and kidney expressed chemokine), APRIL (a proliferation-inducing ligand) 및 CA-125 (cancer antigen 125) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 이용하여 단백질을 또는 유전자의 발현 수준을 측정할 수 있다.

[0096] 본 발명에서 상기 목적하는 개체는, 인간, 래트, 마우스, 모르모트, 햄스터, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 소, 말, 돼지, 양 및 염소로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 인간일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0097] 본 발명에서 상기 생물학적 시료는 전혈 (whole blood), 백혈구 (leukocytes), 말초혈액 단핵 세포 (peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층 (buffy coat), 혈장 (plasma), 혈청 (serum), 객담 (sputum), 눈물 (tears), 점액 (mucus), 세비액 (nasal washes), 비강 흡인물 (nasal aspirate), 호흡 (breath), 소변 (urine), 정액 (semen), 침 (saliva), 복강 세척액 (peritoneal washings), 복수 (ascites), 낭종액 (cystic fluid), 뇌척수막 액 (meningeal fluid), 양수 (amniotic fluid), 선액 (glandular fluid), 췌장액 (pancreatic fluid), 림프액 (lymph fluid), 흉수 (pleural fluid), 유두 흡인물 (nipple aspirate), 기관지 흡인물 (bronchial aspirate), 활액 (synovial fluid), 관절 흡인물 (joint aspirate), 기관 분비물 (organ secretions), 세포 (cell), 세포 추출물 (cell extract) 및 뇌척수액 (cerebrospinal fluid) 등으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상일 수 있으나, 바람직하게는 액체 생검으로, 예를 들면 혈액, 혈청 또는 혈장일 수 있다.

[0098] 본 발명의 상기 진단기기의 측정부에서 이용하는 제제는 BRAK (breast and kidney expressed chemokine), APRIL (a proliferation-inducing ligand) 및 CA-125 (cancer antigen 125) 중 적어도 하나의 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA (peptide nucleic acid) 및 앵타머 (aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으며, 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오타이드로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있다.

[0099] 본 발명의 상기 측정부에서 상기 제제를 이용하여 상기 단백질을 또는 유전자의 발현 정도를 확인함으로써 난소 종양, 보다 바람직하게는 난소 낭종의 유무 및 난소 낭종의 유형, 더 나아가 악성 난소 낭종으로 판명된 경우 난소암의 진행 병기를 예측할 수 있다.

[0100] 본 발명의 상기 진단기기는, 상기 측정부에서 얻어진 상기 단백질을 또는 유전자의 발현 정도로부터 상기 목적하는 개체의 난소 낭종의 유무 및 난소 낭종의 유형을 예측하여 출력하는 검출부를 추가로 더 포함할 수 있다.

[0101] 본 발명에서 상기 검출부는, 상기 측정부에서 얻어진 상기 단백질을 또는 유전자의 발현 정도의 범주에 따라 난소 낭종에 관한 정보를 생성하여 분류함으로써 난소 종양을 진단할 수 있다.

[0102] 본 발명의 일 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 350 내지 450 pg/ml의 값 미만, 바람직하게는 403.17 pg/ml 미만인 경우에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여 출력할 수 있다.

[0103] 본 발명의 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 APRIL 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 50 내지 150 ng/ml의 값 이상, 바람직하게는 108.015 ng/ml 이상인 경우에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여 출력할 수 있다.

[0104] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.69 내지 0.81의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.7723 이상인 경우 상기 목적하는 개체에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여 출력할 수 있다.

[0105] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지

수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.69 내지 0.81의 값 미만, 바람직하게는 컷오프 값인 0.7723 미만인 경우 상기 목적하는 개체에 난소 낭종의 발병 가능성이 없는 것으로 예측하여 출력할 수 있다.

[0106] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.51 내지 0.63의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.5778 이상인 경우 상기 목적하는 개체에 악성 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여 출력할 수 있다.

[0107] 본 발명의 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.51 내지 0.63의 값 미만, 바람직하게는 컷오프 값인 0.5778 미만인 경우 상기 목적하는 개체에 양성 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여 출력할 수 있다.

[0108] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.47 내지 0.51의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.4932 이상인 경우 상기 목적하는 개체에 진행 단계의 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여 출력할 수 있다.

[0109] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.47 내지 0.51의 값 미만, 바람직하게는 컷오프 값인 0.4932 미만인 경우 상기 목적하는 개체에 초기 단계의 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여 출력할 수 있다.

발명의 효과

[0110] 본 발명에 의하는 경우, 비침습적인 방법으로 간단하고 신속하게 난소 낭종의 유무와 낭종의 유형을 정밀하게 선별하여, 궁극적으로는 난소 종양을 조기에 진단하여 환자로 하여금 적절한 치료를 받을 수 있도록 한다.

도면의 간단한 설명

[0111] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈청 샘플의 임상 정보에 관한 구체적인 사항을 나타낸 도이다.

도 2a 및 도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 혈청 샘플로부터 ELISA를 이용하여 BRAK/CXCL14 및 APRIL/TNFSF13 마커의 발현 수준을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

도 3a 내지 도 3d는 본 발명의 일 실시예에 따른 정상군과 난소 종양군의 선별을 위하여 BRAK 마커(a), CA-125 마커(b), BRAK + CA-125 조합 마커(c) 및 BRAK + APRIL + CA-125 조합 마커(d)의 각 케이스 별 진단력을 평가한 도이다.

도 4a 및 도 4b는 본 발명의 일 실시예에 따른 양성 난소 낭종군과 난소 암(악성 난소 낭종)군의 선별을 위하여 CA-125 마커(a) 및 BRAK + APRIL + CA-125 조합 마커(b)의 각 케이스 별 진단력을 평가한 도이다.

도 5a 및 도 5b는 본 발명의 일 실시예에 따른 초기 난소암군과 진행성 난소암군의 선별을 위하여 CA-125 마커(a) 및 BRAK + APRIL + CA-125 조합 마커(b)의 각 케이스 별 진단력을 평가한 도이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 난소 종양 진단 과정(flowchart)을 간략화하여 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0114] **준비예: 환자 모집 및 혈청 샘플 수득**

[0115] 본 발명의 발명자들은 강남 세브란스 병원 평가위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 승인을 얻어 모든 실험을 수행하였으며, 강남 세브란스 병원 인체 유래 물질 은행으로부터 혈청 샘플을 수득하였다. 정상 대조군 (normal) (n = 34), 양성 난소 낭종 (benign ovarian cyst) (n = 48), 초기 난소암 (early ovarian cancer) (n = 47), 진행성 난소암 (advanced ovarian cancer) (n = 68)를 포함하여 총 197 개의 혈청 샘플이 사용되었다. 모든 환자는 19 세 이상이었으며, 난소를 제외한 다른 악성 종양이 없는 환자로부터 실험을 수행하였다. 본 발명자들은 초기 난소암으로 I 기와 II 기 난소암을, 진행성 난소암으로 III 기와 IV 기를 나누어 정의하였다. 양성 난소 낭종에는 성숙한 낭성 기형종, 자궁 내막 낭종, 양성 봉입 낭종, 출혈성 낭종, 점액성 낭포종, 장액성 낭포종, 섬유종, 혈청성 낭종이 포함되며 수술 후 병리학적으로 확인된 샘플을 사용하였다. GYN 초음파 또는 복부 골반 CT를 실시하고 난소 낭종이 없는 것으로 밝혀진 환자의 혈청 샘플만 정상 대조군에 포함시켰다. 총 197 명의 여성의 혈청 샘플이 연구에 포함되었으며, 모집된 샘플 군의 임상 정보에 대하여는 도 1에 나타내었다.

[0117] **실시예 1: ELISA 분석을 통한 혈청 내 BRAK, APRIL 발현 정도의 측정**

[0118] 본 발명의 발명자들은 BRAK/CXCL14 및 APRIL/TNFSF13의 단백질 발현 정도를 준비예에서 수득한 샘플로부터 비교 확인하고자 하였다. APRIL (CLOUD-CLONE, SEB750Hu) 및 BRAK (R&D 시스템, DY866) 발현 수준은 제조사의 지침에 따라 효소 결합 면역흡착검사 (a sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; ELISA) 방법을 사용하여 측정하였다. 보다 구체적으로, 샘플 혈청과 표준 물질은 포획 항체를 플레이트의 표면에 고정시켜 항체와 시료 간의 복합체가 형성되도록 하였으며, 워시 버퍼(subtract solution)를 사용하여 세척함으로써 바인딩되지 아니한 물질을 제거하였다. 반응 후 플레이트는 VERSA max 마이크로 플레이트 리더 (Molecular Devices Co., Sunnyvale, CA, USA)를 사용하여 450 nm에서 측정하였고, 데이터는 소프트웨어 프로그램을 사용하여 2 차 다항식 (quadratic)을 통해 분석되었다.

[0119] 도 2a를 참조하면, BRAK 발현의 정도는 양성 낭종 (199.32 ± 55.08 pg/ml, $p < 0.001$), 초기 난소암 (91.58 ± 8.53 pg/ml, $p < 0.001$) 및 진행성 난소암 (106.12 ± 14.18 pg/ml, $p < 0.001$)에 비해 정상군 (764.81 ± 60.30 pg/ml)에서 유의하게 높게 나타나는 것으로 확인되었다(도 2a 참조).

[0120] 이에 반해, APRIL 발현의 정도는 양성 낭종 (890.28 ± 146.50 ng/ml, $p < 0.001$), 초기 난소암 (675.04 ± 80.47 ng/ml, $p < 0.001$) 및 진행성 난소암 (634.12 ± 73.82 ng/ml, $p < 0.001$)에 비해 정상군 (112.97 ± 23.71 ng/ml, $p < 0.001$)에서 유의하게 낮게 나타나는 것으로 확인되었다(도 2b 참조).

[0121] 상기와 같은 결과에 비추어, 난소 낭종의 유무에 대하여 선별 진단이 가능한 마커로써 BRAK과 APRIL의 가능성을 확인하였다.

[0123] **실시예 2: 난소 종양의 정밀 진단력 검증**

[0124] **2.1 정상 대조군과 모든 난소 종양**

[0125] 본 발명에서의 모든 진단력의 평가는 분산 분석 (ANOVA)을 적용하여 수신자 작동 특성 곡선(ROC 곡선) 및 ROC 곡선 하면적 (AUC)을 통하여 수행되었다. BRAK의 ROC 곡선을 CA-125의 ROC 곡선과 비교한 결과, AUC 값이 0.983으로 CA-125보다 높은 것으로 확인되었다(도 3a 및 도 3b 참조). 더 나아가 BRAK 및 CA-125 조합의 ROC 곡선의 AUC는 0.988로 확인되었고, BRAK, APRIL 및 CA-125 조합의 ROC 곡선의 AUC는 0.985로 확인되어 BRAK 자체와 마찬가지로 높게 나타났다(도 3c 및 도 3d 참조).

[0126] 보다 상세한 결과는 아래의 표 1과 같다.

표 1

[0127]

	기준값	민감도 (95% CI)	특이도 (95% CI)	정확도 (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
BRAK	≥ 403.1705	98.160	100.000	98.477	100.000	91.892
CA-125	≥ 35	66.871	100.000	72.589	100.000	38.636
BARK+CA125	≥ 0.7575	98.160	100.000	98.477	100.000	91.892
BARK+APRIL+CA125	≥ 0.7723	95.092	100.000	95.939	100.000	80.952

[0128] 상기 표 1과 같이 BRAK의 기준값을 403.1705 (pg/ml)로 설정하면 민감도는 98.16 %, 특이도는 100.00 %, 정확도는 98.48 %, 양성 예측 값은 100.00 %, NPV는 91.89 %로 나타났다. BRAK 및 CA-125를 사용한 데이터에 대한 로지스틱 회귀는 예측 확률 ($p = 1 / (1 + \exp(-LP))$)으로 계산하였으며, 여기서 $LP = 1.7313 - 0.00536 X$

BRAK + 0.0663 X CA125 (최적 컷오프 값 포함)를 말한다. BRAK, APRIL 및 CA-125를 사용한 데이터에 대한 로지스틱 회귀는 마찬가지로 예측 확률 ($p = 1 / (1 + \exp(-LP))$)으로 계산하였으며, 여기서 $LP = -1.7222 - 0.00241 \times BRAK + 0.00795 \times APRIL + 0.0746 \times CA125$ (최적 컷오프 값 포함)를 말한다.

[0129] Youden 지수 (민감도 + 특이도 - 1; Sensitivity + Specificity - 1)는 단순한 계산식을 통해 특이도와 민감도의 합이 최대가 되는 점을 구하는 것으로 이러한 방식으로 계산된 컷오프 값은 BRAK 및 CA-125 조합의 경우는 0.7575로 확인되었으며, BRAK, APRIL 및 CA-125 조합의 경우는 0.7723으로 확인되었다.

[0130] 상기 결과에 따르면, 기존의 CA-125 마커보다 BRAK 마커가 난소 낭종의 유무를 식별하는데 더욱 민감도 있는 것으로 확인되었으며, BRAK 및 CA-125 조합 또는 BRAK, APRIL 및 CA-125 조합으로도 민감도 있게 식별이 가능한 것을 확인할 수 있었다(도 3a 내지 도 3d 참조). 즉, 난소 낭종이 있는 지 유무만을 식별해 내는 데에 BRAK 마커만을 이용하는 것으로 충분하다.

[0131] 상기와 같이 목적하는 개체에서 BRAK의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자 발현 정도를 측정함으로써 정상 대조군에 비하여 낮은 수준으로 존재하는 경우, 난소 낭종이 있는 것으로 예측할 수 있으며, 바람직하게는 상기 마커의 발현 정도가 403.17 pg/ml 보다 작은 경우에 난소 낭종이 있는 것으로 예측할 수 있다. 또한, BRAK, APRIL 및 CA-125 조합의 경우 컷오프 값이 0.7723 이상일 경우 난소 낭종이 있는 것으로 예측할 수 있다.

[0133] 2.2 양성 낭종과 악성 종양

[0134] 실시예 2.1에서 난소 낭종이 없는 정상군과 난소 낭종이 있는 군을 선별하였고, 상기에서 선별된 난소 낭종의 유형을 분류하기 위하여 양성 난소 낭종과 악성 난소 낭종(난소암)을 구분하는 바이오 마커를 찾고자 CA-125의 ROC 곡선과 BRAK, APRIL 및 CA-125 조합의 ROC 곡선을 분석하여 비교하였다.

[0135] 그 결과, CA-125 ROC 곡선의 AUC는 0.847로 나타났으며, BRAK, APRIL 및 CA-125의 조합 ROC 곡선의 AUC는 0.861로 확인되어 BRAK, APRIL 및 CA-125의 조합의 진단 정밀도가 더 높은 것을 확인하였다(도 4a 및 도 4b 참조).

[0136] 보다 상세한 결과는 아래의 표 2와 같다.

표 2

	기준값	민감도 (95% CI)	특이도 (95% CI)	정확도 (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
CA-125	≥35	82.609	70.833	79.141	87.156	62.963
BARK+APRIL+CA125	≥0.5778	81.739	79.167	80.982	90.385	64.407

[0138] BRAK, APRIL 및 CA-125를 사용한 데이터에 대한 로지스틱 회귀는 예측 확률 ($p = 1 / (1 + \exp(-LP))$)으로 계산하였으며, 여기서 $LP = 0.4763 - 0.00444 \times BRAK - 0.00022 \times APRIL + 0.0068 \times CA125$ (최적 컷오프 값 포함)를 말한다.

[0139] 마찬가지로 Youden 지수 방식으로 계산된 컷오프 값은 0.5778로 확인되었으며, 민감도에 있어서는 82.61 %와 81.74 %로 상호간에 유의한 차이가 없었지만, 특이도는 CA-125 단독 사용의 경우에 나타난 70.83 %에서 조합으로 사용했을 시 79.17 %로 증가하였으며, 정확도, 양성 예측 값 및 음성 예측 값은 모두 조합으로 사용한 경우에 더욱 높게 나타난 것으로 확인할 수 있었다.

[0140] 상기와 같이 목적하는 개체에서 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자 발현 정도를 측정함으로써 난소 낭종이 양성인지 악성인지를 예측할 수 있으며, 바람직하게는 컷오프 값이 0.5778 미만인 경우, 상기 목적하는 개체가 양성 난소 낭종일 것으로 예측할 수 있으며, 컷오프 값이 0.5778 이상인 경우, 상기 목적하는 개체가 악성 난소 낭종 즉, 난소암일 것으로 예측할 수 있다.

[0142] 2.3 초기 난소암과 진행 난소암

[0143] 실시예 2.2에서 악성 낭종의 유형이 초기 난소암인지 진행성 난소암인지를 진단할 수 있는지 진단 능력을 평가하고자 CA-125의 ROC 곡선과 BRAK, APRIL, CA-125의 조합의 ROC 곡선을 분석하여 비교하였다. CA-125 ROC 곡선의 AUC와 BRAK, APRIL 및 CA-125의 조합 ROC 곡선의 AUC는 각각 0.821 및 0.810로 확인되어 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 보다 정밀도 있는 분석을 위한 결과는 아래의 표 3과 같다.

표 3

	기준값	민감도 (95% CI)	특이도 (95% CI)	정확도 (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
CA-125	≥35	92.647	31.915	67.826	66.316	75.000
BARK+APRIL+CA125	≥0.4932	75.000	82.979	78.261	86.441	69.643

[0144]

[0145]

BRAK, APRIL 및 CA-125를 사용한 데이터에 대한 로지스틱 회귀는 예측 확률 ($p = 1 / (1 + \exp(-LP))$)으로 계산하였으며, 여기서 $LP = -0.8248 + 0.00219 \times BRAK + 0.000102 \times APRIL + 0.00161 \times CA125$ (최적 컷오프 값 포함)를 말한다. 마찬가지로 Youden 지수 방식으로 계산된 컷오프 값은 0.4932로 확인되었으며, 조합으로 사용했을 시 민감도가 92.65 %에서 75.00 %로 감소한 반면, 특이도는 31.92 %에서 82.98 %로 증가했으며, 정확도는 67.83 %에서 78.26 %로 증가했으며, 양성 예측 값은 CA-125 단독에 비해 66.32 %에서 86.44 %로 증가하여 높게 나타난 것으로 확인할 수 있었다.

[0146]

상기와 같이 목적하는 개체에서 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자 발현 정도를 측정함으로써 악성 난소 낭종이 초기 난소암인지 진행성 난소암인지를 예측할 수 있으며, 바람직하게는 컷오프 값이 0.4932 미만인 경우, 상기 목적하는 개체가 초기 단계의 난소암일 것으로 예측할 수 있으며, 컷오프 값이 0.4932 이상인 경우, 상기 목적하는 개체가 진행 단계의 난소암일 것으로 예측할 수 있다.

[0148]

2.4 통계학적 분석

[0149]

본 발명에서의 모든 통계학적 분석은 4 개의 그룹 간의 차이를 평가하기 위해 분산 분석 (ANOVA)을 적용하였으며, 각 마커 및 조합 마커에 대한 진단 값은 수신자 작동 특성 곡선 (ROC) 및 ROC 곡선 하면적 (AUC)을 분석하여 계산되었다. 신뢰 구간을 추정하는 방법의 일 예시인 DeLong 방법을 통하여 ROC 곡선을 기반으로 최상의 통계적 컷오프 값을 계산한 후 선택한 컷오프 포인트에 대한 민감도, 특이성, 정확도, 양성 예측 값 및 음성 예측 값을 일반화된 추정 방정식 방법을 사용하여 평가하였다. 본 발명의 모든 통계 분석은 SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 및 SAS 버전 9.4 (SAS institute, Cary, NC, USA)를 사용하여 수행되었고, P - 값 (p - value)이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0151]

실시예 4: 난소 종양의 진단 모델 구축

[0152]

상기와 같은 결과에 따르면, BRAK 단독 마커를 이용하여 여성 건강 검진에서 1 차적으로 난소 낭종이 있는지 여부를 확인할 수 있다. BRAK 단독으로 사용한 경우 BRAK 발현 정도가 403.17 pg/ml 미만이면, 98.16 % 민감도와 100 % 특이도에서 난소 낭종이 있는 것으로 분류될 수 있다. 낭종이 있는 것으로 판명된 환자의 혈청 샘플로부터 APRIL과 CA-125의 추가적인 마커의 발현 정도를 측정하여 예측 확률을 계산할 수 있으며, 이 때 요덴 지수 (Youden's Index)를 적용하여 얻어진 컷오프 값 0.5778를 기준으로 양성 낭종과 악성 종양을 구별할 수 있다. 또한, 상기에서 측정된 예측 확률로써 동일한 조합으로 요덴 지수 (Youden's Index)를 적용하여 얻어진 컷오프 값 0.4932를 기준으로 초기 단계 및 진행 단계의 난소암을 식별할 수 있다. 상기한 과정의 플로우 차트를 도 6에 나타내었다.

[0153]

보다 구체적으로, 낭종의 유무 판단을 위하여 1 차적으로 BRAK 단독 사용 시 상기 마커의 발현 정도가 403.17 pg/ml 이상인 경우이거나 복합 마커를 이용할 시 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 유전자의 발현 수준을 측정하여 요덴 지수 (Youden's Index)를 적용하여 얻어진 값이 0.7723 미만인 경우, 난소 낭종이 없는 것으로 예측할 수 있다. 상기에서 BRAK 단독 마커의 발현 정도가 403.17 pg/ml 미만인 경우이거나 복합 마커로부터 얻어진 값이 0.7723 이상인 경우, 난소 낭종이 있는 것으로 예측할 수 있다. 난소 낭종이 있는 것으로 선별된 시료로부터 2 차적으로 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 유전자의 발현 수준을 측정하여 요덴 지수를 적용하여 얻어진 값이 0.5778 미만인 경우 양성 난소 낭종이 있는 것으로 예측하며, 0.5778 이상인 경우 악성 난소 낭종 즉, 난소암이 있는 것으로 예측할 수 있다. 더 나아가, 악성 난소 낭종 (난소암)이 있는 것으로 선별된 시료로부터 3 차적으로 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 유전자의 발현 수준을 측정하여 요덴 지수를 적용하여 얻어진 값이 0.4932 이상인 경우 진행 단계의 난소암이 있으며, 0.4932 미만인 경우 초기 단계의 난소암이 있는 것으로 예측할 수 있다.

[0154]

상기와 같은 방식으로 복합 마커를 이용하는 경우, 1 차적으로 BRAK는 정상 대조군과 난소 낭종 환자를 구별하는 데 압도적으로 우수하여 100 % 특이성과 음성 예측값을 보여주게 된다. 또한, CA-125가 아닌 BRAK 단독 마커의 사용은 기저 질환이 없는 환자의 건강 검진에 적합한 마커로도 사용될 수 있어 기존 마커보다 유용하게 사용

될 수 있을 것으로 예상된다. 특히, 복합 마커는 기존에 사용되는 CA-125 단독으로 사용하는 마커에 비해 양성 낭종과 악성 종양, 초기 난소암, 진행성 난소암을 구분하는 데 특이성이 70.83 %에서 79.17 %로, 31.92 %에서 82.98 %로 우수하게 나타난 만큼 BRAK를 APRIL, CA-125 마커와 결합하여 조합 사용하게 되면 양성 낭종과 악성 종양, 초기 난소암 (I 기 및 II 기), 진행성 난소암 (III 기 및 IV 기)을 정밀하게 구분하는 역할을 할 수 있다.

[0155] 이러한 매커니즘을 이용함으로써 건강 검진을 받는 여성은 간단한 혈액 검사만으로 난소 낭종의 유무, 심지어 낭종의 유형에 대한 정보를 얻을 수 있는 동시에 난소 종양 진단을 위해 접근성이 어려운 초음파 검사를 간편하게 대신할 수 있다는 점에서 매우 큰 시장성이 있을 것으로 기대된다.

[0157] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

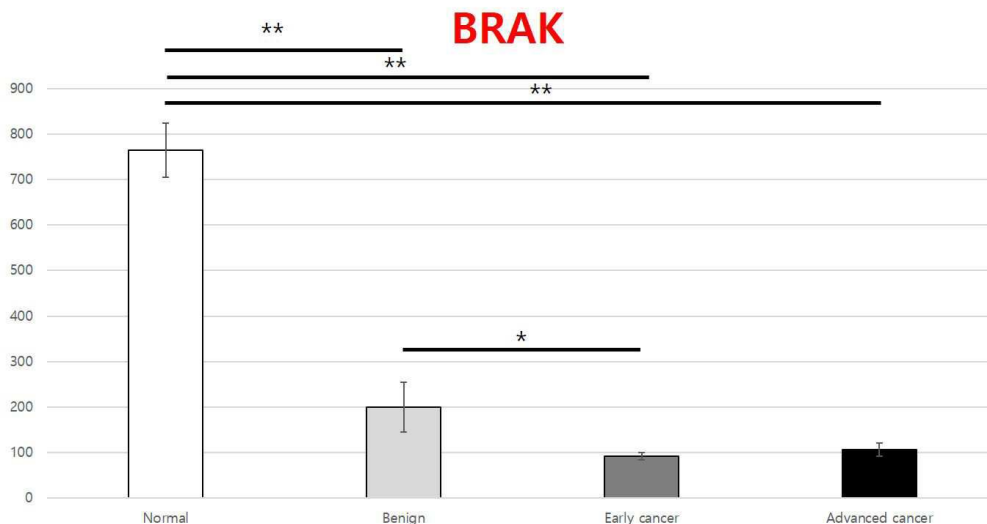
도면

도면1

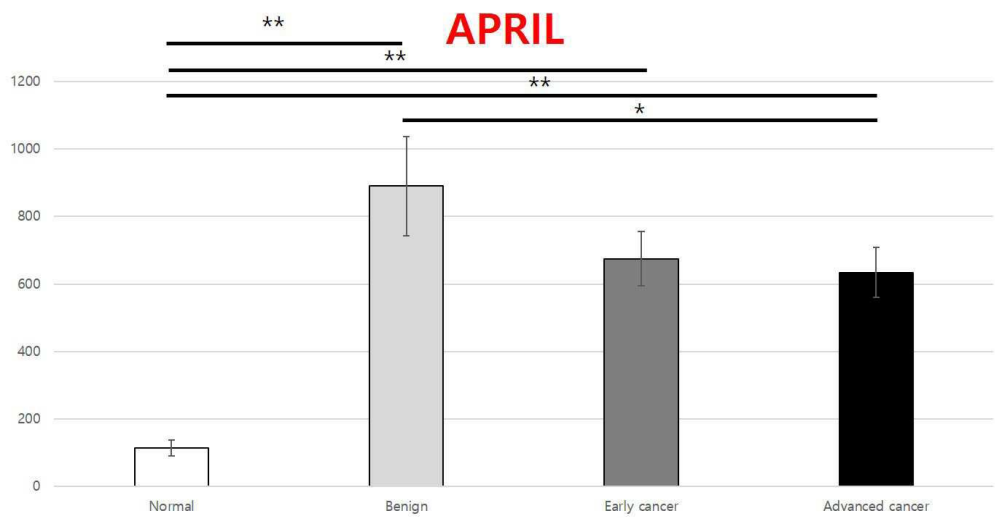
	Normal (n=34)	Benign (n=48)	Early (n=47)	Advanced (n=68)	P-value
Age (years)	54.353±2.018	47.979±1.859	51.426±1.711	55.09±1.13	0.005
Gravidarum (frequency)	2.800±0.232	2.979±0.277	2.348±0.260	3.72±0.28	0.002
Parity (frequency)	1.871±0.159	1.667±0.177	1.587±0.196	1.97±0.12	0.277
Body mass index (kg/m ²)	22.822±0.666	23.497±0.551	23.820±0.574	23.74±0.49	0.683
CA-125 (IU/mL)	9.332±1.276	56.194±15.286	254.852±76.621	2293.260±510.383	<0.001

