

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0121080

(43) 공개일자 2020년10월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 41/00 (2020.01) A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C12Q 1/6886 (2018.01)

(52) CPC특허분류

A61K 41/0061 (2013.01)
A61K 31/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0043648

(22) 출원일자 2019년04월15일

심사청구일자 2019년04월15일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

강석구

경기도 수원시 영통구 센트럴타운로 76, 6114동 601호 (이의동, 이편한세상광교)

오승재

경기도 광명시 하안로 284, 하안12단지고층주공아파트 1205-502

박준성

서울특별시 강동구 천중로5길 47, 강변갤럭시 아파트 203동 403호

(74) 대리인

이재영

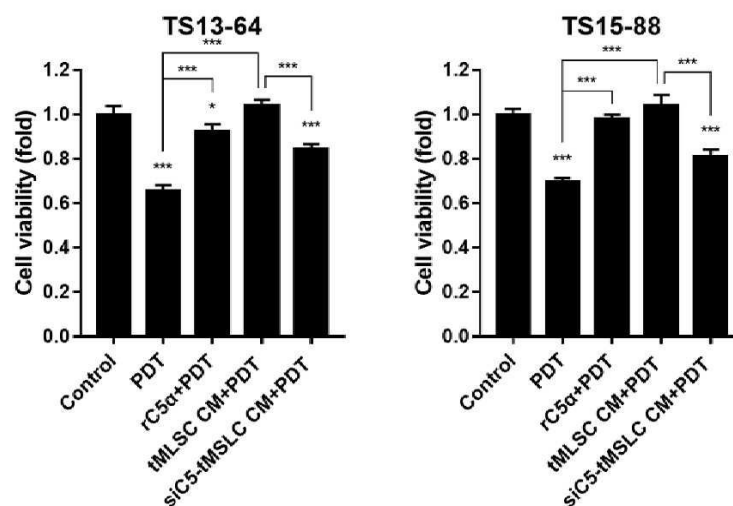
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 암의 표적 치료를 위한 광역동 치료(Photo Dynamic therapy; PDT)에 대한 내성을 극복하거나 상기 광역동 치료의 감수성을 증진시킬 수 있는 약학적 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 보체 단백질 C5의 활성 억제제 또는 상기 C5를 코당하는 유전자의 발현 억제제를 유효 성분으로 포함한다.

대표도 - 도15



(52) CPC특허분류

A61K 31/7105 (2013.01)

A61K 39/395 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C12Q 1/6886 (2018.05)

C12Q 2600/136 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	HI17C2586
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	한국보건산업진흥원-질병중심중개연구(중점연구)
연구과제명	에너지대사 조절을 활용한 악성 신경교종 치료제 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2018.10.01 ~ 2019.09.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	NRF-2017M2A2A7A01071036
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	원자력연구개발사업-방사선기술개발사업
연구과제명	방사선치료 저항성 극복을 위한 암 생체에너지 대사 조절 병용 교모세포종 치료 기술 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2019.03.01 ~ 2020.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

보체 단백질 C5(Complement component 5; C5)의 활성 억제제 또는 상기 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자의 발현 억제제를 유효 성분으로 포함하는, 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 보체 단백질 C5는 보체 단백질 C5a인, 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 보체 단백질 C5의 활성 억제제는 상기 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하는 화합물, 펩티드, 펩티드 모방체, 기질 유사체, 앵타머 및 항체로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상인, 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자의 발현 억제제는 상기 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합하는 siRNA, shRNA, miRNA, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임(ribozyme), DNAzyme, PNA(peptide nucleic acids) 및 유전자 가위(CRISPR/Cas-9)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인, 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 광역동 항암 치료는 인도시아닌 그린(ICG), 메틸렌 블루, 톨루이딘 블루, 5-아미노레볼린산(5-ALA), 프탈로시아닌, 포르피린, 텍사피린, 박테리오클로린, 메로시아닌, 소랄렌, 벤조포르피린 유도체(BPD) 및 포르피머나트륨으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 광감각제를 사용하여 수행되는 것인, 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 암은 뇌암, 폐암, 폐암, 비소세포성 폐암, 결장암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부 암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS; central nervous system) 종양, 1차 중추신경계 림프종 또는 척수 종양인, 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 암은 종양 유래 중간엽 줄기 유사세포(tumor mesenchymal stem-like cell, tMSLC)를 포함하는 것인, 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 광역동 항암 치료의 내성은 상기 종양 유래 중간엽 줄기 유사세포에 의해 유도된 것인, 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물.

청구항 9

보체 단백질 C5의 활성 억제제 또는 상기 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자의 발현 억제제를 유효 성분으로 포함하는, 광역동 항암 치료의 감수성 증진용 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 보체 단백질 C5는 보체 단백질 C5a인, 광역동 항암 치료의 감수성 증진용 약학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 보체 단백질 C5의 활성 억제제는 상기 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하는 화합물, 펩티드, 펩티드 모방체, 기질 유사체, 앵타머 및 항체로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상인, 광역동 항암 치료의 감수성 증진용 약학적 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서,

상기 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자의 발현 억제제는 상기 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합하는 siRNA, shRNA, miRNA, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임(ribozyme), DNAzyme, PNA(peptide nucleic acids) 및 유전자 가위(CRISPR/Cas-9)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인, 광역동 항암 치료의 감수성 증진용 약학적 조성물.

청구항 13

제9항에 있어서,

상기 광역동 항암 치료는 인도시아닌 그린(ICG), 메틸렌 블루, 톨루이딘 블루, 5-아미노레불린산(5-ALA), 프탈로시아닌, 포르피린, 텍사피린, 박테리오클로린, 메로시아닌, 소랄렌, 벤조포르피린 유도체(BPD) 및 포르피머나트륨으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 광감각제를 사용하여 수행되는 것인, 광역동 항암 치료의 감수성 증진용 약학적 조성물.

청구항 14

제9항에 있어서,

상기 암은 뇌암, 폐암, 폐암, 비소세포성 폐암, 결장암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부 암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS; central nervous system) 종양, 1차 중추신경계 림프종 또는 척수 종양인, 광역동 항암 치료의 감수성 증진용 약학적 조성물.

청구항 15

목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 보체 단백질 C5 또는 상기 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계;

상기 생물학적 시료에 피검 물질을 접촉시키는 단계; 및

상기 피검 물질의 접촉 후 상기 생물학적 시료에서 상기 단백질 또는 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 광역동 항암 치료의 내성 극복 또는 감수성 증진용 약물을 스크리닝하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 보체 단백질 C5는 보체 단백질 C5a인, 광역동 항암 치료의 내성 극복 또는 감수성 증진용 약물을 스크리닝하는 방법.

청구항 17

제15항에 있어서,

상기 피검 물질의 접촉 후 상기 생물학적 시료에서 상기 보체 단백질 C5 또는 이를 코딩하는 유전자의 발현 수준이, 상기 피검 물질의 접촉 전에 비하여 감소된 경우, 상기 피검 물질을 광역동 항암 치료의 내성 극복 또는 감수성 증진용 약물로 판별하는 단계를 더 포함하는, 광역동 항암 치료의 내성 극복 또는 감수성 증진용 약물을 스크리닝하는 방법.

청구항 18

제15항에 있어서,

상기 암은 뇌암, 폐암, 폐암, 비소세포성 폐암, 결장암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부 암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반암종, 중추신경계(CNS; central nervous system) 종양, 1차 중추신경계 림프종 또는 척수종양인, 광역동 항암 치료의 내성 극복 또는 감수성 증진용 약물을 스크리닝하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암의 표적 치료를 위한 광역동 치료(Photo Dynamic therapy; PDT)에 대한 내성을 극복하거나 상기 광역동 치료의 감수성을 증진시킬 수 있는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 인간 건강에 가장 치명적인 위협 중의 하나이다. 미국에서만 매년 1백 3십만명 정도의 새로운 암 환자가 발생하고, 이는 심혈관계 질환 다음으로 두 번째로 높은 사망 원인이며, 사망자 4명 중의 대략 1명이 암 환자인 것으로 추정된다.

[0003] 이러한 사망의 대부분은 고형암으로 인한 것이다. 특정 암의 의학적 치료에는 상당한 진보가 있어 왔지만, 모든 암에 대한 전반적인 5년 생존율은 과거 20년간 약 10% 정도만 개선되었다. 암, 또는 악성 종양은 제어되지 않는 방식으로 신속하게 전이 및 성장하기 때문에, 제시간에 이를 검출하고 치료하는 것이 극도로 어렵다.

[0004] 현재, 암의 치료를 위해서는 수술 요법, 방사선 치료 요법 및 화학요법 등이 사용되고 있다. 이 중에서, 화학요법은 항암제를 이용하여 암을 치료하는 방법을 말하며 용모막 암(choriocarcinoma)에 메토트렉세이트(methotrexate)를 사용하여 완치효과를 얻음으로써 본격적으로 사용되었다. 오늘날에는 약 60여종의 다양한 항암제가 사용되고 있으며, 최근 암 발생 및 암 세포의 특성에 관한 지식이 많이 알려짐에 따라, 새로운 항암제 개발에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

[0005] 그러나 화학 요법은 지속적인 항암제 투여에 의하여 발생한 암 세포의 내성 때문에 치료 효과가 떨어지는 문제점을 가지고 있다. 암 환자에 대한 항암 화학 요법이 성공하기 위해서는 정상 조직이 살아남을 수 있는 혈중 농도에서 환자는 부작용을 감수할 수 있어야 하고 암 세포는 살해되어야 하는데, 항암제에 대한 약제 내성은 암 세포를 죽일 수 있는 농도에 도달할 수 있는 양의 항암제를 투여했음에도 불구하고 암 세포가 죽지 않는 경우를 말한다. 항암제 내성은 환자 개개인에 따라 다를 수 있으며 심지어 같은 조직으로부터 유래된 종양들 사이의 유

전적 차이 등을 포함한 다양한 인자들에 의해 유발될 수 있다.

[0006] 더불어 화학 요법은 암 세포의 사멸과 정상세포의 생존을 위한 적절한 농도를 결정하는 데에도 많은 문제점을 가지고 있다. 암 세포를 더 효과적으로 치료하기 위해 높은 농도의 항암제를 투여하게 되면 정상 세포까지 세포 사멸을 유도할 수 있기 때문에 낮은 농도의 항암제를 투여해도 암 세포의 성장을 억제하거나 사멸을 유도할 수 있는 방법의 개발이 필요하다.

[0007] 한편, 광역동 치료법(Photodynamic therapy, PDT)은 최근 주목받고 있는 암 치료 방법 중 하나이다. 광역동 치료에 사용되는 광감작제(photosensitizer)는 빛에 노출되지 않을 경우 세포독성이 거의 없다가, 특정 파장의 빛을 조사하면 광감작제가 빛을 받아 여기되면서 발생하는 광 에너지가 종양 조직 내의 산소로 전달되고, 기저상태에 있던 산소는 화학 반응성이 뛰어난 반응성 산소종 (단일항산소(singlet oxygen), 산소 라디칼, 초과산화물(superoxide) 및 과산화물(peroxide))을 발생시키게 된다. 이러한 반응성 산소종은 주변 세포성분과 혈관조직을 화학적으로 파괴하기 시작하여 세포자멸괴사(apoptosis)와 세포괴사(necrosis)로 진행시킨다. 또한, 이러한 광감작제는 정맥 내 투여 후 암 조직에 특이적으로 축적되는 성질을 가지고 있어, 일정 시간이 지난 뒤에 특정 파장의 빛을 조사하게 되면 암 조직만 괴사하고 정상조직은 보존될 수 있다. 따라서 광역동 치료는 일반적인 항암제 치료 요법에 비해 부작용 완화에 큰 장점을 가지고 있다. 이처럼, 광역동 치료는 정상 세포를 보존하면서 암 세포만 선택적으로 제거할 수 있는 장점이 있으며, 대부분 전신 마취의 위험성을 배제할 수 있고, 간단한 국소 마취만으로 시술할 수 있는 등 시술이 용이한 장점도 있다.

[0008] 그러나 현재 사용 중인 광역동 치료는 빛의 투과 제한으로 부피가 큰 종양에는 사용되고 있지 못하며 특히, 종양 내의 광감작제의 농도가 낮아 효율적인 치료 효과를 보이지 못하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 일 목적은 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 광역동 항암 치료의 감수성 증진용 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 광역동 항암 치료의 내성 극복 또는 감수성 증진용 약물을 스크리닝하는 방법을 제공하고자 한다.