Data are expressed as mean±SEM

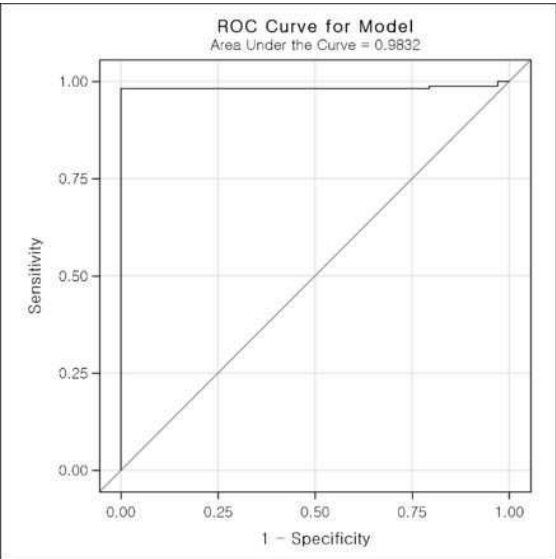
도면2a



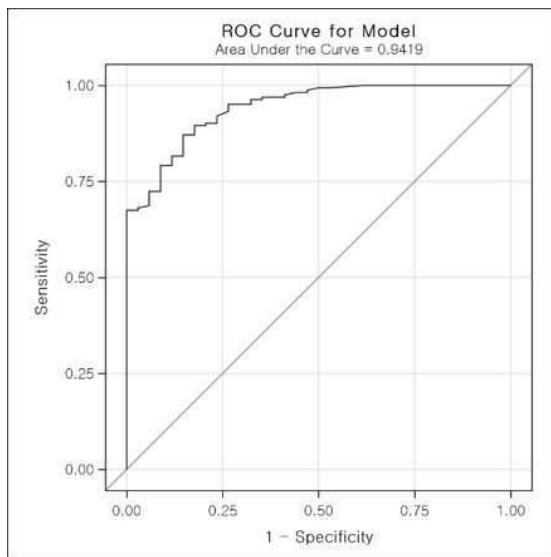
도면2b



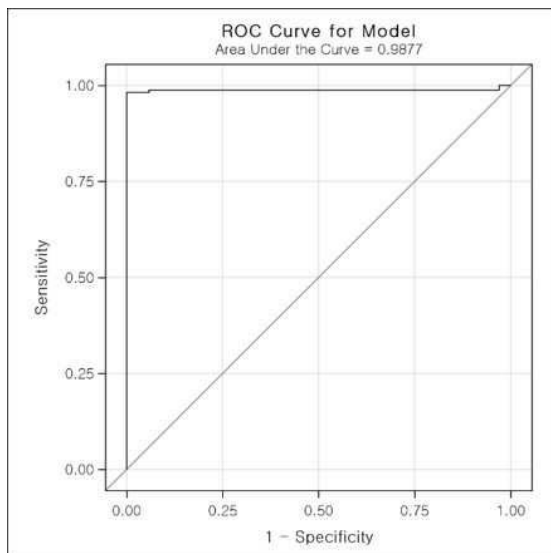
도면3a



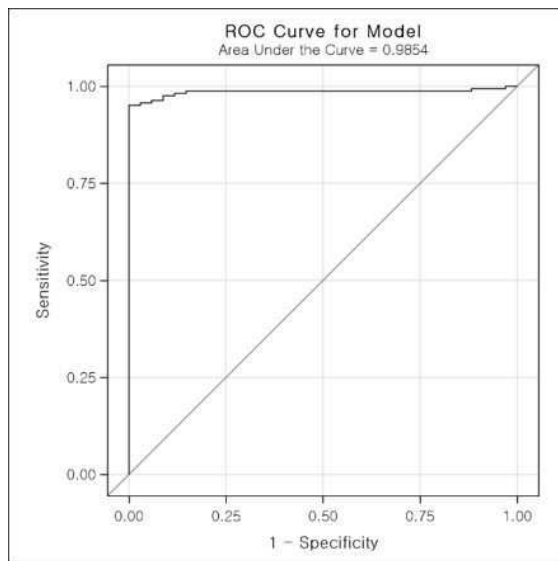
도면3b



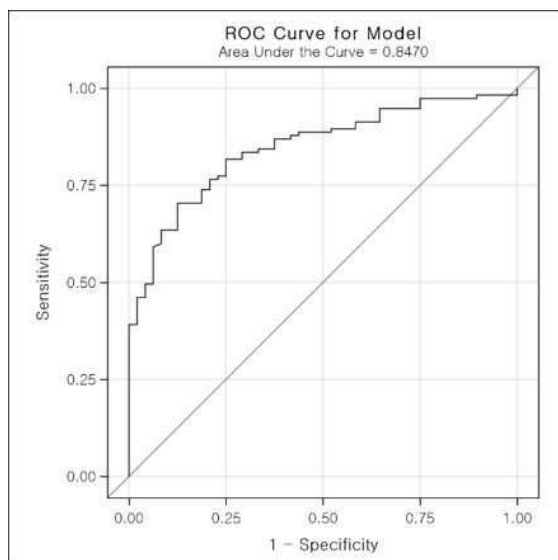
도면3c



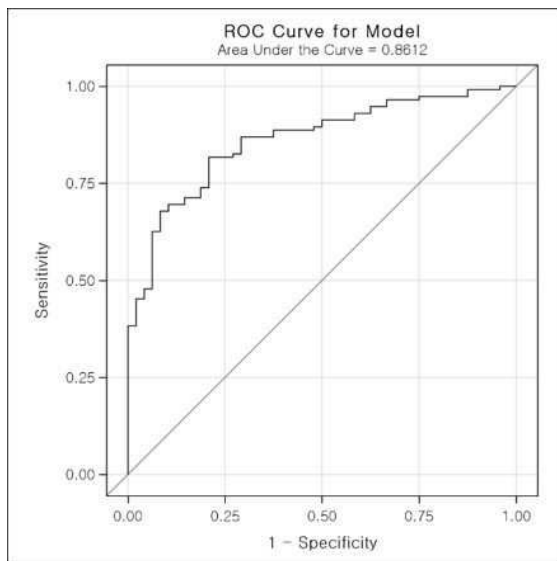
도면3d



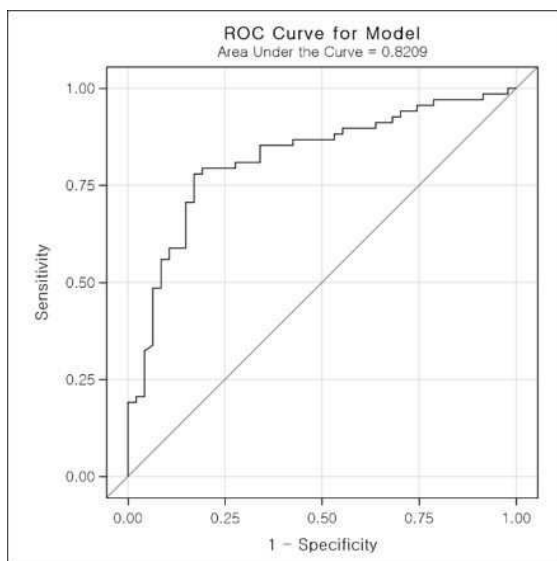
도면4a



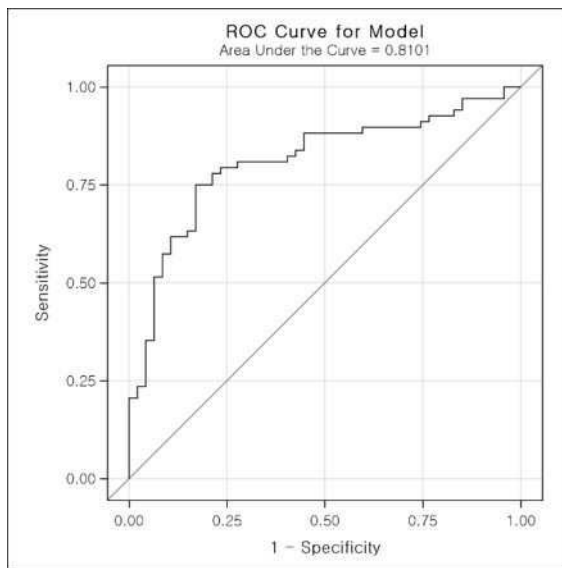
도면4b



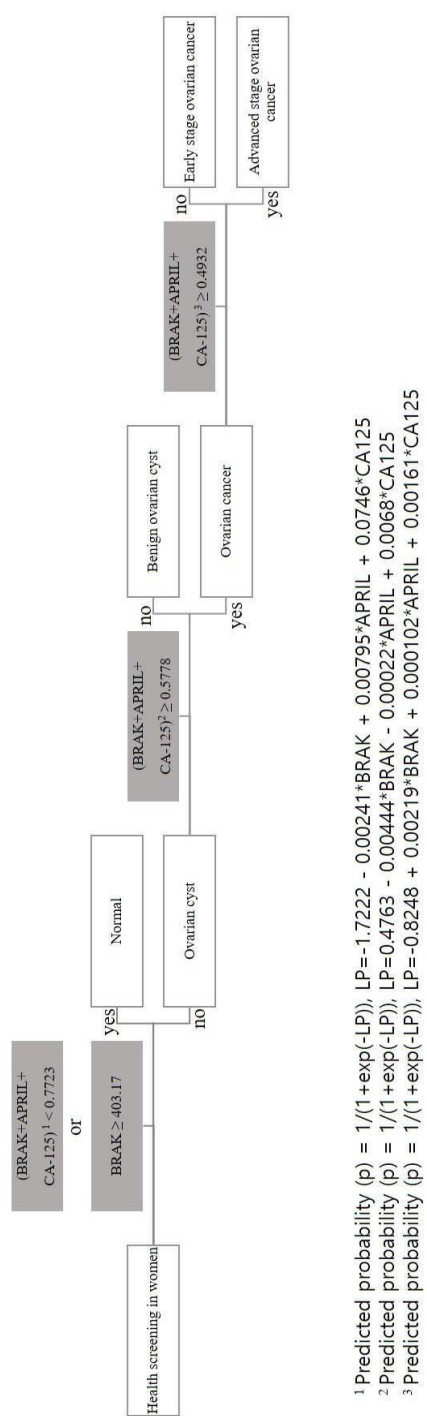
도면5a



도면5b



도면6



서열 목록

- <110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University
- <120> A composition for diagnosing ovarian tumors and uses thereof
- <130> PDPB204182
- <160> 6
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1

<211> 99
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Met Arg Leu Leu Ala Ala Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Leu Tyr
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Val Asp Gly Ser Lys Cys Lys Cys Ser Arg Lys Gly Pro
 20 25 30
 Lys Ile Arg Tyr Ser Asp Val Lys Lys Leu Glu Met Lys Pro Lys Tyr
 35 40 45
 Pro His Cys Glu Glu Lys Met Val Ile Ile Thr Thr Lys Ser Val Ser
 50 55 60
 Arg Tyr Arg Gly Gln Glu His Cys Leu His Pro Lys Leu Gln Ser Thr
 65 70 75 80
 Lys Arg Phe Ile Lys Trp Tyr Asn Ala Trp Asn Glu Lys Arg Arg Val
 85 90 95
 Tyr Glu Glu

<210> 2
 <211> 1687
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 gtggagagag cgcgagagaca agcgagagc gcagcgacgc gccacagaca gccctgggca 60
 tccaccgacg gcgcagccgg agccagcaga gccggaaggc gcgccccggg cagagaaagc 120
 cgagcagagc tgggtggcgt ctccgggccc cgctccgac gggccagcgc cctcccatg 180
 tcctgctcc cagcgccgc cctccggtc agcatgagge tcctggcggc cgcgctgctc 240
 ctgctgctgc tggcgctgta caccgcgcgt gtggacgggt ccaaatgcaa gtgctcccg 300
 aagggaacca agatccgcta cagcgacgtg aagaagctgg aaatgaagcc aaagtaccg 360
 cactgcgagg agaagatggt tatcatcacc accaagagcg tgtccaggta ccgaggtcag 420
 gagcactgcc tgcacccaa gctgcagagc accaagcgct tcatcaagtg gtacaacgcc 480
 tggaacgaga agcgagggt ctacgaagaa tagggtgaaa aacctcagaa gggaaaactc 540

caaaccagtt gggagacttg tgcaaaggac ttgacagatt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagcctttc tttctcacag gcataagaca caaattatat 660
 attgttatga agcacttttt accaacggtc agtttttaca ttttatagct gcgtgcgaaa 720
 ggcttccaga tgggagaccc atctctcttg tgcctccagac ttcacacag gctgcttttt 780

atcaaaaagg ggaaaactca tgccttttct ttttaaaaaa tgcttttttg tatttgtcca 840
 tacgtcacta tacatctgag ctttataagc gcccgggagg aacaatgagc ttggtggaca 900
 catttcattg cagtgttgct ccattcctag ctgggaagc ttcgcttag aggtcctggc 960
 gcctcgccac agctgccacg ggctctcttg ggcttatggc cggtcacagc ctcaagtgtga 1020
 ctccacagtg gcccctgtag ccgggcaagc aggagcaggt ctctctgcat ctgttctctg 1080
 aggaactcaa gtttggttgc cagaaaaatg tgcttcattc cccctgggtt aatttttaca 1140
 caccctagga aacatttcca agatcctgtg atggcgagac aaatgatcct taaagaaggt 1200

gtggggctctt tccaacctg aggatttctg aaaggttcac aggttcaata tttaatgctt 1260
 cagaagcatg tgagggtccc aacactgtca gcaaaaacct taggagaaaa cttaaaaata 1320
 tatgaataca tgcgcaatac acagctacag acacacattc tgttgacaag ggaaaacctt 1380
 caaagcatgt ttctttccct caccacaaca gaacatgcag tactaaagca atatatgtt 1440
 gattcccat gtaattcttc aatgttaaac agtgcagtcc tctttcgaaa gctaagatga 1500
 ccatgcgccc tttctctgt acatataccc ttaagaacgc cccctccaca cactgcccc 1560
 cagtatatgc cgcattgtac tgctgtgtta tatgtatgt acatgtcaga aaccattagc 1620

attgcatgca ggtttcatat tctttctaag atggaaagta ataaaatata ttgaaatgt 1680
 accaaaa 1687

<210> 3
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp
 20 25 30
 Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu

35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg
50 55 60
Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp
65 70 75 80
Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Ser
85 90 95
Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
100 105 110

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys
115 120 125
Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
130 135 140
Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala
145 150 155 160
Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe
165 170 175
Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr

180 185 190
Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
195 200 205
Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Leu His Leu His Gln Gly Asp Ile
210 215 220
Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro
225 230 235 240
His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
245 250

<210

> 4

<211> 3317

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ccggaaccct gtgtgctggg gaggaatccc gcagtggccg gggggcttga ggccgctgct

60

ttgtctcttc gtccagagcc ttatgtaaga gcttttctcg ggaacagga agtcctgctt	120
gccaatttca gcacagggag tagtgcaggc ctatttccaa cacacccggc ccagccttaa	180
ccccagaact cagccagttt cttgtcttcg tgcctctggt tctcctcccc atcgagccca	240
ccctcctttt ccacacctca gtcacccctc gtgaactgcc ccagcgatct ctgctgtgct	300
tgaccccgag ggtcttccac cctcgccctg accctggaca ctgccagct tggccccc	360
tctgtctcct ggacaaatgc cctctagcca gccaaccttc cctccccaa ccctggggcc	420
gccccagggc tctgtgcac tgcctgttcc tcttgggtgt cactggcagc cctgtccttc	480
ctagagggac tggaacctaa ttctctgag gctgaggag ggtggagggt ctcaaggcaa	540
cgctggcccc acgacggagt gccaggagca ctaacagtac ccttagcttg ctttctcct	600
ccctcctttt tattttcaag ttcttttta ttctccttg cgtaacaacc ttcttcctt	660
ctgcaccact gccctaccc ttaccgccc cgcacctcc ttgtacccc actcttgaaa	720
ccacagctgt tggcagggtc ccagctcat gccagctca tctcctttct tgctagcccc	780
caaaggccct ccaggcaaca tggggggccc agtcagagag ccggcactct cagttgcctt	840
ctggttgagt tggggggcag ctctgggggc cgtggcttgt gccatggctc tgctgaccca	900
acaaacagag ctgcagagcc tcaggagaga ggtgagccgg ctgcagggga caggaggccc	960
ctcccagaat ggggaagggt atccctggca gactctccg gagcaggtga gtgaggggag	1020
gagggtgtct gggagaggat ggtagcatg ggggtctctt gggcctcctg gtctgcaaag	1080
tttcaagggg gtgcaagaga gggctctcgg ttggaagtc aggggcgcgg ccattccagg	1140
aaaggaaact gttaaagggt aatgtttctc atacctaaac aatcctggag ggcagccagc	1200
accaacactc aggtgtctgg gaaaagggtc gtgagagatc tgaggcatct cgggggcagg	1260
ggagggtctg gaaggcagcg tggctgggac cctcgcatct taacctaac ttgacctct	1320
ttcatgagc agagtccga tgcctggaa gcctgggaga atggggagag atcccgaaa	1380
aggagagcag tgctcaccca aaacagaag agtgaggctt ccagggtgca gcagggttg	1440
gaggtgatca agcagcgtgg ggattgtaag ccgagtcag ggtgagggtg gaggtgcca	1500
acagcacaac gggggaaagt ggatcggtc gagattccct cttctctcc tcagagcagc	1560
actctgtcct gcacctggtt ccattaacg ccacctcaa gggtagcac tattttaat	1620
aatggctttg gggaggggca ataaccagga actcgggtg gcacttgggc tcaaggggtc	1680
cttatagggt aaagggaag aacaaaaag cacctgagag tgccaagaag tcctgaccga	1740
cacactctca cctccagatg actccgatgt gacagagggt atgtggcaac cagctcttag	1800
gcgtgggaga ggctacagg cccaaggata tgggtgccga atccagatg ctggagtta	1860
tctgtgtgat agccaggtaa cccagccac actctgagct tcacagagg cctctttggc	1920

cccctactga gggtttctga cccctctatt cataccaaac ccagcagacc cttctttctt 1980
 ccctcgtag cgctcctgag gcctcccaga actgagccag gccatcctgt tttcttcaac 2040

 atctcccttc cctgccaggt cctgtttcaa gacgtgactt tcaccatggg tcaggtagtg 2100
 tctcgagaag gccaaggaag gcaggagact ctattccgat gtataagaag tatgccctcc 2160
 caccgggacc gggcctacaa cagctgctat agcgcaggtg agagccgtgt gggcagccga 2220
 aagcaggacg tctctgaccg ggggtagcag tgcagggagc taccgctagg agggaggttg 2280
 gaaacctaaa cagaggcggg tctgaggagi gaagtgcaga atgccgggtc cttacaggag 2340
 gcagaggaac ggtggagctg gagaaggcag ggggaaacag ggcatctgga tggctgtgct 2400
 tcactgcgaa tctactttct ctcttttctc aggtgtcttc catttacacc aaggggatat 2460

 tctgagtgtc ataattcccc gggcaagggc gaaacttaac ctctctccac atggaacctt 2520
 cctggggttt gtgaaactgt gattgtgtta taaaagtgg ctccagctt ggaagaccag 2580
 ggtgggtaca tactggagac agccaagagc tgagtatata aaggagaggg aatgtgcagg 2640
 aacagaggcg tcttcttggg tttggctccc cgttctcac ttttccctt tcatccac 2700
 cccctagact ttgattttac ggatatcttg cttctgttcc ccatggagct ccgaattctt 2760
 gcgtgtgtgt agatgagggg cgggggacgg gcgccaggca ttgtccagac ctggtcgggg 2820
 cccactggaa gcatccagaa cagcaccacc atctagcggc cgctcgaggg aagcaccgc 2880

 cggttggccg aagtccacga agccgcccic tgctaggga aaccctggt tctccatgcc 2940
 acacctctct ccaggtgcc tctgcctctt caccacaaa gaagccttat cctacgtcct 3000
 tctctccatc tctcgacc cagtttccat cactatctcc agagatgtag ctattatgcg 3060
 cccgtctaca gggggtgccc gacgatgacg gtgccttcgc agtcaaatta ctcttcgggt 3120
 cccaaggttt ggctttcacg cgctccattg ccccgcgctg gcaggccatt ccaagccctt 3180
 ccgggctgga actggtgtcg gaggagcctc ggggtgtatcg tacgccctgg tgttggtgtt 3240
 gcctcactcc tctgagctct tctttctgat caagccctgc ttaaagttaa ataaataga 3300

 atgaatgata ccccggc 3317

 <210> 5
 <211> 14507
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Met Leu Lys Pro Ser Gly Leu Pro Gly Ser Ser Ser Pro Thr Arg Ser

1 5 10 15

Leu Met Thr Gly Ser Arg Ser Thr Lys Ala Thr Pro Glu Met Asp Ser
 20 25 30
 Gly Leu Thr Gly Ala Thr Leu Ser Pro Lys Thr Ser Thr Gly Ala Ile
 35 40 45

 Val Val Thr Glu His Thr Leu Pro Phe Thr Ser Pro Asp Lys Thr Leu
 50 55 60
 Ala Ser Pro Thr Ser Ser Val Val Gly Arg Thr Thr Gln Ser Leu Gly
 65 70 75 80
 Val Met Ser Ser Ala Leu Pro Glu Ser Thr Ser Arg Gly Met Thr His
 85 90 95
 Ser Glu Gln Arg Thr Ser Pro Ser Leu Ser Pro Gln Val Asn Gly Thr
 100 105 110
 Pro Ser Arg Asn Tyr Pro Ala Thr Ser Met Val Ser Gly Leu Ser Ser

 115 120 125
 Pro Arg Thr Arg Thr Ser Ser Thr Glu Gly Asn Phe Thr Lys Glu Ala
 130 135 140
 Ser Thr Tyr Thr Leu Thr Val Glu Thr Thr Ser Gly Pro Val Thr Glu
 145 150 155 160
 Lys Tyr Thr Val Pro Thr Glu Thr Ser Thr Thr Glu Gly Asp Ser Thr
 165 170 175
 Glu Thr Pro Trp Asp Thr Arg Tyr Ile Pro Val Lys Ile Thr Ser Pro
 180 185 190

 Met Lys Thr Phe Ala Asp Ser Thr Ala Ser Lys Glu Asn Ala Pro Val
 195 200 205
 Ser Met Thr Pro Ala Glu Thr Thr Val Thr Asp Ser His Thr Pro Gly
 210 215 220
 Arg Thr Asn Pro Ser Phe Gly Thr Leu Tyr Ser Ser Phe Leu Asp Leu
 225 230 235 240
 Ser Pro Lys Gly Thr Pro Asn Ser Arg Gly Glu Thr Ser Leu Glu Leu
 245 250 255
 Ile Leu Ser Thr Thr Gly Tyr Pro Phe Ser Ser Pro Glu Pro Gly Ser

260	265	270
Ala Gly His Ser Arg Ile Ser Thr Ser Ala Pro Leu Ser Ser Ser Ala		
275	280	285
Ser Val Leu Asp Asn Lys Ile Ser Glu Thr Ser Ile Phe Ser Gly Gln		
290	295	300
Ser Leu Thr Ser Pro Leu Ser Pro Gly Val Pro Glu Ala Arg Ala Ser		
305	310	315
Thr Met Pro Asn Ser Ala Ile Pro Phe Ser Met Thr Leu Ser Asn Ala		
325	330	335
Glu Thr Ser Ala Glu Arg Val Arg Ser Thr Ile Ser Ser Leu Gly Thr		
340	345	350
Pro Ser Ile Ser Thr Lys Gln Thr Ala Glu Thr Ile Leu Thr Phe His		
355	360	365
Ala Phe Ala Glu Thr Met Asp Ile Pro Ser Thr His Ile Ala Lys Thr		
370	375	380
Leu Ala Ser Glu Trp Leu Gly Ser Pro Gly Thr Leu Gly Gly Thr Ser		
385	390	395
Thr Ser Ala Leu Thr Thr Thr Ser Pro Ser Thr Thr Leu Val Ser Glu		
405	410	415
Glu Thr Asn Thr His His Ser Thr Ser Gly Lys Glu Thr Glu Gly Thr		
420	425	430
Leu Asn Thr Ser Met Thr Pro Leu Glu Thr Ser Ala Pro Gly Glu Glu		
435	440	445
Ser Glu Met Thr Ala Thr Leu Val Pro Thr Leu Gly Phe Thr Thr Leu		
450	455	460
Asp Ser Lys Ile Arg Ser Pro Ser Gln Val Ser Ser Ser His Pro Thr		
465	470	475
Arg Glu Leu Arg Thr Thr Gly Ser Thr Ser Gly Arg Gln Ser Ser Ser		
485	490	495
Thr Ala Ala His Gly Ser Ser Asp Ile Leu Arg Ala Thr Thr Ser Ser		
500	505	510
Thr Ser Lys Ala Ser Ser Trp Thr Ser Glu Ser Thr Ala Gln Gln Phe		

515 520 525
 Ser Glu Pro Gln His Thr Gln Trp Val Glu Thr Ser Pro Ser Met Lys
 530 535 540
 Thr Glu Arg Pro Pro Ala Ser Thr Ser Val Ala Ala Pro Ile Thr Thr

 545 550 555 560
 Ser Val Pro Ser Val Val Ser Gly Phe Thr Thr Leu Lys Thr Ser Ser
 565 570 575
 Thr Lys Gly Ile Trp Leu Glu Glu Thr Ser Ala Asp Thr Leu Ile Gly
 580 585 590
 Glu Ser Thr Ala Gly Pro Thr Thr His Gln Phe Ala Val Pro Thr Gly
 595 600 605
 Ile Ser Met Thr Gly Gly Ser Ser Thr Arg Gly Ser Gln Gly Thr Thr
 610 615 620

 His Leu Leu Thr Arg Ala Thr Ala Ser Ser Glu Thr Ser Ala Asp Leu
 625 630 635 640
 Thr Leu Ala Thr Asn Gly Val Pro Val Ser Val Ser Pro Ala Val Ser
 645 650 655
 Lys Thr Ala Ala Gly Ser Ser Pro Pro Gly Gly Thr Lys Pro Ser Tyr
 660 665 670
 Thr Met Val Ser Ser Val Ile Pro Glu Thr Ser Ser Leu Gln Ser Ser
 675 680 685
 Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ser Leu Gly Leu Thr Pro Leu Asn Thr Arg

 690 695 700
 His Pro Phe Ser Ser Pro Glu Pro Asp Ser Ala Gly His Thr Lys Ile
 705 710 715 720
 Ser Thr Ser Ile Pro Leu Leu Ser Ser Ala Ser Val Leu Glu Asp Lys
 725 730 735
 Val Ser Ala Thr Ser Thr Phe Ser His His Lys Ala Thr Ser Ser Ile
 740 745 750
 Thr Thr Gly Thr Pro Glu Ile Ser Thr Lys Thr Lys Pro Ser Ser Ala
 755 760 765

Val Leu Ser Ser Met Thr Leu Ser Asn Ala Ala Thr Ser Pro Glu Arg
770 775 780

Val Arg Asn Ala Thr Ser Pro Leu Thr His Pro Ser Pro Ser Gly Glu
785 790 795 800

Glu Thr Ala Gly Ser Val Leu Thr Leu Ser Thr Ser Ala Glu Thr Thr
805 810 815

Asp Ser Pro Asn Ile His Pro Thr Gly Thr Leu Thr Ser Glu Ser Ser
820 825 830

Glu Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Pro Ser Val Ser Gly Val Lys Thr
835 840 845

Thr Phe Ser Ser Ser Thr Pro Ser Thr His Leu Phe Thr Ser Gly Glu
850 855 860

Glu Thr Glu Glu Thr Ser Asn Pro Ser Val Ser Gln Pro Glu Thr Ser
865 870 875 880

Val Ser Arg Val Arg Thr Thr Leu Ala Ser Thr Ser Val Pro Thr Pro
885 890 895

Val Phe Pro Thr Met Asp Thr Trp Pro Thr Arg Ser Ala Gln Phe Ser
900 905 910

Ser Ser His Leu Val Ser Glu Leu Arg Ala Thr Ser Ser Thr Ser Val
915 920 925

Thr Asn Ser Thr Gly Ser Ala Leu Pro Lys Ile Ser His Leu Thr Gly
930 935 940

Thr Ala Thr Met Ser Gln Thr Asn Arg Asp Thr Phe Asn Asp Ser Ala
945 950 955 960

Ala Pro Gln Ser Thr Thr Trp Pro Glu Thr Ser Pro Arg Phe Lys Thr
965 970 975

Gly Leu Pro Ser Ala Thr Thr Thr Val Ser Thr Ser Ala Thr Ser Leu
980 985 990

Ser Ala Thr Val Met Val Ser Lys Phe Thr Ser Pro Ala Thr Ser Ser
995 1000 1005

Met Glu Ala Thr Ser Ile Arg Glu Pro Ser Thr Thr Ile Leu Thr Thr
1010 1015 1020

Glu Thr Thr Asn Gly Pro Gly Ser Met Ala Val Ala Ser Thr Asn Ile
 1025 1030 1035 1040
 Pro Ile Gly Lys Gly Tyr Ile Thr Glu Gly Arg Leu Asp Thr Ser His
 1045 1050 1055

 Leu Pro Ile Gly Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr Ser Met Asp Phe Thr
 1060 1065 1070
 Met Ala Lys Glu Ser Val Ser Met Ser Val Ser Pro Ser Gln Ser Met
 1075 1080 1085
 Asp Ala Ala Gly Ser Ser Thr Pro Gly Arg Thr Ser Gln Phe Val Asp
 1090 1095 1100
 Thr Phe Ser Asp Asp Val Tyr His Leu Thr Ser Arg Glu Ile Thr Ile
 1105 1110 1115 1120
 Pro Arg Asp Gly Thr Ser Ser Ala Leu Thr Pro Gln Met Thr Ala Thr

 1125 1130 1135
 His Pro Pro Ser Pro Asp Pro Gly Ser Ala Arg Ser Thr Trp Leu Gly
 1140 1145 1150
 Ile Leu Ser Ser Ser Pro Ser Ser Pro Thr Pro Lys Val Thr Met Ser
 1155 1160 1165
 Ser Thr Phe Ser Thr Gln Arg Val Thr Thr Ser Met Ile Met Asp Thr
 1170 1175 1180
 Val Glu Thr Ser Arg Trp Asn Met Pro Asn Leu Pro Ser Thr Thr Ser
 1185 1190 1195 1200

 Leu Thr Pro Ser Asn Ile Pro Thr Ser Gly Ala Ile Gly Lys Ser Thr
 1205 1210 1215
 Leu Val Pro Leu Asp Thr Pro Ser Pro Ala Thr Ser Leu Glu Ala Ser
 1220 1225 1230
 Glu Gly Gly Leu Pro Thr Leu Ser Thr Tyr Pro Glu Ser Thr Asn Thr
 1235 1240 1245
 Pro Ser Ile His Leu Gly Ala His Ala Ser Ser Glu Ser Pro Ser Thr
 1250 1255 1260
 Ile Lys Leu Thr Met Ala Ser Val Val Lys Pro Gly Ser Tyr Thr Pro

1265 1270 1275 1280
 Leu Thr Phe Pro Ser Ile Glu Thr His Ile His Val Ser Thr Ala Arg
 1285 1290 1295
 Met Ala Tyr Ser Ser Gly Ser Ser Pro Glu Met Thr Ala Pro Gly Glu
 1300 1305 1310
 Thr Asn Thr Gly Ser Thr Trp Asp Pro Thr Thr Tyr Ile Thr Thr Thr
 1315 1320 1325
 Asp Pro Lys Asp Thr Ser Ser Ala Gln Val Ser Thr Pro His Ser Val
 1330 1335 1340

 Arg Thr Leu Arg Thr Thr Glu Asn His Pro Lys Thr Glu Ser Ala Thr
 1345 1350 1355 1360
 Pro Ala Ala Tyr Ser Gly Ser Pro Lys Ile Ser Ser Ser Pro Asn Leu
 1365 1370 1375
 Thr Ser Pro Ala Thr Lys Ala Trp Thr Ile Thr Asp Thr Thr Glu His
 1380 1385 1390
 Ser Thr Gln Leu His Tyr Thr Lys Leu Ala Glu Lys Ser Ser Gly Phe
 1395 1400 1405
 Glu Thr Gln Ser Ala Pro Gly Pro Val Ser Val Val Ile Pro Thr Ser

 1410 1415 1420
 Pro Thr Ile Gly Ser Ser Thr Leu Glu Leu Thr Ser Asp Val Pro Gly
 1425 1430 1435 1440
 Glu Pro Leu Val Leu Ala Pro Ser Glu Gln Thr Thr Ile Thr Leu Pro
 1445 1450 1455
 Met Ala Thr Trp Leu Ser Thr Ser Leu Thr Glu Glu Met Ala Ser Thr
 1460 1465 1470
 Asp Leu Asp Ile Ser Ser Pro Ser Ser Pro Met Ser Thr Phe Ala Ile
 1475 1480 1485

 Phe Pro Pro Met Ser Thr Pro Ser His Glu Leu Ser Lys Ser Glu Ala
 1490 1495 1500
 Asp Thr Ser Ala Ile Arg Asn Thr Asp Ser Thr Thr Leu Asp Gln His
 1505 1510 1515 1520
 Leu Gly Ile Arg Ser Leu Gly Arg Thr Gly Asp Leu Thr Thr Val Pro

1525	1530	1535	
Ile Thr Pro Leu Thr Thr Thr Trp Thr Ser Val Ile Glu His Ser Thr			
1540	1545	1550	
Gln Ala Gln Asp Thr Leu Ser Ala Thr Met Ser Pro Thr His Val Thr			
1555	1560	1565	
Gln Ser Leu Lys Asp Gln Thr Ser Ile Pro Ala Ser Ala Ser Pro Ser			
1570	1575	1580	
His Leu Thr Glu Val Tyr Pro Glu Leu Gly Thr Gln Gly Arg Ser Ser			
1585	1590	1595	1600
Ser Glu Ala Thr Thr Phe Trp Lys Pro Ser Thr Asp Thr Leu Ser Arg			
1605	1610	1615	
Glu Ile Glu Thr Gly Pro Thr Asn Ile Gln Ser Thr Pro Pro Met Asp			
1620	1625	1630	
Asn Thr Thr Thr Gly Ser Ser Ser Ser Gly Val Thr Leu Gly Ile Ala			
1635	1640	1645	
His Leu Pro Ile Gly Thr Ser Ser Pro Ala Glu Thr Ser Thr Asn Met			
1650	1655	1660	
Ala Leu Glu Arg Arg Ser Ser Thr Ala Thr Val Ser Met Ala Gly Thr			
1665	1670	1675	1680
Met Gly Leu Leu Val Thr Ser Ala Pro Gly Arg Ser Ile Ser Gln Ser			
1685	1690	1695	
Leu Gly Arg Val Ser Ser Val Leu Ser Glu Ser Thr Thr Glu Gly Val			
1700	1705	1710	
Thr Asp Ser Ser Lys Gly Ser Ser Pro Arg Leu Asn Thr Gln Gly Asn			
1715	1720	1725	
Thr Ala Leu Ser Ser Ser Leu Glu Pro Ser Tyr Ala Glu Gly Ser Gln			
1730	1735	1740	
Met Ser Thr Ser Ile Pro Leu Thr Ser Ser Pro Thr Thr Pro Asp Val			
1745	1750	1755	1760
Glu Phe Ile Gly Gly Ser Thr Phe Trp Thr Lys Glu Val Thr Thr Val			
1765	1770	1775	

Met Thr Ser Asp Ile Ser Lys Ser Ser Ala Arg Thr Glu Ser Ser Ser
1780 1785 1790

Ala Thr Leu Met Ser Thr Ala Leu Gly Ser Thr Glu Asn Thr Gly Lys
1795 1800 1805

Glu Lys Leu Arg Thr Ala Ser Met Asp Leu Pro Ser Pro Thr Pro Ser
1810 1815 1820

Met Glu Val Thr Pro Trp Ile Ser Leu Thr Leu Ser Asn Ala Pro Asn
1825 1830 1835 1840

Thr Thr Asp Ser Leu Asp Leu Ser His Gly Val His Thr Ser Ser Ala
1845 1850 1855

Gly Thr Leu Ala Thr Asp Arg Ser Leu Asn Thr Gly Val Thr Arg Ala
1860 1865 1870

Ser Arg Leu Glu Asn Gly Ser Asp Thr Ser Ser Lys Ser Leu Ser Met
1875 1880 1885

Gly Asn Ser Thr His Thr Ser Met Thr Tyr Thr Glu Lys Ser Glu Val
1890 1895 1900

Ser Ser Ser Ile His Pro Arg Pro Glu Thr Ser Ala Pro Gly Ala Glu
1905 1910 1915 1920

Thr Thr Leu Thr Ser Thr Pro Gly Asn Arg Ala Ile Ser Leu Thr Leu
1925 1930 1935

Pro Phe Ser Ser Ile Pro Val Glu Glu Val Ile Ser Thr Gly Ile Thr
1940 1945 1950

Ser Gly Pro Asp Ile Asn Ser Ala Pro Met Thr His Ser Pro Ile Thr
1955 1960 1965

Pro Pro Thr Ile Val Trp Thr Ser Thr Gly Thr Ile Glu Gln Ser Thr
1970 1975 1980

Gln Pro Leu His Ala Val Ser Ser Glu Lys Val Ser Val Gln Thr Gln
1985 1990 1995 2000

Ser Thr Pro Tyr Val Asn Ser Val Ala Val Ser Ala Ser Pro Thr His
2005 2010 2015

Glu Asn Ser Val Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ser Ser Pro Tyr Ser Ser
2020 2025 2030

Ala Ser Leu Glu Ser Leu Asp Ser Thr Ile Ser Arg Arg Asn Ala Ile
2035 2040 2045

Thr Ser Trp Leu Trp Asp Leu Thr Thr Ser Leu Pro Thr Thr Thr Trp
2050 2055 2060

Pro Ser Thr Ser Leu Ser Glu Ala Leu Ser Ser Gly His Ser Gly Val
2065 2070 2075 2080

Ser Asn Pro Ser Ser Thr Thr Thr Glu Phe Pro Leu Phe Ser Ala Ala
2085 2090 2095

Ser Thr Ser Ala Ala Lys Gln Arg Asn Pro Glu Thr Glu Thr His Gly
2100 2105 2110

Pro Gln Asn Thr Ala Ala Ser Thr Leu Asn Thr Asp Ala Ser Ser Val
2115 2120 2125

Thr Gly Leu Ser Glu Thr Pro Val Gly Ala Ser Ile Ser Ser Glu Val

2130 2135 2140

Pro Leu Pro Met Ala Ile Thr Ser Arg Ser Asp Val Ser Gly Leu Thr
2145 2150 2155 2160

Ser Glu Ser Thr Ala Asn Pro Ser Leu Gly Thr Ala Ser Ser Ala Gly
2165 2170 2175

Thr Lys Leu Thr Arg Thr Ile Ser Leu Pro Thr Ser Glu Ser Leu Val
2180 2185 2190

Ser Phe Arg Met Asn Lys Asp Pro Trp Thr Val Ser Ile Pro Leu Gly
2195 2200 2205

Ser His Pro Thr Thr Asn Thr Glu Thr Ser Ile Pro Val Asn Ser Ala
2210 2215 2220

Gly Pro Pro Gly Leu Ser Thr Val Ala Ser Asp Val Ile Asp Thr Pro
2225 2230 2235 2240

Ser Asp Gly Ala Glu Ser Ile Pro Thr Val Ser Phe Ser Pro Ser Pro
2245 2250 2255

Asp Thr Glu Val Thr Thr Ile Ser His Phe Pro Glu Lys Thr Thr His
2260 2265 2270

Ser Phe Arg Thr Ile Ser Ser Leu Thr His Glu Leu Thr Ser Arg Val

2275 2280 2285
 Thr Pro Ile Pro Gly Asp Trp Met Ser Ser Ala Met Ser Thr Lys Pro
 2290 2295 2300
 Thr Gly Ala Ser Pro Ser Ile Thr Leu Gly Glu Arg Arg Thr Ile Thr
 2305 2310 2315 2320
 Ser Ala Ala Pro Thr Thr Ser Pro Ile Val Leu Thr Ala Ser Phe Thr
 2325 2330 2335
 Glu Thr Ser Thr Val Ser Leu Asp Asn Glu Thr Thr Val Lys Thr Ser
 2340 2345 2350

 Asp Ile Leu Asp Ala Arg Lys Thr Asn Glu Leu Pro Ser Asp Ser Ser
 2355 2360 2365
 Ser Ser Ser Asp Leu Ile Asn Thr Ser Ile Ala Ser Ser Thr Met Asp
 2370 2375 2380
 Val Thr Lys Thr Ala Ser Ile Ser Pro Thr Ser Ile Ser Gly Met Thr
 2385 2390 2395 2400
 Ala Ser Ser Ser Pro Ser Leu Phe Ser Ser Asp Arg Pro Gln Val Pro
 2405 2410 2415
 Thr Ser Thr Thr Glu Thr Asn Thr Ala Thr Ser Pro Ser Val Ser Ser

 2420 2425 2430
 Asn Thr Tyr Ser Leu Asp Gly Gly Ser Asn Val Gly Gly Thr Pro Ser
 2435 2440 2445
 Thr Leu Pro Pro Phe Thr Ile Thr His Pro Val Glu Thr Ser Ser Ala
 2450 2455 2460
 Leu Leu Ala Trp Ser Arg Pro Val Arg Thr Phe Ser Thr Met Val Ser
 2465 2470 2475 2480
 Thr Asp Thr Ala Ser Gly Glu Asn Pro Thr Ser Ser Asn Ser Val Val
 2485 2490 2495

 Thr Ser Val Pro Ala Pro Gly Thr Trp Thr Ser Val Gly Ser Thr Thr
 2500 2505 2510
 Asp Leu Pro Ala Met Gly Phe Leu Lys Thr Ser Pro Ala Gly Glu Ala
 2515 2520 2525
 His Ser Leu Leu Ala Ser Thr Ile Glu Pro Ala Thr Ala Phe Thr Pro

2530 2535 2540
 His Leu Ser Ala Ala Val Val Thr Gly Ser Ser Ala Thr Ser Glu Ala
 2545 2550 2555 2560
 Ser Leu Leu Thr Thr Ser Glu Ser Lys Ala Ile His Ser Ser Pro Gln

 2565 2570 2575
 Thr Pro Thr Thr Pro Thr Ser Gly Ala Asn Trp Glu Thr Ser Ala Thr
 2580 2585 2590
 Pro Glu Ser Leu Leu Val Val Thr Glu Thr Ser Asp Thr Thr Leu Thr
 2595 2600 2605
 Ser Lys Ile Leu Val Thr Asp Thr Ile Leu Phe Ser Thr Val Ser Thr
 2610 2615 2620
 Pro Pro Ser Lys Phe Pro Ser Thr Gly Thr Leu Ser Gly Ala Ser Phe
 2625 2630 2635 2640

 Pro Thr Leu Leu Pro Asp Thr Pro Ala Ile Pro Leu Thr Ala Thr Glu
 2645 2650 2655
 Pro Thr Ser Ser Leu Ala Thr Ser Phe Asp Ser Thr Pro Leu Val Thr
 2660 2665 2670
 Ile Ala Ser Asp Ser Leu Gly Thr Val Pro Glu Thr Thr Leu Thr Met
 2675 2680 2685
 Ser Glu Thr Ser Asn Gly Asp Ala Leu Val Leu Lys Thr Val Ser Asn
 2690 2695 2700
 Pro Asp Arg Ser Ile Pro Gly Ile Thr Ile Gln Gly Val Thr Glu Ser

 2705 2710 2715 2720
 Pro Leu His Pro Ser Ser Thr Ser Pro Ser Lys Ile Val Ala Pro Arg
 2725 2730 2735
 Asn Thr Thr Tyr Glu Gly Ser Ile Thr Val Ala Leu Ser Thr Leu Pro
 2740 2745 2750
 Ala Gly Thr Thr Gly Ser Leu Val Phe Ser Gln Ser Ser Glu Asn Ser
 2755 2760 2765
 Glu Thr Thr Ala Leu Val Asp Ser Ser Ala Gly Leu Glu Arg Ala Ser
 2770 2775 2780

Val Met Pro Leu Thr Thr Gly Ser Gln Gly Met Ala Ser Ser Gly Gly
2785 2790 2795 2800
Ile Arg Ser Gly Ser Thr His Ser Thr Gly Thr Lys Thr Phe Ser Ser
2805 2810 2815
Leu Pro Leu Thr Met Asn Pro Gly Glu Val Thr Ala Met Ser Glu Ile
2820 2825 2830
Thr Thr Asn Arg Leu Thr Ala Thr Gln Ser Thr Ala Pro Lys Gly Ile
2835 2840 2845
Pro Val Lys Pro Thr Ser Ala Glu Ser Gly Leu Leu Thr Pro Val Ser
2850 2855 2860
Ala Ser Ser Ser Pro Ser Lys Ala Phe Ala Ser Leu Thr Thr Ala Pro
2865 2870 2875 2880
Pro Thr Trp Gly Ile Pro Gln Ser Thr Leu Thr Phe Glu Phe Ser Glu
2885 2890 2895
Val Pro Ser Leu Asp Thr Lys Ser Ala Ser Leu Pro Thr Pro Gly Gln
2900 2905 2910
Ser Leu Asn Thr Ile Pro Asp Ser Asp Ala Ser Thr Ala Ser Ser Ser
2915 2920 2925
Leu Ser Lys Ser Pro Glu Lys Asn Pro Arg Ala Arg Met Met Thr Ser
2930 2935 2940
Thr Lys Ala Ile Ser Ala Ser Ser Phe Gln Ser Thr Gly Phe Thr Glu
2945 2950 2955 2960
Thr Pro Glu Gly Ser Ala Ser Pro Ser Met Ala Gly His Glu Pro Arg
2965 2970 2975
Val Pro Thr Ser Gly Thr Gly Asp Pro Arg Tyr Ala Ser Glu Ser Met
2980 2985 2990
Ser Tyr Pro Asp Pro Ser Lys Ala Ser Ser Ala Met Thr Ser Thr Ser
2995 3000 3005
Leu Ala Ser Lys Leu Thr Thr Leu Phe Ser Thr Gly Gln Ala Ala Arg
3010 3015 3020
Ser Gly Ser Ser Ser Ser Pro Ile Ser Leu Ser Thr Glu Lys Glu Thr
3025 3030 3035 3040

Ser Phe Leu Ser Pro Thr Ala Ser Thr Ser Arg Lys Thr Ser Leu Phe
3045 3050 3055

Leu Gly Pro Ser Met Ala Arg Gln Pro Asn Ile Leu Val His Leu Gln
3060 3065 3070

Thr Ser Ala Leu Thr Leu Ser Pro Thr Ser Thr Leu Asn Met Ser Gln
3075 3080 3085

Glu Glu Pro Pro Glu Leu Thr Ser Ser Gln Thr Ile Ala Glu Glu Glu
3090 3095 3100

Gly Thr Thr Ala Glu Thr Gln Thr Leu Thr Phe Thr Pro Ser Glu Thr
3105 3110 3115 3120

Pro Thr Ser Leu Leu Pro Val Ser Ser Pro Thr Glu Pro Thr Ala Arg
3125 3130 3135

Arg Lys Ser Ser Pro Glu Thr Trp Ala Ser Ser Ile Ser Val Pro Ala
3140 3145 3150

Lys Thr Ser Leu Val Glu Thr Thr Asp Gly Thr Leu Val Thr Thr Ile
3155 3160 3165

Lys Met Ser Ser Gln Ala Ala Gln Gly Asn Ser Thr Trp Pro Ala Pro
3170 3175 3180

Ala Glu Glu Thr Gly Ser Ser Pro Ala Gly Thr Ser Pro Gly Ser Pro
3185 3190 3195 3200

Glu Met Ser Thr Thr Leu Lys Ile Met Ser Ser Lys Glu Pro Ser Ile
3205 3210 3215

Ser Pro Glu Ile Arg Ser Thr Val Arg Asn Ser Pro Trp Lys Thr Pro
3220 3225 3230

Glu Thr Thr Val Pro Met Glu Thr Thr Val Glu Pro Val Thr Leu Gln
3235 3240 3245

Ser Thr Ala Leu Gly Ser Gly Ser Thr Ser Ile Ser His Leu Pro Thr
3250 3255 3260

Gly Thr Thr Ser Pro Thr Lys Ser Pro Thr Glu Asn Met Leu Ala Thr
3265 3270 3275 3280

Glu Arg Val Ser Leu Ser Pro Ser Pro Pro Glu Ala Trp Thr Asn Leu

3285	3290	3295
Tyr Ser Gly Thr Pro Gly Gly Thr Arg Gln Ser Leu Ala Thr Met Ser		
3300	3305	3310
Ser Val Ser Leu Glu Ser Pro Thr Ala Arg Ser Ile Thr Gly Thr Gly		
3315	3320	3325
Gln Gln Ser Ser Pro Glu Leu Val Ser Lys Thr Thr Gly Met Glu Phe		
3330	3335	3340
Ser Met Trp His Gly Ser Thr Gly Gly Thr Thr Gly Asp Thr His Val		
3345	3350	3355
		3360
Ser Leu Ser Thr Ser Ser Asn Ile Leu Glu Asp Pro Val Thr Ser Pro		
3365	3370	3375
Asn Ser Val Ser Ser Leu Thr Asp Lys Ser Lys His Lys Thr Glu Thr		
3380	3385	3390
Trp Val Ser Thr Thr Ala Ile Pro Ser Thr Val Leu Asn Asn Lys Ile		
3395	3400	3405
Met Ala Ala Glu Gln Gln Thr Ser Arg Ser Val Asp Glu Ala Tyr Ser		
3410	3415	3420
Ser Thr Ser Ser Trp Ser Asp Gln Thr Ser Gly Ser Asp Ile Thr Leu		
3425	3430	3435
		3440
Gly Ala Ser Pro Asp Val Thr Asn Thr Leu Tyr Ile Thr Ser Thr Ala		
3445	3450	3455
Gln Thr Thr Ser Leu Val Ser Leu Pro Ser Gly Asp Gln Gly Ile Thr		
3460	3465	3470
Ser Leu Thr Asn Pro Ser Gly Gly Lys Thr Ser Ser Ala Ser Ser Val		
3475	3480	3485
Thr Ser Pro Ser Ile Gly Leu Glu Thr Leu Arg Ala Asn Val Ser Ala		
3490	3495	3500
Val Lys Ser Asp Ile Ala Pro Thr Ala Gly His Leu Ser Gln Thr Ser		
3505	3510	3515
		3520
Ser Pro Ala Glu Val Ser Ile Leu Asp Val Thr Thr Ala Pro Thr Pro		
3525	3530	3535
Gly Ile Ser Thr Thr Ile Thr Thr Met Gly Thr Asn Ser Ile Ser Thr		

3540	3545	3550
Thr Thr Pro Asn Pro Glu Val Gly Met Ser Thr Met Asp Ser Thr Pro		
3555	3560	3565
Ala Thr Glu Arg Arg Thr Thr Ser Thr Glu His Pro Ser Thr Trp Ser		
3570	3575	3580
Ser Thr Ala Ala Ser Asp Ser Trp Thr Val Thr Asp Met Thr Ser Asn		
3585	3590	3595
Leu Lys Val Ala Arg Ser Pro Gly Thr Ile Ser Thr Met His Thr Thr		
3605	3610	3615
Ser Phe Leu Ala Ser Ser Thr Glu Leu Asp Ser Met Ser Thr Pro His		
3620	3625	3630
Gly Arg Ile Thr Val Ile Gly Thr Ser Leu Val Thr Pro Ser Ser Asp		
3635	3640	3645
Ala Ser Ala Val Lys Thr Glu Thr Ser Thr Ser Glu Arg Thr Leu Ser		
3650	3655	3660
Pro Ser Asp Thr Thr Ala Ser Thr Pro Ile Ser Thr Phe Ser Arg Val		
3665	3670	3675
Gln Arg Met Ser Ile Ser Val Pro Asp Ile Leu Ser Thr Ser Trp Thr		
3685	3690	3695
Pro Ser Ser Thr Glu Ala Glu Asp Val Pro Val Ser Met Val Ser Thr		
3700	3705	3710
Asp His Ala Ser Thr Lys Thr Asp Pro Asn Thr Pro Leu Ser Thr Phe		
3715	3720	3725
Leu Phe Asp Ser Leu Ser Thr Leu Asp Trp Asp Thr Gly Arg Ser Leu		
3730	3735	3740
Ser Ser Ala Thr Ala Thr Thr Ser Ala Pro Gln Gly Ala Thr Thr Pro		
3745	3750	3755
Gln Glu Leu Thr Leu Glu Thr Met Ile Ser Pro Ala Thr Ser Gln Leu		
3765	3770	3775
Pro Phe Ser Ile Gly His Ile Thr Ser Ala Val Thr Pro Ala Ala Met		
3780	3785	3790

Ala Arg Ser Ser Gly Val Thr Phe Ser Arg Pro Asp Pro Thr Ser Lys
3795 3800 3805

Lys Ala Glu Gln Thr Ser Thr Gln Leu Pro Thr Thr Thr Ser Ala His
3810 3815 3820

Pro Gly Gln Val Pro Arg Ser Ala Ala Thr Thr Leu Asp Val Ile Pro
3825 3830 3835 3840

His Thr Ala Lys Thr Pro Asp Ala Thr Phe Gln Arg Gln Gly Gln Thr
3845 3850 3855

Ala Leu Thr Thr Glu Ala Arg Ala Thr Ser Asp Ser Trp Asn Glu Lys
3860 3865 3870

Glu Lys Ser Thr Pro Ser Ala Pro Trp Ile Thr Glu Met Met Asn Ser
3875 3880 3885

Val Ser Glu Asp Thr Ile Lys Glu Val Thr Ser Ser Ser Ser Val Leu
3890 3895 3900

Arg Thr Leu Asn Thr Leu Asp Ile Asn Leu Glu Ser Gly Thr Thr Ser
3905 3910 3915 3920

Ser Pro Ser Trp Lys Ser Ser Pro Tyr Glu Arg Ile Ala Pro Ser Glu
3925 3930 3935

Ser Thr Thr Asp Lys Glu Ala Ile His Pro Ser Thr Asn Thr Val Glu
3940 3945 3950

Thr Thr Gly Trp Val Thr Ser Ser Glu His Ala Ser His Ser Thr Ile
3955 3960 3965

Pro Ala His Ser Ala Ser Ser Lys Leu Thr Ser Pro Val Val Thr Thr
3970 3975 3980

Ser Thr Arg Glu Gln Ala Ile Val Ser Met Ser Thr Thr Thr Trp Pro
3985 3990 3995 4000

Glu Ser Thr Arg Ala Arg Thr Glu Pro Asn Ser Phe Leu Thr Ile Glu
4005 4010 4015

Leu Arg Asp Val Ser Pro Tyr Met Asp Thr Ser Ser Thr Thr Gln Thr
4020 4025 4030

Ser Ile Ile Ser Ser Pro Gly Ser Thr Ala Ile Thr Lys Gly Pro Arg
4035 4040 4045

Thr Glu Ile Thr Ser Ser Lys Arg Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Gln
 4050 4055 4060
 Ser Met Arg Ser Ser Asp Ser Pro Ser Glu Ala Ile Thr Arg Leu Ser
 4065 4070 4075 4080

 Asn Phe Pro Ala Met Thr Glu Ser Gly Gly Met Ile Leu Ala Met Gln
 4085 4090 4095
 Thr Ser Pro Pro Gly Ala Thr Ser Leu Ser Ala Pro Thr Leu Asp Thr
 4100 4105 4110
 Ser Ala Thr Ala Ser Trp Thr Gly Thr Pro Leu Ala Thr Thr Gln Arg
 4115 4120 4125
 Phe Thr Tyr Ser Glu Lys Thr Thr Leu Phe Ser Lys Gly Pro Glu Asp
 4130 4135 4140
 Thr Ser Gln Pro Ser Pro Pro Ser Val Glu Glu Thr Ser Ser Ser Ser

 4145 4150 4155 4160
 Ser Leu Val Pro Ile His Ala Thr Thr Ser Pro Ser Asn Ile Leu Leu
 4165 4170 4175
 Thr Ser Gln Gly His Ser Pro Ser Ser Thr Pro Pro Val Thr Ser Val
 4180 4185 4190
 Phe Leu Ser Glu Thr Ser Gly Leu Gly Lys Thr Thr Asp Met Ser Arg
 4195 4200 4205
 Ile Ser Leu Glu Pro Gly Thr Ser Leu Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr
 4210 4215 4220

 Ala Gly Glu Ala Leu Ser Thr Tyr Glu Ala Ser Arg Asp Thr Lys Ala
 4225 4230 4235 4240
 Ile His His Ser Ala Asp Thr Ala Val Thr Asn Met Glu Ala Thr Ser
 4245 4250 4255
 Ser Glu Tyr Ser Pro Ile Pro Gly His Thr Lys Pro Ser Lys Ala Thr
 4260 4265 4270
 Ser Pro Leu Val Thr Ser His Ile Met Gly Asp Ile Thr Ser Ser Thr
 4275 4280 4285
 Ser Val Phe Gly Ser Ser Glu Thr Thr Glu Ile Glu Thr Val Ser Ser

4290 4295 4300
 Val Asn Gln Gly Leu Gln Glu Arg Ser Thr Ser Gln Val Ala Ser Ser
 4305 4310 4315 4320
 Ala Thr Glu Thr Ser Thr Val Ile Thr His Val Ser Ser Gly Asp Ala
 4325 4330 4335
 Thr Thr His Val Thr Lys Thr Gln Ala Thr Phe Ser Ser Gly Thr Ser
 4340 4345 4350
 Ile Ser Ser Pro His Gln Phe Ile Thr Ser Thr Asn Thr Phe Thr Asp
 4355 4360 4365

 Val Ser Thr Asn Pro Ser Thr Ser Leu Ile Met Thr Glu Ser Ser Gly
 4370 4375 4380
 Val Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Pro Thr Gly Ala Ala Thr Gln Gly
 4385 4390 4395 4400
 Pro Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Thr Met Pro Tyr Leu Thr Glu Thr Pro
 4405 4410 4415
 Leu Ala Val Thr Pro Asp Phe Met Gln Ser Glu Lys Thr Thr Leu Ile
 4420 4425 4430
 Ser Lys Gly Pro Lys Asp Val Ser Trp Thr Ser Pro Pro Ser Val Ala

 4435 4440 4445
 Glu Thr Ser Tyr Pro Ser Ser Leu Thr Pro Phe Leu Val Thr Thr Ile
 4450 4455 4460
 Pro Pro Ala Thr Ser Thr Leu Gln Gly Gln His Thr Ser Ser Pro Val
 4465 4470 4475 4480
 Ser Ala Thr Ser Val Leu Thr Ser Gly Leu Val Lys Thr Thr Asp Met
 4485 4490 4495
 Leu Asn Thr Ser Met Glu Pro Val Thr Asn Ser Pro Gln Asn Leu Asn
 4500 4505 4510

 Asn Pro Ser Asn Glu Ile Leu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Thr Asp Ile
 4515 4520 4525
 Glu Thr Ile His Pro Ser Ile Asn Lys Ala Val Thr Asn Met Gly Thr
 4530 4535 4540
 Ala Ser Ser Ala His Val Leu His Ser Thr Leu Pro Val Ser Ser Glu

4545 4550 4555 4560
 Pro Ser Thr Ala Thr Ser Pro Met Val Pro Ala Ser Ser Met Gly Asp
 4565 4570 4575
 Ala Leu Ala Ser Ile Ser Ile Pro Gly Ser Glu Thr Thr Asp Ile Glu

 4580 4585 4590
 Gly Glu Pro Thr Ser Ser Leu Thr Ala Gly Arg Lys Glu Asn Ser Thr
 4595 4600 4605
 Leu Gln Glu Met Asn Ser Thr Thr Glu Ser Asn Ile Ile Leu Ser Asn
 4610 4615 4620
 Val Ser Val Gly Ala Ile Thr Glu Ala Thr Lys Met Glu Val Pro Ser
 4625 4630 4635 4640
 Phe Asp Ala Thr Phe Ile Pro Thr Pro Ala Gln Ser Thr Lys Phe Pro
 4645 4650 4655

 Asp Ile Phe Ser Val Ala Ser Ser Arg Leu Ser Asn Ser Pro Pro Met
 4660 4665 4670
 Thr Ile Ser Thr His Met Thr Thr Thr Gln Thr Gly Ser Ser Gly Ala
 4675 4680 4685
 Thr Ser Lys Ile Pro Leu Ala Leu Asp Thr Ser Thr Leu Glu Thr Ser
 4690 4695 4700
 Ala Gly Thr Pro Ser Val Val Thr Glu Gly Phe Ala His Ser Lys Ile
 4705 4710 4715 4720
 Thr Thr Ala Met Asn Asn Asp Val Lys Asp Val Ser Gln Thr Asn Pro

 4725 4730 4735
 Pro Phe Gln Asp Glu Ala Ser Ser Pro Ser Ser Gln Ala Pro Val Leu
 4740 4745 4750
 Val Thr Thr Leu Pro Ser Ser Val Ala Phe Thr Pro Gln Trp His Ser
 4755 4760 4765
 Thr Ser Ser Pro Val Ser Met Ser Ser Val Leu Thr Ser Ser Leu Val
 4770 4775 4780
 Lys Thr Ala Gly Lys Val Asp Thr Ser Leu Glu Thr Val Thr Ser Ser
 4785 4790 4795 4800