[0012] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 보체 단백질 C5(Complement component 5; C5)의 활성 억제제 또는 상기 C5를 코딩하는 유전자의 발현 억제제를 유효 성분으로 포함하는, 광역동 항암 치료의 내성 극복용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 보체 단백질 C5의 활성 억제제 또는 상기 C5를 코딩하는 유전자의 발현 억제제를 유효 성분으로 포함하는, 광역동 항암 치료의 감수성 증진용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0015] 본 발명에서 상기 "보체 단백질 C5(Complement component 5)"는 단백질 분해 효소 C5-전환효소(convertase)에 의해 보체 단백질 C5를 C5a 및 C5b 단편으로 절단하여 방출되는 단백질이다. C5a는 염증성 펩타이드로, 보체 활성화, MAC 형성, 선천 면역 세포의 유도 및 알러지 반응에서 히스타민 방출과 관련된다. C5의 기원은 간세포이나, 그 합성은 대식세포에서 발견되기도 하는데, 이때 C5a의 국소적 증가가 발생한다. 본 발명에서 상기 보체 단백질 C5는 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열로 이루어지거나, 서열번호 2로 표시되는 염기 서열로 코딩될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 목적상 상기 보체 단백질 C5는 보체 단백질 C5a인 것이 바람직하고, 이때 상기 보체 단백질 C5a는 J Biol Chem. 1978 Oct 10;253(19):6955-64에 따라 서열번호 3으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0016] 본 발명에서 상기 보체 단백질 C5의 활성 억제제는 상기 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하는 화합물, 펩티드, 펩티드 모방체, 기질 유사체, 앵타머 및 항체로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0017] 본 발명에서 상기 화합물은 상기 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하여 이의 활성을 억제할 수 있는 임의의 화합물을 모두 포함한다.
- [0018] 본 발명에서 상기 펩티드 모방체(Peptide Mimetics)는 상기 보체 단백질 C5의 결합 도메인을 억제하여 상기 보체 단백질 C5의 활성을 억제하는 것이다. 펩티드 모방체는 펩티드 또는 비펩티드일 수 있고, psi 결합(Benkirane, N., et al. J.Biol. Chem., 271:33218-33224, 1996)과 같은, 비펩티드 결합에 의해 결합된 아미노산으로 구성될 수 있다. 또한, "구조적으로 강제된(conformationally constrained)" 펩티드, 고리형 모방체(cyclic mimetics), 적어도 하나의 고리밖 도메인(exocyclic domain), 결합 부분(결합 아미노산) 및 활성 부위를 포함하는 고리형 모방체일 수 있다. 펩티드 모방체는 지에이디디45감마 단백질의 이차구조 특성과 유사하게 구조화되고 항체(Park, B. W. et al. Nat Biotechnol 18, 194-198, 2000) 또는 수용성 수용체(Takasaki, W. et al. Nat Biotechnol 15, 1266-1270, 1997)와 같은 거대한 분자의 억제 특성을 모방할 수 있으며, 천연의 길항제와 동등한 효과로 작용할 수 있는 신규한 소분자일 수 있다(Wrighton, N. C. et al. Nat Biotechnol 15, 1261-1265, 1997).
- [0019] 본 발명에서 상기 앵타머(aptamer)는 단일 사슬 DNA 또는 RNA 분자로서, SELEX(systematic evolution of ligands by exponential enrichment)라 불리는 올리고 뉴클레오티드 (oligonucleotide) 라이브러리를 이용한 진화적인 방법에 의해 특정 화학 분자나 생물학적 분자에 높은 친화력과 선별력을 갖고 결합하는 올리고머를 분리하여 수득할 수 있다. 앵타머는 표적에 특이적으로 결합하고 표적의 활성을 조절할 수 있는데, 예컨대, 결합을 통하여 표적의 기능을 차단할 수 있다.
- [0020] 본 발명에서 상기 항체는 보체 단백질 C5에 특이적이고 직접적으로 결합하여 보체 단백질 C5의 활성을 효과적으로 억제할 수 있다. 상기 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하는 항체로는 폴리클로날(polyclonal) 항체 또는 모노클로날(monoclonal) 항체를 사용하는 것이 바람직하며, 상기 항체는 당업자에게 알려진 공지의 방법으로 제작할 수도 있으며, 상업적으로 알려진 항체를 구입하여 사용할 수 있다.
- [0021] 본 발명에서 상기 C5를 코딩하는 유전자의 발현 억제제는 상기 C5를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합하여 상기 유전자의 발현을 저해하는 siRNA, shRNA, miRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 리보자임(ribozyme), DNAzyme, PNA(peptide nucleic acids) 및 유전자 가위(CRISPR/Cas-9)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 본 발명에서 상기 안티센스 뉴클레오티드는 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기쌍에 정의된 바에 따라, DNA, 미성숙-mRNA 또는 성숙된 mRNA의 상보적 염기서열에 결합(혼성화)하여 DNA에서 단백질로서 유전정보의 흐름을 방해하는 것이다.
- [0023] 본 발명에서 상기 siRNA(small interference RNA)는 RNA 방해 또는 유전자 사일런싱을 매개할 수 있는 핵산 분자로서, 21 내지 25 뉴클레오티드 크기의 작은 RNA 조각을 의미한다. 본 발명의 siRNA는 센스 가닥(mRNA 서열에 상응하는(corresponding) 서열)과 안티센스 가닥(mRNA 서열에 상보적인 서열)이 서로 반대쪽에 위치하여 이중쇄를 이루는 구조를 가질 수 있으며, 자기-상보성(self-complementary) 센스 및 안티센스 가닥을 가지는 단일쇄 구조를 가질 수 있다. 본 발명의 siRNA는 RNA끼리 짝을 이루는 이중사슬 RNA 부분이 완전히 짝을 이루는 것에 한정되지 않고 미스매치(대응하는 염기가 상보적이지 않음), 벌지(일방의 사슬에 대응하는 염기가 없음) 등에 의하여 짝을 이루지 않는 부분이 포함될 수 있다. 본 발명에서 상기 siRNA는 서열번호 4 내지 6 중 어느 하나로 표시되는 siRNA의 단독; 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0024] 본 발명에서 상기 shRNA(short hairpin RNA)는 siRNA의 고가의 생합성 비용, 낮은 세포 형질감염 효율로 인한 RNA 간섭 효과의 단시간 유지 등의 단점을 극복하기 위한 것으로 RNA 중합효소 III의 프로모터로부터 아데노바이러스, 렌티 바이러스 및 플라스미드 발현 벡터 시스템을 이용하여 이를 세포 내로 도입하여 발현시키는 방식을 이용한다. 이러한 shRNA는 세포 내에 존재하는 siRNA 프로세싱 효소(Dicer or Rnase III)에 의해 정확한 구조를 갖는 siRNA로 전환되어 목적 유전자의 사일런싱을 유도함이 널리 알려져 있다.
- [0025] 본 발명에서 상기 miRNA(microRNA)는 21-25 뉴클레오타이드의 단일 가닥 RNA 분자로서, 타겟 mRNA의 파쇄 또는 해독단계에서의 억제를 통하여 진핵생물의 유전자 발현을 제어하는 조절물질이다. 이러한 miRNA는 두 단계의 프로세싱으로 이루어진다. 최초의 miRNA 전사체(primary miRNA)가 핵 안에서 Drosha라는 RNaseIII 타입효소에 의해 70-90 염기 정도의 스템-루프 구조, 즉 pre-miRNA로 만들어지고, 이후 세포질로 이동하여 다이서(Dicer)라는 효소에 의해 절단되어 21-25 염기의 성숙한 miRNA로 만들어진다. 이렇게 생성된 miRNA는 표적 mRNA에 상보적으로 결합하여 전사 후 유전자 억압자(post-transcriptional gene suppressor)로써 작용하며, 번역 억제와 mRNA 불

안정화를 유도한다. miRNAs는 다양한 생리학적 현상 및 질환에 관여한다.

- [0026] 본 발명에 상기 "PNA(Peptide Nucleic Acid)"는 인공적으로 합성된, DNA 또는 RNA와 비슷한 중합체를 가리키며, 1991년 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.
- [0027] 본 발명에서 상기 "CRISPRs(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)"는 유전자 서열이 밝혀진 박테리아의 대략 40% 및 유전자 서열이 밝혀진 고세균의 90%의 유전체에서 발견되는 여러 짧은 직접 반복을 포함하는 좌위일 수 있다. 플라스미드 및 과지 등의 외인성 유전적 요소에 저항성을 부여한다는 점에서, CRISPR는 원핵 면역 시스템으로서 기능할 수 있다. CRISPR 시스템은 획득 면역의 한 형태를 제공한다. 스페이서(spacers)라고 불리는 외인성 DNA의 짧은 부분은 CRISPR 반복 사이의 게놈에 편입되고, 과거 노출을 기억하는 역할을 한다. 그때 CRISPR 스페이서는 진핵 유기체에서 RNAi와 유사한 방식으로 외인성 유전적 요소를 인지하고 묵살(silence)하는데 사용된다.
- [0028] 본 발명에서 "Cas 단백질"은 CRISPR/Cas 시스템에서 필수적인 단백질 요소를 의미하고, RNA 가이드 서열에 의해 결정되는 위치의 특정 부위에 이중 가닥 파괴를 생성한다. 모든 가이드 RNA는 Cas에 결합하는 동일한 스캐폴드 서열뿐만 아니라 구조 G-N20-GG를 가진, Cas-RNA 복합체 절단 특이성을 제공하는 가변 표적화 서열을 포함한다. Cas 단백질 및 가이드 RNA의 공동발현은 인간 게놈 내에서 효율적 절단 및 서열-특이적 위치에서의 교란을 제공하게 되는데, 여기서 서열-특이적 절단은 가이드 RNA 서열에 의해 정해지게 된다. Cas 및 여러 표적들에 특이적인 가이드 RNA의 공동발현은 표적 부위들 사이에 개입하는 영역의 효율적 결실을 유도한다.
- [0029] 본 발명에서 상기 Cas 단백질은 단백질 전달 도메인 (protein transduction domain)과 연결될 수 있다. 상기 단백질 전달 도메인은 폴리-아르기닌(poly-arginine) 도메인 또는 HIV로부터 유래한 TAT 단백질일 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0030] 본 발명에서, 상기 Cas 단백질은 가이드 RNA와 복합체를 형성할 때 엔도뉴클레아제 또는 니카아제 활성을 갖는다면, 어떠한 Cas 단백질일 수 있다. 다만, 바람직하게, 상기 Cas 단백질은 Cas9 단백질 또는 이의 변이체일 수 있다.
- [0031] 여기서, 상기 Cas9 단백질의 변이체는 촉매적 아스파라긴산 잔기 (catalytic aspartate residue)가 임의의 다른 아미노산으로 변경된 Cas9의 돌연변이 형태일 수 있다. 바람직하게, 다른 아미노산은 알라닌(alanine)일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0032] 추가로, Cas9 단백질은 스트렙토코커스 sp. (Streptococcus sp.), 바람직하게는 스트렙토코커스 피요젠스 (Streptococcus pyogens)와 같은 유기체로부터 분리된 것 또는 재조합 단백질일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0033] 또한, 본 발명에서 상기 가이드 RNA는 표적 DNA에 특이적인 RNA로, Cas 단백질과 복합체를 형성할 수 있고, Cas 단백질을 표적 DNA에 가져오는 RNA를 의미할 수 있다.
- [0034] 본 발명에서, 상기 가이드 RNA로는 CRISPR RNA (crRNA)일 수 있고, 바람직하게는 상기 crRNA를 포함하는 이중 RNA (dual RNA)일 수 있다.
- [0035] 본 발명에서 상기 crRNA는 표적 DNA와 혼성화될 수 있다.
- [0036] 또한, 본 발명에서 상기 가이드 RNA는 단일-사슬 가이드 RNA 또는 이중RNA의 crRNA의 5' 말단에서 하나 또는 그 이상의 추가적인 뉴클레오타이드를 더 포함할 수 있다. 바람직하게, 상기 가이드 RNA는 단일-사슬 가이드 RNA 또는 이중RNA의 crRNA의 5' 말단에 2개의 추가적인 구아닌(guanine) 뉴클레오타이드를 더 포함할 수 있다.
- [0037] 본 발명에서 상기 가이드 RNA는 RNA의 형태 또는 가이드 RNA를 암호화하는 DNA의 형태로 세포 또는 유기체에 전달될 수 있다. 가이드 RNA는 분리된 RNA의 형태, 바이러스 벡터에 포함되어 있는 RNA, 또는 벡터에 암호화되어 있는 형태일 수도 있다. 바람직하게, 상기 벡터는 바이러스 벡터, 플라스미드 벡터, 또는 아그로박테리움 (agrobacterium) 벡터일 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0038] 또한, 본 발명에서 상기 가이드 RNA를 암호화하는 DNA는 가이드 RNA를 암호화하는 서열을 포함하는 벡터일 수 있다. 예를 들어, 분리된 가이드 RNA 또는 가이드 RNA를 암호화하는 서열 및 프로모터를 포함하는 플라스미드 DNA를 세포 또는 유기체에 형질주입하여, 세포 또는 유기체에 가이드 RNA를 전달할 수 있다. 다른 방법으로, 바이러스-매개 유전자 전달을 이용하여 가이드 RNA를 세포 또는 유기체에 전달할 수 있다. 가이드 RNA가 분리된 RNA의 형태로 세포 또는 유기체에 형질주입될 때, 당업계에 알려진 임의의 인 비트로 전사 시스템을 사용하여 인 비트로 전사함으로써 가이드 RNA를 제조할 수 있다. 가이드 RNA는, 바람직하게, 가이드 RNA를 암호화하는 서열을 포함하는 플라스미드의 형태보다 분리된 RNA의 형태로 세포에 전달된다. 본 발명에서 상기 "분리된 RNA"는 "네이키드 RNA (naked RNA)"와 교체하여 사용할 수 있다. 이는 클로닝 단계를 필요로 하지 않기 때문에 비용 및 시간을 절약할 수 있다. 하지만, 가이드 RNA의 형질주입을 위한 플라스미드 DNA 또는 바이러스-매개 유전자 전달의 사용이 배제되는 것은 아니다.
- [0039] 본 발명에서 Cas 단백질 및 가이드 RNA를 포함하는 CRISPR-Cas 시스템 조성물은, 표적에 대한 가이드 RNA의 특이성 및 Cas 단백질의 엔도뉴클레아제 또는 니카아제 활성 때문에 표적 DNA를 특이적으로 절단할 수 있다.
- [0040] 또한, 본 발명에서 상기 "절단"은 뉴클레오타이드 분자의 공유 결합 백본 (covalent backbone)의 파손 (breakage)을 의미할 수 있다.
- [0041] 본 발명에서, 가이드 RNA는 절단하고자 하는 표적으로, 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자의 적어도 일부에 특이적이 되도록 제조될 수 있다. 또한, 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자로, 서열번호 2로 표시되는 유전자를 이용하여 설계할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0042] 본 발명에서, 상기 "광역동 치료(photodynamic therapy, PDT)"란, 빛과 광감각제(photosensitizer)의 조합을 이용한 의학적 치료로서, 작용기전은 크게 광감각제의 종양 선택적 축적에 대한 분자적 기전과 광감각제와 빛의 상호작용에 따른 종양 파괴 기전을 포함하는 암의 치료 방법을 의미한다. 상기 광역학적 치료는 광감각제가 흥분 상태에 있을 때, 분자 삼중 산소와 상호작용을 통해 라디칼 및 활성 산소종을 생성하여 표적 세포에 충분한 산화적 손상을 가하는 과정을 통하여 세포 사멸을 유도할 수 있다(Metal-Based Drugs Volume 2008 (2008), Article ID 276109, 23 pages).
- [0043] 본 발명에서 상기 광역동 치료에 사용되는 광감각제(photosensitizer)로는 인도시아닌 그린(ICG), 메틸렌 블루, 톨루이딘 블루, 5-아미노레볼린산(5-ALA), 프탈로시아닌, 포르피린, 텍사피린, 박테리오크로린, 메로시아닌, 소랄렌, 벤조포르피린 유도체(BPD) 및 포르피머 나트륨으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0044] 본 발명에서 상기 "내성암"이란, 광역학적 치료와 같은 방사선 치료법 등의 암 치료요법에 대하여 극히 낮은 감수성을 나타내어, 상기 치료법에 의해 증세가 호전, 완화, 경감 또는 치료 증상을 나타내지 않는 암을 의미한다. 상기 내성암은 특정한 치료법에 대하여 처음부터 내성을 가질 수도 있고, 최초에는 내성을 나타내지 않았으나, 긴 시간의 치료로 인하여 암 세포 내의 유전자 변이 등에 의하여 동일한 치료에 대해 더 이상 감수성을 나타내지 않게 되어 발생할 수도 있다.
- [0045] 본 발명에서, 상기 암은 뇌암, 폐암, 폐암, 비소세포성 폐암, 결장암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS; central nervous system) 종양, 1차 중추신경계 림프종 또는 척수 종양일 수 있고, 바람직하게는 뇌암일 수 있으며, 보다 바람직하게는 교모세포종일 수 있다.
- [0046] 본 발명에서 상기 암은 종양 유래 중간엽 줄기 유사세포(tumor mesenchymal stem-like cell, tMSLC)를 포함하는 것일 수 있다. 본 발명에서 암(바람직하게는 뇌암, 보다 바람직하게는 교모세포종) 유래 중간엽 줄기 유사세포는 중간엽 줄기세포와 유사하게 CD105+, CD90+, CD73+, CD45-, CD31- 및 NG2-의 표면인자 발현 특성을 갖는다.
- [0048] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 보체 단백질 C5 또는 상기 C5를 코딩하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계;