Pro Gln Ser Met Ser Asn Thr Leu Asp Asp Ile Ser Val Thr Ser Ala
4805 4810 4815

Ala Thr Thr Asp Ile Glu Thr Thr His Pro Ser Ile Asn Thr Val Val
4820 4825 4830

Thr Asn Val Gly Thr Thr Gly Ser Ala Phe Glu Ser His Ser Thr Val
4835 4840 4845

Ser Ala Tyr Pro Glu Pro Ser Lys Val Thr Ser Pro Asn Val Thr Thr
4850 4855 4860

Ser Thr Met Glu Asp Thr Thr Ile Ser Arg Ser Ile Pro Lys Ser Ser

4865 4870 4875 4880

Lys Thr Thr Arg Thr Glu Thr Glu Thr Thr Ser Ser Leu Thr Pro Lys
4885 4890 4895

Leu Arg Glu Thr Ser Ile Ser Gln Glu Ile Thr Ser Ser Thr Glu Thr
4900 4905 4910

Ser Thr Val Pro Tyr Lys Glu Leu Thr Gly Ala Thr Thr Glu Val Ser
4915 4920 4925

Arg Thr Asp Val Thr Ser Ser Ser Ser Thr Ser Phe Pro Gly Pro Asp
4930 4935 4940

Gln Ser Thr Val Ser Leu Asp Ile Ser Thr Glu Thr Asn Thr Arg Leu
4945 4950 4955 4960

Ser Thr Ser Pro Ile Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr Ile Thr Thr
4965 4970 4975

Gln Thr Gly Pro His Gly Ala Thr Ser Gln Asp Thr Phe Thr Met Asp
4980 4985 4990

Pro Ser Asn Thr Thr Pro Gln Ala Gly Ile His Ser Ala Met Thr His
4995 5000 5005

Gly Phe Ser Gln Leu Asp Val Thr Thr Leu Met Ser Arg Ile Pro Gln

5010 5015 5020

Asp Val Ser Trp Thr Ser Pro Pro Ser Val Asp Lys Thr Ser Ser Pro
5025 5030 5035 5040

Ser Ser Phe Leu Ser Ser Pro Ala Met Thr Thr Pro Ser Leu Ile Ser
5045 5050 5055

Ser Thr Leu Pro Glu Asp Lys Leu Ser Ser Pro Met Thr Ser Leu Leu
 5060 5065 5070
 Thr Ser Gly Leu Val Lys Ile Thr Asp Ile Leu Arg Thr Arg Leu Glu
 5075 5080 5085

 Pro Val Thr Ser Ser Leu Pro Asn Phe Ser Ser Thr Ser Asp Lys Ile
 5090 5095 5100
 Leu Ala Thr Ser Lys Asp Ser Lys Asp Thr Lys Glu Ile Phe Pro Ser
 5105 5110 5115 5120
 Ile Asn Thr Glu Glu Thr Asn Val Lys Ala Asn Asn Ser Gly His Glu
 5125 5130 5135
 Ser His Ser Pro Ala Leu Ala Asp Ser Glu Thr Pro Lys Ala Thr Thr
 5140 5145 5150
 Gln Met Val Ile Thr Thr Thr Val Gly Asp Pro Ala Pro Ser Thr Ser

 5155 5160 5165
 Met Pro Val His Gly Ser Ser Glu Thr Thr Asn Ile Lys Arg Glu Pro
 5170 5175 5180
 Thr Tyr Phe Leu Thr Pro Arg Leu Arg Glu Thr Ser Thr Ser Gln Glu
 5185 5190 5195 5200
 Ser Ser Phe Pro Thr Asp Thr Ser Phe Leu Leu Ser Lys Val Pro Thr
 5205 5210 5215
 Gly Thr Ile Thr Glu Val Ser Ser Thr Gly Val Asn Ser Ser Ser Lys
 5220 5225 5230

 Ile Ser Thr Pro Asp His Asp Lys Ser Thr Val Pro Pro Asp Thr Phe
 5235 5240 5245
 Thr Gly Glu Ile Pro Arg Val Phe Thr Ser Ser Ile Lys Thr Lys Ser
 5250 5255 5260
 Ala Glu Met Thr Ile Thr Thr Gln Ala Ser Pro Pro Glu Ser Ala Ser
 5265 5270 5275 5280
 His Ser Thr Leu Pro Leu Asp Thr Ser Thr Thr Leu Ser Gln Gly Gly
 5285 5290 5295
 Thr His Ser Thr Val Thr Gln Gly Phe Pro Tyr Ser Glu Val Thr Thr

5300	5305	5310	
Leu Met Gly Met Gly Pro Gly Asn Val Ser Trp Met Thr Thr Pro Pro			
5315	5320	5325	
Val Glu Glu Thr Ser Ser Val Ser Ser Leu Met Ser Ser Pro Ala Met			
5330	5335	5340	
Thr Ser Pro Ser Pro Val Ser Ser Thr Ser Pro Gln Ser Ile Pro Ser			
5345	5350	5355	5360
Ser Pro Leu Pro Val Thr Ala Leu Pro Thr Ser Val Leu Val Thr Thr			
5365	5370	5375	
Thr Asp Val Leu Gly Thr Thr Ser Pro Glu Ser Val Thr Ser Ser Pro			
5380	5385	5390	
Pro Asn Leu Ser Ser Ile Thr His Glu Arg Pro Ala Thr Tyr Lys Asp			
5395	5400	5405	
Thr Ala His Thr Glu Ala Ala Met His His Ser Thr Asn Thr Ala Val			
5410	5415	5420	
Thr Asn Val Gly Thr Ser Gly Ser Gly His Lys Ser Gln Ser Ser Val			
5425	5430	5435	5440
Leu Ala Asp Ser Glu Thr Ser Lys Ala Thr Pro Leu Met Ser Thr Thr			
5445	5450	5455	
Ser Thr Leu Gly Asp Thr Ser Val Ser Thr Ser Thr Pro Asn Ile Ser			
5460	5465	5470	
Gln Thr Asn Gln Ile Gln Thr Glu Pro Thr Ala Ser Leu Ser Pro Arg			
5475	5480	5485	
Leu Arg Glu Ser Ser Thr Ser Glu Lys Thr Ser Ser Thr Thr Glu Thr			
5490	5495	5500	
Asn Thr Ala Phe Ser Tyr Val Pro Thr Gly Ala Ile Thr Gln Ala Ser			
5505	5510	5515	5520
Arg Thr Glu Ile Ser Ser Ser Arg Thr Ser Ile Ser Asp Leu Asp Arg			
5525	5530	5535	
Pro Thr Ile Ala Pro Asp Ile Ser Thr Gly Met Ile Thr Arg Leu Phe			
5540	5545	5550	
Thr Ser Pro Ile Met Thr Lys Ser Ala Glu Met Thr Val Thr Thr Gln			

5555 5560 5565
 Thr Thr Thr Pro Gly Ala Thr Ser Gln Gly Ile Leu Pro Trp Asp Thr
 5570 5575 5580
 Ser Thr Thr Leu Phe Gln Gly Gly Thr His Ser Thr Val Ser Gln Gly

 5585 5590 5595 5600
 Phe Pro His Ser Glu Ile Thr Thr Leu Arg Ser Arg Thr Pro Gly Asp
 5605 5610 5615
 Val Ser Trp Met Thr Thr Pro Pro Val Glu Glu Thr Ser Ser Gly Phe
 5620 5625 5630
 Ser Leu Met Ser Pro Ser Met Thr Ser Pro Ser Pro Val Ser Ser Thr
 5635 5640 5645
 Ser Pro Glu Ser Ile Pro Ser Ser Pro Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu
 5650 5655 5660

 Thr Ser Val Leu Val Thr Thr Thr Asn Val Leu Gly Thr Thr Ser Pro
 5665 5670 5675 5680
 Glu Pro Val Thr Ser Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Pro Thr Gln Glu
 5685 5690 5695
 Arg Leu Thr Thr Tyr Lys Asp Thr Ala His Thr Glu Ala Met His Ala
 5700 5705 5710
 Ser Met His Thr Asn Thr Ala Val Ala Asn Val Gly Thr Ser Ile Ser
 5715 5720 5725
 Gly His Glu Ser Gln Ser Ser Val Pro Ala Asp Ser His Thr Ser Lys

 5730 5735 5740
 Ala Thr Ser Pro Met Gly Ile Thr Phe Ala Met Gly Asp Thr Ser Val
 5745 5750 5755 5760
 Ser Thr Ser Thr Pro Ala Phe Phe Glu Thr Arg Ile Gln Thr Glu Ser
 5765 5770 5775
 Thr Ser Ser Leu Ile Pro Gly Leu Arg Asp Thr Arg Thr Ser Glu Glu
 5780 5785 5790
 Ile Asn Thr Val Thr Glu Thr Ser Thr Val Leu Ser Glu Val Pro Thr
 5795 5800 5805

Thr Thr Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Ile Thr Ser Ser Arg
5810 5815 5820

Thr Thr Ile Ser Gly Pro Asp His Ser Lys Met Ser Pro Tyr Ile Ser
5825 5830 5835 5840

Thr Glu Thr Ile Thr Arg Leu Ser Thr Phe Pro Phe Val Thr Gly Ser
5845 5850 5855

Thr Glu Met Ala Ile Thr Asn Gln Thr Gly Pro Ile Gly Thr Ile Ser
5860 5865 5870

Gln Ala Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser Ser Thr Ala Ser Trp Glu Gly
5875 5880 5885

Thr His Ser Pro Val Thr Gln Arg Phe Pro His Ser Glu Glu Thr Thr
5890 5895 5900

Thr Met Ser Arg Ser Thr Lys Gly Val Ser Trp Gln Ser Pro Pro Ser
5905 5910 5915 5920

Val Glu Glu Thr Ser Ser Pro Ser Ser Pro Val Pro Leu Pro Ala Ile
5925 5930 5935

Thr Ser His Ser Ser Leu Tyr Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Pro Thr
5940 5945 5950

Ser Ala Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Arg Arg Lys Thr
5955 5960 5965

Ile Asp Met Leu Asp Thr His Ser Glu Leu Val Thr Ser Ser Leu Pro
5970 5975 5980

Ser Ala Ser Ser Phe Ser Gly Glu Ile Leu Thr Ser Glu Ala Ser Thr
5985 5990 5995 6000

Asn Thr Glu Thr Ile His Phe Ser Glu Asn Thr Ala Glu Thr Asn Met
6005 6010 6015

Gly Thr Thr Asn Ser Met His Lys Leu His Ser Ser Val Ser Ile His
6020 6025 6030

Ser Gln Pro Ser Gly His Thr Pro Pro Lys Val Thr Gly Ser Met Met
6035 6040 6045

Glu Asp Ala Ile Val Ser Thr Ser Thr Pro Gly Ser Pro Glu Thr Lys
6050 6055 6060

Asn Val Asp Arg Asp Ser Thr Ser Pro Leu Thr Pro Glu Leu Lys Glu
 6065 6070 6075 6080
 Asp Ser Thr Ala Leu Val Met Asn Ser Thr Thr Glu Ser Asn Thr Val
 6085 6090 6095

 Phe Ser Ser Val Ser Leu Asp Ala Ala Thr Glu Val Ser Arg Ala Glu
 6100 6105 6110
 Val Thr Tyr Tyr Asp Pro Thr Phe Met Pro Ala Ser Ala Gln Ser Thr
 6115 6120 6125
 Lys Ser Pro Asp Ile Ser Pro Glu Ala Ser Ser Ser His Ser Asn Ser
 6130 6135 6140
 Pro Pro Leu Thr Ile Ser Thr His Lys Thr Ile Ala Thr Gln Thr Gly
 6145 6150 6155 6160
 Pro Ser Gly Val Thr Ser Leu Gly Gln Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr

 6165 6170 6175
 Ile Ala Thr Ser Ala Gly Thr Pro Ser Ala Arg Thr Gln Asp Phe Val
 6180 6185 6190
 Asp Ser Glu Thr Thr Ser Val Met Asn Asn Asp Leu Asn Asp Val Leu
 6195 6200 6205
 Lys Thr Ser Pro Phe Ser Ala Glu Glu Ala Asn Ser Leu Ser Ser Gln
 6210 6215 6220
 Ala Pro Leu Leu Val Thr Thr Ser Pro Ser Pro Val Thr Ser Thr Leu
 6225 6230 6235 6240

 Gln Glu His Ser Thr Ser Ser Leu Val Ser Val Thr Ser Val Pro Thr
 6245 6250 6255
 Pro Thr Leu Ala Lys Ile Thr Asp Met Asp Thr Asn Leu Glu Pro Val
 6260 6265 6270
 Thr Arg Ser Pro Gln Asn Leu Arg Asn Thr Leu Ala Thr Ser Glu Ala
 6275 6280 6285
 Thr Thr Asp Thr His Thr Met His Pro Ser Ile Asn Thr Ala Val Ala
 6290 6295 6300
 Asn Val Gly Thr Thr Ser Ser Pro Asn Glu Phe Tyr Phe Thr Val Ser

6305 6310 6315 6320
 Pro Asp Ser Asp Pro Tyr Lys Ala Thr Ser Ala Val Val Ile Thr Ser
 6325 6330 6335
 Thr Ser Gly Asp Ser Ile Val Ser Thr Ser Met Pro Arg Ser Ser Ala
 6340 6345 6350
 Met Lys Lys Ile Glu Ser Glu Thr Thr Phe Ser Leu Ile Phe Arg Leu
 6355 6360 6365
 Arg Glu Thr Ser Thr Ser Gln Lys Ile Gly Ser Ser Ser Asp Thr Ser
 6370 6375 6380

 Thr Val Phe Asp Lys Ala Phe Thr Ala Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg
 6385 6390 6395 6400
 Thr Glu Leu Thr Ser Ser Ser Arg Thr Ser Ile Gln Gly Thr Glu Lys
 6405 6410 6415
 Pro Thr Met Ser Pro Asp Thr Ser Thr Arg Ser Val Thr Met Leu Ser
 6420 6425 6430
 Thr Phe Ala Gly Leu Thr Lys Ser Glu Glu Arg Thr Ile Ala Thr Gln
 6435 6440 6445
 Thr Gly Pro His Arg Ala Thr Ser Gln Gly Thr Leu Thr Trp Asp Thr

 6450 6455 6460
 Ser Ile Thr Thr Ser Gln Ala Gly Thr His Ser Ala Met Thr His Gly
 6465 6470 6475 6480
 Phe Ser Gln Leu Asp Leu Ser Thr Leu Thr Ser Arg Val Pro Glu Tyr
 6485 6490 6495
 Ile Ser Gly Thr Ser Pro Pro Ser Val Glu Lys Thr Ser Ser Ser Ser
 6500 6505 6510
 Ser Leu Leu Ser Leu Pro Ala Ile Thr Ser Pro Ser Pro Val Pro Thr
 6515 6520 6525

 Thr Leu Pro Glu Ser Arg Pro Ser Ser Pro Val His Leu Thr Ser Leu
 6530 6535 6540
 Pro Thr Ser Gly Leu Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Ala Ser Val Ala
 6545 6550 6555 6560
 Ser Leu Pro Pro Asn Leu Gly Ser Thr Ser His Lys Ile Pro Thr Thr

6565	6570	6575	
Ser Glu Asp Ile Lys Asp Thr Glu Lys Met Tyr Pro Ser Thr Asn Ile			
6580	6585	6590	
Ala Val Thr Asn Val Gly Thr Thr Thr Ser Glu Lys Glu Ser Tyr Ser			
6595	6600	6605	
Ser Val Pro Ala Tyr Ser Glu Pro Pro Lys Val Thr Ser Pro Met Val			
6610	6615	6620	
Thr Ser Phe Asn Ile Arg Asp Thr Ile Val Ser Thr Ser Met Pro Gly			
6625	6630	6635	6640
Ser Ser Glu Ile Thr Arg Ile Glu Met Glu Ser Thr Phe Ser Leu Ala			
6645	6650	6655	
His Gly Leu Lys Gly Thr Ser Thr Ser Gln Asp Pro Ile Val Ser Thr			
6660	6665	6670	
Glu Lys Ser Ala Val Leu His Lys Leu Thr Thr Gly Ala Thr Glu Thr			
6675	6680	6685	
Ser Arg Thr Glu Val Ala Ser Ser Arg Arg Thr Ser Ile Pro Gly Pro			
6690	6695	6700	
Asp His Ser Thr Glu Ser Pro Asp Ile Ser Thr Glu Val Ile Pro Ser			
6705	6710	6715	6720
Leu Pro Ile Ser Leu Gly Ile Thr Glu Ser Ser Asn Met Thr Ile Ile			
6725	6730	6735	
Thr Arg Thr Gly Pro Pro Leu Gly Ser Thr Ser Gln Gly Thr Phe Thr			
6740	6745	6750	
Leu Asp Thr Pro Thr Thr Ser Ser Arg Ala Gly Thr His Ser Met Ala			
6755	6760	6765	
Thr Gln Glu Phe Pro His Ser Glu Met Thr Thr Val Met Asn Lys Asp			
6770	6775	6780	
Pro Glu Ile Leu Ser Trp Thr Ile Pro Pro Ser Ile Glu Lys Thr Ser			
6785	6790	6795	6800
Phe Ser Ser Ser Leu Met Pro Ser Pro Ala Met Thr Ser Pro Pro Val			
6805	6810	6815	

Ser Ser Thr Leu Pro Lys Thr Ile His Thr Thr Pro Ser Pro Met Thr
6820 6825 6830

Ser Leu Leu Thr Pro Ser Leu Val Met Thr Thr Asp Thr Leu Gly Thr
6835 6840 6845

Ser Pro Glu Pro Thr Thr Ser Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser
6850 6855 6860

His Glu Ile Leu Thr Thr Asp Glu Asp Thr Thr Ala Ile Glu Ala Met
6865 6870 6875 6880

His Pro Ser Thr Ser Thr Ala Ala Thr Asn Val Glu Thr Thr Ser Ser
6885 6890 6895

Gly His Gly Ser Gln Ser Ser Val Leu Ala Asp Ser Glu Lys Thr Lys
6900 6905 6910

Ala Thr Ala Pro Met Asp Thr Thr Ser Thr Met Gly His Thr Thr Val
6915 6920 6925

Ser Thr Ser Met Ser Val Ser Ser Glu Thr Thr Lys Ile Lys Arg Glu
6930 6935 6940

Ser Thr Tyr Ser Leu Thr Pro Gly Leu Arg Glu Thr Ser Ile Ser Gln
6945 6950 6955 6960

Asn Ala Ser Phe Ser Thr Asp Thr Ser Ile Val Leu Ser Glu Val Pro
6965 6970 6975

Thr Gly Thr Thr Ala Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Thr Ser Ser Gly
6980 6985 6990

Arg Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ser Gln Ser Thr Val Leu Pro Glu Ile
6995 7000 7005

Ser Thr Arg Thr Met Thr Arg Leu Phe Ala Ser Pro Thr Met Thr Glu
7010 7015 7020

Ser Ala Glu Met Thr Ile Pro Thr Gln Thr Gly Pro Ser Gly Ser Thr
7025 7030 7035 7040

Ser Gln Asp Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Lys Ser Gln Ala
7045 7050 7055

Lys Thr His Ser Thr Leu Thr Gln Arg Phe Pro His Ser Glu Met Thr
7060 7065 7070

Thr Leu Met Ser Arg Gly Pro Gly Asp Met Ser Trp Gln Ser Ser Pro
 7075 7080 7085
 Ser Leu Glu Asn Pro Ser Ser Leu Pro Ser Leu Leu Ser Leu Pro Ala
 7090 7095 7100

 Thr Thr Ser Pro Pro Pro Ile Ser Ser Thr Leu Pro Val Thr Ile Ser
 7105 7110 7115 7120
 Ser Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Ser Pro Val Thr
 7125 7130 7135
 Thr Thr Asp Met Leu His Thr Ser Pro Glu Leu Val Thr Ser Ser Pro
 7140 7145 7150
 Pro Lys Leu Ser His Thr Ser Asp Glu Arg Leu Thr Thr Gly Lys Asp
 7155 7160 7165
 Thr Thr Asn Thr Glu Ala Val His Pro Ser Thr Asn Thr Ala Ala Ser

 7170 7175 7180
 Asn Val Glu Ile Pro Ser Ser Gly His Glu Ser Pro Ser Ser Ala Leu
 7185 7190 7195 7200
 Ala Asp Ser Glu Thr Ser Lys Ala Thr Ser Pro Met Phe Ile Thr Ser
 7205 7210 7215
 Thr Gln Glu Asp Thr Thr Val Ala Ile Ser Thr Pro His Phe Leu Glu
 7220 7225 7230
 Thr Ser Arg Ile Gln Lys Glu Ser Ile Ser Ser Leu Ser Pro Lys Leu
 7235 7240 7245

 Arg Glu Thr Gly Ser Ser Val Glu Thr Ser Ser Ala Ile Glu Thr Ser
 7250 7255 7260
 Ala Val Leu Ser Glu Val Ser Ile Gly Ala Thr Thr Glu Ile Ser Arg
 7265 7270 7275 7280
 Thr Glu Val Thr Ser Ser Ser Arg Thr Ser Ile Ser Gly Ser Ala Glu
 7285 7290 7295
 Ser Thr Met Leu Pro Glu Ile Ser Thr Thr Arg Lys Ile Ile Lys Phe
 7300 7305 7310
 Pro Thr Ser Pro Ile Leu Ala Glu Ser Ser Glu Met Thr Ile Lys Thr

7315	7320	7325	
Gln Thr Ser Pro Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Thr Phe Thr Leu Asp			
7330	7335	7340	
Thr Ser Thr Thr Pro Ser Leu Val Ile Thr His Ser Thr Met Thr Gln			
7345	7350	7355	7360
Arg Leu Pro His Ser Glu Ile Thr Thr Leu Val Ser Arg Gly Ala Gly			
7365	7370	7375	
Asp Val Pro Arg Pro Ser Ser Leu Pro Val Glu Glu Thr Ser Pro Pro			
7380	7385	7390	
Ser Ser Gln Leu Ser Leu Ser Ala Met Ile Ser Pro Ser Pro Val Ser			
7395	7400	7405	
Ser Thr Leu Pro Ala Ser Ser His Ser Ser Ser Ala Ser Val Thr Ser			
7410	7415	7420	
Leu Leu Thr Pro Gly Gln Val Lys Thr Thr Glu Val Leu Asp Ala Ser			
7425	7430	7435	7440
Ala Glu Pro Glu Thr Ser Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ser Thr Ser Val			
7445	7450	7455	
Glu Ile Leu Ala Thr Ser Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu Lys Ile His			
7460	7465	7470	
Pro Phe Ser Asn Thr Ala Val Thr Lys Val Gly Thr Ser Ser Ser Gly			
7475	7480	7485	
His Glu Ser Pro Ser Ser Val Leu Pro Asp Ser Glu Thr Thr Lys Ala			
7490	7495	7500	
Thr Ser Ala Met Gly Thr Ile Ser Ile Met Gly Asp Thr Ser Val Ser			
7505	7510	7515	7520
Thr Leu Thr Pro Ala Leu Ser Asn Thr Arg Lys Ile Gln Ser Glu Pro			
7525	7530	7535	
Ala Ser Ser Leu Thr Thr Arg Leu Arg Glu Thr Ser Thr Ser Glu Glu			
7540	7545	7550	
Thr Ser Leu Ala Thr Glu Ala Asn Thr Val Leu Ser Lys Val Ser Thr			
7555	7560	7565	
Gly Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Ala Ile Ser Phe Ser Arg			

7570 7575 7580
 Thr Ser Met Ser Gly Pro Glu Gln Ser Thr Met Ser Gln Asp Ile Ser
 7585 7590 7595 7600
 Ile Gly Thr Ile Pro Arg Ile Ser Ala Ser Ser Val Leu Thr Glu Ser

 7605 7610 7615
 Ala Lys Met Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Pro Ser Glu Ser Thr Leu
 7620 7625 7630
 Glu Ser Thr Leu Asn Leu Asn Thr Ala Thr Thr Pro Ser Trp Val Glu
 7635 7640 7645
 Thr His Ser Ile Val Ile Gln Gly Phe Pro His Pro Glu Met Thr Thr
 7650 7655 7660
 Ser Met Gly Arg Gly Pro Gly Gly Val Ser Trp Pro Ser Pro Pro Phe
 7665 7670 7675 7680

 Val Lys Glu Thr Ser Pro Pro Ser Ser Pro Leu Ser Leu Pro Ala Val
 7685 7690 7695
 Thr Ser Pro His Pro Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala His Ile Pro Pro
 7700 7705 7710
 Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Pro Ala Thr Thr
 7715 7720 7725
 Thr Asp Ile Leu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Gly Thr Ser Ser Ser Ser
 7730 7735 7740
 Ser Leu Ser Thr Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Tyr Lys Asp Thr

 7745 7750 7755 7760
 Ala His Thr Glu Ala Val His Pro Ser Thr Asn Thr Gly Gly Thr Asn
 7765 7770 7775
 Val Ala Thr Thr Ser Ser Gly Tyr Lys Ser Gln Ser Ser Val Leu Ala
 7780 7785 7790
 Asp Ser Ser Pro Met Cys Thr Thr Ser Thr Met Gly Asp Thr Ser Val
 7795 7800 7805
 Leu Thr Ser Thr Pro Ala Phe Leu Glu Thr Arg Arg Ile Gln Thr Glu
 7810 7815 7820

Leu Ala Ser Ser Leu Thr Pro Gly Leu Arg Glu Ser Ser Gly Ser Glu
 7825 7830 7835 7840
 Gly Thr Ser Ser Gly Thr Lys Met Ser Thr Val Leu Ser Lys Val Pro
 7845 7850 7855
 Thr Gly Ala Thr Thr Glu Ile Ser Lys Glu Asp Val Thr Ser Ile Pro
 7860 7865 7870
 Gly Pro Ala Gln Ser Thr Ile Ser Pro Asp Ile Ser Thr Arg Thr Val
 7875 7880 7885
 Ser Trp Phe Ser Thr Ser Pro Val Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr

 7890 7895 7900
 Met Asn Thr His Thr Ser Pro Leu Gly Ala Thr Thr Gln Gly Thr Ser
 7905 7910 7915 7920
 Thr Leu Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ser Leu Thr Met Thr His Ser Thr
 7925 7930 7935
 Ile Ser Gln Gly Phe Ser His Ser Gln Met Ser Thr Leu Met Arg Arg
 7940 7945 7950
 Gly Pro Glu Asp Val Ser Trp Met Ser Pro Pro Leu Leu Glu Lys Thr
 7955 7960 7965

 Arg Pro Ser Phe Ser Leu Met Ser Ser Pro Ala Thr Thr Ser Pro Ser
 7970 7975 7980
 Pro Val Ser Ser Thr Leu Pro Glu Ser Ile Ser Ser Ser Pro Leu Pro
 7985 7990 7995 8000
 Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Leu Ala Lys Thr Thr Asp Met Leu
 8005 8010 8015
 His Lys Ser Ser Glu Pro Val Thr Asn Ser Pro Ala Asn Leu Ser Ser
 8020 8025 8030
 Thr Ser Val Glu Ile Leu Ala Thr Ser Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu

 8035 8040 8045
 Lys Thr His Pro Ser Ser Asn Arg Thr Val Thr Asp Val Gly Thr Ser
 8050 8055 8060
 Ser Ser Gly His Glu Ser Thr Ser Phe Val Leu Ala Asp Ser Gln Thr
 8065 8070 8075 8080

Ser Lys Val Thr Ser Pro Met Val Ile Thr Ser Thr Met Glu Asp Thr
8085 8090 8095

Ser Val Ser Thr Ser Thr Pro Gly Phe Phe Glu Thr Ser Arg Ile Gln
8100 8105 8110

Thr Glu Pro Thr Ser Ser Leu Thr Leu Gly Leu Arg Lys Thr Ser Ser
8115 8120 8125

Ser Glu Gly Thr Ser Leu Ala Thr Glu Met Ser Thr Val Leu Ser Gly
8130 8135 8140

Val Pro Thr Gly Ala Thr Ala Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Thr Ser
8145 8150 8155 8160

Ser Ser Arg Thr Ser Ile Ser Gly Phe Ala Gln Leu Thr Val Ser Pro
8165 8170 8175

Glu Thr Ser Thr Glu Thr Ile Thr Arg Leu Pro Thr Ser Ser Ile Met
8180 8185 8190

Thr Glu Ser Ala Glu Met Met Ile Lys Thr Gln Thr Asp Pro Pro Gly
8195 8200 8205

Ser Thr Pro Glu Ser Thr His Thr Val Asp Ile Ser Thr Thr Pro Asn
8210 8215 8220

Trp Val Glu Thr His Ser Thr Val Thr Gln Arg Phe Ser His Ser Glu
8225 8230 8235 8240

Met Thr Thr Leu Val Ser Arg Ser Pro Gly Asp Met Leu Trp Pro Ser
8245 8250 8255

Gln Ser Ser Val Glu Glu Thr Ser Ser Ala Ser Ser Leu Leu Ser Leu
8260 8265 8270

Pro Ala Thr Thr Ser Pro Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Val Glu Asp
8275 8280 8285

Phe Pro Ser Ala Ser Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Asn Pro Gly Leu
8290 8295 8300

Val Ile Thr Thr Asp Arg Met Gly Ile Ser Arg Glu Pro Gly Thr Ser
8305 8310 8315 8320

Ser Thr Ser Asn Leu Ser Ser Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Leu

8325	8330	8335	
Glu Asp Thr Val Asp Thr Glu Asp Met Gln Pro Ser Thr His Thr Ala			
8340	8345	8350	
Val Thr Asn Val Arg Thr Ser Ile Ser Gly His Glu Ser Gln Ser Ser			
8355	8360	8365	
Val Leu Ser Asp Ser Glu Thr Pro Lys Ala Thr Ser Pro Met Gly Thr			
8370	8375	8380	
Thr Tyr Thr Met Gly Glu Thr Ser Val Ser Ile Ser Thr Ser Asp Phe			
8385	8390	8395	8400
Phe Glu Thr Ser Arg Ile Gln Ile Glu Pro Thr Ser Ser Leu Thr Ser			
8405	8410	8415	
Gly Leu Arg Glu Thr Ser Ser Ser Glu Arg Ile Ser Ser Ala Thr Glu			
8420	8425	8430	
Gly Ser Thr Val Leu Ser Glu Val Pro Ser Gly Ala Thr Thr Glu Val			
8435	8440	8445	
Ser Arg Thr Glu Val Ile Ser Ser Arg Gly Thr Ser Met Ser Gly Pro			
8450	8455	8460	
Asp Gln Phe Thr Ile Ser Pro Asp Ile Ser Thr Glu Ala Ile Thr Arg			
8465	8470	8475	8480
Leu Ser Thr Ser Pro Ile Met Thr Glu Ser Ala Glu Ser Ala Ile Thr			
8485	8490	8495	
Ile Glu Thr Gly Ser Pro Gly Ala Thr Ser Glu Gly Thr Leu Thr Leu			
8500	8505	8510	
Asp Thr Ser Thr Thr Thr Phe Trp Ser Gly Thr His Ser Thr Ala Ser			
8515	8520	8525	
Pro Gly Phe Ser His Ser Glu Met Thr Thr Leu Met Ser Arg Thr Pro			
8530	8535	8540	
Gly Asp Val Pro Trp Pro Ser Leu Pro Ser Val Glu Glu Ala Ser Ser			
8545	8550	8555	8560
Val Ser Ser Ser Leu Ser Ser Pro Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe Phe			
8565	8570	8575	
Ser Thr Leu Pro Glu Ser Ile Ser Ser Ser Pro His Pro Val Thr Ala			

8580	8585	8590	
Leu Leu Thr Leu Gly Pro Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Arg Thr Ser			
8595	8600	8605	
Ser Glu Pro Glu Thr Ser Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Ala			
8610	8615	8620	
Glu Ile Leu Ala Thr Ser Glu Val Thr Lys Asp Arg Glu Lys Ile His			
8625	8630	8635	8640
Pro Ser Ser Asn Thr Pro Val Val Asn Val Gly Thr Val Ile Tyr Lys			
8645	8650	8655	
His Leu Ser Pro Ser Ser Val Leu Ala Asp Leu Val Thr Thr Lys Pro			
8660	8665	8670	
Thr Ser Pro Met Ala Thr Thr Ser Thr Leu Gly Asn Thr Ser Val Ser			
8675	8680	8685	
Thr Ser Thr Pro Ala Phe Pro Glu Thr Met Met Thr Gln Pro Thr Ser			
8690	8695	8700	
Ser Leu Thr Ser Gly Leu Arg Glu Ile Ser Thr Ser Gln Glu Thr Ser			
8705	8710	8715	8720
Ser Ala Thr Glu Arg Ser Ala Ser Leu Ser Gly Met Pro Thr Gly Ala			
8725	8730	8735	
Thr Thr Lys Val Ser Arg Thr Glu Ala Leu Ser Leu Gly Arg Thr Ser			
8740	8745	8750	
Thr Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr Ile Ser Pro Glu Ile Ser Thr Glu			
8755	8760	8765	
Thr Ile Thr Arg Ile Ser Thr Pro Leu Thr Thr Thr Gly Ser Ala Glu			
8770	8775	8780	
Met Thr Ile Thr Pro Lys Thr Gly His Ser Gly Ala Ser Ser Gln Gly			
8785	8790	8795	8800
Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ser Arg Ala Ser Trp Pro Gly Thr His			
8805	8810	8815	
Ser Ala Ala Thr His Arg Ser Pro His Ser Gly Met Thr Thr Pro Met			
8820	8825	8830	

Ser Arg Gly Pro Glu Asp Val Ser Trp Pro Ser Arg Pro Ser Val Glu
8835 8840 8845

Lys Thr Ser Pro Pro Ser Ser Leu Val Ser Leu Ser Ala Val Thr Ser
8850 8855 8860

Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Thr Pro Ser Glu Ser Ser His Ser Ser Pro
8865 8870 8875 8880

Leu Arg Val Thr Ser Leu Phe Thr Pro Val Met Met Lys Thr Thr Asp
8885 8890 8895

Met Leu Asp Thr Ser Leu Glu Pro Val Thr Thr Ser Pro Pro Ser Met
8900 8905 8910

Asn Ile Thr Ser Asp Glu Ser Leu Ala Thr Ser Lys Ala Thr Met Glu
8915 8920 8925

Thr Glu Ala Ile Gln Leu Ser Glu Asn Thr Ala Val Thr Gln Met Gly
8930 8935 8940

Thr Ile Ser Ala Arg Gln Glu Phe Tyr Ser Ser Tyr Pro Gly Leu Pro
8945 8950 8955 8960

Glu Pro Ser Lys Val Thr Ser Pro Val Val Thr Ser Ser Thr Ile Lys
8965 8970 8975

Asp Ile Val Ser Thr Thr Ile Pro Ala Ser Ser Glu Ile Thr Arg Ile
8980 8985 8990

Glu Met Glu Ser Thr Ser Thr Leu Thr Pro Thr Pro Arg Glu Thr Ser
8995 9000 9005

Thr Ser Gln Glu Ile His Ser Ala Thr Lys Pro Ser Thr Val Pro Tyr
9010 9015 9020

Lys Ala Leu Thr Ser Ala Thr Ile Glu Asp Ser Met Thr Gln Val Met
9025 9030 9035 9040

Ser Ser Ser Arg Gly Pro Ser Pro Asp Gln Ser Thr Met Ser Gln Asp
9045 9050 9055

Ile Ser Thr Glu Val Ile Thr Arg Leu Ser Thr Ser Pro Ile Lys Thr
9060 9065 9070

Glu Ser Thr Glu Met Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Ser Pro Gly Ala
9075 9080 9085

Thr Ser Arg Gly Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Phe Met Ser
9090 9095 9100
Gly Thr His Ser Thr Ala Ser Gln Gly Phe Ser His Ser Gln Met Thr
9105 9110 9115 9120
Ala Leu Met Ser Arg Thr Pro Gly Asp Val Pro Trp Leu Ser His Pro
9125 9130 9135
Ser Val Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ser Phe Ser Leu Ser Ser Pro Val
9140 9145 9150
Met Thr Ser Ser Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Pro Asp Ser Ile His
9155 9160 9165
Ser Ser Ser Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Leu Val Lys
9170 9175 9180
Thr Thr Glu Leu Leu Gly Thr Ser Ser Glu Pro Glu Thr Ser Ser Pro
9185 9190 9195 9200
Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Ala Glu Ile Leu Ala Ile Thr Glu Val
9205 9210 9215
Thr Thr Asp Thr Glu Lys Leu Glu Met Thr Asn Val Val Thr Ser Gly
9220 9225 9230
Tyr Thr His Glu Ser Pro Ser Ser Val Leu Ala Asp Ser Val Thr Thr
9235 9240 9245
Lys Ala Thr Ser Ser Met Gly Ile Thr Tyr Pro Thr Gly Asp Thr Asn
9250 9255 9260
Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Phe Ser Asp Thr Ser Arg Ile Gln Thr
9265 9270 9275 9280
Lys Ser Lys Leu Ser Leu Thr Pro Gly Leu Met Glu Thr Ser Ile Ser
9285 9290 9295
Glu Glu Thr Ser Ser Ala Thr Glu Lys Ser Thr Val Leu Ser Ser Val
9300 9305 9310
Pro Thr Gly Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Ala Ile Ser Ser
9315 9320 9325
Ser Arg Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr Met Ser Ser Asp

9330 9335 9340
 Thr Ser Met Glu Thr Ile Thr Arg Ile Ser Thr Pro Leu Thr Arg Lys
 9345 9350 9355 9360
 Glu Ser Thr Asp Met Ala Ile Thr Pro Lys Thr Gly Pro Ser Gly Ala
 9365 9370 9375
 Thr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Leu Asp Ser Ser Ser Thr Ala Ser Trp
 9380 9385 9390
 Pro Gly Thr His Ser Ala Thr Thr Gln Arg Phe Pro Gln Ser Val Val
 9395 9400 9405

 Thr Thr Pro Met Ser Arg Gly Pro Glu Asp Val Ser Trp Pro Ser Pro
 9410 9415 9420
 Leu Ser Val Glu Lys Asn Ser Pro Pro Ser Ser Leu Val Ser Ser Ser
 9425 9430 9435 9440
 Ser Val Thr Ser Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Thr Pro Ser Gly Ser Ser
 9445 9450 9455
 His Ser Ser Pro Val Pro Val Thr Ser Leu Phe Thr Ser Ile Met Met
 9460 9465 9470
 Lys Ala Thr Asp Met Leu Asp Ala Ser Leu Glu Pro Glu Thr Thr Ser

 9475 9480 9485
 Ala Pro Asn Met Asn Ile Thr Ser Asp Glu Ser Leu Ala Ala Ser Lys
 9490 9495 9500
 Ala Thr Thr Glu Thr Glu Ala Ile His Val Phe Glu Asn Thr Ala Ala
 9505 9510 9515 9520
 Ser His Val Glu Thr Thr Ser Ala Thr Glu Glu Leu Tyr Ser Ser Ser
 9525 9530 9535
 Pro Gly Phe Ser Glu Pro Thr Lys Val Ile Ser Pro Val Val Thr Ser
 9540 9545 9550

 Ser Ser Ile Arg Asp Asn Met Val Ser Thr Thr Met Pro Gly Ser Ser
 9555 9560 9565
 Gly Ile Thr Arg Ile Glu Ile Glu Ser Met Ser Ser Leu Thr Pro Gly
 9570 9575 9580
 Leu Arg Glu Thr Arg Thr Ser Gln Asp Ile Thr Ser Ser Thr Glu Thr

9585 9590 9595 9600
 Ser Thr Val Leu Tyr Lys Met Pro Ser Gly Ala Thr Pro Glu Val Ser
 9605 9610 9615
 Arg Thr Glu Val Met Pro Ser Ser Arg Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ala

 9620 9625 9630
 Gln Ser Thr Met Ser Leu Asp Ile Ser Asp Glu Val Val Thr Arg Leu
 9635 9640 9645
 Ser Thr Ser Pro Ile Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr Ile Thr Thr
 9650 9655 9660
 Gln Thr Gly Tyr Ser Leu Ala Thr Ser Gln Val Thr Leu Pro Leu Gly
 9665 9670 9675 9680
 Thr Ser Met Thr Phe Leu Ser Gly Thr His Ser Thr Met Ser Gln Gly
 9685 9690 9695

 Leu Ser His Ser Glu Met Thr Asn Leu Met Ser Arg Gly Pro Glu Ser
 9700 9705 9710
 Leu Ser Trp Thr Ser Pro Arg Phe Val Glu Thr Thr Arg Ser Ser Ser
 9715 9720 9725
 Ser Leu Thr Ser Leu Pro Leu Thr Thr Ser Leu Ser Pro Val Ser Ser
 9730 9735 9740
 Thr Leu Leu Asp Ser Ser Pro Ser Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu
 9745 9750 9755 9760
 Ile Leu Pro Gly Leu Val Lys Thr Thr Glu Val Leu Asp Thr Ser Ser

 9765 9770 9775
 Glu Pro Lys Thr Ser Ser Ser Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Val Glu
 9780 9785 9790
 Ile Pro Ala Thr Ser Glu Ile Met Thr Asp Thr Glu Lys Ile His Pro
 9795 9800 9805
 Ser Ser Asn Thr Ala Val Ala Lys Val Arg Thr Ser Ser Ser Val His
 9810 9815 9820
 Glu Ser His Ser Ser Val Leu Ala Asp Ser Glu Thr Thr Ile Thr Ile
 9825 9830 9835 9840

Pro Ser Met Gly Ile Thr Ser Ala Val Asp Asp Thr Thr Val Phe Thr
9845 9850 9855

Ser Asn Pro Ala Phe Ser Glu Thr Arg Arg Ile Pro Thr Glu Pro Thr
9860 9865 9870

Phe Ser Leu Thr Pro Gly Phe Arg Glu Thr Ser Thr Ser Glu Glu Thr
9875 9880 9885

Thr Ser Ile Thr Glu Thr Ser Ala Val Leu Tyr Gly Val Pro Thr Ser
9890 9895 9900

Ala Thr Thr Glu Val Ser Met Thr Glu Ile Met Ser Ser Asn Arg Ile
9905 9910 9915 9920

His Ile Pro Asp Ser Asp Gln Ser Thr Met Ser Pro Asp Ile Ile Thr
9925 9930 9935

Glu Val Ile Thr Arg Leu Ser Ser Ser Ser Met Met Ser Glu Ser Thr
9940 9945 9950

Gln Met Thr Ile Thr Thr Gln Lys Ser Ser Pro Gly Ala Thr Ala Gln
9955 9960 9965

Ser Thr Leu Thr Leu Ala Thr Thr Thr Ala Pro Leu Ala Arg Thr His
9970 9975 9980

Ser Thr Val Pro Pro Arg Phe Leu His Ser Glu Met Thr Thr Leu Met
9985 9990 9995 10000

Ser Arg Ser Pro Glu Asn Pro Ser Trp Lys Ser Ser Leu Phe Val Glu
10005 10010 10015

Lys Thr Ser Ser Ser Ser Ser Leu Leu Ser Leu Pro Val Thr Thr Ser
10020 10025 10030

Pro Ser Val Ser Ser Thr Leu Pro Gln Ser Ile Pro Ser Ser Ser Phe
10035 10040 10045

Ser Val Thr Ser Leu Leu Thr Pro Gly Met Val Lys Thr Thr Asp Thr
10050 10055 10060

Ser Thr Glu Pro Gly Thr Ser Leu Ser Pro Asn Leu Ser Gly Thr Ser
10065 10070 10075 10080

Val Glu Ile Leu Ala Ala Ser Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu Lys Ile
10085 10090 10095

His Pro Ser Ser Ser Met Ala Val Thr Asn Val Gly Thr Thr Ser Ser
10100 10105 10110
Gly His Glu Leu Tyr Ser Ser Val Ser Ile His Ser Glu Pro Ser Lys
10115 10120 10125

Ala Thr Tyr Pro Val Gly Thr Pro Ser Ser Met Ala Glu Thr Ser Ile
10130 10135 10140
Ser Thr Ser Met Pro Ala Asn Phe Glu Thr Thr Gly Phe Glu Ala Glu
10145 10150 10155 10160
Pro Phe Ser His Leu Thr Ser Gly Phe Arg Lys Thr Asn Met Ser Leu
10165 10170 10175
Asp Thr Ser Ser Val Thr Pro Thr Asn Thr Pro Ser Ser Pro Gly Ser
10180 10185 10190
Thr His Leu Leu Gln Ser Ser Lys Thr Asp Phe Thr Ser Ser Ala Lys

10195 10200 10205
Thr Ser Ser Pro Asp Trp Pro Pro Ala Ser Gln Tyr Thr Glu Ile Pro
10210 10215 10220
Val Asp Ile Ile Thr Pro Phe Asn Ala Ser Pro Ser Ile Thr Glu Ser
10225 10230 10235 10240
Thr Gly Ile Thr Ser Phe Pro Glu Ser Arg Phe Thr Met Ser Val Thr
10245 10250 10255
Glu Ser Thr His His Leu Ser Thr Asp Leu Leu Pro Ser Ala Glu Thr
10260 10265 10270

Ile Ser Thr Gly Thr Val Met Pro Ser Leu Ser Glu Ala Met Thr Ser
10275 10280 10285
Phe Ala Thr Thr Gly Val Pro Arg Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Pro
10290 10295 10300
Phe Ser Arg Thr Glu Ser Gly Pro Gly Asp Ala Thr Leu Ser Thr Ile
10305 10310 10315 10320
Ala Glu Ser Leu Pro Ser Ser Thr Pro Val Pro Phe Ser Ser Ser Thr
10325 10330 10335
Phe Thr Thr Thr Asp Ser Ser Thr Ile Pro Ala Leu His Glu Ile Thr

10340	10345	10350	
Ser Ser Ser Ala Thr Pro Tyr Arg Val Asp Thr Ser Leu Gly Thr Glu			
10355	10360	10365	
Ser Ser Thr Thr Glu Gly Arg Leu Val Met Val Ser Thr Leu Asp Thr			
10370	10375	10380	
Ser Ser Gln Pro Gly Arg Thr Ser Ser Ser Pro Ile Leu Asp Thr Arg			
10385	10390	10395	10400
Met Thr Glu Ser Val Glu Leu Gly Thr Val Thr Ser Ala Tyr Gln Val			
10405	10410	10415	
Pro Ser Leu Ser Thr Arg Leu Thr Arg Thr Asp Gly Ile Met Glu His			
10420	10425	10430	
Ile Thr Lys Ile Pro Asn Glu Ala Ala His Arg Gly Thr Ile Arg Pro			
10435	10440	10445	
Val Lys Gly Pro Gln Thr Ser Thr Ser Pro Ala Ser Pro Lys Gly Leu			
10450	10455	10460	
His Thr Gly Gly Thr Lys Arg Met Glu Thr Thr Thr Thr Ala Leu Lys			
10465	10470	10475	10480
Thr Thr Thr Thr Ala Leu Lys Thr Thr Ser Arg Ala Thr Leu Thr Thr			
10485	10490	10495	
Ser Val Tyr Thr Pro Thr Leu Gly Thr Leu Thr Pro Leu Asn Ala Ser			
10500	10505	10510	
Met Gln Met Ala Ser Thr Ile Pro Thr Glu Met Met Ile Thr Thr Pro			
10515	10520	10525	
Tyr Val Phe Pro Asp Val Pro Glu Thr Thr Ser Ser Leu Ala Thr Ser			
10530	10535	10540	
Leu Gly Ala Glu Thr Ser Thr Ala Leu Pro Arg Thr Thr Pro Ser Val			
10545	10550	10555	10560
Phe Asn Arg Glu Ser Glu Thr Thr Ala Ser Leu Val Ser Arg Ser Gly			
10565	10570	10575	
Ala Glu Arg Ser Pro Val Ile Gln Thr Leu Asp Val Ser Ser Ser Glu			
10580	10585	10590	
Pro Asp Thr Thr Ala Ser Trp Val Ile His Pro Ala Glu Thr Ile Pro			

10595	10600	10605	
Thr Val Ser Lys Thr Thr Pro Asn Phe Phe His Ser Glu Leu Asp Thr			
10610	10615	10620	
Val Ser Ser Thr Ala Thr Ser His Gly Ala Asp Val Ser Ser Ala Ile			
10625	10630	10635	10640
Pro Thr Asn Ile Ser Pro Ser Glu Leu Asp Ala Leu Thr Pro Leu Val			
	10645	10650	10655
Thr Ile Ser Gly Thr Asp Thr Ser Thr Thr Phe Pro Thr Leu Thr Lys			
	10660	10665	10670
Ser Pro His Glu Thr Glu Thr Arg Thr Thr Trp Leu Thr His Pro Ala			
	10675	10680	10685
Glu Thr Ser Ser Thr Ile Pro Arg Thr Ile Pro Asn Phe Ser His His			
10690	10695	10700	
Glu Ser Asp Ala Thr Pro Ser Ile Ala Thr Ser Pro Gly Ala Glu Thr			
10705	10710	10715	10720
Ser Ser Ala Ile Pro Ile Met Thr Val Ser Pro Gly Ala Glu Asp Leu			
	10725	10730	10735
Val Thr Ser Gln Val Thr Ser Ser Gly Thr Asp Arg Asn Met Thr Ile			
	10740	10745	10750
Pro Thr Leu Thr Leu Ser Pro Gly Glu Pro Lys Thr Ile Ala Ser Leu			
	10755	10760	10765
Val Thr His Pro Glu Ala Gln Thr Ser Ser Ala Ile Pro Thr Ser Thr			
10770	10775	10780	
Ile Ser Pro Ala Val Ser Arg Leu Val Thr Ser Met Val Thr Ser Leu			
10785	10790	10795	10800
Ala Ala Lys Thr Ser Thr Thr Asn Arg Ala Leu Thr Asn Ser Pro Gly			
	10805	10810	10815
Glu Pro Ala Thr Thr Val Ser Leu Val Thr His Pro Ala Gln Thr Ser			
	10820	10825	10830
Pro Thr Val Pro Trp Thr Thr Ser Ile Phe Phe His Ser Lys Ser Asp			
	10835	10840	10845

Thr Thr Pro Ser Met Thr Thr Ser His Gly Ala Glu Ser Ser Ser Ala
10850 10855 10860

Val Pro Thr Pro Thr Val Ser Thr Glu Val Pro Gly Val Val Thr Pro
10865 10870 10875 10880

Leu Val Thr Ser Ser Arg Ala Val Ile Ser Thr Thr Ile Pro Ile Leu
10885 10890 10895

Thr Leu Ser Pro Gly Glu Pro Glu Thr Thr Pro Ser Met Ala Thr Ser
10900 10905 10910

His Gly Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ile Pro Thr Pro Thr Val Ser Pro
10915 10920 10925

Gly Val Pro Gly Val Val Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Arg Ala Val
10930 10935 10940

Thr Ser Thr Thr Ile Pro Ile Leu Thr Phe Ser Leu Gly Glu Pro Glu
10945 10950 10955 10960

Thr Thr Pro Ser Met Ala Thr Ser His Gly Thr Glu Ala Gly Ser Ala
10965 10970 10975

Val Pro Thr Val Leu Pro Glu Val Pro Gly Met Val Thr Ser Leu Val
10980 10985 10990

Ala Ser Ser Arg Ala Val Thr Ser Thr Thr Leu Pro Thr Leu Thr Leu
10995 11000 11005

Ser Pro Gly Glu Pro Glu Thr Thr Pro Ser Met Ala Thr Ser His Gly
11010 11015 11020

Ala Glu Ala Ser Ser Thr Val Pro Thr Val Ser Pro Glu Val Pro Gly
11025 11030 11035 11040

Val Val Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Ser Gly Val Asn Ser Thr Ser
11045 11050 11055

Ile Pro Thr Leu Ile Leu Ser Pro Gly Glu Leu Glu Thr Thr Pro Ser
11060 11065 11070

Met Ala Thr Ser His Gly Ala Glu Ala Ser Ser Ala Val Pro Thr Pro
11075 11080 11085

Thr Val Ser Pro Gly Val Ser Gly Val Val Thr Pro Leu Val Thr Ser
11090 11095 11100

Ser Arg Ala Val Thr Ser Thr Thr Ile Pro Ile Leu Thr Leu Ser Ser
11105 11110 11115 11120
Ser Glu Pro Glu Thr Thr Pro Ser Met Ala Thr Ser His Gly Val Glu
11125 11130 11135
Ala Ser Ser Ala Val Leu Thr Val Ser Pro Glu Val Pro Gly Met Val
11140 11145 11150
Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Arg Ala Val Thr Ser Thr Thr Ile Pro
11155 11160 11165
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Asp Glu Pro Glu Thr Thr Thr Ser Leu Val
11170 11175 11180
Thr His Ser Glu Ala Lys Met Ile Ser Ala Ile Pro Thr Leu Ala Val
11185 11190 11195 11200
Ser Pro Thr Val Gln Gly Leu Val Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Gly
11205 11210 11215
Ser Glu Thr Ser Ala Phe Ser Asn Leu Thr Val Ala Ser Ser Gln Pro
11220 11225 11230
Glu Thr Ile Asp Ser Trp Val Ala His Pro Gly Thr Glu Ala Ser Ser
11235 11240 11245
Val Val Pro Thr Leu Thr Val Ser Thr Gly Glu Pro Phe Thr Asn Ile
11250 11255 11260
Ser Leu Val Thr His Pro Ala Glu Ser Ser Ser Thr Leu Pro Arg Thr
11265 11270 11275 11280
Thr Ser Arg Phe Ser His Ser Glu Leu Asp Thr Met Pro Ser Thr Val
11285 11290 11295
Thr Ser Pro Glu Ala Glu Ser Ser Ser Ala Ile Ser Thr Thr Ile Ser
11300 11305 11310
Pro Gly Ile Pro Gly Val Leu Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Gly Arg
11315 11320 11325
Asp Ile Ser Ala Thr Phe Pro Thr Val Pro Glu Ser Pro His Glu Ser
11330 11335 11340
Glu Ala Thr Ala Ser Trp Val Thr His Pro Ala Val Thr Ser Thr Thr

11345	11350	11355	11360
Val Pro Arg Thr Thr Pro Asn Tyr Ser His Ser Glu Pro Asp Thr Thr			
	11365	11370	11375
Pro Ser Ile Ala Thr Ser Pro Gly Ala Glu Ala Thr Ser Asp Phe Pro			
	11380	11385	11390
Thr Ile Thr Val Ser Pro Asp Val Pro Asp Met Val Thr Ser Gln Val			
	11395	11400	11405
Thr Ser Ser Gly Thr Asp Thr Ser Ile Thr Ile Pro Thr Leu Thr Leu			
11410	11415	11420	
Ser Ser Gly Glu Pro Glu Thr Thr Thr Ser Phe Ile Thr Tyr Ser Glu			
11425	11430	11435	11440
Thr His Thr Ser Ser Ala Ile Pro Thr Leu Pro Val Ser Pro Gly Ala			
	11445	11450	11455
Ser Lys Met Leu Thr Ser Leu Val Ile Ser Ser Gly Thr Asp Ser Thr			
	11460	11465	11470
Thr Thr Phe Pro Thr Leu Thr Glu Thr Pro Tyr Glu Pro Glu Thr Thr			
	11475	11480	11485
Ala Ile Gln Leu Ile His Pro Ala Glu Thr Asn Thr Met Val Pro Arg			
11490	11495	11500	
Thr Thr Pro Lys Phe Ser His Ser Lys Ser Asp Thr Thr Leu Pro Val			
11505	11510	11515	11520
Ala Ile Thr Ser Pro Gly Pro Glu Ala Ser Ser Ala Val Ser Thr Thr			
	11525	11530	11535
Thr Ile Ser Pro Asp Met Ser Asp Leu Val Thr Ser Leu Val Pro Ser			
	11540	11545	11550
Ser Gly Thr Asp Thr Ser Thr Thr Phe Pro Thr Leu Ser Glu Thr Pro			
11555	11560	11565	
Tyr Glu Pro Glu Thr Thr Ala Thr Trp Leu Thr His Pro Ala Glu Thr			
11570	11575	11580	
Ser Thr Thr Val Ser Gly Thr Ile Pro Asn Phe Ser His Arg Gly Ser			
11585	11590	11595	11600
Asp Thr Ala Pro Ser Met Val Thr Ser Pro Gly Val Asp Thr Arg Ser			

11605	11610	11615	
Gly Val Pro Thr Thr Thr Ile Pro Pro Ser Ile Pro Gly Val Val Thr			
11620	11625	11630	
Ser Gln Val Thr Ser Ser Ala Thr Asp Thr Ser Thr Ala Ile Pro Thr			
11635	11640	11645	
Leu Thr Pro Ser Pro Gly Glu Pro Glu Thr Thr Ala Ser Ser Ala Thr			
11650	11655	11660	
His Pro Gly Thr Gln Thr Gly Phe Thr Val Pro Ile Arg Thr Val Pro			
11665	11670	11675	11680
Ser Ser Glu Pro Asp Thr Met Ala Ser Trp Val Thr His Pro Pro Gln			
11685	11690	11695	
Thr Ser Thr Pro Val Ser Arg Thr Thr Ser Ser Phe Ser His Ser Ser			
11700	11705	11710	
Pro Asp Ala Thr Pro Val Met Ala Thr Ser Pro Arg Thr Glu Ala Ser			
11715	11720	11725	
Ser Ala Val Leu Thr Thr Ile Ser Pro Gly Ala Pro Glu Met Val Thr			
11730	11735	11740	
Ser Gln Ile Thr Ser Ser Gly Ala Ala Thr Ser Thr Thr Val Pro Thr			
11745	11750	11755	11760
Leu Thr His Ser Pro Gly Met Pro Glu Thr Thr Ala Leu Leu Ser Thr			
11765	11770	11775	
His Pro Arg Thr Glu Thr Ser Lys Thr Phe Pro Ala Ser Thr Val Phe			
11780	11785	11790	
Pro Gln Val Ser Glu Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Arg Pro Gly Ala			
11795	11800	11805	
Glu Thr Ser Thr Ala Leu Pro Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Phe Thr			
11810	11815	11820	
Leu Leu Val Thr Gly Thr Ser Arg Val Asp Leu Ser Pro Thr Ala Ser			
11825	11830	11835	11840
Pro Gly Val Ser Ala Lys Thr Ala Pro Leu Ser Thr His Pro Gly Thr			
11845	11850	11855	

Glu Thr Ser Thr Met Ile Pro Thr Ser Thr Leu Ser Leu Gly Leu Leu
11860 11865 11870

Glu Thr Thr Gly Leu Leu Ala Thr Ser Ser Ser Ala Glu Thr Ser Thr
11875 11880 11885

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Val Ser Pro Ala Val Ser Gly Leu Ser Ser
11890 11895 11900

Ala Ser Ile Thr Thr Asp Lys Pro Gln Thr Val Thr Ser Trp Asn Thr
11905 11910 11915 11920

Glu Thr Ser Pro Ser Val Thr Ser Val Gly Pro Pro Glu Phe Ser Arg
11925 11930 11935

Thr Val Thr Gly Thr Thr Met Thr Leu Ile Pro Ser Glu Met Pro Thr
11940 11945 11950

Pro Pro Lys Thr Ser His Gly Glu Gly Val Ser Pro Thr Thr Ile Leu
11955 11960 11965

Arg Thr Thr Met Val Glu Ala Thr Asn Leu Ala Thr Thr Gly Ser Ser
11970 11975 11980

Pro Thr Val Ala Lys Thr Thr Thr Thr Phe Asn Thr Leu Ala Gly Ser
11985 11990 11995 12000