- [0049] 상기 생물학적 시료에 피검 물질을 접촉시키는 단계; 및
- [0050] 상기 피검 물질의 접촉 후 상기 생물학적 시료에서 상기 단백질 또는 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 광역동 항암 치료의 내성 극복 또는 감수성 증진용 약물을 스크리닝하는 방법에 관한 것이다.
- [0051] 본 발명에서 상기 "목적하는 개체"란 암 질환이 발병하였거나 발병 가능성이 높은 개체로, 광역동 항암 치료에 대하여 내성을 갖거나 가질 가능성이 높거나, 혹은 갖지 않는 개체를 의미한다.
- [0052] 본 발명에서 상기 생물학적 시료는 개체로부터 얻어지거나 개체로부터 유래된 임의의 물질, 생물학적 체액, 조직 또는 세포를 의미하는 것으로, 바람직하게는 암 조직 또는 암 세포일 수 있다.
- [0053] 본 발명에서는 상기와 같이 분리된 생물학적 시료에서 상기 보체 단백질 C5 또는 이를 코딩하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0054] 본 발명에서 상기 보체 단백질 C5는 보체 단백질 C5a인 것이 바람직하다.
- [0055] 본 발명에서 상기 보체 단백질 C5의 발현 수준을 측정하는 제제는 특별히 제한하지는 않으나, 바람직하게는 상기 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 앵타머(aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0056] 본 발명에 상기 보체 단백질 C5의 발현 수준을 측정 또는 비교 분석 방법으로는 단백질 칩 분석, 면역측정법, 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) 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0057] 본 발명에서 상기 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0058] 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.
- [0059] 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 당업계에서 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, 올리고뉴클레오티드를 포함하며, RNA는 게놈 RNA, mRNA, 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 단백질의 예로는 항체, 항원, 효소, 펩타이드 등을 포함할 수 있다.
- [0060] 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 뉴클레오사이드는 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 올리고뉴클레오티드에 포함되면, LNA는 보다 빠르게 상보적 뉴클레오티드 사슬과 쌍을 이루어 이중 나선의 안정성을 높일 수 있다.
- [0061] 본 발명에 상기 보체 단백질 C5를 코딩하는 유전자의 존재 여부와 발현 정도를 확인하는 과정으로, 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 분석 방법으로는 역전사 중합효소반응(RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소반응(Competitive RT-PCR), 실시간 역전사 중합효소반응(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting) 또는 DNA 칩 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0062] 또한, 본 발명에서 상기 피검 물질은 임의의 물질(substance), 분자(molecule), 원소(element), 화합물(compound), 실체물(entity) 또는 이들의 조합을 포함한다. 예를 들어, 이들로 한정되지는 않으나, 단백질, 폴리펩티드, 소 유기분자(small organic molecule), 다당류(polysaccharide), 폴리뉴클레오티드 등을 포함한다. 또한, 천연 산물(natural product), 합성 화합물 또는 2개 이상의 물질의 조합일 수도 있다.

[0063] 본 발명에서 상기 피검 물질의 접촉 후 상기 생물학적 시료에서 상기 보체 단백질 C5 또는 이를 코딩하는 유전자의 발현 수준이, 상기 피검 물질의 접촉 전에 비하여 감소된 경우, 상기 피검 물질을 광역동 항암 치료의 내성 극복 또는 감수성 증진용 약물로 판별하는 단계를 포함할 수 있다.

[0064] 본 발명에서, 상기 암은 뇌암, 폐암, 폐암, 비소세포성 폐암, 결장암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병(Hodgkin's disease), 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS; central nervous system) 종양, 1차 중추신경계 림프종 또는 척수 종양일 수 있고, 바람직하게는 뇌암일 수 있으며, 보다 바람직하게는 교모세포종일 수 있다.

발명의 효과

[0065] 본 발명의 조성물을 이용하는 경우 암의 표적 치료를 위한 광역동 치료(PDT)에 대한 내성을 극복하거나 상기 광역동 치료의 감수성을 효과적으로 증진시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0066] 도 1은 본 발명의 일 실시예에서 수술 중 교모세포종에 있어서 5-ALA-유도 PpIX 형광의 영향을 분석한 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에서 교모세포종 종양구에 대한 5-ALA-유도 PpIX 형광의 영향을 분석한 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에서 정상 인간 정상세포(NHA), 골수 유래 중간엽 줄기 세포(BM-MSC) 및 종양 유래 중간엽 줄기 유사 세포(tMSLC)에 대한 5-ALA-유도 PpIX 형광의 영향을 분석한 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에서 5-ALA의 존재 또는 비존재 하에서, 교모세포종 종양구로부터 형광 신호를 405 nm 여기 파장에서 정량화한 것을 그래프로 나타낸 것이다($n = 3$, 평균 \pm 표준편차).

도 5는 본 발명의 일 실시예에서 마이크로어레이 분석을 통하여 교모세포종 시료에서 GAPDH에 대한 FECH 발현 수준을 측정된 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에서 마이크로어레이 분석을 통하여 TS-tMSLC 시료에서 GAPDH에 대한 FECH 발현 수준을 측정된 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에서 교모세포종 관련 시료에서 웨스턴 블롯 분석에 의해 측정된 FECH 단백질의 발현 수준을 분석한 결과를 나타낸 것이다.

도 8은 본 발명의 일 실시예에서 5-ALA-처리된 교모세포종 종양구에 PDT를 처리하는 사진을 나타낸 것이다.

도 9는 본 발명의 일 실시예에서 분리된 교모세포종 종양구에 PDT ($\sim 5 \text{ J/cm}^2$) 처리 후 72 시간이 경과하였을 때 PDT 처리 세기에 따른 세포 생존율의 변화를 그래프로 나타낸 것이다.

도 10은 본 발명의 일 실시예에서 기 형성된 교모세포종 종양구에 PDT ($\sim 50 \text{ J/cm}^2$) 처리 후 72 시간이 경과하였을 때 종양구의 현미경 관찰 사진을 나타낸 것이다.

도 11은 본 발명의 일 실시예에서 기 형성된 교모세포종 종양구에 PDT ($\sim 50 \text{ J/cm}^2$) 처리 후 72 시간이 경과하였을 때 종양구의 세포 생존율의 변화를 그래프로 나타낸 것이다.

도 12는 본 발명의 일 실시예에서 tMSLC에 PDT (5 J/cm^2) 처리 후 72 시간이 경과하였을 때 세포 생존율의 변화를 그래프로 나타낸 것이다.

도 9 내지 12는 평균 \pm 표준편차로 나타내었고, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 를 의미한다.

도 13은 본 발명의 일 실시예에서 마이크로어레이 분석에 의해 tMSLC 시료에서 사이토카인의 발현 수준을 분석한 결과를 나타낸 것으로, 각 값은 평균 \pm 표준오차로 나타내었다.

도 14는 본 발명의 일 실시예에서 교모세포종 종양구에 rC5 α 또는 tMSLC CM을 처리한 뒤 72 시간이 경과하였을 때 세포 생존율의 변화를 그래프로 나타낸 것이다.

도 15는 본 발명의 일 실시예에서 PDT 처리 전에 rC5 α 또는 tMSLC CM (정상 또는 siC5 tMSLC으로부터)에서 5-ALA를 동시에 전처리한 뒤(PDT 처리 5시간 전) 교모세포종 종양구에 PDT 처리 후 72 시간이 경과하였을 때 세포 생존율의 변화를 측정한 결과를 그래프로 나타낸 것이다. 도 15의 각 값은 평균 \pm 표준편차로 나타낸 것이고, *P < 0.05, ***P < 0.001를 의미한다.

도 16은 본 발명의 일 실시예에서 마이크로어레이 데이터 세트를 통해 얻어진 C5의 발현 수준과 SOX2 또는 CDH2의 발현 수준의 상관 관계를 보이는 산점도를 나타낸 것이다. 도 16에서 선형 회귀는 실선으로 나타내었다.

도 17은 본 발명의 일 실시예에서 웨스턴 블롯을 통해 교모세포종 종양구에 rC5 α 또는 tMSLC CM (정상 또는 siC5 tMSLC으로부터)의 처리 후 72 시간이 경과하였을 때, 줄기세포능 또는 중간엽 전이 관련 유전자의 발현을 분석한 결과를 나타낸 것이다.

도 18은 본 발명의 일 실시예에서 마이크로어레이 데이터 세트를 통해 얻어진 C5의 발현 수준과 FECH의 발현 수준의 상관 관계를 보이는 산점도를 나타낸 것이다. 도 18에서 선형 회귀는 실선으로 나타내었다.

도 19는 본 발명의 일 실시예에서 PDT 처리 후 72 시간이 경과하였을 때 3D 침윤성 분석을 통하여 교모세포종 종양구의 침윤성을 분석한 현미경 촬영 사진을 나타낸 것이다.

도 20은 본 발명의 일 실시예에서 PDT 처리 후 72 시간이 경과하였을 때 3D 침윤성 분석을 통하여 교모세포종 종양구의 침윤 면적의 변화를 분석한 결과를 그래프로 나타낸 것이다. 도 20의 각 값은 평균 \pm 표준편차로 나타낸 것이고, ***P < 0.001를 의미한다.

도 21은 본 발명의 일 실시예에서 교모세포종 종양구가 이종이식된 마우스 모델에 PDT를 처리하는 사진을 나타낸 것이다.

도 22는 본 발명의 일 실시예에서 U87-luc 세포를 이용하여 마우스 이소 이종이식된 모델 (n = 5 / 그룹)에 PDT를 250 J/cm²의 세기로 처리한 후 생물 발광 이미지로 종양의 부피 변화를 측정한 사진을 나타낸 것이다.

도 23은 본 발명의 일 실시예에서 U87-luc 세포를 이용하여 마우스 이소 이종이식된 모델 (n = 5 / 그룹)에 PDT를 250 J/cm²의 세기로 처리한 후 생물 발광의 세기 변화를 그래프로 나타낸 것이다. 여기서 상기 신호 세기는 조직으로부터 관찰된 광자 계수의 총 합(총 흐름)에 대하여 정량화 하였고, 광자/s로 나타내었으며, **P < 0.01을 의미한다.

도 24는 본 발명의 일 실시예에서 U87-luc 세포를 이용하여 마우스 동소 이종이식된 모델 (n = 4 / 그룹)에 PDT를 250 J/cm²의 세기로 처리한 후 생물 발광 이미지로 종양의 부피 변화를 측정한 사진을 나타낸 것이다.

도 25는 본 발명의 일 실시예에서 U87-luc 세포를 이용하여 마우스 동소 이종이식된 모델 (n = 4 / 그룹)에 PDT를 250 J/cm²의 세기로 처리한 후 생물 발광의 세기 변화를 그래프로 나타낸 것이다. 여기서 상기 신호 세기는 조직으로부터 관찰된 광자 계수의 총 합(총 흐름)에 대하여 정량화 하였고, 광자/s로 나타내었으며, *P < 0.05를 의미한다.

도 26은 본 발명의 일 실시예에서 교모세포종 종양구에서 5-ALA-중재 PDT의 메커니즘과 tMSLC-분비된 C5 α 에 의해 내성이 획득되는 메커니즘을 요약하여 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

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.

[0067]

[0069] 실시예

[0071] 환자의 정보

[0072] 외과적 절제 수술, 화학 치료 요법 또는 방사선 치료를 받은 기록이 없는 6명의 IDH1-야생형 교모세포종(GBM) 환자 유래의 시료를 본 실험에 사용하였다. 광역동 치료를 위하여 5-아미노레불린산(5-ALA) (Gliolan; Photonamic GmbH & Co. KG)을 마취 3시간 전에 20 mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 5-ALA의 복용 후 피부 광독성을 방지하기 위하여 24시간 동안 환자를 광원으로 부터 보호하였다. Achieva 3.0T 시스템 (Philips Medical Systems)을 이용하여 각 환자에 대해, 수술 전, 조영-증강의 T1 강조 MR 영상(T1-weighted axial MR images)을 촬영하였다.

[0074] 세포 배양 및 시약

[0075] 종래의 방법(Kim YG et al., Childs Nerv Syst. 2013; 29(4):549-563; Kong BH et al., Childs Nerv Syst. 2013; 29(2):217-229)에 따라 교모세포종 환자의 조직으로부터 종양구 형성 교모세포종 세포와 중간엽 줄기 유사 세포(tMSCs)를 획득하였다. 종양구 배양을 위하여 DMEM/F-12 (Mediatech, Manassas, VA, USA), 1x B27 (Invitrogen, San Diego, CA, USA), bFGF 20 ng/mL, 및 EGF (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 20 ng/mL로 이루어지는 종양구 완전 배지를 사용하였다. U87MG 세포주를 이용하여 종양구 배양 조건 하에서 U87 종양구를 형성하였다. 중간엽 줄기 유사 세포의 배양을 위하여 10% FBS (Lonza)를 포함하는 MEM α (Mediatech), 2mM L-글루타민 (Mediatech) 및 항생-항진균 용액(Gibco)으로 이루어지는 tMSC 완전 배지를 사용하였다. 정상적인 인간 별아교세포(Normal human astrocytes; NHAs)는 Lonza로부터 구입하였고, 골수 중간엽 줄기 세포(bone marrow-mesenchymal stem cells; BM-MSCs)는 세브란스 병원의 세포 치료 센터로부터 공급받았다. 생체 외 PDD를 위하여, 이미지 촬영 3시간 전에 세포에 5-ALA (1 mM)를 처리하였다. 형광 세기는 공초점 현미경을 이용하여 405 nm 여기 파장과 635 nm의 방출 파장 하에서 측정하였다. 생체 외 PDT를 위하여 PDT 5시간 전에 세포에 5-ALA (1 mM)를 처리하였고, 마우스의 경우 PDT 수행 5시간 전에 5-ALA (100 μL, 250 mg/kg)을 복강 내 주입하였다. C5의 녹다운을 위하여, 리포펙타민 3000 (Invitrogen)을 이용해 인간 C5를 타겟으로 하는 하기 표 1의 3가지 siRNA의 배합으로 얻어진 siRNA 듀플렉스(Genolution)를 tMSC에 48시간 동안 형질 전환시켰다. 재조합 인간 C5 α (rC5 α)는 R&D Systems로부터 구입하였다(서열번호 3). tMSC 조건 배지를 얻기 위하여 tMSC를 디쉬에 부착시킨 뒤 배양 배지를 TS 완전 배지로 교체하였다. 2일 간 배양 후 이러한 배지를 회수한 뒤 원심분리하여 세포 잔해물을 제거하였다.

표 1

siRNA	서열
si C5	5'-GGAAGACAGUACUAAUUAUGGGUA-3' (서열번호 4)
si C5(1)	5'-GGAGCAAACAUUGUCAUUUCAGCA-3' (서열번호 5)
si C5(2)	5'-GGACGAUCAAGGCUAAAUAAAAGA-3' (서열번호 6)

[0079] PDD 및 PDT를 위한 광원 및 장치

[0080] 시너지 H4 하이브리드 멀티-모드 마이크로플레이트 리더(BioTek)를 이용하여 5-ALA가 처리된 교모세포종 종양구의 방출 스펙트럼을 측정하였다. 파장 스펙트럼이 620 내지 640 nm이고, 피크 파장이 632 nm인 빛-방출 다이오드(LED; Thorlabs)를 이용하여 PDT를 위한 장치를 제조하였다. LED 빛은, 가시적인 반사 방지 코팅에 의해 효율적 초점 거리가 8.0 mm인 비구면 렌즈 (C240TME-A; Thorlabs)를 이용하여 물체에 초점을 맞출 수 있다. 렌즈로부터 1 cm가 이격된 거리에서 빔의 직경은 5 X 5 mm²이고, 강도는 1 W/cm²로 유지되었다.

[0082] 세포 생존율 및 3D 침윤성 분석

- [0083] WST 분석을 이용하여 세포 생존율을 측정하였다. 교모세포종 종양구를 96-웰 플레이트에 10^4 세포/웰의 양으로 접종한 뒤, 각각의 웰에 EZ-Cytox 시약 (DoGenBio)을 배지 부피의 5% 양으로 첨가하였다. 1 시간 배양 후 VersaMax 조정 가능한 마이크로플레이트 리더 (Molecular Devices)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. ToupView 소프트웨어 (ToupTek Photonics)를 이용하여 종양구의 반경을 측정하였다. 3D 침윤 분석을 위해, 96-웰 플레이트의 각 웰을 매트릭셀, 콜라겐 I형 (Corning Incorporated) 및 종양구 완전 배지로 이루어지는 혼합 매트릭스로 채웠다. 매트릭스에 젤화가 이루어지기 전에 단일 스페로이드를 접종하고, 젤화된 매트릭스가 건조되는 것을 방지하기 위하여 종양구 완전 배지를 첨가하였다. 위상차 현미경을 이용하여 이미지를 촬영하고, 침윤 면적은 하기 식 1에서 각 시간별 차지한 면적으로 나타내었다.
- [0084] [식 1]
- [0085] (72 h - 0 h)/0 h
- [0087] 웨스턴 블롯 분석
- [0088] 10% 트리스-글리신 겔(Tris-glycine)에서 SDS-PAGE를 이용하여 세포 용해물을 분리하였다. 단백질을 니트로셀룰로오스 막에 이동시킨 후 Sox2 (Merck Millipore, Billerica, MA, USA); Nestin (Novus Biologicals, Littleton, CO, USA); PDPN 및 β -catenin (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, USA); N-cadherin (R&D Systems); Zeb1 (Sigma-Aldrich); 및 GAPDH (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)에 대한 항체를 이용하여 상기 단백질을 분석하였다. 단백질은 겨자무과산화소(horseradish peroxidase)-컨쥬게이트된 IgG (Santa Cruz Biotechnology)를 Western Lightning Plus-enhanced chemiluminescence reagent (PerkinElmer, Waltham, MA, USA)와 함께 이용하여 탐지하였다. ImageQuant LAS 4000 mini (GE Healthcare Life Sciences, Little Chalfont, UK)를 이용하여 이미지를 촬영하였다.
- [0090] 유전자 발현 마이크로어레이 데이터셋 및 분석
- [0091] Qiagen RNeasy 플러스 미니 키트 (n = 6, NHA; n = 5, BM-MS; n = 34, TS; n = 20, tMSLC; n = 8, normal tissue; n = 52, GBM tissue)를 이용하여 총 RNA를 추출한 뒤 Illumina HumanHT-12 v4 Expression BeadChip (Illumina)에 로딩하였다. 데이터는 분산 안정화 변화(variance stabilizing transformed)를 수행하였고, R/Bioconductor lumi package를 이용하여 쉼타일 정규화하였다.
- [0093] 마우스 모델
- [0094] 4-8 주된 수컷 무흉선의 누드 마우스 (Central Lab. Animal Inc.)를 본 실험에 사용하였다. 이소성 모델을 위하여, 분리된 87-luc 세포 (2×10^6)를 매트릭셀과 2:1의 비율로 혼합한 뒤 오른쪽 허벅지의 피하에 주입하였다. 동소 이식 모델을 위하여, 가이드-스크류 시스템과 해밀턴 시린지 (Dongwoo Science)를 이용하여 누드 마우스의 우측 전두엽의 4.5 mm의 깊이에 분리된 U87-luc 세포 (2×10^5)를 이식하였다. IVIS 스펙트럼 생체 외 이미지 시스템 및 Living Image v4.2 소프트웨어 (Caliper Life Sciences)를 이용하여 생물 발광 정도를 측정하였다. 신호를 얻기 15분 전에, 2.5% 이소플루란(isoflurane)으로 마취시킨 뒤 D-루시페린(D-luciferin) (30 mg/mL; Promega)을 마우스의 복강 내 주입하였다. 마우스의 체중을 매일 측정하고, 마우스의 몸무게가 최초 몸무게에 비하여 15% 감소하면 승인된 프로토콜에 따라 마우스를 안락사 시킨 뒤 뇌를 제거하였다.
- [0096] 교모세포종에서 5-ALA-중재 PDD
- [0097] 교모세포종에서 5-ALA-유도된 PpIX 형광을 확인하였다. 수술 중 UV를 조사하자 교모세포종 조직은 붉은 형광색을 나타내었다(도 1). 하지만 5-ALA 양성 교모세포종 조직에서 분리된 교모세포종을 구성하는 세포가 5-ALA-양성인지 아닌지는 알 수 없었다. 교모세포종 조직과 유사하게, 교모세포종 종양구도 5-ALA-중재 형광을 보였다(도 2). 하지만, NHAs, BM-MSs 및 tMSLCs는 형광-음성을 나타내었다(도 3). 이렇게 5-ALA에 대한 구별되는 반응성으로부터 종양 세포-특이성과, PDD를 가능케 하는 것을 알 수 있었다. 또한, 여기 파장 405 nm에서 3개의 교모세포종 종양구에서 구분되는 5-ALA-중재 방출 스펙트럼을 측정하였다. 모든 경우에서 방출 피크는

630~640 nm 파장에서 관찰되었다(도 4). 다음으로, 교모세포종 관련 시료에서 FECH 발현을 측정하였다. 마이크로어레이 데이터에서, 종양구와 교모세포종은, 대응되는 정상 시료로 NHA 또는 정상 조직에 비하여 FECH 발현 수준이 현저히 낮은 것을 확인할 수 있었다(도 5). 게다가, 모든 교모세포종 종양구-tMSLC 시료에서, 종양구의 경우 tMSLC에 비하여 발현 수준이 매우 낮은 것을 확인할 수 있었다(도 6). 이러한 결과는 웨스턴 블롯 분석을 이용하여 다시금 확인한 결과, 종양 특이적 PpIX 형광과 동일한 결과를 보였다(도 7). 따라서, 교모세포종의 PDT는 5-ALA 양성의 종양구를 타겟함으로써 작용할 수 있는 것임을 알 수 있었다.

[0099] 교모세포종에서 생체 외 PDT의 영향

[0100] 5-ALA-처리된 교모세포종 종양구에 대한 PDT의 영향을 확인하기 위하여, 635 nm 파장에서 0.96 W/cm^2 LED를 이용하였다(도 8). 분산된 교모세포종 종양구는 PDT에 민감하게 반응하였고, 조사 시간에 따라 세포 생존율이 현저히 감소하는 것을 볼 수 있었다(도 9). 이러한 결과는 종양구의 스피어 형성에서도 확인할 수 있었다. PDT는 이미 형성된 종양구를 파괴하여, 비록 구 형태의 종양구가 해리된 형태에 비하여 세포 사멸과 유사한 수준을 달성하기 위해 더 많은 에너지($\sim 50 \text{ J/cm}^2$)를 요구할지라도, 상기 종양구의 생존율과 구의 반경을 현저히 감소시키는 것을 확인할 수 있었다(도 10 및 11). 이러한 데이터로부터 PDT가 교모세포종 종양구의 줄기세포능을 감소시키는 것을 알 수 있었다. 한편, 종양구와 달리 tMSLC는 PDT에 의해 감소되지 않았고, 이러한 결과는 PDD 처리와 동일한 양상을 보였다(도 12).

[0101] 다음으로, PDT의 tMSLC에 대한 영향을 확인하였다. tMSLC로부터 다양한 사이토카인이 발현되는 것을 확인할 수 있었는데(도 13), 그 중에서 특히 C5가 PDT 민감도에 미치는 영향을 확인하였다. rC5 α 또는 tMSLC CM를 72 시간 동안 처리하여도 교모세포종 종양구의 세포 생존율에는 영향을 미치지 않았지만(도 14), PDT에 대한 감수성은 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있었다(도 15). 게다가 siC5-tMSLCs (siC5-tMSLC CM)로부터 얻어진 CM은 PDT 감수성에 대한 tMSLC의 영향을 억제하는 것으로부터(도 15), C5가 tMSLC에 의해 PDT 내성이 유도되는 것에 관여함을 알 수 있었다.

[0103] tMSLC에 의해 획득된 PDT 내성 메커니즘

[0104] 마이크로어레이 데이터 분석 결과, 교모세포종 종양구 및 조직 시료에서 C5가 SOX2 및 CDH2와 함께 발현되는 것을 확인할 수 있었다. 또한, TS-tMSLC 시료를 이용한 실험에서, tMSLC에서 C5의 발현은 교모세포종 종양구에서 SOX2 또는 CDH2의 발현과 양성 상관 관계를 가지는 것을 확인할 수 있었다(도 16). 웨스턴 블롯 결과 동일한 결과를 얻을 수 있었다. rC5 α 또는 tMSLC CM를 72 시간 동안 처리하자, Sox2, Oct3/4, N-cadherin, 및 β -catenin의 발현 수준이 증가하였으나, siC5-tMSLC CM을 처리하면 이러한 단백질의 발현 수준이 증가하지 않았다. 이로부터 tMSLC로부터 분비된 C5는 줄기세포능 또는 중간엽 전이 관련 유전자의 발현을 촉진하는 것을 알 수 있었다(도 17). 한편, FECH 발현은 C5 발현과는 큰 상관 관계가 없는 것을 볼 때, tMSLC는 5-ALA-중재 형광에는 영향을 미치지 않는 것을 알 수 있었다(도 18). 이러한 데이터로부터, 교모세포종 종양구의 침윤성을 평가하여 줄기세포능 및 중간엽 전이와 관련된 대표적인 생물학적 형상을 확인하였다. 세포 생존율의 결과(도 15)와 유사하게, PDT 처리 후 72시간 경과하였을 때에 대조군에 비하여 침윤성이 현저하게 감소하였다. 하지만, rC5 α 또는 tMSLC CM를 처리하는 경우 이러한 PDT의 효과가 발휘되지 않는 것을 확인할 수 있었다. 그런데 siC5-tMSLC CM를 처리하는 경우 상기 rC5 α 또는 tMSLC CM의 처리로 유도된 PDT의 내성이 다시 사라지는 것을 확인할 수 있었다(도 19 및 20). 이를 통하여 tMSLC로부터 분비되는 사이토카인 중 특히 C5 α 가 교모세포종의 PDT 내성을 유도하는 것을 알 수 있었다.

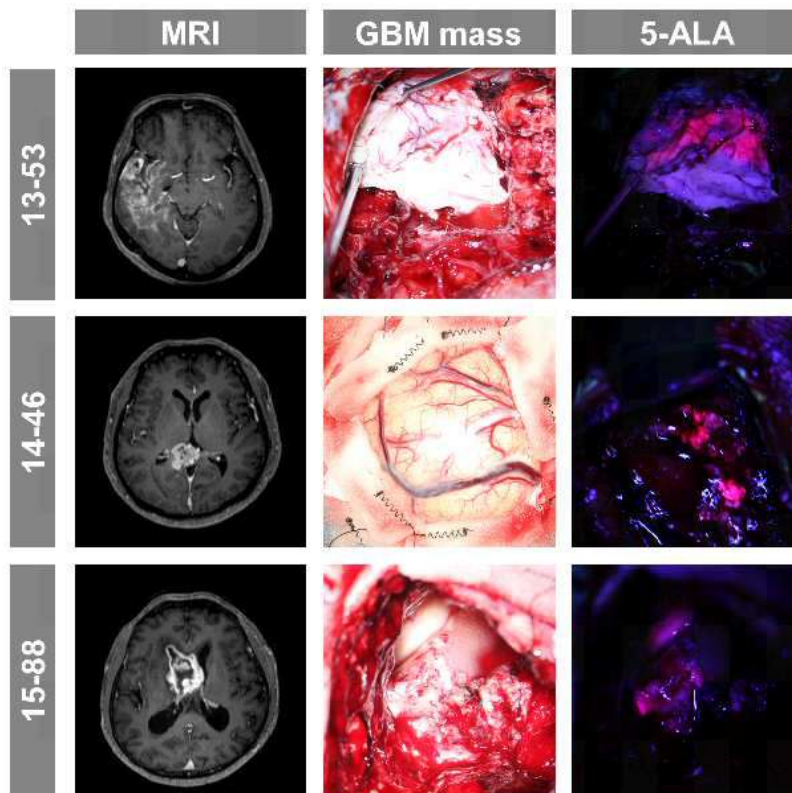
[0106] 교모세포종에서 생체 내 PDT의 영향

[0107] 교모세포종에 있어서, PDT의 생체 내 치료 반응성을 알아보기 위하여, 동일한 광원을 이용해 이종이식 마우스 모델을 사용하였다(도 21). 생물 발광 이미지를 촬영한 결과, 4~5마리의 마우스에서 피하 주입된 종양이 완전히 사라진 것을 확인할 수 있었다(도 22 및 23). PDT 치료 후 3주가 경과(종양의 주입 후 5주)할 때까지 종양의 재발은 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 마우스의 동소 이종이식 모델에서도 확인할 수 있었다. 생물 발광 이미지를 촬영한 결과, 이소 이종이식 모델에서와 마찬가지로, PDT를 처리하자 미처리군에 비하여 종양의 성장이 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있었다(도 24 및 25). 이로부터, PDT의 교모세포종에 대한 생체 외 및 생체 내 효

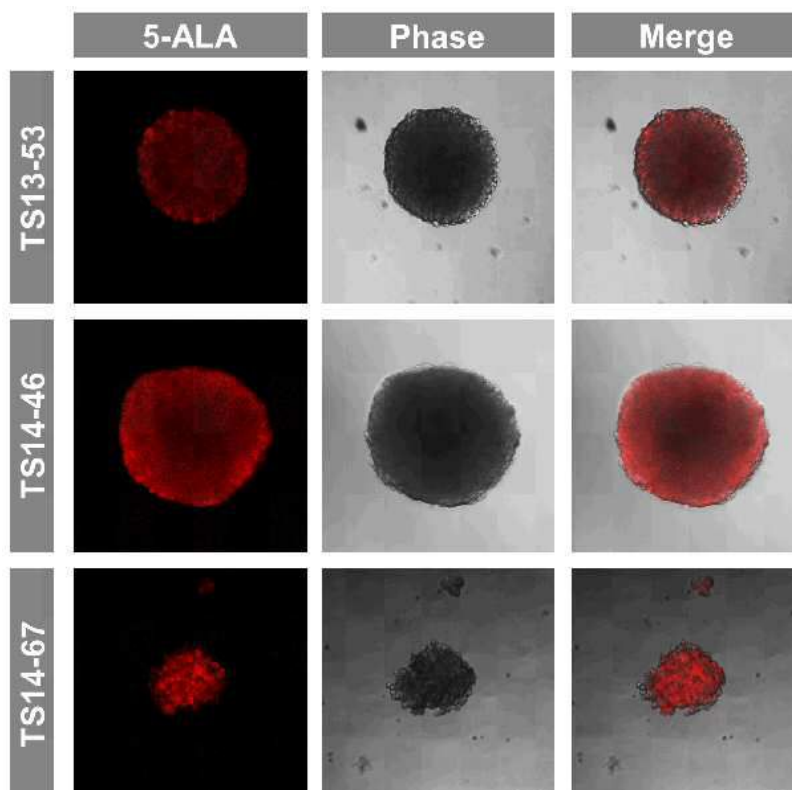
과를 확인할 수 있었고, 이는 tMSLC 유래 C5α에 의해 내성이 유도되는 것 또한 알 수 있었다(도 26).