Leu Phe Thr Pro Leu Thr Thr Pro Gly Met Ser Thr Leu Ala Ser Glu
12005 12010 12015

Ser Val Thr Ser Arg Thr Ser Tyr Asn His Arg Ser Trp Ile Ser Thr
12020 12025 12030

Thr Ser Ser Tyr Asn Arg Arg Tyr Trp Thr Pro Ala Thr Ser Thr Pro
12035 12040 12045

Val Thr Ser Thr Phe Ser Pro Gly Ile Ser Thr Ser Ser Ile Pro Ser
12050 12055 12060

Ser Thr Ala Ala Thr Val Pro Phe Met Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe
12065 12070 12075 12080

Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met Arg His Pro Gly Ser
12085 12090 12095

Arg Lys Phe Asn Ala Thr Glu Arg Glu Leu Gln Gly Leu Leu Lys Pro
12100 12105 12110

Leu Phe Arg Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu
 12115 12120 12125
 Ala Ser Leu Arg Pro Glu Lys Asp Ser Ser Ala Thr Ala Val Asp Ala
 12130 12135 12140

 Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Glu Asp Leu Gly Leu Asp Arg Glu
 12145 12150 12155 12160
 Arg Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Asn Leu Thr Asn Gly Ile Gln Glu Leu
 12165 12170 12175
 Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr
 12180 12185 12190
 His Arg Ser Ser Met Pro Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val
 12195 12200 12205
 Asp Val Gly Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Ser Pro Ser Pro Thr Thr

 12210 12215 12220
 Ala Gly Pro Leu Leu Met Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn
 12225 12230 12235 12240
 Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met Arg Arg Thr Gly Ser Arg Lys Phe Asn
 12245 12250 12255
 Thr Met Glu Ser Val Leu Gln Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Asn
 12260 12265 12270
 Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg
 12275 12280 12285

 Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His
 12290 12295 12300
 Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Gln Leu Tyr Trp
 12305 12310 12315 12320
 Glu Leu Ser Lys Leu Thr Asn Asp Ile Glu Glu Leu Gly Pro Tyr Thr
 12325 12330 12335
 Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Gln Ser Ser
 12340 12345 12350
 Val Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Arg Thr

12355	12360	12365	
Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ser Pro Thr Ile Met Ala Ala Gly			
12370	12375	12380	
Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln			
12385	12390	12395	12400
Tyr Gly Glu Asp Met Gly His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr			
12405	12410	12415	
Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Gly Pro Ile Phe Lys Asn Thr Ser			
12420	12425	12430	
Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Ser Leu Arg Ser Glu			
12435	12440	12445	
Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Ile His His Leu			
12450	12455	12460	
Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Arg Leu Tyr Trp Glu Leu			
12465	12470	12475	12480
Ser Gln Leu Thr Asn Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp			
12485	12490	12495	
Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Thr Ser Val Pro			
12500	12505	12510	
Thr Ser Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly			
12515	12520	12525	
Thr Pro Phe Ser Leu Pro Ser Pro Ala Thr Ala Gly Pro Leu Leu Val			
12530	12535	12540	
Leu Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Lys Tyr Glu Glu Asp			
12545	12550	12555	12560
Met His Arg Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu			
12565	12570	12575	
Gln Thr Leu Leu Gly Pro Met Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Leu Leu			
12580	12585	12590	
Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Ser Glu Lys Asp Gly Ala			
12595	12600	12605	
Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His Arg Leu Asp Pro Lys Ser			

12610 12615 12620
 Pro Gly Val Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr
 12625 12630 12635 12640
 Asn Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu

 12645 12650 12655
 Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Trp Ile Pro Val Pro Thr Ser Ser Thr
 12660 12665 12670
 Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu
 12675 12680 12685
 Pro Ser Pro Thr Thr Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn
 12690 12695 12700
 Phe Thr Ile Thr Asn Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Met His Cys Pro Gly
 12705 12710 12715 12720

 Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Ser Leu Leu Gly
 12725 12730 12735
 Pro Met Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg
 12740 12745 12750
 Leu Thr Leu Leu Arg Ser Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp
 12755 12760 12765
 Ala Ile Cys Thr His Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro Gly Val Asp Arg
 12770 12775 12780
 Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr Asn Gly Ile Lys Glu

 12785 12790 12795 12800
 Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe
 12805 12810 12815
 Thr His Gln Thr Ser Ala Pro Asn Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr
 12820 12825 12830
 Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Pro Ser Pro Thr
 12835 12840 12845
 Ser Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr
 12850 12855 12860

Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met His His Pro Gly Ser Arg Lys Phe
 12865 12870 12875 12880
 Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Gly Pro Met Phe Lys
 12885 12890 12895
 Asn Thr Ser Val Gly Leu Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu
 12900 12905 12910
 Arg Pro Glu Lys Asn Gly Ala Ala Thr Gly Met Asp Ala Ile Cys Ser
 12915 12920 12925
 His Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Gln Leu Tyr

 12930 12935 12940
 Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr
 12945 12950 12955 12960
 Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Ser
 12965 12970 12975
 Ser Val Ala Pro Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly
 12980 12985 12990
 Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Pro Ser Pro Thr Thr Ala Val Pro
 12995 13000 13005

 Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr
 13010 13015 13020
 Gly Glu Asp Met Arg His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu
 13025 13030 13035 13040
 Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Gly Pro Leu Phe Lys Asn Ser Ser Val
 13045 13050 13055
 Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Ile Ser Leu Arg Ser Glu Lys
 13060 13065 13070
 Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His His Leu Asn

 13075 13080 13085
 Pro Gln Ser Pro Gly Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Gln Leu Ser
 13090 13095 13100
 Gln Met Thr Asn Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg
 13105 13110 13115 13120

Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Gly Leu Thr
13125 13130 13135
Thr Ser Thr Pro Trp Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly Thr
13140 13145 13150

Pro Ser Pro Val Pro Ser Pro Thr Thr Thr Gly Pro Leu Leu Val Pro
13155 13160 13165
Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asn Met
13170 13175 13180
Gly His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Ile Thr Glu Ser Val Leu Gln
13185 13190 13195 13200
Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr
13205 13210 13215
Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly Val Ala

13220 13225 13230
Thr Arg Val Asp Ala Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Lys Ile Pro
13235 13240 13245
Gly Leu Asp Arg Gln Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr His
13250 13255 13260
Ser Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser Leu Tyr
13265 13270 13275 13280
Val Asn Gly Phe Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Thr Thr Ser Thr Pro
13285 13290 13295

Gly Thr Phe Thr Val Gln Pro Glu Thr Ser Glu Thr Pro Ser Ser Leu
13300 13305 13310
Pro Gly Pro Thr Ala Thr Gly Pro Val Leu Leu Pro Phe Thr Leu Asn
13315 13320 13325
Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met Arg Arg Pro Gly
13330 13335 13340
Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Met
13345 13350 13355 13360
Pro Leu Phe Lys Asn Thr Ser Val Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Cys Arg

13365	13370	13375	
Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Arg Val Asp			
13380	13385	13390	
Ala Val Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asp Arg			
13395	13400	13405	
Glu Arg Leu Tyr Trp Lys Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Ile Thr Glu			
13410	13415	13420	
Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg His Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe			
13425	13430	13435	13440
Thr His Gln Ser Ser Met Thr Thr Thr Arg Thr Pro Asp Thr Ser Thr			
13445	13450	13455	
Met His Leu Ala Thr Ser Arg Thr Pro Ala Ser Leu Ser Gly Pro Met			
13460	13465	13470	
Thr Ala Ser Pro Leu Leu Val Leu Phe Thr Ile Asn Phe Thr Ile Thr			
13475	13480	13485	
Asn Leu Arg Tyr Glu Glu Asn Met His His Pro Gly Ser Arg Lys Phe			
13490	13495	13500	
Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Pro Val Phe Lys			
13505	13510	13515	13520
Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu			
13525	13530	13535	
Arg Pro Lys Lys Asp Gly Ala Ala Thr Lys Val Asp Ala Ile Cys Thr			
13540	13545	13550	
Tyr Arg Pro Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr			
13555	13560	13565	
Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Ser Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr			
13570	13575	13580	
Thr Leu Asp Arg Asp Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr Gln Arg Ser			
13585	13590	13595	13600
Ser Val Pro Thr Thr Ser Ile Pro Gly Thr Pro Thr Val Asp Leu Gly			
13605	13610	13615	
Thr Ser Gly Thr Pro Val Ser Lys Pro Gly Pro Ser Ala Ala Ser Pro			

13620 13625 13630
Leu Leu Val Leu Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Arg Tyr

13635 13640 13645
Glu Glu Asn Met Gln His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu

13650 13655 13660
Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Ser Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val

13665 13670 13675 13680
Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys

13685 13690 13695
Asp Gly Thr Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His His Pro Asp

13700 13705 13710
Pro Lys Ser Pro Arg Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser

13715 13720 13725
Gln Leu Thr His Asn Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Asn

13730 13735 13740
Asp Ser Leu Phe Val Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Val Ser Thr

13745 13750 13755 13760
Thr Ser Thr Pro Gly Thr Pro Thr Val Tyr Leu Gly Ala Ser Lys Thr

13765 13770 13775
Pro Ala Ser Ile Phe Gly Pro Ser Ala Ala Ser His Leu Leu Ile Leu

13780 13785 13790
Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Arg Tyr Glu Glu Asn Met

13795 13800 13805
Trp Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly

13810 13815 13820
Leu Leu Arg Pro Leu Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser

13825 13830 13835 13840
Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly Glu Ala Thr

13845 13850 13855
Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Thr Gly Pro Gly

13860 13865 13870

Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Leu Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Ser
 13875 13880 13885
 Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser Leu Tyr Val
 13890 13895 13900
 Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Val Pro Thr Thr Ser Thr Gly Val
 13905 13910 13915 13920
 Val Ser Glu Glu Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Asn Asn Leu Arg
 13925 13930 13935
 Tyr Met Ala Asp Met Gly Gln Pro Gly Ser Leu Lys Phe Asn Ile Thr
 13940 13945 13950
 Asp Asn Val Met Gln His Leu Leu Ser Pro Leu Phe Gln Arg Ser Ser
 13955 13960 13965
 Leu Gly Ala Arg Tyr Thr Gly Cys Arg Val Ile Ala Leu Arg Ser Val
 13970 13975 13980
 Lys Asn Gly Ala Glu Thr Arg Val Asp Leu Leu Cys Thr Tyr Leu Gln
 13985 13990 13995 14000
 Pro Leu Ser Gly Pro Gly Leu Pro Ile Lys Gln Val Phe His Glu Leu
 14005 14010 14015
 Ser Gln Gln Thr His Gly Ile Thr Arg Leu Gly Pro Tyr Ser Leu Asp
 14020 14025 14030
 Lys Asp Ser Leu Tyr Leu Asn Gly Tyr Asn Glu Pro Gly Pro Asp Glu
 14035 14040 14045
 Pro Pro Thr Thr Pro Lys Pro Ala Thr Thr Phe Leu Pro Pro Leu Ser
 14050 14055 14060
 Glu Ala Thr Thr Ala Met Gly Tyr His Leu Lys Thr Leu Thr Leu Asn
 14065 14070 14075 14080
 Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Tyr Ser Pro Asp Met Gly Lys Gly Ser
 14085 14090 14095
 Ala Thr Phe Asn Ser Thr Glu Gly Val Leu Gln His Leu Leu Arg Pro
 14100 14105 14110
 Leu Phe Gln Lys Ser Ser Met Gly Pro Phe Tyr Leu Gly Cys Gln Leu
 14115 14120 14125

Ile Ser Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Thr
14130 14135 14140
Thr Cys Thr Tyr His Pro Asp Pro Val Gly Pro Gly Leu Asp Ile Gln
14145 14150 14155 14160
Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Val Thr Gln Leu
14165 14170 14175
Gly Phe Tyr Val Leu Asp Arg Asp Ser Leu Phe Ile Asn Gly Tyr Ala
14180 14185 14190
Pro Gln Asn Leu Ser Ile Arg Gly Glu Tyr Gln Ile Asn Phe His Ile
14195 14200 14205
Val Asn Trp Asn Leu Ser Asn Pro Asp Pro Thr Ser Ser Glu Tyr Ile
14210 14215 14220
Thr Leu Leu Arg Asp Ile Gln Asp Lys Val Thr Thr Leu Tyr Lys Gly
14225 14230 14235 14240
Ser Gln Leu His Asp Thr Phe Arg Phe Cys Leu Val Thr Asn Leu Thr
14245 14250 14255
Met Asp Ser Val Leu Val Thr Val Lys Ala Leu Phe Ser Ser Asn Leu
14260 14265 14270
Asp Pro Ser Leu Val Glu Gln Val Phe Leu Asp Lys Thr Leu Asn Ala
14275 14280 14285
Ser Phe His Trp Leu Gly Ser Thr Tyr Gln Leu Val Asp Ile His Val
14290 14295 14300
Thr Glu Met Glu Ser Ser Val Tyr Gln Pro Thr Ser Ser Ser Thr
14305 14310 14315 14320
Gln His Phe Tyr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Pro Tyr Ser Gln
14325 14330 14335
Asp Lys Ala Gln Pro Gly Thr Thr Asn Tyr Gln Arg Asn Lys Arg Asn
14340 14345 14350
Ile Glu Asp Ala Leu Asn Gln Leu Phe Arg Asn Ser Ser Ile Lys Ser
14355 14360 14365
Tyr Phe Ser Asp Cys Gln Val Ser Thr Phe Arg Ser Val Pro Asn Arg

14370 14375 14380
His His Thr Gly Val Asp Ser Leu Cys Asn Phe Ser Pro Leu Ala Arg
14385 14390 14395 14400
Arg Val Asp Arg Val Ala Ile Tyr Glu Glu Phe Leu Arg Met Thr Arg
 14405 14410 14415
Asn Gly Thr Gln Leu Gln Asn Phe Thr Leu Asp Arg Ser Ser Val Leu
 14420 14425 14430
Val Asp Gly Tyr Ser Pro Asn Arg Asn Glu Pro Leu Thr Gly Asn Ser
 14435 14440 14445

Asp Leu Pro Phe Trp Ala Val Ile Leu Ile Gly Leu Ala Gly Leu Leu
 14450 14455 14460
Gly Val Ile Thr Cys Leu Ile Cys Gly Val Leu Val Thr Thr Arg Arg
14465 14470 14475 14480
Arg Lys Lys Glu Gly Glu Tyr Asn Val Gln Gln Gln Cys Pro Gly Tyr
 14485 14490 14495
Tyr Gln Ser His Leu Asp Leu Glu Asp Leu Gln
 14500 14505
<210> 6
<211> 43816
<212> RNA
<
213> Homo sapiens
<400> 6
aagcgttgca caattccccc aacctccata catacggcag ctcttctaga cacaggtttt 60
cccaggtcaa atgcggggac cccagccata tctccacccc tgagaaattt tggagtttca 120
gggagctcag aagctctgca gaggccaccc tctctgaggg gattcttctt agacctccat 180
ccagaggcaa atgttgacct gtccatgctg aaacctcag gccttcctgg gtcattctt 240
cccaccgct ccttgatgac agggagcagg agcactaaag ccacaccaga aatggattca 300
ggactgacag gagccacctt gtcacctaa acatctacag gtgcaatcgt ggtgacagaa 360
catactctgc ctttacttc cccagataag accttgcca gtcctacatc ttcggttgtg 420

ggaagaacca cccagtcttt ggggtgatg tcctctgctc tcctgagtc aacctctaga 480
ggaatgacac actccgagca aagaaccagc ccatcgctga gtccccaggt caatggaact 540
ccctctagga actacctgc tacaagcatg gtttcaggat tgagttcccc aaggaccagg 600

accagttcca cagaaggaat ttttaccaaa gaagcatcta catacacact cactgtagag	660
accacaagtg gcccagtcac tgagaagtac acagtcacca ctgagacctc aacaactgaa	720
ggtagacgca cagagacccc ctgggacaca agatatattc ctgtaaaaat cacatctcca	780
atgaaaacat ttgcagattc aactgcatcc aaggaaaatg cccagtgtc tatgactcca	840
gctgagacca cagttactga ctcacatact ccaggaagga caaacccatc atttgggaca	900
ctttattctt ctttcttga cctatcacct aaagggaccc caaatccag aggtgaaaca	960
agcctggaac tgattctatc aaccactgga tatcccttct cctctctga acctggctct	1020
gcaggacaca gcagaataag taccagtgcg cttttgtcat catctgcttc agttctcgat	1080
aataaaatat cagagaccag catatttctc ggccagagtc tcacctcccc tctgtctct	1140
ggggtgcccc aggccagagc cagcacaatg cccaactcag ctatcccttt ttccatgaca	1200
ctaagcaatg cagaaacaag tgccgaaagg gtcagaagca caatttctc tctggggact	1260
ccatcaatat ccacaaagca gacagcagag actatcctta ccttccatgc cttcgctgag	1320
accatggata taccagcac ccacatagcc aagactttgg cttcagaatg gttgggaagt	1380
ccaggtaccc ttggtggcac cagcacttca gcgctgacaa ccacatctcc atctaccact	1440
ttagtctcag aggagaccaa caccatcac tccacgagt gaaaggaaac agaaggaact	1500
ttgaatacat ctatgactcc acttgagacc tctgtctctg gagaagagtc cgaaatgact	1560
gccaccttgg tcccactct aggttttaca actcttgaca gcaagatcag aagtcactct	1620
caggtctctt catcccccc aacaagagag ctcagaacca caggcagcac ctctgggagg	1680
cagagttcca gcacagctgc ccacgggagc tctgacatcc tgagggcaac cacttccagc	1740
acctcaaaag catcatcatg gaccagtga agcacagctc agcaatttag tgaaccccag	1800
cacacacagt gggtaggagc aagtcctagc atgaaaacag agagaccccc agcatcaacc	1860
agtgtggcag ccctatcac cacttctgtt cctcagtggt tctctggctt caccacctg	1920
aagaccagct ccacaaaagg gatttggctt gaagaaacat ctgcagacac actcatcgga	1980
gaatccacag ctggcccaac caccatcag ttgtctgttc ccactgggat ttcaatgaca	2040
ggaggcagca gcaccagggg aagccagggc acaaccacc tactcaccag agccacagca	2100
tcacttgaga catccgcaga ttgactctg gccacgaacg gtgtcccagt ctccgtgtct	2160
ccagcagtga gcaagacggc tgctggctca agtctccag gagggacaaa gccatcatat	2220
acaatggttt ctctgtcat ccctgagaca tcactcttac agtctcagc ttccaggga	2280
ggaaccagcc tgggactgac tccattaaac actagacatc ctttctcttc ccctgaacca	2340
gactctgcag gacacaccaa gataagcacc agcattctc tgttgtatc tgcttcagtt	2400
cttgaggata aagtgtcagc gaccagcaca ttctcacacc acaaaggcac ctcatctatt	2460

accacagga ctctgaaat ctcaacaaag acaaagccca gctcagccgt tctttctcc	2520
atgaccctaa gcaatgcagc aacaagtcct gaaagagtca gaaatgcaac ttccctctg	2580
actcatccat ctccatcagg ggaagagaca gcaggagtg tctcactct cagcacctct	2640
gctgagacta cagactcacc taacatccac ccaactggga cactgacttc agaatcgta	2700
gagagtcta gcactctcag cctcccaagt gtctctggag tcaaaaccac attttctca	2760
tctactcctt ccaactcatct atttactagt ggagaagaaa cagaggaaac ttcgaatcca	2820
tctgtgtctc aacctgagac ttctgtttcc agagtaagga ccaccttggc cagcacctct	2880
gtccctaccc cagtattccc caccatggac acctggccta cagttcagc tcagtctct	2940
tcatccacc tagtgagtga gctcagagct acgagcagta cctcagttac aaactcaact	3000
ggttcagctc ttctaaaat atctcacctc actgggacgg caacaatgtc acagaccaat	3060
agagacacgt ttaatgactc tgctgcaccc caaagcaca cttggccaga gactagtccc	3120
agattcaaga cagggttacc ttcagcaaca accactgttt caacctctgc cacttctctc	3180
tctgtactg taatggtctc taaattcact tctccagcaa ctagtccat ggaagcaact	3240
tctatcaggg aaccatcaac aaccatctc acaacagaga ccacgaatgg cccaggtct	3300
atggctgtgg ctctaccaa catcccaatt ggaaagggt acattactga aggaagattg	3360
gacacaagcc atctgccat tggaaccaca gcttctctg agacatctat ggattttacc	3420
atggccaaag aaagtgtctc aatgtcagta tctccatctc agtccatgga tgctgtggc	3480
tcaagcactc caggaaggac aagccaattc gttgacacat tttctgatga tgtctatcat	3540
ttaacatcca gagaaattac aatacctaga gatggaacaa gctcagctct gactccacaa	3600
atgactgcaa ctaccctcc atctctgat cctggctctg ctagaagcac ctggcttggc	3660
atcttgcct catctcttc ttctctact cccaaagtca caatgagctc cacattttca	3720
actcagagag tcaccacaag catgataatg gacacagttg aaactagtcg gtggaacatg	3780
cccaacttac ctccacgac ttcttgaca ccaagtaata ttccaacaag tggtgccata	3840
ggaaaaagca ccttggttcc cttggacact ccatctccag ccacatcatt ggaggcata	3900
gaagggggac ttccaacct cagcacctac cctgaatcaa caaacacacc cagcatccac	3960
ctcggagcac acgctagttc agaaagtcca agcaccatca aacttaccat ggcttcagta	4020
gtaaaacctg gctcttacac acctctcacc ttccctcaa tagagacca cattcatgta	4080
tcaacagcca gaatggctta ctctctggg tcttcacctg agatgacagc tcctggagag	4140
actaacctg gtagtacctg ggacccacc acctacatca ccactacgga tcctaaggat	4200

acaagttcag ctcaggtctc tacacccac tcagttagga cactcagaac cacagaaaac	4260
catcaaaga cagagtcgc caccagct gcttactctg gaagtcctaa aatctcaagt	4320
tcaccaatc tcaccagtc gccacaaaa gcatggacca tcacagacac aactgaacac	4380
tccactcaat tacattacac aaaattggca gaaaaatcat ctggatttga gacacagtca	4440
gtccaggac ctgtctctgt agtaatccct acctcccta ccattggaag cagcacattg	4500
gaactaactt ctgatgtccc aggggaaccc ctggctcttg ctccagtgga gcagaccaca	4560
atcactctcc ccattggcaac atggctgagt accagtttga cagaggaaat ggcttcaaca	4620
gaccttgata tttcaagtc aagttcacc atgagtacat ttgctatttt tccacctatg	4680
tccacacctt ctcatgaact ttcaaagtca gaggcagata ccagtgccat tagaaataca	4740
gattcaaca cgittgatca gcacctagga atcaggagtt tgggcagAAC tggggactta	4800
acaactgttc ctatcaccac actgacaacc acgtggacca gtgtgattga aactcaaca	4860
caagcacagg acacctttc tgcaacgatg agtctactc acgtgacaca gtcactcaaa	4920
gatcaaat ctataccagc ctacagatcc ccttccatc ttactgaagt ctacctgag	4980
ctcgggacac aagggagaag ctctctgag gcaaccactt tttggaaacc atctacagac	5040
acactgtcca gagagattga gactggccca acaacattc aatccactcc acctatggac	5100
aacacaaca caggagcag tagtagtgga gtcacctgg gcatagcca ccttccata	5160
ggaacatct cccagctga gacatccaca aacatggcac tggaaagaag aagttctaca	5220
gccactgtct ctatggctgg gacaatggga ctcttgtta ctatgtctcc aggaagaagc	5280
atcagccagt cattaggaag agtttctct gtcctttctg agtcaactac tgaaggagtc	5340
acagattcta gtaagggaag cagcccaagg ctgaacacac agggaaatac agctctctcc	5400
tcctctcttg aaccagcta tgctgaagga agccagatga gcacaagcat cctctaacc	5460
tcactctcta caactctga tgtggaattc atagggggca gcacattttg gaccaaggag	5520
gtcaccacag ttatgacctc agacatctcc aagtcttcag caaggacaga gtccagctca	5580
gtaccctta tgtccacagc tttgggaagc actgaaaata caggaaaaga aaaactcaga	5640
actgcctcta tggatcttcc atctccaact ccatcaatgg aggtgacacc atggatttct	5700
ctcactctca gtaatgcccc caataccaca gattcattg acctcagcca tggggtgcac	5760
accagctctg cagggacttt ggccactgac aggtcattga atactggtgt cactagagcc	5820
tccagattgg aaacggctc tgatacctct tctaagtcct tgtctatggg aaacagcact	5880
cacacttcca tgacttacac agagaagagt gaagtgtctt cttcaatcca tccccgacct	5940
gagactcag ctctggagc agagaccact ttgacttcca ctctggaaa cagggccata	6000
agcttaacat tgcctttttc atccattcca gtggaagaag tcatttctac aggcataacc	6060

tcaggaccag acatcaactc agcacccatg acacattctc ccatcacccc accaacaatt	6120
glatggacca gtacaggcac aattgaacag tccactcaac cactacatgc agttttttca	6180
gaaaaagttt ctgtgcagac acagtcaact ccatatgtca actctgtggc agtgtctgct	6240
tcccctaccc atgagaattc agtctcttct ggaagcagca catcctctcc atattcctca	6300
gcctcacttg aatccttga ttcacaatc agtaggagga atgcaatcac ttcttggtta	6360
tgggacctca ctacatctct cccactaca acttggccaa gtactagttt atctgaggca	6420
ctgtcctcag gccattctgg ggtttcaaac ccaagttcaa ctacactga atttcactc	6480
ttttcagctg catccacatc tctgtctaag caaagaaatc cagaacaga gacccatggt	6540
ccccagaata cagccgcgag tactttgaac actgatgcat cctcgggtcac aggtctttct	6600
gagactcctg tgggggcaag tatcagctct gaagtcctc ttccaatggc cataacttct	6660
agatcagatg tttctggcct tacatctgag agtactgcta acccgagttt aggcacagcc	6720
tccttcagcag ggaccaaatt aactaggaca atatccctgc ccacttcaga gtcttttggtt	6780
tccttttagaa tgaacaagga tccatggaca gtgtcaatcc ctttggggtc ccatccaact	6840
actaatacag aaacaagcat ccagtaaac agcgcaggtc cacctggctt gtccacagta	6900
gcatcagatg taattgacac accttcagat ggggctgaga gtattccac tgtctccttt	6960
tccccctccc ctgatactga agtgacaact atctcacatt tcccagaaaa gacaactcat	7020
tcatttagaa ccatttcatc tctcactcat gatttgactt caagagtgc acctattcct	7080
ggggatttga tgagttcagc tatgtctaca aagccacag gagccagtcc ctccattaca	7140
ctgggagaga gaaggacaat cacctctgct gtccaacca cttcccccat agttctcact	7200
gctagtttca cagagaccag cacagtttca ctggataatg aaactacagt aaaaacctca	7260
gatatccttg acgcacggaa aacaaatgag ctccccctag atagcagttc ttcttctgat	7320
ctgatcaaca cctccatagc ttcttcaact atggatgtca ctaaaacagc ctccatcagt	7380
cccactagca tctcaggaat gacagcaagt tctccccat ctctcttctc ttcagataga	7440
ccccaggttc ccacatctac aacagagaca aatacagcca cctctccatc tgtttccagt	7500
aacacctatt ctcttgatgg gggctccaat gtgggtggca ctccatccac ttaccaccc	7560
tttacaatca cccacctgt cgagacaagc tcggccctat tagcctggtc tagaccagta	7620
agaactttca gcacatggt cagcactgac actgcctccg gagaaaatcc tacctctagc	7680
aattctgtgg tgacttctgt tccagcacca ggtacatgga ccagtgtagg cagtactact	7740
gacttacctg ccatgggctt tctcaagaca agtctgcag gagaggcaca ctcaattcta	7800
gcatcaacta ttgaaccagc cactgccttc actccccatc tctcagcagc agtggctcact	7860
ggatccagtg ctacatcaga agccagtctt ctactacga gtgaaagcaa agccattcat	7920

tcttcaccac agacccaac tacaccacc tctggagcaa actgggaaac ttcagctact	7980
cctgagagcc ttttggtagt cactgagact tcagacacaa cacttacctc aaagattttg	8040
gtcacagata ccatcttggt ttcaactgtg tccacgccac cttctaaatt tccaagtacg	8100
gggactctgt ctggagcttc cttccctact ttactcccgg acactccagc catccctctc	8160
actgccactg agccaacaag ttcattagct acatcctttg attccacccc actggtgact	8220
atagcttcgg atagtcttgg cacagtccca gagactacce tgaccatgtc agagacctca	8280
aatggtgatg cactggttct taagacagta agtaaccag ataggagcat ccttggaaac	8340
actatccaag gactaacaga aagtccactc catccttctt ccacttcccc ctctaagatt	8400
gttgctccac ggaataacaac ctatgaaggt tcgatcacag tggcactttc tactttgcct	8460
gcgggaacta ctggttccct tgtattcagt cagagtcttg aaaactcaga gacaacggct	8520
ttggtagact catcagctgg gcttgagagg gcatctgtga tgccactaac cacaggaagc	8580
cagggtatgg ctagctctgg aggaatcaga agtgggtcca ctactcaac tggaaacaaa	8640
acattttctt ctctccctct gaccatgaac ccaggtgagg ttacagccat gtctgaaac	8700
accacgaaca gactgacagc tactcaatca acagcaccca aagggatacc tgtgaagccc	8760
accagtgtg agtcaggcct cctaacacct gtctctgcct cctcaagccc atcaaaggcc	8820
tttgccctac tgactacagc tcccccaact tgggggatcc cacagtctac cttgacattt	8880
gagttttctg aggtcccaag tttggatact aagtccgctt ctttaccac tcctggacag	8940
tcctgaaca ccattccaga ctcatagca agcacagcat cttctcact gtccaagtct	9000
ccagaaaaaa acccaagggc aaggatgatg acttccacaa aggcataag tgcaagctca	9060
tttcaatcaa caggttttac tgaaaccctt gagggatctg cctcccttc tatggcaggg	9120
catgaacca gagtccccac ttacaggaaca ggggacccta gatatgcctc agagagcatg	9180
tcttatccag acccaagcaa ggcatcatca gctatgacat cgacctctct tgcataaaaa	9240
ctcacaactc tcttcagcac aggtcaagca gcaaggtctg gttctagtct ctctccata	9300
agcctatcca ctgagaaaaga aacaagcttc ctttcccca ctgcatccac ctccagaaag	9360
acttcactat ttcttgggcc ttccatggca aggcagccca acatattggt gcatcttcag	9420
acttcagctc tgacactttc tccaacatcc actctaata tgtcccagga ggagcctcct	9480
gagttaaact caagccagac cattgcagaa gaagagggaa caacagctga aacacagacg	9540
ttaaccttca caccatctga gacccaaca tccttgttac ctgtctcttc tcccacagaa	9600
cccacagcca gaagaaagag ttctccagaa acatgggcaa gctctatttc agttcctgcc	9660