도면

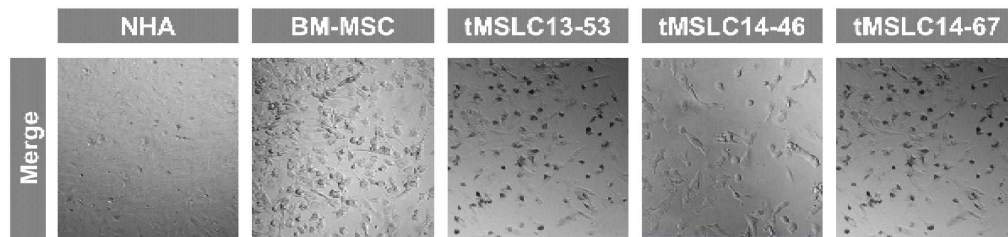
도면1



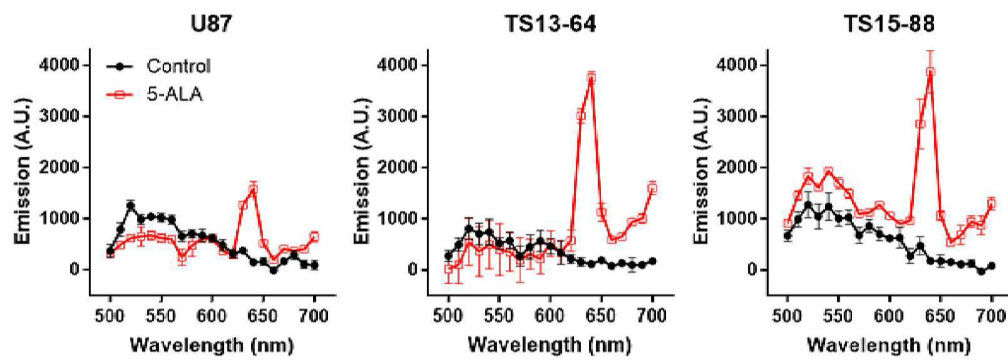
도면2



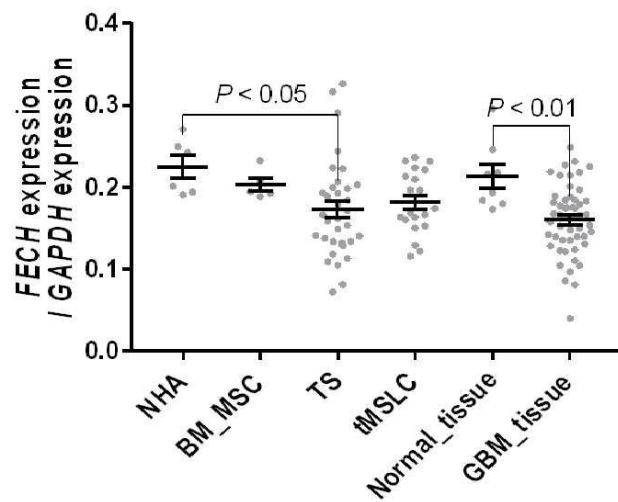
도면3



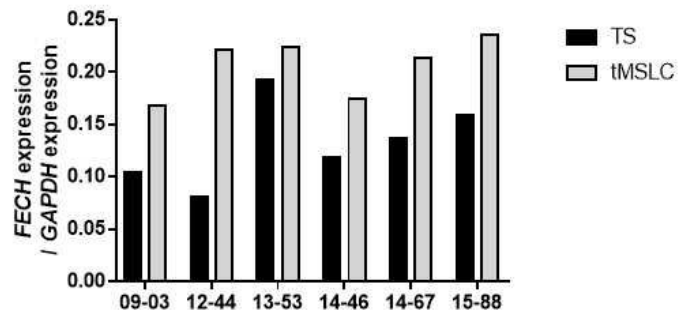
도면4



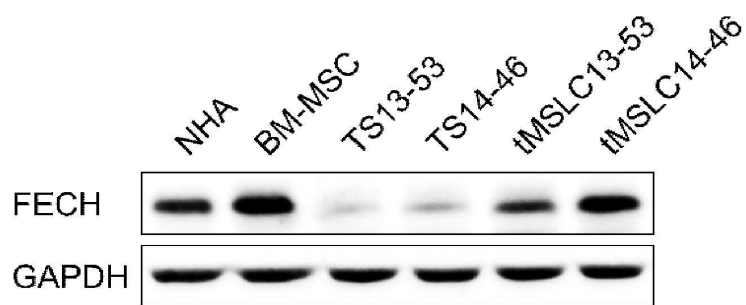
도면5



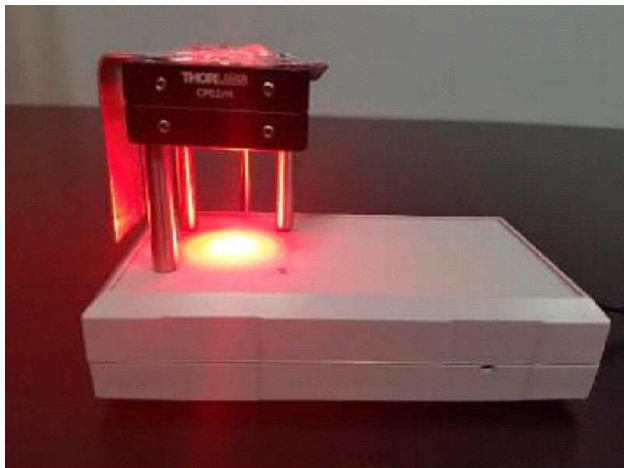
도면6



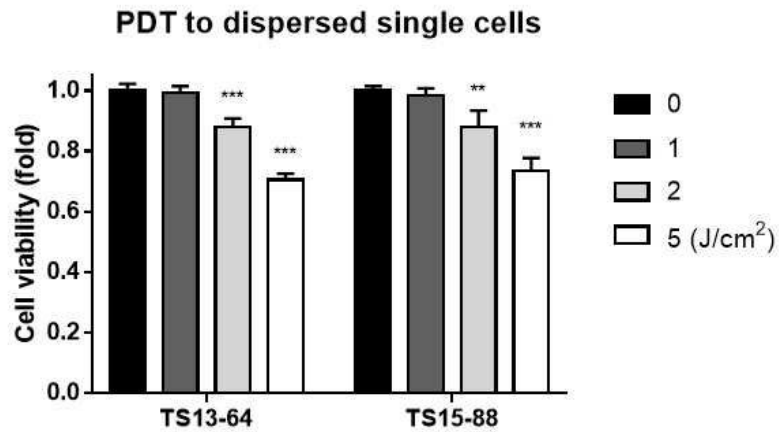
도면7



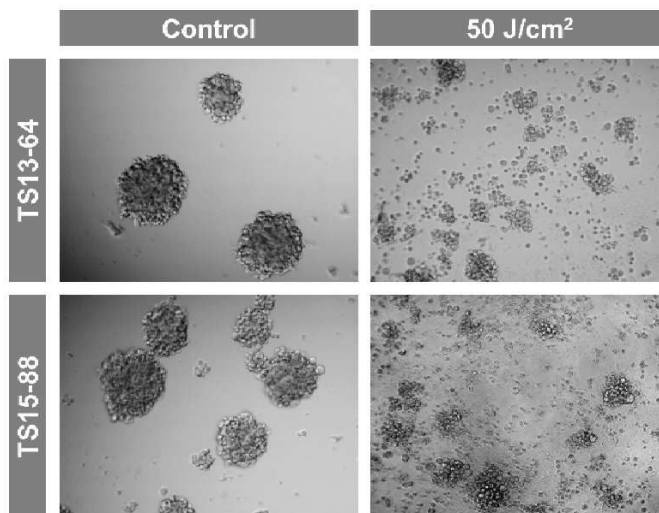
도면8



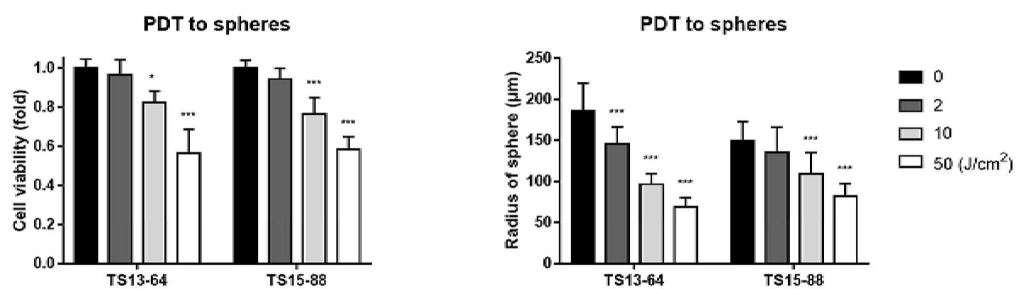
도면9



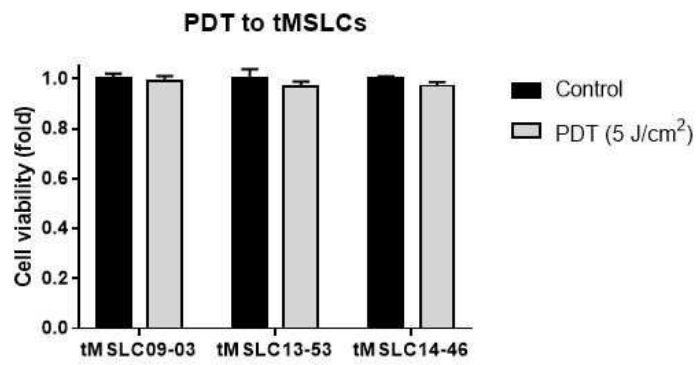
도면10



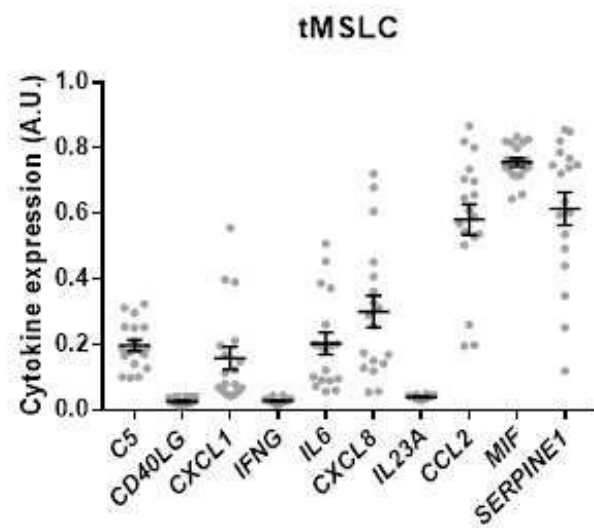
도면11



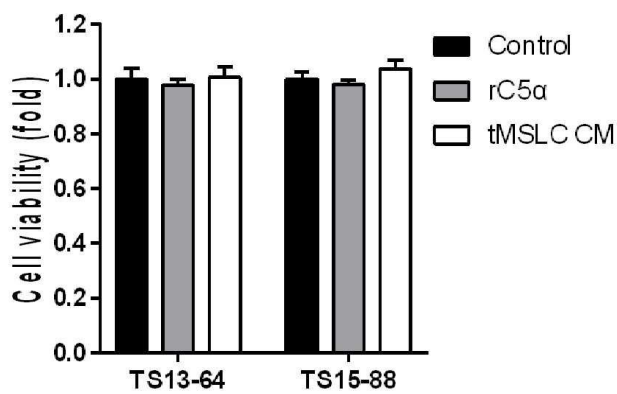
도면12



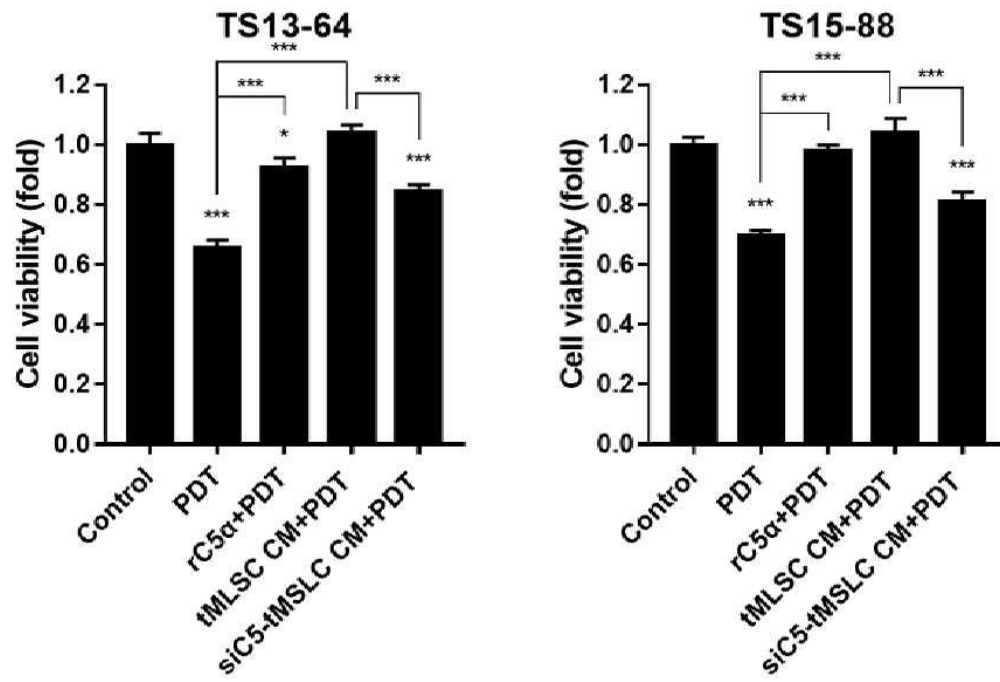
도면13



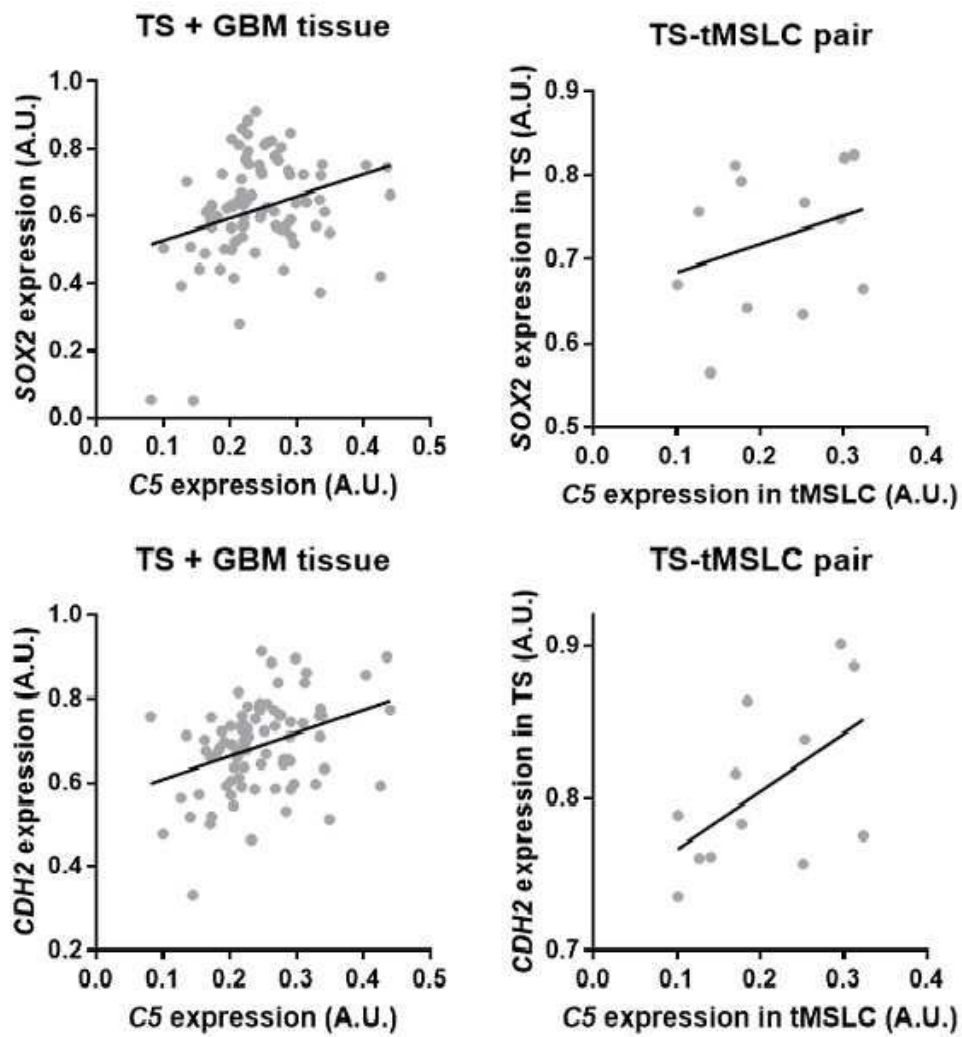
도면14



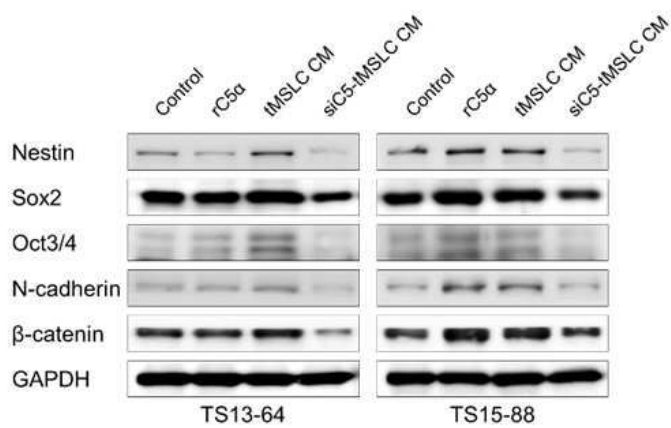
도면15



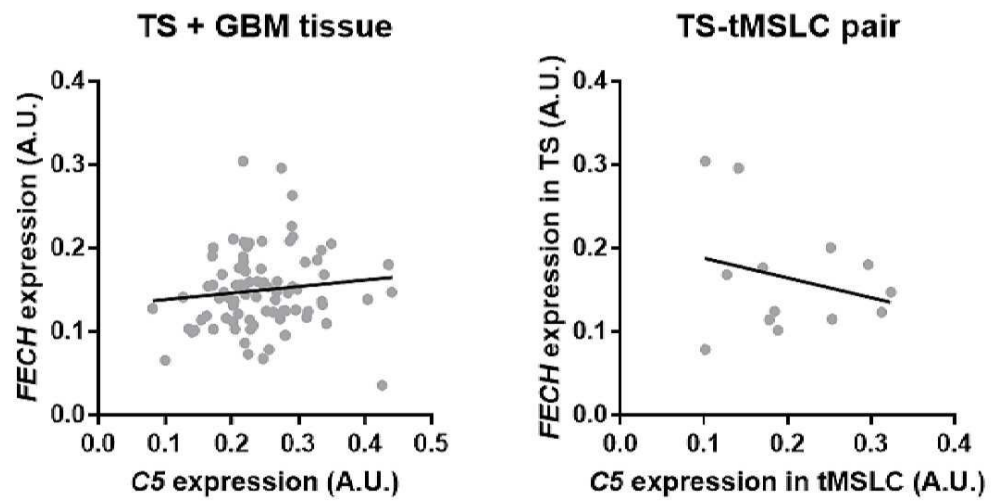
도면16



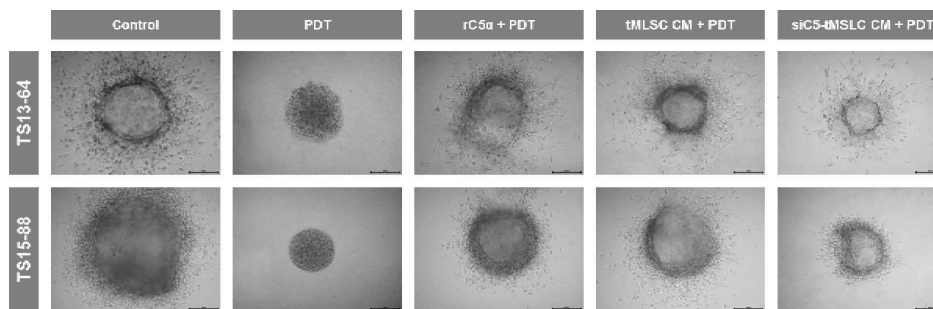
도면17



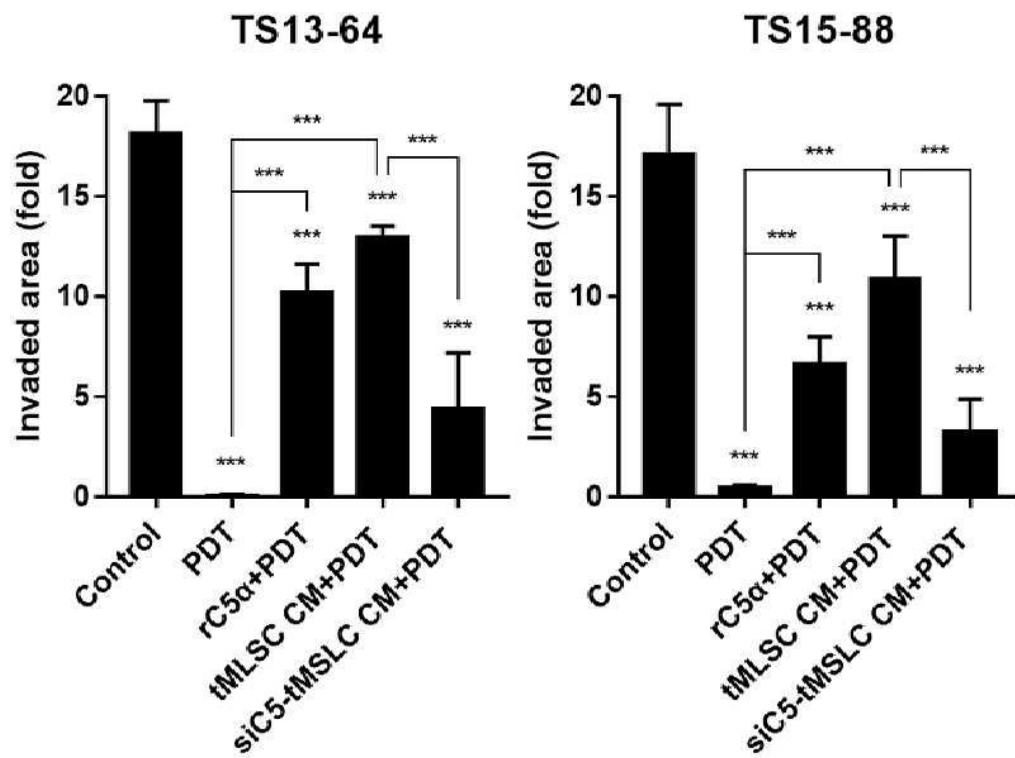
도면18



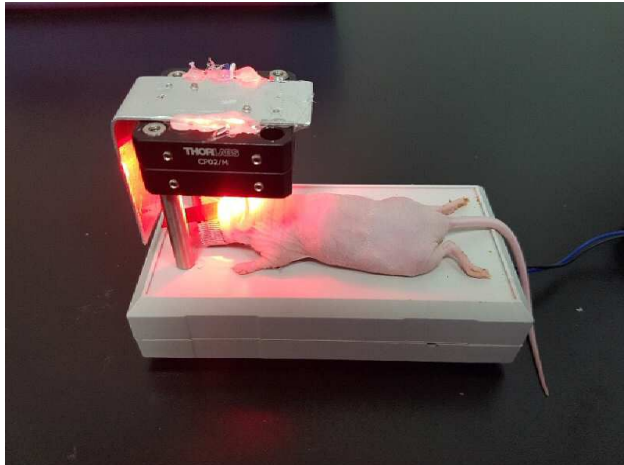
도면19



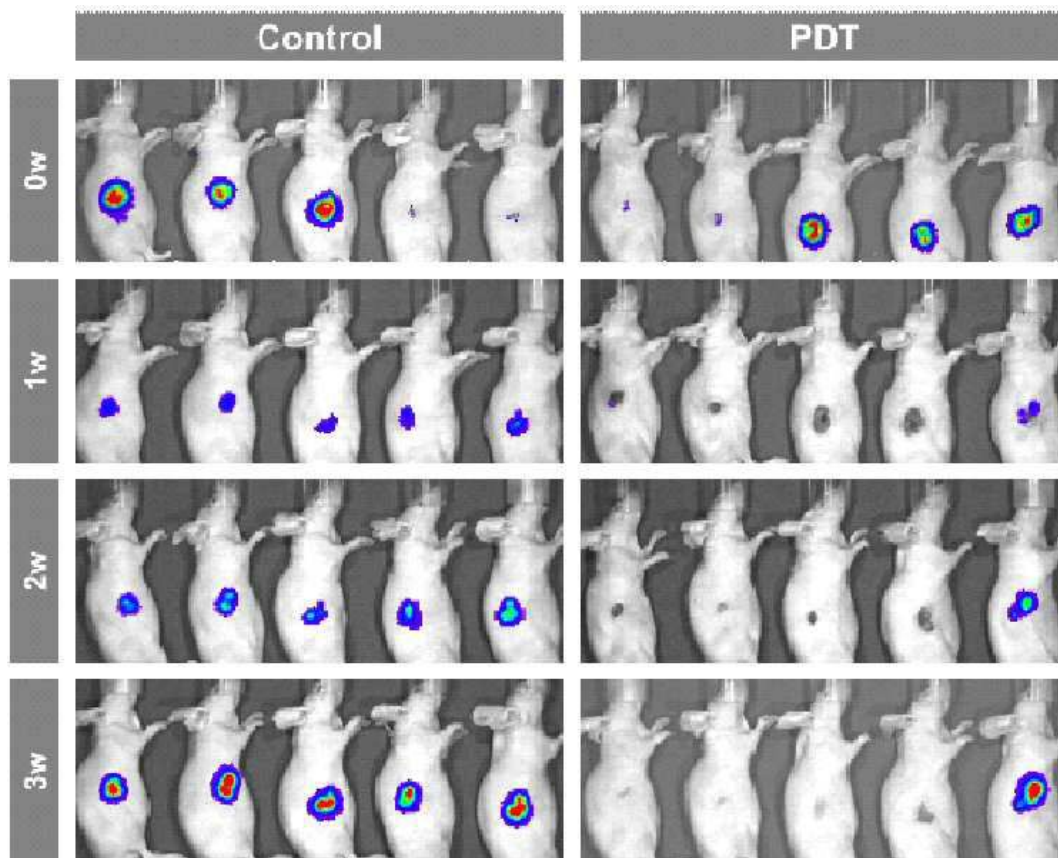
도면20



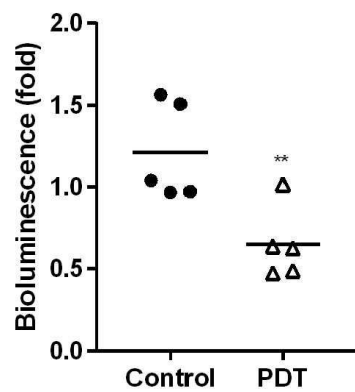
도면21



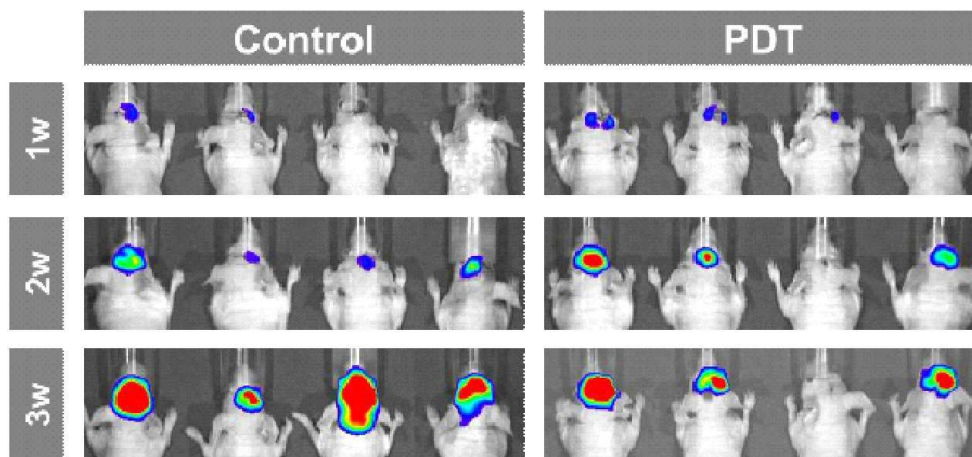
도면22



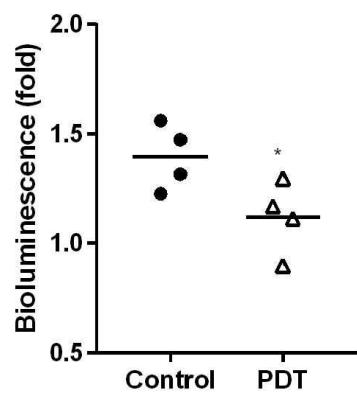
도면23



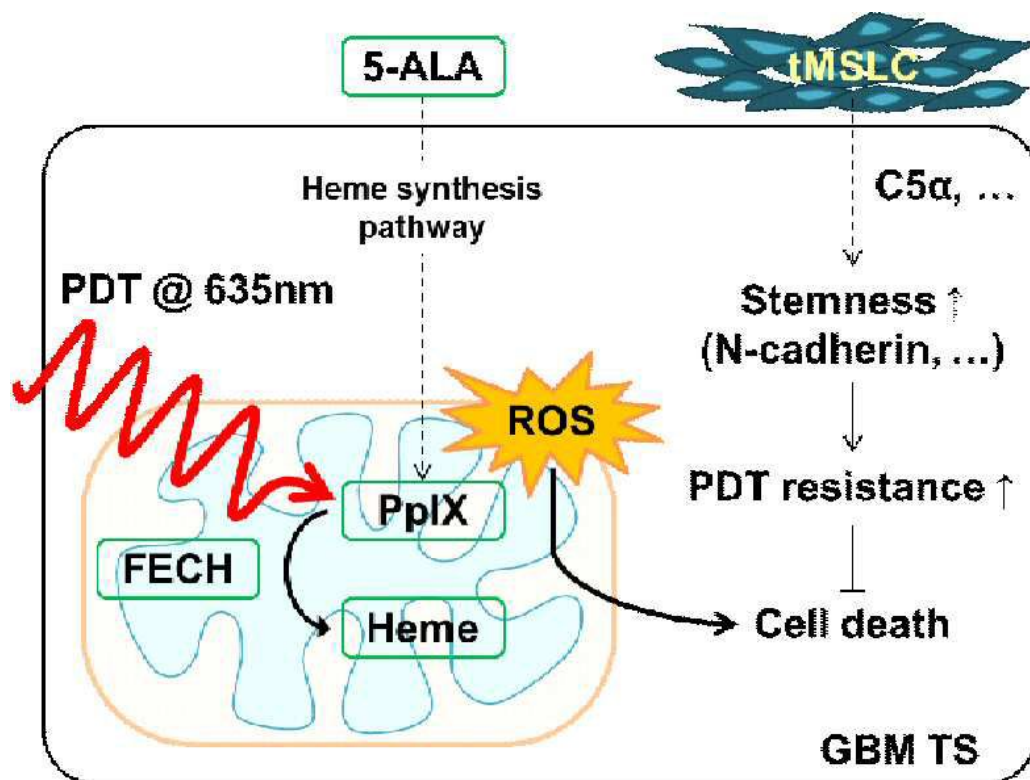
도면24



도면25



도면26



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University

<120> Pharmaceutical composition for overcoming resistance to photodynamic therapy against cancer