aagacctcct tggttgaaac aactgatgga acgctagtga ccaccataaa gatgtcaagc	9720
caggcagcac aaggaaattc cactggcct gccccagcag aggagacggg gagcagtcca	9780
gcaggcacat cccaggaag cccagaaatg tctaccactc tcaaaatcat gagtccaag	9840
gaaccagca tcagcccaga gatcagggtcc actgtgagaa attctccttg gaagactcca	9900
gaaacaactg ttcccatgga gaccacagtg gaaccagtca ccttcagtc cacagcccta	9960
ggaagtggca gcaccagcat ctctcacctg cccacaggaa ccacatcacc aaccaagtca	10020
ccaacagaaa atatgttggc tacagaaagg gtctccctct ccccatcccc acctgaggct	10080
tggaccaacc tttattctgg aactccagga gggaccaggc agtcactggc cacaatgtcc	10140
tctgtctccc tagagtcacc aactgctaga agcatcacag ggactgggtca gcaaagcagt	10200
ccagaactgg ttccaagac aactggaatg gaattctcta tgtggcatgg ctctactgga	10260
gggaccacag gggacacaca tgtctctctg agcacatctt ccaatatcct tgaagacct	10320
gtaaccagcc caaactctgt gagtcattg acagataaat ccaaacataa aaccgagaca	10380
tgggtaagca ccacagccat tccctccact gtctgaata ataagataat ggcagctgaa	10440
caacagacaa gtcgactctgt ggatgaggct taticatcaa ctagtcttg gtcagatcag	10500
acatctggga gtgacatcac ccttggtgca tctcctgatg tcacaaacac attatacatc	10560
acctccacag cacaaccac ctactagtg tctctgcct ctggagacca aggcattaca	10620
agcctacca atccctcagg agggaaaaaca agctctgcgt catctgtcac atctectca	10680
atagggttg agactctgag ggccaatgta agtgcagtga aaagtgacat tgcccctact	10740
gctgggcac tctctcagac ttcatctct gcggaagtga gcatcctgga cgtaaccaca	10800
gtctctactc caggatctc caccaccatc accaccatgg gaaccaactc aatctcaact	10860
accacacca acccagaagt gggatatgag accatggaca gcaccccggc cacagagagg	10920
cgcacaactt ctacagaaca ccttccacc tggctctcca cagctgcac agattcctgg	10980
actgtcacag acatgacttc aaacttgaaa gttgcaagat ctcttggaac aatttccaca	11040
atgcatacaa ctctattctt agcctcaagc actgaattag actccatgtc tactccccat	11100
ggccgtataa ctgtcattgg aaccagcctg gtcactccat cctctgatgc ttcagctgta	11160
aagacagaga ccagtacaag tgaaagaaca ttgagtcctt cagacacaac tgcactact	11220
cccatctcaa cttttctctg tgtccagagg atgagcatct cagttctga cattttaagt	11280
acaagtggga ctcccagtag tacagaagca gaagatgtgc ctgtttcaat ggtttctaca	11340
gatcatgcta gtacaaagac tgacccaaat acgccctgt ccacttttct gtttgattct	11400
ctgtccactc ttgactggga cactgggaga tctctgtcat cagccacagc cactacctca	11460
gtcctcagg gggccacaac tcccaggaa ctacttttg aaacctgat cagccagct	11520

acctcacagt tgcccttctc tatagggcac attacaagtg cagtcacacc agctgcaatg	11580
gcaaggagct ctggagttac tttttcaaga ccagatccca caagcaaaaa ggcagagcag	11640
acttccactc agcttccac caccacttct gcacatccag ggcaggtgcc cagatcagca	11700
gcaacaactc tggatgtgat cccacacaca gcaaaaactc cagatgcaac ttttcagaga	11760
caagggcaga cagctcttac aacagaggca agagctacat ctgactcctg gaatgagaaa	11820
gaaaaatcaa cccaagtgc accttggatc actgagatga tgaattctgt ctcagaagat	11880
accatcaagg aggttaccag ctctccaggt gtattaagga ccctgaatac gctggacata	11940
aacttggat ctgggacgac ttcacccca agttggaaaa gcagcccata tgagagaatt	12000
gccccctctg agtccaccac agacaagag gcaattcacc cttctacaaa cacagtagag	12060
accacaggct gggtcacaag ttccgaacat gcttctcatt ccactatccc agcccactca	12120
gcgtcatcca aactcacatc tccagtgtt acaacctcca ccagggaaca agcaatagtt	12180
tctatgtcaa caaccacatg gccagagtct acaagggtc gaacagagcc taattccttc	12240
ttgactattg aactgagga cgtcagccct tacatggaca ccagctcaac cacacaaaca	12300
agtattatct ctccccagg ttccactgag atcaccaagg ggctagaac agaaattacc	12360
tcctctaaga gaatatccag ctcatctctt gccagctc taagggtcgc agacagcccc	12420
tcagaagcca tcaccaggct gtctaacttt cctgcatga cagaatctgg aggaatgatc	12480
cttgctatgc aaacaagtc acctggcgt acatcactaa gtgcacctac ttggatata	12540
tcagccacag cctcctggag agggactcca ctggctacga ctcagagatt tacatactca	12600
gagaagacca ctctctttag caaaggctct gaggatacat cacagccaag cctccctct	12660
gtggaagaaa ccagctcttc ctctccctg gtacctatcc atgctacaac ctgccttcc	12720
aataatttgt tgacatcaca agggcacagt cctcctcta ctccactgt gacctcagtt	12780
ttcttgtctg agacctctgg cctggggaag accacagaca tgtcgaggat aagcttgaa	12840
cctggcaca gttacctcc caatttgagc agtacagcag gtgaggcgtt atccacttat	12900
gaagcctcca gagatacaaa ggcaattcat cattctgcag acacagcagt gacgaatatg	12960
gaggcaacca gttctgaata ttctctatc ccaggccata caaagccatc caaagccaca	13020
tctccattgg ttacctcca catcatgggg gacatcactt cttccacatc agtatttggc	13080
tcctccgaga ccacagagat tgagacagtg tcctctgtga accagggaact tcaggagaga	13140
agcacatccc aggtggccag ctctgctaca gagacaagca ctgtcattac ccatgtgtct	13200
agtgggtgat ctactactca tgtaccaag acacaagcca ctttctctag cggaacatcc	13260
atctcaagcc ctcatcagtt tataacttct accaacacat ttacagatgt gagcaccaac	13320
ccctccacct ctctgataat gacagaatct tcaggagtga ccatcaccac ccaaacaggt	13380

cctactggag ctgcaacaca ggggccatat ctcttggaca catcaacat gccttacttg	13440
acagagactc cattagctgt gactccagat tttatgcaat cagagaagac cactctcata	13500
agcaaaggtc ccaaggatgt gtcttggaca agccctccct ctgtggcaga aaccagctat	13560
ccctcttccc tgacaccttt ctgtgtcaca accatactc ctgccacttc cacgttacia	13620
gggcaacata catcctctcc tgtttctgcg acttcagttc ttacctctgg actggtgaag	13680
accacagata tgttgaacac aagcatggaa cctgtgacca attcacctca aaatttgaac	13740
aatccatcaa atgagatact ggccactttg gcagccacca cagatataga gactattcat	13800
ccttcataaa acaaagcagt gaccaatatg gggactgcca gttcagcaca tgtactgcat	13860
tccactctcc cagtcagctc agaaccatct acagccacat ctccaatggt tcttgcctcc	13920
agcatggggg acgtctcttc ttctatatca atacctggtt ctgagaccac agacattgag	13980
ggagagccaa catcctccct gactgtgga cgaagagaga acagcaccct ccaggagatg	14040
aactcaacta cagagtcaaa catcactctc tccaatgtgt ctgtgggggc tattactgaa	14100
gccacaaaaa tggaagtccc ctcttttgat gcaacattca taccaactcc tgctcagtca	14160
acaaagtccc cagatatctt ctctagtagc agcagtagac tttcaaactc tcttcccatg	14220
acaatatcta cccacatgac caccaccag acagggctct ctggagctac atcaaagatt	14280
ccacttgct tagacacatc aaccttggaa acctcagcag ggactccatc agtggtgact	14340
gaggggtttg cccactcaaa aataaccact gcaatgaaca atgatgtcaa ggacgtgtca	14400
cagacaaacc ctccctttca ggatgaagcc agctctccct ctcttcaagc acctgtcctt	14460
gtcacaacct taccttcttc tgttgccttc acaccgcaat ggcacagtac ctctctcct	14520
gtttctatgt cctcagttct tacttcttca ctggtaaaga ccgcaggcaa ggtggataca	14580
agcttagaaa cagtgcaccg ttacactcaa agtatgagca acactttgga tgacatatcg	14640
gtcacttcag cagccaccac agatatagag acaacgcac ctccataaa cacagtagtt	14700
accaatgtgg ggaccaccgg ttcagcattt gaatcacatt ctactgtctc agcttaccca	14760
gagccatcta aagtcacatc tccaaatgtt accacctcca ccatggaaga caccacaatt	14820
tccagatcaa tacctaaatc ctctaagact acaagaactg agactgagac aacttcctcc	14880
ctgactccta aactgaggga gaccagcatc tcccaggaga tcacctctgc cacagagaca	14940
agcactgttc cttacaaaga gctcactggt gccactaccg aggtatccag gacagatgtc	15000
acttctctta gcagtacatc ctccctggc cctgatcagt ccacagtgtc actagacatc	15060
tccacagaaa ccaacaccag gctgtctacc tcccaataa tgacagaatc tgcagaaata	15120

accatcacca cccaaacagg tcctcatggg gctacatcac aggatacttt taccatggac	15180
ccatcaaata caacccccca ggcagggatc cactcagcta tgactcatgg attttcacaa	15240
ttggatgtga ccactcttat gagcagaatt ccacaggatg tatcatggac aagtcctccc	15300
tctgtggata aaaccagctc cccctcttcc tttctgtcct cacctgcaat gaccacacct	15360
tccctgattt cttctacctt accagaggat aagctctcct ctcctatgac ttcacttctc	15420
acctctggcc tagtgaagat tacagacata ttacgtacac gcttgggaacc tgtgaccagc	15480
tcacttccaa atttcagcag cacctcagat aagatactgg ccacttctaa agacagtaaa	15540
gacacaaagg aaatttttcc ttctataaac acagaagaga ccaatgtgaa agccaacaac	15600
tctggacatg aatcccatc cctgcactg gctgactcag agacacccaa agccacaact	15660
caaatggta tcaccaccac tgtgggagat ccagctcctt ccacatcaat gccagtgcac	15720
ggttcctctg agactacaaa cattaagaga gagccaacat atttcttgac tcctagactg	15780
agagagacca gtacctctca ggagtcagc tttccacgg acacaagttt tctactttcc	15840
aaagtcccca ctggtactat tactgaggtc tccagtacag gggtaactc ttctagcaaa	15900
atttccacc cagacatga taagtccaca gtgccacctg acaccttcac aggagagatc	15960
cccagggtct tcacctctc tattaagaca aaatctgcag aaatgacgat caccacccaa	16020
gcaagtctc ctgagtctgc atcgcacagt acccttcct tggacacatc aaccacactt	16080
tcccagggag ggactcatc aactgtgact cagggatcc catactcaga ggtgaccact	16140
ctcatgggca tgggtcctgg gaatgtgtca tggatgacaa ctcctcctgt ggaagaaacc	16200
agctctgtgt cttccctgat gtcttcacct gccatgacat ccccttctcc tgtttcctcc	16260
acatcaccac agagcatccc ctctctcct ctctctgtga ctgcacttcc tacttctgtt	16320
ctggtgacaa ccacagatgt gttgggcaca acaagcccag agtctgtaac cagttcacct	16380
ccaaatttga gcagcatcac tcatgagaga ccggccactt acaaagacac tgcacacaca	16440
gaagccgcca tgcatcttc cacaacacc gcagtgaaca atgtaggac ttccgggtct	16500
ggacataaat cacaatctc tgtcctagct gactcagaga catcgaaagc cacacctctg	16560
atgagtacca cctccacctt gggggacaca agtggttcca catcaactcc taatatctct	16620
cagactaacc aaattcaaac agagccaaca gcacccctga gccctagact gagggagagc	16680
agcacgtctg agaagaccag ctcaacaaca gagacaaata ctgccttttc ttatgtgccc	16740
acaggtgcta ttactcagc ctccagaaca gaaatctcct ctagcagaac atccatctca	16800
gaccttgatc ggcccacaat agcacccgac atctccacag gaatgatcac caggctcttc	16860
acctcccca tcatgacaaa atctgcagaa atgaccgtca ccaactaaac aactactcct	16920
ggggctacat cacagggtat ctttcctgg gacacatcaa ccacactttt ccaggagggg	16980

actcattcaa ccgtgtctca gggattccca cactcagaga taaccactct tcggagcaga	17040
acccttgag atgtgtcatg gatgacaact cccctgtgg aagaaaccag ctctgggttt	17100
tcctgatgt caccttccat gacatccct tctctgttt cctccacatc accagagagc	17160
atccctcct ctctctccc tgtgactgca ctcttactt ctgttctggt gacaaccaca	17220
aatgtattgg gcacaacaag cccagagccc gtaacgagtt cacctccaaa tttagcagc	17280
cccacacagg agagactgac cacttacaaa gacactgcgc acacagaagc catgcatgct	17340
tccatgcata caaacactgc agtggccaac gtggggacct ccatctctgg acatgaatca	17400
caatctctg tccagctga ttcacacaca tccaaagcca catctccaat gggatcacc	17460
ttcgccatgg gggatacaag tgtttctaca tcaactcctg cttctttga gactagaatt	17520
cagactgaat caacatcctc ttgattcct ggattaaggg acaccaggac gtctgaggag	17580
atcaacactg tgacagagac cagcactgtc ctttcagaag tgcccactac tactactact	17640
gaggtctcca ggacagaagt tatcacttcc agcagaacaa ccatctcagg gcctgatcat	17700
tccaaaatgt caccctacat ctccacagaa accatcacca ggctctccac ttttctttt	17760
gtaacaggat ccacagaaat ggccatcacc aaccaaagc gtctatagg gactatctca	17820
caggctaccc ttaccttga cacatcaagc acagcttctt gggaaggagc tctcactcct	17880
gtgactcaga gatttcaca ctgagaggag accactacta tgagcagaag tactaagggc	17940
gtgtcatggc aaagccctcc ctctgtggaa gaaaccagtt ctcttcttc cccagtgcct	18000
ttacctgcaa taacctcaca ttcatctctt tattccgcag tadcaggaag tagcccccact	18060
tctgtctcc ctgtgaactc ctttctcacc tctggcagga ggaagaccat agacatgttg	18120
gacacacact cagaacttgt gaccagctcc ttaccaagtg caagtagctt ctgagtgag	18180
atactcatt ctgaagctc cacaataca gagacaattc acttttcaga gaacacagca	18240
gaaaccaata tggggaccac caattctatg cataaactac attcctctgt ctcaatccac	18300
tccagccat ccggacacac acctccaaag gttactggat ctatgatgga ggacgtatt	18360
gtttcccat caacactgg ttctctgag actaaaaatg ttgacagaga ctcaacatcc	18420
cctctgactc ctgaactgaa agaggacagc accgcctgg tgatgaactc aactacagag	18480
tcaaacactg ttttctccag tgtgtccctg gatgtgcta ctgaggtctc cagggcagaa	18540
gtcactact atgatctac attcatgcca gttctgctc agtcaacaaa gtcccagac	18600
atttcacctg aagccagcag cagtattct aactctctc ccttgacaat atctacacac	18660
aagaccatcg ccacacaaac aggtccttct ggggtgacat ctcttgcca actgacctg	18720
gacacatcaa ccatagccac ctgagcagga actccatcag ccagaactca ggattttgta	18780
gattcagaaa caaccagtgt catgaacaat gatctcaatg atgtgttgaa gacaagccct	18840

ttctctgcag aagaagccaa ctctctctct tctcaggcac ctctccttgt gacaacctca	18900
ccttctctctg taacttccac attgcaagag cacagtacct cctctcttgt ttctgtgacc	18960
tcagtaccca cccttacact ggccaagatc acagacatgg acacaaactt agaacctgtg	19020
actcgttcac ctcaaaattt aaggaaacacc ttggccactt cagaagccac cacagataca	19080
cacacaatgc atccttctat aaacacagca gtggccaatg tggggaccac cagttcacca	19140
aatgaattct attttactgt ctccactgac tcagacccat ataaagccac atccgcagta	19200
gttatcactt ccacctcggg ggactcaata gtttccacat caatgcctag atcctctgcg	19260
atgaaaaaga ttgagtctga gacaactttc tccctgatat ttagactgag ggagactagc	19320
acctcccaga aaattggctc atcctcagac acaagcacgg tctttgacaa agcattcact	19380
gctgctacta ctgaggcttc cagaacagaa ctccactcct ctagcagaac atccatccaa	19440
ggcactgaaa agcccacaat gtcaccggac acctccacaa gatctgtcac catgctttct	19500
acttttgctg gcctgacaaa atccgaagaa aggaccattg ccaccaaac aggtcctcat	19560
agggcgacat cacagggtac ctttacctgg gacacatcaa tcacaacctc acaggcaggg	19620
acctactcag ctatgactca tggattttca caattagatt tgtccactct tacgagtaga	19680
gttcctgagt acatatcagg gacaagccca cctctgtgg aaaaaaccag ctcttctct	19740
tcccttctgt ctttaccage aataacctca ccgtccctg tacttactac attaccagaa	19800
agtaggccgt ctctctctgt tcatctgact tcactccca cctctggcct agtgaagacc	19860
acagatatgc tggcatctgt ggccagttaa cctccaaact tgggcagcac ctacataag	19920
ataccgacta cttcagaaga cattaaagat acagagaaaa tgtatccttc cacaacata	19980
gcagtaacca atgtggggac caccacttct gaaaaggaat cttattcgtc tgtcccagcc	20040
tactcagaac cacccaaagt cactctcca atggttacct ctttcaacat aaggacacc	20100
attgtttcca catccatgcc tggctcctct gagattacaa ggattgagat ggagtcaaca	20160
ttctccctgg ctcatgggct gaagggaacc agcacctccc aggaccccat cgtatccaca	20220
gagaaaagtg ctgtccttca caagttgacc actggtgcta ctgagacctc taggacagaa	20280
gttgctctt ctagaagaac atccattcca ggccctgatc attccacaga gtcaccagac	20340
atctccactg aagtgatccc cagcctgcct atctcccttg gcattacaga atcttcaat	20400
atgaccatca tcaactgaac aggtcctcct ctgggtcta catcacaggc cacatttacc	20460
ttggacacac caactacatc ctccagggca ggaacacact cgatggcgac tcaggaattt	20520
ccacactcag aaatgaccac tgtcatgaac aaggaccctg agattctatc atggacaatc	20580

cctccttcta tagagaaaac cagcttctcc tcttccctga tgccttcacc agccatgact	20640
tcacctctg tttcctcaac attaccaag accattcaca ccactcctc tcctatgacc	20700
tcactgctca ccctagcct agtgatgacc acagacacat tgggcacaag cccagaacct	20760
acaaccagtt cacttcaaa tttagcagc acctcacatg agatactgac aacagatgaa	20820
gacaccacag ctatagaagc catgcatcct tccacaagca cagcagcgac taatgtggaa	20880
accaccagtt ctggacatgg gtcacaatcc tctgtcctag ctgactcaga aaaaaccaag	20940
gccacagctc caatggatac cacttcacc atggggcata caactgttc cacatcaatg	21000
tctgtttcct ctgagactac aaaaattaag agagagtcaa catattcctt gactcctgga	21060
ctgagagaga ccagcatttc caaaaatgcc agcttttcca ctgacacaag tattgttctt	21120
tcagaagtcc cactgggtac tactgctgag gtctccagga cagaagtcac ctctctggt	21180
agaacatcca tccctggccc ttctcagtc acagttttgc cagaaatc cacaagaaca	21240
atgacaaggc tctttgcctc gcccccatg acagaatcag cagaaatgac catccccact	21300
caaacaggtc ctctgggtc tacctcacag gataccctta ccttggacac atccaccaca	21360
aagtcccagg caaagactca ttcaactttg actcagagat ttccacactc agagatgacc	21420
actctcatga gcagaggctc tggagatatg tcatggcaaa gctctccctc tctggaaaat	21480
cccagctctc tcccttccct gctgtcttta cctgccacaa cctcacctcc tcccatttc	21540
tccacattac cagtgaatat ctctctctct cctcttctg tgacttact tctcacctct	21600
agccccgtaa cgaccacaga catgttacac acaagcccag aacttgtaac cagttcacct	21660
ccaaagctga gccacacttc agatgagaga ctgacctg gcaaggacac cacaataca	21720
gaagctgtgc atcttccac aaacacagca gcgtccaatg tggagattcc cagctctgga	21780
catgaatccc ctctctctgc cttagctgac tcagagacat ccaaagccac atcaccaatg	21840
tttattacct ccaccagga ggatacaact gttgccatat caaccctca ctctctggag	21900
actagcagaa ttcagaaaga gtcaatttcc tccctgagcc ctaaattgag ggagacaggc	21960
agttctgtgg agacaagctc agccatagag acaagtctg tctttctga agtgtccatt	22020
ggtgctacta ctgagatctc caggacagaa gtcacctcct ctagcagaac atccatctct	22080
ggttctgctg agtcacaaat gttgccagaa atatccacca caagaaaaat cattaagttc	22140
cctacttccc ccatctggc agaatcatca gaaatgacca tcaagacca aacaagtct	22200
cctgggtcta catcagagag tacctttaca ttagacacat caaccactcc ctcttggta	22260
ataaccatt cgactatgac tcagagattg ccacactcag agataaccac tcttgtgagt	22320
agagggtctg gggatgtgcc acggcccagc tctctccctg tggagaaaac aagccctcca	22380
tcttcccagc tgtctttatc tgccatgatc tcacctctc ctgtttcttc cacattacca	22440

gcaagtagcc acicctcttc tgcttctgtg acttcacttc tcacaccagg ccaagtgaag	22500
actactgagg tgttggacgc aagtgcagaa cctgaaacca gttcacctcc aagtttgagc	22560
agcacctcag ttgaaatact ggccacctct gaagtcacca cagatacgga gaaaattcat	22620
cctttctcaa acacggcagt aaccaaagtt ggaacttcca gttctggaca tgaatcccct	22680
tcctctgtcc tacctgactc agagacaacc aaagccacat cggcaatggg taccatctcc	22740
attatggggg atacaagtgt ttctacatta actcctgcct tatctaacc taggaaaatt	22800
cagtcagagc cagcttcctc actgaccacc agattgaggg agaccagcac ctctgaagag	22860
accagcttag ccacagaagc aaacactgtt ctttctaaag tgtccactgg tgctactact	22920
gaggtctcca ggacagaagc catctccttt agcagaacat ccatgtcagg ccctgagcag	22980
tccacaatgt cacaagacat ctccatagga accatcccca ggatttctgc ctctctgtc	23040
ctgacagaat ctgcaaaaat gaccatcaca acccaaacag gtccttcgga gtctacacta	23100
gaaagtaccc ttaatttgaa cacagcaacc acaccctctt gggaggaaac ccactctata	23160
gtaattcagg gatttcaca cccagagatg accacttcca tgggcagagg tcctggaggt	23220
gtgtcatggc ctagccctcc ctttgtgaaa gaaaccagcc ctccatctc cccgctgtct	23280
ttacctgccg tgacctcacc tcatctgtt tccaccacat tcctagcaca tatcccccc	23340
tctccccttc ctgtgacttc acttctcacc tctggcccgg cgacaaccac agatatcttg	23400
ggtacaagca cagaacctgg aaccagttca tcttcaagtt tgagcaccac ctcccatgag	23460
agactgacca cttacaaaga cactgcacat acagaagccg tgcctcctc cacaacaca	23520
ggagggacca atgtggcaac caccagctct ggatataaat cacagtctc tgctctagct	23580
gactcatctc caatgtgtac cacctccacc atgggggata caagtgttct cacatcaact	23640
cctgccttcc ttgagactag gaggattcag acagagctag cttctcctc gaccctgga	23700
ttgagggagt ccagcgctc tgaagggacc agctcaggca ccaagatgag cactgtctc	23760
tctaaagtgc ccactgggtc tactactgag atctccaagg aagacgtcac ctccatccca	23820
ggtcccgtc aatccacaat atcaccagac atctccaca gaaccgtcag ctggttctct	23880
acatcccctg tcatgacaga atcagcagaa ataacatga acaccatac aagtccttta	23940
ggggccacaa cacaaggcac cagtactttg gacacgtcaa gcacaacctc ttgacaatg	24000
acacactcaa ctatatctca aggatcttca cactcacaga tgagcactct tatgaggagg	24060
ggtcctgagg atgtatcatg gatgagccct ccccttctgg aaaaaactag accttccttt	24120
tctctgatgt cttcaccagc cacaacttca ctttctctg tttctccac attaccagag	24180
agcatctctt cctctctct tctgtgact tcactctca cgtctggctt ggcaaaaact	24240
acagatatgt tgcacaaaag ctgagaacct gtaaccaact cacctgcaa tttgagcagc	24300

acctcagttg aaatactggc cacctctgaa gtcaccacag atacagagaa aactcatcct	24360
tcttcaaaca gaacagtgc cgatgtgggg acctccagtt ctggacatga atccacttcc	24420
tttgtcctag ctgactcaca gacatccaaa gtcacatctc caatggttat tacctccacc	24480
atggaggata cgagtgtctc cacatcaact cctggctttt ttgagactag cagaattcag	24540
acagaaccaa catcctccct gacctttgga ctgagaaaga ccagcagctc tgaggggacc	24600
agcttagcca cagagatgag cactgtcctt tctggagtgc ccactggtgc cactgctgaa	24660
gtctccagga cagaagtcac ctctctagc agaacatcca tctcaggctt tgctcagctc	24720
acagtgtcac cagagacttc cacagaaacc atcaccagac tccctacctc cagcataatg	24780
acagaatcag cagaaatgat gatcaagaca caaacagatc ctcttgggtc tacaccagag	24840
agtactcata ctgtggacat atcaacaaca cccaactggg tagaaacca ctgactgtg	24900
actcagagat ttccacactc agagatgacc actcttgtga gcagaagccc tggatgatg	24960
ttatggccta gtcaatctc tgtggaagaa accagctctg cctcttcctt gctgtctctg	25020
cctgccacga cctcaccttc tctgtttcc tctacattag tagaggattt ccttccgt	25080
tctcttctg tgacttctt tctcaacctt ggcctggtga taaccacaga caggatgggc	25140
ataagcagag aacctggaac cagttccact tcaaatttga gcagcacctc ccatgagaga	25200
ctgaccactt tggaagacac tgtagatata gaagacatgc agccttcac acacacagca	25260
gtgaccaacg tgaggacctc catttctgga catgaatcac aatcttctgt cctatctgac	25320
tcagagacac ccaaagccac atctccaatg ggtaccacct acaccatggg ggaacagagt	25380
gtttccatat ccacttctga ctctttttag accagcagaa ttcagataga accaacatcc	25440
tccctgactt ctggatttag ggagaccagc agctctgaga ggatcagctc agccacagag	25500
ggaagcactg tcttttctga agtgccagc ggtgctacca ctgaggtctc caggacagaa	25560
gtgatatcct ctaggggaac atccatgtca ggcctgac agttcacat atcaccagac	25620
atctctactg aagcgatcac caggctttct acttcccca ttatgacaga atcagcagaa	25680
agtgccatca ctattgagac aggttctcct ggggtacat cagagggtac cctcaccttg	25740
gacacctcaa caacaacctt ttggcaggg acccactcaa ctgcatctcc aggattttca	25800
cactcagaga tgaccactct tatgagtaga actcctggag atgtgcatg gccgagcctt	25860
ccctctgtgg aagaagccag ctctgtctct tctcactgt cttcacctgc catgacctca	25920
acttcttttt tctccacatt accagagagc atctctcct ctcctcatcc tgtgactgca	25980
cttctcacc ttggccagc gaagaccaca gacatgttgc gcacaagctc agaacctgaa	26040