<130> PDPB192071

<160> 6

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 1676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr

1 5 10 15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg

20

25

30

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

275 280 285
 Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
 290 295 300
 Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
 305 310 315 320
 Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
 325 330 335
 Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr

 340 345 350
 Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
 355 360 365
 Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly
 370 375 380
 Gly Val Pro Val Ile Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
 385 390 395 400
 Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly

 405 410 415
 Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
 420 425 430
 Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala
 435 440 445
 Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
 450 455 460
 Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu

 465 470 475 480
 His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
 485 490 495
 Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
 500 505 510
 Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
 515 520 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr

530

535

540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp

545

550

555

560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser

565

570

575

Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met

580

585

590

Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala

595

600

605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe

610

615

620

Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu

625

630

635

640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn

645

650

655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile

660

665

670

Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala

675

680

685

Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys

690

695

700

Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu

705

710

715

720

Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser

725

730

735

Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu

740

745

750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr

755

760

765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys

770 775 780
 Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln

 785 790 795 800
 Gly Ile Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys
 805 810 815
 Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
 820 825 830
 Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
 835 840 845
 Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly

 850 855 860
 Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
 865 870 875 880
 Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val
 885 890 895
 Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe
 900 905 910
 Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg

 915 920 925
 Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu
 930 935 940
 Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
 945 950 955 960
 Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
 965 970 975
 Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu

 980 985 990
 Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala
 995 1000 1005
 Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His
 1010 1015 1020

Tyr Leu	Glu Thr	Gly Asn His	Trp Asn Ile	Phe His	Ser Asp Pro
1025		1030		1035	
Leu Ile	Glu Lys	Gln Lys Leu	Lys Lys Lys	Leu Lys	Glu Gly Met
1040		1045		1050	
Leu Ser	Ile Met	Ser Tyr Arg	Asn Ala Asp	Tyr Ser	Tyr Ser Val
1055		1060		1065	
Trp Lys	Gly Gly	Ser Ala Ser	Thr Trp Leu	Thr Ala	Phe Ala Leu
1070		1075		1080	
Arg Val	Leu Gly	Gln Val Asn	Lys Tyr Val	Glu Gln	Asn Gln Asn
1085		1090		1095	
Ser Ile	Cys Asn	Ser Leu Leu	Trp Leu Val	Glu Asn	Tyr Gln Leu
1100		1105		1110	
Asp Asn	Gly Ser	Phe Lys Glu	Asn Ser Gln	Tyr Gln	Pro Ile Lys
1115		1120		1125	
Leu Gln	Gly Thr	Leu Pro Val	Glu Ala Arg	Glu Asn	Ser Leu Tyr
1130		1135		1140	
Leu Thr	Ala Phe	Thr Val Ile	Gly Ile Arg	Lys Ala	Phe Asp Ile
1145		1150		1155	
Cys Pro	Leu Val	Lys Ile Asp	Thr Ala Leu	Ile Lys	Ala Asp Asn
1160		1165		1170	
Phe Leu	Leu Glu	Asn Thr Leu	Pro Ala Gln	Ser Thr	Phe Thr Leu
1175		1180		1185	
Ala Ile	Ser Ala	Tyr Ala Leu	Ser Leu Gly	Asp Lys	Thr His Pro
1190		1195		1200	
Gln Phe	Arg Ser	Ile Val Ser	Ala Leu Lys	Arg Glu	Ala Leu Val
1205		1210		1215	
Lys Gly	Asn Pro	Pro Ile Tyr	Arg Phe Trp	Lys Asp	Asn Leu Gln
1220		1225		1230	
His Lys	Asp Ser	Ser Val Pro	Asn Thr Gly	Thr Ala	Arg Met Val
1235		1240		1245	
Glu Thr	Thr Ala	Tyr Ala Leu	Leu Thr Ser	Leu Asn	Leu Lys Asp

1250	1255	1260
Ile Asn Tyr Val Asn Pro Val	Ile Lys Trp Leu Ser	Glu Glu Gln
1265	1270	1275
Arg Tyr Gly Gly Gly Phe Tyr	Ser Thr Gln Asp Thr	Ile Asn Ala
1280	1285	1290
Ile Glu Gly Leu Thr Glu Tyr	Ser Leu Leu Val Lys	Gln Leu Arg
1295	1300	1305
Leu Ser Met Asp Ile Asp Val	Ser Tyr Lys His Lys	Gly Ala Leu
1310	1315	1320
His Asn Tyr Lys Met Thr Asp	Lys Asn Phe Leu Gly	Arg Pro Val
1325	1330	1335
Glu Val Leu Leu Asn Asp Asp	Leu Ile Val Ser Thr	Gly Phe Gly
1340	1345	1350
Ser Gly Leu Ala Thr Val His	Val Thr Thr Val Val	His Lys Thr
1355	1360	1365
Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys	Ser Phe Tyr Leu Lys	Ile Asp Thr
1370	1375	1380
Gln Asp Ile Glu Ala Ser His	Tyr Arg Gly Tyr Gly	Asn Ser Asp
1385	1390	1395
Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys	Ala Ser Tyr Lys Pro	Ser Arg Glu
1400	1405	1410
Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser	His Ala Val Met Asp	Ile Ser Leu
1415	1420	1425
Pro Thr Gly Ile Ser Ala Asn	Glu Glu Asp Leu Lys	Ala Leu Val
1430	1435	1440
Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe	Thr Asp Tyr Gln Ile	Lys Asp Gly
1445	1450	1455
His Val Ile Leu Gln Leu Asn	Ser Ile Pro Ser Ser	Asp Phe Leu
1460	1465	1470
Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe	Glu Leu Phe Glu Val	Gly Phe Leu
1475	1480	1485

Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys
1490 1495 1500

Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys
1505 1510 1515

Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly
1520 1525 1530

Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg
1535 1540 1545

Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val
1550 1555 1560

Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys
1565 1570 1575

Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu

1580 1585 1590
Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn
1595 1600 1605

Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu
1610 1615 1620

Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro
1625 1630 1635

Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr

1640 1645 1650
Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala
1655 1660 1665

Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys
1670 1675

<210> 2

<211> 97942

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

tatatccgtg gtttcctgct acctccaacc atgggccttt tgggaatact ttgtttttta 60

atcttcctgg ggaaaacctg gggacaggag caaacgtaag taaaacaagc tatcttcatt	120
tttcaatgca tcttagttat gacgaatgaa gagttaaatt taacagattc tgttaacttg	180
aaaataactt gctacttctg agaacagcaa gtgaatagta tcatctctga atgagaaagt	240
catggaagca ttttgatttg atgagtagct aacaacatga cagcttttat ggaattgtta	300
tttattaaaa ttacgttaa gtgattattc aaattcctct tcaaaaaagc aaaaagaaa	360
ctccagataa taaactttct tgacattttt tgcattttt aacttggtgt ttagttttct	420
ttgtgtttt catagactat acacagttaa accagggtta tttaggagtc aatctaatac	480
tgtgatctga aaatctgttg ttgtagtgac ttctaccata catttatgag ctgacttttc	540
acaattttta gtgtcattat tgagataata tgcattttta gtaatgtttt aaaaataatg	600
atcttatatc tagaaatatt ttaatactga aaagtaactg cagatcatct aatcaaacct	660
attcatttta tatatgagaa taagtcacaga taagggaagt gactgaccaa aggtcacagt	720
tctagagaga gagaacagg atttttatta aggtctcctg tttatcactt caattttttt	780
cattttgtca taaatgtata catgtaaata tattatatat aaacacatac ttaggatgtc	840
attctttttt agcacctcgc tatttctgat ctgtgatctt tttacatggc cacaagcact	900
caactacctt agcatcctgc ctttattctt ttgaaagac gagcagctaa ggcttagaga	960
gactgaaatt aagtgacttc aaattggtgg cagaactagg gctaggacct gggttccatg	1020
attcttgtcc agacttatcc tgaattcttt ctactagccc ttaataaaaa ttatttcctc	1080
actttctctg aagaagtcag agtgtacat ttacaacatg gcaatcaatc actttaatta	1140
attggttgat tgattgattc aacaaatatt tattgagcat ctaaacatat gataggcact	1200
gcagatatag caaacggtaa gacaattcct agagcttgca ttctagtggg agaagcaagt	1260
aatgaatgaa tgaaccaatg aaagaatgtg taaggtcagg taggtagtat tatgaagaaa	1320
aaaataaagc agagtatgag aattaaaaaa taattatggg gcactatttt aaaatgtggc	1380
caggaaaggt tctcttaagg aggctgcact caaacagagc ctgaaggaag tgaggaagca	1440
aacctgcaa atatttgagg aaagagcatt ccagatagag gccaaaataa cattcttgcc	1500
tctctgcaag ctctgtctcc tctgcagcaa ttgaaagaca aagaaaacta tgaaattatt	1560
tatatggata gattatgcta ctgataagtc aataagaacc aaaatcttta taaagggtgg	1620
ttccagaata ttcttttagg ggcttctaaa cactatgtat ttttgcttga cggtacat	1680
cacatagacc agcagtcctc aaccattttg gcactaggga caggttttgt ggaagacaat	1740
gtttccatgg accaggattg ggggtgggat gggttcagaa tgaaactgtt ccacttcaga	1800

tcatcaggca ttatatcttc ataaggagct tgcaatctag atccctcgca tgtgcggttc 1860

 acaatagagt tcatgctcct aggagaatct aatgccacca ctgatctgac aggaggcaga 1920
 gctcaggtagg taatgctcct ttgccccact gctcacctcc tgcgtgttag cctggttcct 1980
 aacaagccat ggactgggat ttgtccatgg ccaggggtt ggggaccct accatacaca 2040
 attcaaaatt aaagcaatac taaacttaaa aacataaagc ttctataaat actgaaatta 2100
 aagtagcttt ataccctaa atttttctaa ttacaaaact ctttataaat tccatttagt 2160
 acaacagttg aaaatgttaa ttctggaaac gggtctgctc gggtcgattt ctaattctat 2220
 aatttgtgaa ttatagaatt cataaatcct atatgtgtgg ccttgggaaa attaattagc 2280

 agttttctca ccttaaaatt ggagtaatag ttcttcacag agtggttgta atgacacaat 2340
 gagtttatac aaataaagta ttcagaatag tgccttatca cagggcacaaa tttcagtaaa 2400
 tatatcttat tatcataaaa actgaactcc tctcatcttc tgccatctcc tactaggcat 2460
 glggggaagg ggaattcaga tgatggttgg aaatctggaa attctttcct ctcttttgta 2520
 atttgcctgt aagtgatcc aaattaattg taatgcagga taactgtcag atgctttaaa 2580
 ggatttaatt gctgataaat taattccatt gttactaaaa acttctgct tttaccagac 2640
 tcttaaaatg tcacaatgtt ggcagaagcc tgggaataatt ctgccagtg ggggtggggg 2700

 tgccctccaa gcttggtggg ccacttgaat tagtcgatca ctatgccctt ttgggttaaa 2760
 acactttttt ttctatgta atagcgtatg tagttctcgc tattcaaatt agatactctt 2820
 glgatataca cttagtaatc cagtttataat ttgtaagttt ttaataaaaa taatttttaa 2880
 aaatcactca aaagcatgta tagactcact tccattattg tataaatcac atgaaaagta 2940
 aaaataagag aacagtctat ggttgatgaat aacatataaa cttgacctca actgtacaca 3000
 taacaactga gaactcatat aaaggcctcc ccatttact tacaaccgt ataaccttag 3060
 ccaagttagc cttttaccac ttgcaaagta cgaataatga tagtaccagc atcattggtc 3120

 tattgtaaaa attaacaaga gctgtatgta aagtgtgat acagcctctg atatgtggca 3180
 agtacttaat taccattatt gtttgaagat gatgatttgc tcttaaagga ccatcatcac 3240
 tatttccatt tccaaatgca cttccagct cactcatatt ctatccttc cgttatccgt 3300
 ttactagtat aacatagtat ttctaagatc actcccttta aactaattta gtgagattaa 3360
 taaatcttaa catgtattga gtactaagag tgctagacct ttctatatat atgttcttat 3420
 ttaatcttta ccagagcctg gtaaagaagg cgattatctt cacagtaagt tattttagcc 3480
 tcagaaagac ttagtgactt taccacggtc actcagccag cagatgccac agctggaatt 3540