accagttcac ctccaaatit gagcagcacc tcagctgaaa tattagccac gtctgaagtc	26100
accaaagata gagagaaaaa tcatccctcc tcaaacacac ctgtagtcaa ttagggact	26160
gtgatttata aacatctatc ccccttctct gttttggtg acttagtgac aaaaaaacc	26220
acatctccaa tggctaccac ctccactctg gggaatacaa gtgtttccac atcaactcct	26280
gccttcccag aaactatgat gacacagcca acttctctcc tgacttctgg attaaggag	26340
atcagtacct ctcaagagac cagctcagca acagagagaa gtgcttctct ttctggaatg	26400
cccactggtg ctactactaa ggtctccaga acagaagccc tctccttagg cagaacatcc	26460
accccaggtc ctgctcaatc cacaatatca ccagaaatct ccacggaaac catcactaga	26520
atttctactc cctcaccac gacaggatca gcagaaatga ccatcacccc caaacaggt	26580
cattctgggg catcctcaca aggtaccttt accttgaca catcaagcag agcctcctgg	26640
ccaggaactc actcagctgc aactcacaga tctccacact cagggatgac cactcctatg	26700
agcagaggtc ctgaggatgt gtcatggcca agccgcccac cagtggaaaa aactagccct	26760
ccatcttccc tgggtgtcttt atctgcagta acctcacctt cgccacttta ttccacacca	26820
tctgagagta gccactcacc tctctccgg gtgacttctc tttcacccc tgtcatgatg	26880
aagaccacag acatgttggc cacaagcttg gaacctgtga ccacttcacc tcccagtatg	26940
aatatcacct cagatgagag tctggccact tctaaagcca ccatggagac agaggcaatt	27000
cagctttcag aaaaacacagc tgtgactcag atgggcacca tcagcgctag acaagaattc	27060
tattctcttt atccaggcct cccagagcca tccaaagtga catctccagt ggtcacctct	27120
tccaccataa aagacattgt ttctacaacc atacctgctt cctctgagat aacaagaatt	27180
gagatggagt caacatccac cctgaccccc acaccaaggg agaccagcac ctcccaggag	27240
atccactcag ccacaaagcc aagcactgtt ccttacaagg cactcactag tgccacgatt	27300
gaggactcca tgacacaagt catgtcctct agcagaggac ctagccctga tcagtccaca	27360
atgtcacaa acatatccac tgaagtgatc accaggctct ctacctccc catcaagaca	27420
gaatctacag aaatgaccat taccaccaa acaggttctc ctggggctac atcaaggggt	27480
acctttacct tggacacttc aacaactttt atgtcaggga cccactcaac tgcattcaa	27540
ggattttcac actcacagat gaccgtcttt atgagtagaa ctcttgaga tgtgcatgg	27600
ctaagccatc cctctgtgga agaagccagc tctgctctt tctactgtc ttacctgtc	27660
atgacctcat ctctcccggt ttcttccaca ttaccagaca gcatccactc ttcttcgctt	27720
cctgtgacat cactttcac ctgagggtg gtgaagacca cagagctgtt gggcacaagc	27780
tcagaacctg aaaccagttc acccccaaat ttgagcagca cctcagctga aatactggcc	27840
atcactgaag tctactacaga tacagagaaa ctggagatga ccaatgtggt aacctcaggt	27900

tatacacatg aatctccttc ctctgtccia gctgactcag tgacaacaaa ggccacatct	27960
tcaatgggta tcacctacce cacaggagat acaaatgttc tcacatcaac cctgccttc	28020
tctgacacca gtaggattca aacaaagtca aagctctcac tgactcctgg gttgatggag	28080
accagcatct ctgaagagac cagctctgcc acagaaaaaa gcactgtcct ttctagtgtg	28140
cccactgggtg ctactactga ggtctccagg acagaagcca tctcttctag cagaacatcc	28200
atcccaggcc ctgctcaatc cacaatgtca tcagacacct ccatggaaac catcactaga	28260
atttctaccc cctcacaag gaaagaatca acagacatgg ccatcacccc caaacaggt	28320
ccttctgggg ctacctcgca gggctaccttt accttggact catcaagcac agcctcctgg	28380
ccaggaaactc atcagctac aactcagaga tttccacagt cagtgggtgac aactcctatg	28440
agcagaggtc ctgaggatgt gtcattggcca agcccgtgt ctgtggaaaa aaacagccct	28500
ccatcttccc tggatatctc atcttcagta acctcacctt cgccacttta ttccacacca	28560
tctgggagta gccactctc tectgtccct gtcacttctc tttcacctc tatcatgatg	28620
aaggccacag acatgttggg tgcaagtttg gaacctgaga ccacttcagc tcccaatatg	28680
aatatcacct cagatgagag tctggccgt tctaaagcca ccacggagac agaggcaatt	28740
cacgtttttg aaaatacagc agcgtcccat gtggaaacca ccagtgtac agaggaaactc	28800
tattcctctt ccccaggctt ctcagagcca acaaaagtga tatctccagt ggtcacctct	28860
tcctctataa gagacaacat ggtttccaca acaatgcctg gctcctctgg cattacaagg	28920
attgagatag agtcaatgtc atctctgacc cctggactga gggagaccag aacctcccag	28980
gacatcacct catccacaga gacaagcaat gtcctttaca agatgcctc tggtgccact	29040
cctgagggtc ccaggacaga agttatgccc tctagcagaa catccattcc tggccctgct	29100
cagtccacaa tgtcactaga catctccgat gaagttgtca ccaggctgtc tacctctccc	29160
atcatgacag aatctgcaga aataaccatc accacccaaa caggttatc tctggtaca	29220
tcccaggtta ccttccctt gggcacctca atgacctttt tgtcaggac cactcaact	29280
atgtctcaag gactttcaca ctcagagatg accaatctta tgagcagggg tctgaaagt	29340
ctgtcatgga cgagccctcg ctttgtggaa acaactagat cttcctctc tctgacatca	29400
ttacctctca cgacctcact ttctcctgtg tctccacat tactagacag tagccctcc	29460
tctcctcttc ctgtgacttc acttatectc ccaggcctgg tgaagactac agaagtgttg	29520
gatacaagct cagagcctaa aaccagttca tctccaaatt tgagcagcac ctcagttgaa	29580
ataccggcca cctctgaaat catgacagat acagagaaaa ttcactcttc ctcaaacaca	29640
gcggtggcca aagtgaggac ctccagttct gttcatgaat ctcattctc tgtcctagct	29700
gactcagaaa caaccataac cataccttca atgggtatca cctccgtgt ggacgatacc	29760

actgttttca catcaaatcc tgccttctct gagactagga ggattccgac agagccaaca	29820
ttctcattga ctcttgatt caggagagact agcacctctg aagagaccac ctcaatcaca	29880
gaaacaagtg cagtccttta tggagtgcc actagtgcta ctactgaagt ctccatgaca	29940
gaaatcatgt ccctaataag aatacacatc cctgactctg atcagtccac gatgtctcca	30000
gacatcatca ctgaagtgat caccaggtct tcttctcat ccatgatgtc agaatcaaca	30060
caaatgacca tcaccacca aaaaagtctt cctggggcta cagcacagag tactcttacc	30120
ttggccacaa caacagcccc cttggcaagg acccactcaa ctgttctcc tagattttta	30180
cactcagaga tgacaactct tatgagtagg agtctgaaa atccatcatg gaagagctct	30240
ctctttgtgg aaaaaactag ctcttcatct tctctgtgt ccttacctgt caccacctca	30300
ccttctgttt ctccacatt accgcagagt atcccttct cctcttttcc tgtgacttca	30360
ctctcaccce caggcatggt gaagactaca gacacaagca cagaacctgg aaccagttta	30420
tctccaaatc tgaatggcac ctcaattgaa atactggctg cctctgaagt caccacagat	30480
acagagaaaa ttcatccttc ttcaagcatg gcagtgacca atgtgggaac caccagtctt	30540
ggacatgaac tatattcttc tgtttcaatc cactcggagc catccaaggc tacataccca	30600
gtgggtactc ccttttccat ggctgaaacc tctatttcca catcaatgcc tgctaatttt	30660
gagaccacag gatttgagge tgagccattt tctcatttga ctcttgatt taggaagaca	30720
aacatgtccc tggacaccag ctcaatcaca ccaacaaata caccttcttc tcctgggtcc	30780
actcactttt tacagagttc caagactgat ttacactctt ctgcaaaaac atcatcccca	30840
gactggcctc cagcctcaca gtatactgaa attccagtgg acataatcac cccctttaat	30900
gttcttccat ctattacgga gtccactggg ataacctct tcccagaatc caggtttact	30960
atgtctgtaa cagaagtac tcatcatctg agtacagatt tgctgccttc agctgagact	31020
atttccactg gcacagtgat gccttctcta tcagaggcca tgacttcatt tgccaccact	31080
ggagttccac gagccatctc aggttcaggt agtcattct ctaggacaga gtcaggccct	31140
ggggatgcta ctctgtccac cattgcagag agcctgcctt catccactcc tgtgccattc	31200
tcctcttcaa ctttactac cactgattct tcaacatcc cagcctcca tgagataact	31260
tcctcttcag ctacccata tagagtggac accagtcttg ggacagagag cagcactact	31320
gaaggacgtt tggttatggt cagtactttg gacacttcaa gccaaccagg caggacatct	31380
tcatcaccca ttttgatc cagaatgaca gagagcgttg agctgggaac agtgacaagt	31440
gcttatcaag ttccttact ctcaacacgg ttgacaagaa ctgatggcat tatggaacac	31500

atcacaaaaa tacccaatga agcagcacac agaggtacca taagaccagt caaaggccct	31560
cagacatcca cttcgcctgc cagtcctaaa ggactacaca caggaggac aaaaagaatg	31620
gagaccacca ccacagctct gaagaccacc accacagctc tgaagaccac ttccagagcc	31680
accttgacca ccagtgtcta tactcccact ttgggaacac tgactcccct caatgcatca	31740
atgcaaatgg ccagcacaat cccacagaa atgatgatca caacccata tgttttcct	31800
gatgttccag aaacgacatc ctcatgtgct accagcctgg gagcagaaac cagcacagct	31860
cttcccagga caacccatc tgttttcaat agagaatcag agaccacagc ctcatgtgtc	31920
tctcgttctg gggcagagag aagtcgggtt attcaaactc tagatgttct ttctagttag	31980
ccagatataa cagcttcatg ggttatccat cctgcagaga ccatcccaac tgtttccaag	32040
acaaccccc aatttttcca cagtgaatta gacactgtat cttccacagc caccagtcac	32100
ggggcagacg tcagctcagc cattccaaca aatatctcac ctagtgaact agatgcactg	32160
acccactgg tcactatttc ggggacagat actagtacaa cattcccaac actgactaag	32220
tccccacatg aaacagagac aagaaccaca tggtcactc atcctgcaga gaccagctca	32280
actattccca gaacaatccc caatttttct catcatgaat cagatgccac accttcaata	32340
gccaccagtc ctggggcaga aaccagttca gctattccaa ttatgactgt ctacactggt	32400
gcagaagatc tggtagacct acaggtcact agttctggga cagacagaaa tatgactatt	32460
ccaactttga ctcttttcc tgggtgaacca aagacgatag cctcattagt cacccatcct	32520
gaagcacaga caagttcggc cattccaact tcaactatct cgcctgctgt atcacggttg	32580
gtgacctcaa tggtcaccag tttggcggca aagacaagta caactaatcg agctctgaca	32640
aactcccctg gtgaaccagc tacaacagtt tcattggta cgcctcctgc acagaccagc	32700
ccaacagttc cctggacaac ttccattttt ttccatagta aatcagacac cacaccttca	32760
atgaccacca gtcatggggc agaatccagt tcagctgttc caactccaac tgtttcaact	32820
gaggtaccag gagtagtgac ccttttggc accagttcta gggcagtgat cagtacaact	32880
attccaattc tgactcttct tcttggtgaa ccagagacca caccttcaat ggccaccagt	32940
catggggaag aagccagttc tgctattcca actccaactg tttcacctgg ggtaccagga	33000
gtggtgacct ctctggtcac tagttctagg gcagtgacta gtacaactat tccaattctg	33060
actttttctc ttggtgaacc agagaccaca cttcaatgg ccaccagtca tgggacagaa	33120
gttggtctag ctgttccaac tgttttacct gaggtaccag gaatggtgac ctctctggtt	33180
gctagtctta gggcagtaac cagtacaact cttccaactc tgactcttct tcttggtgaa	33240
ccagagacca caccttcaat ggccaccagt catggggcag aagccagctc aactgttcca	33300
actgtttcac ctgaggtacc aggagtgggtg acctctctgg tcactagttc tagtggagta	33360

aacagtacaa gtattccaac tctgattctt tctcctggtg aactagaaac cacaccttca	33420
atggccacca gtcatggggc agaagccagc tcagctgttc caactccaac tgtttcacct	33480
ggggtatcag gagtgggtgac cctctggtc actagtcca gggcagtgac cagtacaact	33540
attccaattc taactctttc ttctagttag ccagagacca caccttcaat ggccaccagt	33600
catgggtag aagccagctc agctgttcta actgtttcac ctgaggtacc aggaatggtg	33660
acctctctgg tcaactagttc tagagcagta accagtacaa ctattccaac tctgactatt	33720
tcttctgatg aaccagagac cacaacttca ttggtcacc attctgaggc aaagatgatt	33780
tcagccattc caactttage tgtctccct actgtacaag ggctgggtgac ttcactggtc	33840
actagtctg ggtcagagac cagtgcgttt tcaaatctaa ctgttgctc aagtcaacca	33900
gagaccatag actcatgggt cgctcatcct gggacagaag caagttctgt tgttccaact	33960
ttgactgtct ccaactggtga gccgtttaca aatatctcat tggtcacca tctgcagag	34020
agtagctcaa ctcttcccag gacaacctca aggttttccc acagtgaatt agacactatg	34080
ccttctacag tcaccagtc tgaggcagaa tccagctcag ccatttcaac aactatttca	34140
cctgggtatac caggtgtgct gacatcactg gtcactagct ctgggagaga catcagtga	34200
acttttccaa cagtgcctga gtccccacat gaatcagagg caacagcctc atgggttact	34260
catcctgcag tcaccagcac aacagttccc aggacaacc ctaattatc tcatagtga	34320
ccagacacca caccatcaat agccaccagt cctggggcag aagccactc agattttcca	34380
acaataactg tctcacctga tgtaccagat atggtaacct cacaggtcac tagttctggg	34440
acagacacca gtataactat tccaactctg actctttctt ctggtgagcc agagaccaca	34500
acctcattta tcacctatc tgagacacac acaagttcag ccattccaac tctcctgtc	34560
tccccggtg catcaaagat gctgacctca ctggtcatca gttctgggac agacagcact	34620
acaactttc caacactgac ggagacccca tatgaaccag agacaacagc catacagctc	34680
attcatcctg cagagaccaa cacaatggtt ccagagcaa ctccaagtt tcccatagt	34740
aagtcagaca ccacactccc agtagccatc accagtctg ggccagaagc cagttcagct	34800
gtttcaacga caactatctc acctgatatg tcagatctgg tgacctact ggtccctagt	34860
tctgggacag acaccagtac aaccttcca acattgagt agacccata tgaaccagag	34920
actacagcca cgtggctcac tcatctgca gaaaccagca caacggttc tgggacaatt	34980
cccaactttt cccatagggg atcagacact gcacctcaa tggtcaccag tctggagta	35040
gacacgaggt caggtgttcc aactacaacc atcccacca gtataccagg ggtagtgacc	35100
tcacaggtca ctagtctgc aacagacact agtacagcta tccaacttt gactcttct	35160
cctggtgaac cagagaccac agcctcatca gctaccatc ctgggacaca gactggcttc	35220

actgttccaa ttcggactgt tccctctagt gagccagata caatggcttc ctgggtcact	35280
catcctccac agaccagcac acctgtttcc agaacaacct ccagtttttc ccatagtagt	35340
ccagatgcc aacctgtaat ggccaccagt cctaggacag aagccagttc agctgtactg	35400
acaacaatct cacctgggtgc accagagatg gtgacttcac agatcactag ttctggggca	35460
gcaaccagta caactgttcc aactttgact cattctcctg gtatgccaga gaccacagcc	35520
ttattgagca cccatccag aacagagaca agtaaaacat ttcttgcttc aactgtgttt	35580
cctcaagtat cagagaccac agcctcactc accattagac ctgggtgcaga gactagcaca	35640
gctctcccaa ctcagacaac atcctctctc ttcacctac ttgtaactgg aaccagcaga	35700
gttgatctaa gtccaactgc ttcacctggt gtttctgcaa aaacagcccc actttccacc	35760
catccaggga cagaaaccag cacaatgatt ccaacttcaa ctctttccct tggtttacta	35820
gagactacag gcttactggc caccagctct tcagcagaga ccagcacgag tactctaaact	35880
ctgactgttt cccctgctgt ctctgggctt tccagtgcct ctataacaac tgataagccc	35940
caaactgtga cctcctggaa cacagaaacc tcaccatctg taacttcagt tggaccccca	36000
gaattttcca ggactgtcac aggcaccact atgacctga taccatcaga gatgccaaca	36060
ccacctaaaa ccagtcatgg agaaggagtg agtccaacca ctatcttgag aactacaatg	36120
gttgaagcca ctaatttagc taccacaggt tccagtccca ctgtggccaa gacaacaacc	36180
accttcaata cactggctgg aagcctcttt actcctctga ccacacctgg gatgtccacc	36240
ttggcctctg agagtgtgac ctcaagaaca agttataacc atcggtcctg gatctccacc	36300
accagcagtt ataaccgtcg gtactggacc cctgccacca gcactccagt gactttctaca	36360
ttctccccag ggattttcac atcttccatc cccagctcca cagcagccac agtcccattc	36420
atggtgccat tcacctcaa cttcaccatc accaacctgc agtacgagga ggacatgcgg	36480
cacctgggtt ccaggaagtt caacgccaca gagagagaac tgcagggtct gctcaaacc	36540
ttgttcagga atagcagctt ggaatactc tattcaggct gcagactagc ctactcagg	36600
ccagagaagg atagctcagc caggcagtg gatgccatct gcacacatcg ccctgacct	36660
gaagacctcg gactggacag agagcgactg tactgggagc tgagcaatct gacaaatggc	36720
atccaggagc tggggcccta cacctggac cggaacagtc tctatgtcaa tggtttcacc	36780
catcgaagct ctatgccac caccagcact cctgggacct ccacagtgga tgtgggaacc	36840
tcagggactc catctccag cccagcccc acgactgctg gccctctct gatgccgttc	36900
acctcaact tcaccatcac caacctgcag tacgaggagg acatgcgtcg cactggtcc	36960

aggaagtcca acaccatgga gagtgtcctg cagggtctgc tcaagccctt gttcaagaac	37020
accagtgttg gccctctgta ctctggctgc agattgacct tgctcaggcc cgagaaagat	37080
ggggcagcca ctggagtgga tgccatctgc acccaccgcc ttgaccccaa aagccctgga	37140
ctcaacaggg agcagctgta ctgggagctc agcaaactga ccaatgacat tgaagagctg	37200
ggccctaca ccttgacag gaacagtctc tatgtcaatg gtttcacca tcagagctct	37260
gtgtccacca ccagcactcc tgggacctcc acagtggatc tcagaacctc agggactcca	37320
tcctccctct ccagccccc aattatggct gctggccctc tcctgggtacc attcacctc	37380
aattcacca tcaccaacct gcagtatggg gaggacatgg gtcacctgg ctccaggaag	37440
ttcaacacca cagagagggt cctgcagggt ctgcttggtc ccatattcaa gaacaccagt	37500
gttggccctc tgiactctgg ctgcagactg acctctctca ggtctgagaa ggatggagca	37560
gccactggag tggatgccat ctgcatccat catcttgacc ccaaaagccc tggactcaac	37620
agagagcggc tgiactggga gctgagccaa ctgaccaatg gcatcaaaga gctgggcccc	37680
tacaccttg acaggaacag tctctatgtc aatggtttca cccatcggac ctctgtgccc	37740
accagcagca ctctgggac ctccacagtg gaccttggaa cctcagggac tccattctcc	37800
ctccaagcc ccgcaactgc tggccctctc ctggtgctgt tcacctcaa cttcaccatc	37860
accaacctga agtatgagga ggacatgcat cgccctggct ccaggaagtt caacaccact	37920
gagagggtcc tgcagactct gcttggctct atgttcaaga acaccagtgt tggccttctg	37980
tactctggct gcagactgac ctgtgctcagg tccgagaagg atggagcagc cactggagtg	38040
gatgccatct gacccaccg tcttgacccc aaaagccctg gagtggacag ggagcagcta	38100
tactgggagc tgagccagct gaccaatggc atcaaagagc tgggccccta caccctggac	38160
aggaacagtc tctatgtcaa tggtttcacc cattggatcc ctgtgccac cagcagcact	38220
cctgggacct ccacagtgga ccttgggtca gggactccat cctccctccc cagccccaca	38280
actgctggcc ctctcctggt gccgttcacc ctcaacttca ccatcaccaa cctgaagtac	38340
gaggaggaca tgcatgtccc tggctccagg aagttcaaca ccacagagag agtcctgcag	38400
agtctgcttg gtcccatgtt caagaacacc agtgttggcc ctctgtactc tggctgcaga	38460
ctgaccttgc tcaggctcca gaaggatgga gcagccactg gagtggatgc catctgcacc	38520
caccgtcttg accccaaaag ccttgagtg gacagggagc agctatactg ggagctgagc	38580
cagctgacca atggcatcaa agagctgggt ccctacaccc tggacagaaa cagtctctat	38640
gtcaatggtt tcacccatca gacctctgcg cccaacacca gcactcctgg gacctccaca	38700
gtggaccttg ggacctcagg gactccatcc tcctcccca gccctacac tgctggccct	38760
ctcctggtgc cattcacct caacttcacc atcaccaacc tgcagtacga ggaggacatg	38820

catcacccag gctccaggaa gttcaacacc acggagcggg tcctgcaggg tctgcttgg	38880
cccatgttca agaacaccag tgctggccctt ctgtactctg gctgcagact gaccttgctc	38940
aggcctgaga agaattggggc agccactgga atggatgcca tctgcagcca ccgtcttgac	39000
cccaaaagcc ctggactcaa cagagagcag ctgtactggg agctgagcca gctgacccat	39060
ggcatcaaag agctggggccc ctacaccctg gacaggaaca gtctctatgt caatggtttc	39120
acccatcgga gctctgtggc ccccaccagc actcctggga cctccacagt ggaccttggg	39180
acctcagga ctccatcctc cctccccagc ccacaacag ctgttctctt cctggtgccg	39240
ttcacctca actttaccat caccaatctg cagtatgggg aggacatgcg tcaccttggc	39300
tccaggaagt tcaacaccac agagaggggtc ctgcagggtc tgcttgggtcc ctgttcaag	39360
aactccagt tggccctct gtactctggc tgcagactga tctctctcag gtctgagaag	39420
gatggggcag ccaactggagt ggatgccatc tgcaccacc accttaaccc tcaaagccct	39480
ggactggaca gggagcagct gtactggcag ctgagccaga tgaccaatgg catcaaagag	39540
ctggggccct acaccttga ccggaacagt ctctacgtca atggtttcac ccatcggagc	39600
tctgggtca ccaccagcac tccttggact tccacagtig accttgaac ctcagggact	39660
ccatccccg tccccagccc cacaaccacc ggccctctcc tggtgccatt cacactaac	39720
ttcacatca ctaacctaca gtatgaggag aacatgggtc accttggctc caggaagttc	39780
aacatcacgg agagtgttct gcagggtctg ctcaagccct tgttcaagag caccagtgtt	39840
ggccctctgt attctggctg cagactgacc ttgctcaggc ctgagaagga tggagttagcc	39900
accagagtgg acgcatctg caccaccgc cctgaccca aaatccctgg gctagacaga	39960
cagcagctat actgggagct gagccagctg acccacagca tctactgagct gggacctac	40020
accttgata gggacagtct ctatgtcaat ggtttcacc agcggagctc tgtgcccacc	40080
accagcactc ctgggacttt cacagtacag ccggaacct ctgagactcc atcatccctc	40140
cctggcccca cagccactgg ccctgtctg ctgccattca cctcaattt taccatcact	40200
aacctgcagt atgaggagga catgcgtcgc cctggctcca ggaagttaa caccacggag	40260
agggtccttc aggttctgct tatgcccttg ttcaagaaca ccagtgtcag ctctctgtac	40320
tctggttgca gactgacctt gctcaggcct gagaaggatg gggcagccac cagagtggat	40380
gtgtctgca ccatcgtcc tgaccccaaa agccctggac tggacagaga gcggctgtac	40440
tggaaagtga gccagctgac ccacggcatc actgagctgg gccctacac cctggacagg	40500
cacagtctct atgtcaatgg ttccacccat cagagctcta tgacgaccac cagaactcct	40560
gatactcca caatgcacct ggcaacctcg agaactccag cctccctgtc tggacccatg	40620
accgccagcc ctctccttgt gctattcaca attaacttca ccatcactaa cctgcggtat	40680

gaggagaaca tgcatacccc tggctctaga aagtttaaca ccacggagag agtccttcag 40740

ggtctgctca ggcctgtgtt caagaacacc agtgttggcc ctctgtactc tggctgcaga 40800

ctgaccttgc tcaggcccaa gaaggatggg gcagccacca aagtggatgc catctgcacc 40860

taccgcctg atcccaaaag ccctggactg gacagagagc agctatactg ggagctgagc 40920

cagctgacct acagcatcac tgagctgggc ccttacaccc tggacaggga cagtctctat 40980

gtcaatggtt tcacacagcg gagctctgtg cccaccacta gcattcctgg gacccccaca 41040

gtggacctgg gaacatctgg gactccagtt tctaaacctg gtcctcggc tgccagccct 41100

ctcctggtgc tattcactct caacttcacc atcaccaacc tgcggtatga ggagaacatg 41160

cagcacctg gctccaggaa gttcaacacc acggagaggg tccttcaggg cctgctcagg 41220

tcctgttca agagcaccag tgttggccct ctgtactctg gctgcagact gactttgctc 41280

aggcctgaaa aggatgggac agccactgga gtggatgcca tctgcacca ccacctgac 41340

ccaaaagcc ctaggctgga cagagagcag ctgtattggg agctgagcca gctgaccac 41400

aatatcactg agctgggccc ctatgccctg gacaacgaca gcctctttgt caatggtttc 41460

actcatcgga gctctgtgtc caccaccagc actcctggga ccccacagt gtatctggga 41520

gcatctaaga ctccagcctc gatatctggc ccttcagctg ccagccatct cctgatacta 41580

ttcacctca acttcacat cactaacctg cggtatgagg agaacatgtg gcctggtcc 41640

aggaagtta aactacaga gaggttcctt cagggcctgc taaggccctt gttcaagaac 41700

accagtgtt gcccctgtga ctctggctgc aggtgacct tgctcaggcc agagaaagat 41760

ggggaagcca ccggagtgga tgccatctgc acccacgcc ctgacccac aggcctggg 41820

ctggacagag agcagctgta ttggagctg agccagctga cccacagcat cactgagctg 41880

ggccctaca cactggacag ggacagtctc tatgtcaatg gtttcacca tcggagctct 41940

gtaccacca ccagcacgg ggtggtcagc gaggagccat tcacactgaa cttcaccatc 42000

aacaacctgc gctacatggc ggacatgggc caaccggct ccctcaagtt caacatcaca 42060

gacaacgtca tgcagacct gctcagtcct ttgttcaga ggagcagcct gggatgcacgg 42120

tacacaggct gcagggtcat cgcactaagg tctgtgaaga acggtgctga gacacgggtg 42180

gacctcctct gcacctacct gcagccctc agcggcccag gtctgcctat caagcaggtg 42240

ttcatgagc tgagccagca gacctatggc atcacccggc tgggccccta ctctctggac 42300

aaagacagcc tctacctaa cggttacaat gaacctggtc cagatgagcc tcctacaact 42360

cccaagccag ccaccacatt cctgcctcct ctgtcagaag ccacaacagc catggggtac 42420

cacctgaaga ccctcacact caacttcacc atctccaatc tccagtattc accagatatg	42480
ggcaagggtc cagctacatt caactccacc gaggggggtcc ttcagcacct gctcagaccc	42540
ttgttccaga agagcagcat gggcccccctt tacttgggtt gccaaactgat ctccctcagg	42600
cctgagaagg atggggcagc cactgggtgtg gacaccacct gcacctacca ccctgaccct	42660
gtgggccccg ggctggacat acagcagctt tactgggagc tgagtcagct gacctatggt	42720
gtcacccaac tgggcttcta tgtcttggtac agggatagcc tcttcatcaa tggctatgca	42780
ccccagaatt tatcaatccg gggcgagtac cagataaatt tccacattgt caactggaac	42840
ctcagtaatc cagaccccac atcctcagag tacatcaccc tgctgaggga catccaggac	42900
aaggtcacca cactctacaa aggcagtcac ctacatgaca cattccgctt ctgcctgggtc	42960
accaacttga cgatggactc cgtgttgggtc actgtcaagg cattgttctc ctccaatttg	43020
gaccccgacc tgggtggagca agtctttcta gataagacc tgaatgcctc attccattgg	43080
ctgggctcca cctaccagtt ggtggacatc catgtgacag aaatggagtc atcagtttat	43140
caaccaacaa gcagctccag caccagcac ttctacctga atttcacat caccaaccta	43200
ccatatcccc aggacaaaagc ccagccaggc accaccaatt accagaggaa caaaaggaat	43260
attgaggatg cgctcaacca actcttccga aacagcagca tcaagagtta tttttctgac	43320
tgtaagttt caacattcag gtctgtcccc aacaggcacc acaccgggtt ggactccctg	43380
tgtaacttct cgccactggc tcggagagta gacagagttg ccatctatga ggaatttctg	43440
cggatgaccc ggaatgttac ccagctgcag aacttcaccc tggacaggag cagtgtcctt	43500
gtggatgggt attctccaa cagaaatgag cccttaactg ggaatttctga cttcccttc	43560
tgggctgtca tctcatcgg cttggcagga ctctgggag tcatcacatg cctgatctgc	43620
ggtgtcctgg tgaccacccg ccggcggaag aaggaaggag aatacaacgt ccagcaacag	43680
tgcccaggct actaccagtc acacctagac ctggaggatc tgcaatgact ggaacttgcc	43740
ggtgcctggg gtgcctttcc ccagccagg gtccaaagaa gcttggctgg ggcagaaata	43800
aaccatattg gtcgga	43816