caatcactgc ttttttcttc attgagcaaa aaatattgac cccatttaca tgttctggtc	3600
aacatgatta aaagtcttcc ttggctgcag tagctaagag aaagtgtgc tatcacctta	3660
actttctaaa tgtaactaa acctccagct tctcaggtct taattccaaa ctacttgga	3720
attatgctga agttatggtg ggtcacaagt acattttgac ttattagat catttttaag	3780
tgaggaaata tatgtatattt aaatggaatc tctcaagtga gagaaaaaa tcaaaagtaa	3840
aagaaaatat gtcataataa gacattgagc cttatctttt cctttttcaa cagatatgtc	3900
atctcagcac caaaaatatt ccgtgttga gcatctgaaa atattgtgat tcaagtttat	3960
ggatacactg aagcatttga tgcaacaatc tctattaaaa gttatcctga taaaaattt	4020
agttactcct caggccatgt tcatttatcc tcagagaata aattccaaaa ctctgcaatc	4080
ttaacagtat gtatttatcc tttattttct ttatatatat atacagaata ttctcaataa	4140
aaatgtgtac aaagtttgaa tattgataac atatagattt aatcatttac atccactgtg	4200
ggattattag atgatgtcag tctaataatga taatgtaagt gaaaattcta acagaaacag	4260
aaaattctaa acagaagtta tgtctgcttt ttgagcaatg catgtccatt ttcacattct	4320
tattggaaaa taaaattgta ctaatgtgaa aatatttga gataattgaa aatacttgtt	4380
tgctatgaaa attactatta gaaagaaatt gagaaatatg agtatgattt tatctgtagt	4440
acattgcccc caaaaatcca tggatattat tgaacattcg attgaactct aatattctac	4500
aattatagtt tcaaaaacta aaaaatttgt gattactaaa gtgaatagct ctcatgaca	4560
acctgcagtt aatagaaaga acaaccttga tcaataact ctctattaa gatattgtag	4620
tatagattgc ttagagacat acttgcaact tatttttact aaaaattctg atacttaata	4680
aagaaaatca aagaatatca gacgtaaaat gggctctgca gttcatttag accagagttt	4740
ctctaaagtg agttctttat aaagaaatta aaaatggaaa ttaataaag agcttaaaat	4800
tcgaattata ttgattttgt aacattttga atttatatta taaatttgtt ttgagttttt	4860
aattatacaa aaatcataag cataagattg taccgtttta agtttgtata tatttaagta	4920
tctttgtatc aaaaattatt ttgattatgt tataaataat aaaaagccaa tgctgagggt	4980
cctccatgac ttttgcctt taaaaggact atgcatatta ctcaagtta agaaacacta	5040
atctaaaaaa ttctagtc aacataggaa ttctttaatg ttcttagcag taaatgctca	5100
tatctcttaa caaattcttc cacttattag gtttgtaac aattaaaatt catatttaa	5160
aagtgttact tttatggcat atgcctgtaa tcccagctac tcgggagact gaggcaggag	5220
aatcgcttga acccagaagg cggaggttgc agtgagccaa gatcgcgcca ctgcactcca	5280
gcctaggcaa cagagtgaga ctccatctca aaaaaaaaaa aaaaaaaga aagtgttact	5340
ttcaaaagac actcttttat ctgatacaat gtatttgtgg ctcttagttt taaatttaa	5400

tcaaacaat ttaactgaaa ttaaaaatgc agtatctcag ttgcactagc aacatttcaa 5460
 gtgttcaaat agccccaggt agctattggc taccatagta aacagcatag atatagaata 5520
 tttctgtcat cacagaaagt tctctgaaca gtgctgacct atatgattaa ctgaaaaact 5580
 agattaaggt ggggcaatca tagtcaatac atattttaac catttaattt tatcatagca 5640

atatcatgta tctttatttg ccaattgttt aatgtgttac caaggtcttt taagtgtggg 5700
 tctatggatt gcagtgtcaa atctcattta ttacgtgcta caaatttaat ggatcatctt 5760
 tgttctatag tttctttttt gttgttgttg ttgttgttgt tgagacaggg tctcgctctg 5820
 tcaccaggc tggaagacag tgggtgaata tcggctcact gcagccttcg cctcccaggt 5880
 tcaagcaatt ctcccacctc agcctctcaa gtagctggga ttaacaggcg tgcaccacca 5940
 cacctggcta atttttgcat ttttaataaa gaaggtgttt caccatgttg gccaggatgg 6000
 tctcgaaact ctgacctcag gtgatccgcc cgcctcggcc tcccaaagtg ctgggattac 6060

aggcataggt tactgtgccc agcctgttct atagtctctg tttcttaaaa ggggagaaag 6120
 aacttaaagg cacttacaaa gcaatctggg tgcagaatat ttatagattt ttcttgtttt 6180
 ccaaactttt acaataattt cgcatagcta attctacagc agttggtttt tgtaattaac 6240
 tttcatcccg tgtttccaaa gcctaatttt tcatagatac acttttcttt tttatcattt 6300
 ttcattgcat aaatttacat atcattgaat gtaaagggga taattacaaa cataaattgg 6360
 aaaatgagca tctcaactca ggggagcaga aatatgtgag gtaatactaa ggggtccagag 6420
 atgtgggaca catgggcacg gtgactgatg cctgtaatcc cagcactttg ggaagccgag 6480

gcagggtggat cacttgaggc caggagtcca ggaccagcct ggccaacatg gtgaaacccg 6540
 tctctattaa aaatacaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagtta gctggacatg gtggcgacaca 6600
 cctgtaatct cagctacttg ggaggctgag gcaggagaat cacttgaatc tgggaggcag 6660
 aggttgtcgt gagctgagat ggcaccactg ctttcagcc tgggcaacag agtaagttag 6720
 actccgtctc aaaaaaaaaa agctaagggt ccagagaatc ggtcaggagg tttcacaag 6780
 ggaatgggga gcatggggtg acccagcaaa ctaattgagt gaaggtttct taaaggcttt 6840
 tatagtagta gtttactaa atgtatataa aatttaggaa acatggaacc aaagagactt 6900

tcaattgctt aaagctaaat ttttattatg taattagaca ctgaagggtc tcgggcaaaa 6960
 tttatttact cttcttctc ctgtatcact ttttaaatga ttacatatac atactgattg 7020
 ttctaagag attacagttg tatttagaaa gttaatggtt taataacttt agaattatta 7080
 tactttttcc atcaacaatt tcttttcag atacaaccaa aacaattgcc tggaggacaa 7140
 aaccagttt cttatgtgta ttggaagtt gatatcaagc atttttcaa atcaaaaaga 7200
 atgccaataa cctatgacaa tggattttc ttattcata cagacaaacc tgtttatact 7260

ccagaccagt caggtagatt ataagatatt tcttcctctg ggtgggggat ttgacagtat 7320

tgacactata ttgtagagct ttttaatacc tgaaattgag tggagatcgg tttcttttta 7380

atttgcetcaa aagactetca attcccaaag acatctatac ttacaaatat ttaatagcat 7440

tttaatttta aatttatgga gaaagtgcia aataaattac aaaaccaaca attacattac 7500

ctgccccatc acttatttcc aagtagaaaa tgctttttca aaattgtaaa atgttgaatg 7560

ttatgtaaaa atgtaaaatg ttatgttgtt acaaaaacca actgctgtag aattagctat 7620

gcgaaattat tgtaaaagt ttgaaaacaa gaaaaatttg tttccaata tgttacaatt 7680

tattaaacaa atataagact taattgcaaa tataatttgg caatgggaaa atataattta 7740

ttgtagaacc atgttcatta aaaattccac tgggtctgga gctaattccc aaactggaaa 7800

aataaatcta acctagggga tcagatattt cagcagagga taaactagat cacagaaata 7860

tatggatatt aattttcaaa ggggatctac ctaagaaagt tactgttaga acattgttta 7920

acattcatgg tttctctgtt agaggcaaaa gggcagaata gccaatcaaa atcatgtgaa 7980

taggaatgac tggacctatt cccaatgaac caaaagtaaa acacagaaaa gtatgaatgc 8040

ttccaatat attcatgtgt ttgcaaagcc ttccattccc cgtttctcc ctctcgtcat 8100

caatgacttt taagtacatc agaaatagaa tattagagat gtatatatgg gaaggagagg 8160

ctatggaatt tcattaatga tattcttggga ggaggacaga gaaaggaagt ggggaccatc 8220

tgactttgtt gaaaaacttt gtacacagta gatatttgct aaatgttggg tgatgttgat 8280

gatgagaata gtggggtgga actggactga accattaccg tttcagcagg agcatttgtt 8340

atgatcagct cagaaaggaa aagcctaaag ggggtggaga tattgctatc tacttggcca 8400

gaataaaatc tccagaataa tagcatcttt tttctccaag agacaacttt ttatacaagg 8460

aaatagtctc tgcccacaaa ggttgggtcc ttttagacat aatcatacct agaaacaagc 8520

atatcatctc tcttgcctc ctctacatt gaaggattct tttttgcttg gatcctgttg 8580

acacgtccca caactaaggg tcatcagtct ttgtccagta agcagtgtaa tatccagagg 8640

ctgggacctt cctcggttat caagctttc cttagaatg gcttcatgtc tcatgcctgt 8700

aatcccagca ttttgggagt ccgaggtggg gggatcacia ggtcaggagt ttaagaccag 8760

cctggccaag atggtgaaac cctgtctcta ctaaaactac aaaaattagc caggcactgt 8820

ggcaggcgcc tgtaatccca gctactctgg aggtctgagc aggagaatcg ctigaaccca 8880

ggtggcagag gtigcagtga gctgagatca agccactgca ctccagcctg ggcgaaagag 8940

tgagacttcg tctcagcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag gcttcatgta ttatttctct 9000

atcaggactt tactgtaaga tgatgtaata cctggccagg cacagtggct catgcctgta 9060
atcccagtac ttgggaagc ccaggcgggt ggatcacttg aggtcaggag tttagacca 9120
gcctgaccaa catggtgaaa cctgttttcc actaaaaata caaaaattag ctggatgtgg 9180
tggtgcacgc ctgtaattcc agctactcgg gaggtgagg catgagaatt gcttgaacat 9240
ggcaggcaga ggttgcagt agatcgcgcc actgcactcc agcctgggca acagagcaag 9300
actgtctcaa aaaaaaaaaa aaaagagaaa aaaaaagaag acgatgtaat atcctcatcc 9360
attctaactg tagagtaaaa tgagagaagt ttgctataaa tattggccca tttctgcaag 9420

atagtgaagt aaattggtta aaagcagact ctggagtcag attgtctggg ttcaagtcac 9480
agcttgagct gctgtgagct gtatgaccct gtgtgaatca ctcagcctct cagactccca 9540
ctttcctcac ttgtaaaata gagataataa tacaacttac ctcatagagt tgtgagaatt 9600
aactgaatta gtatgtgtaa agcacttaag atagagccaa gcacacagta agcactagga 9660
aagtgttttc cattattatc tatggaatag cacaaagcca tatttacaga aaagaaaaat 9720
aattacttaa aagtattttt taatcgtctt gttatttata gctataatgt cccgatcaac 9780
acatttaatc tgaagattct tgagggattt ttagtgtaag catctttagg ataaaggctt 9840

caaggcttta ctggataaat gactttagaa tattgcccaa aatccttcaa tttcataaag 9900
cctgtgtect gccttcttcc ccagcttcat cacctactac ggccccaccc tctatagaca 9960
caagccaaac tgacctctt tcagatgctt tctcacaccg tttcccatc catattaagg 10020
cctgtgtaac atgtgtgtgc ctctacatgg tacattcttg cccctcctt gccttgtaa 10080
ctctacttc accctcacgt gtcacacag atccttctaa aggcagcttt cgtgatattc 10140
cctgacctct tcaaactcct ctcttctaca tgcataaag gccaggcaaa tatcctttgt 10200
ggcacttcac accctagaat ttacatata attgtgtttg cctctttcct ccacaccatt 10260

aaaagatgtc catgtctgat ttgtttcact actgtatctc agtacgtagc ataagtactg 10320
gcacattaga aggcatccta ggccggggcg ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt 10380
gggaggccga ggcaggcgga tcacaaggtc aggagatcga gaccatcctg gtcacacgg 10440
gatgtgagct aatacaaaaa attagccagg catggtgggtg ggtgcctgta gtcccagcta 10500
ctcgggaggc tgaggcagga gaatggcatg aaccaggag gtggagtgtg cagtgaaccg 10560
agattgcgcc actgcactcc agcctggcat tcaaactttt tttaaattaa taaaccacat 10620
cttttatatt tatttttatt tagtgagtgt ctgcctctgt caccaggct ggagggcagt 10680

ggtgcaatct tgtctcattg caatctccgc ctcccagggt caagcgattc tccagcctca 10740
gcatcccaag taagtgggat tcaggcgct gccacatgc ctggctaatt ttgtatattt 10800
agtagagatg ggatttcacc atgttggcca ggctgggctt gaactcttgg cctcaagtga 10860

tccacttacc tcggcctccc aaagtgtgg gattccaggt gtaagccact gcacccggcc 10920
aataagccat atcttttata caaaaaattg tatagatctt gcctccaatg taccatcgct 10980
gtgaagacaa gattaatfff ctaacctaaa cacaaactgg gttaaaaact agccaaatag 11040
tagtaacaga aataataata aaataaacat ttattgatta cttagtatgt gtcaggctat 11100

gcaaaagctt tgcattatff aattctcaca aggacactat gagcacacac tagtattcct 11160
gttttacaag tgagttaact aaggtttaga gggattaagt atcctgctca gggtcatact 11220
aaaaagtggc agaggcagga gtgaaccaa agtgtttaat tccagggcct gtgctcttaa 11280
cttttgtgac tttctgactt gggcagcttc ccagtgtatc tcaggcctag actgggtgtg 11340
tcccaaaaag caggagatag gatttgtgtt gggagacagg tgtgagggga aggagagagc 11400
agagaggtgg ggcatttact gagcacattg tttttatctt gtgaacttag taaaaccagt 11460
gttaatgtgg cttcttatat agagctttgc ataatactga tcttttaaaa gatactgggt 11520

ttatggtgcc agttctatff tattttgtgg gtaaagtttt ggccatgaaa tgatttgagc 11580
atcagcaaca ccctagagaa attaagtttg tcattggaaa gaattagatc actgtgtctc 11640
aaacagctgt gagttaaaa cgaaacagat gcttttgttt aaaaagtagg gatctattaa 11700
ctgacagaaa gaaatggaag agaactaaca gttattgagc cctgccatt gctcttttaa 11760
caatgagcga acaagtgtag gatctggctc aataaataga acaaaacat ataatccaaa 11820
gtcgcctttt gcaataagag ctaatttga gccttgtggg ttttcataag tggaagagtg 11880
tatgtctgaa tcaagctccc aattttccat taagatcttc aactctgaga caatatatta 11940

tgctcctcta taaccatag gtgatgtcac tattttgcta ctatgaaatt ctttaataat 12000
aatggcctaa ttacagatgt aattaatttc atactgtgaa tgttttctca aaacattgta 12060
ggtaaatgta ttttaagaaa gtgaactgta ctttaaatcc actaagagaa atagtctttt 12120
aaaggaatcc ctgaggattc tcttaataaa gagaatcttt agtaatgtat atgtctgcaa 12180
actaattttt gtttttttca aatatggact tttgtgtatt gagtttttta aagtaagatt 12240
catctctttt aaggatgggt gttttaaaaa atcaaaatat ccttgttttt agcagagttt 12300
ttgattatat caattattct tacagtaaaa gttagagttt attcgttgaa tgacgacttg 12360

aagccagcca aaagagaaac tgtcttaact tcatagtaa gtattttatt tatttaata 12420
atactttaat tcatttttca ggacaagaat ctcatctcat aacctgtcc tcacactaca 12480
ctaaatcatt caatgttcca taaatgggtt ttgaacatct gcaatgagta tagaatcata 12540
gatctatacc tctgtaatac acgtatgtga aaggctcata caaattaaat ttcaataact 12600
tgaaggattt tgagctaaac catttaagta caatcttgct gatttatfff ttaaagaaca 12660
cccactggcc gggcgtgggt gctcacacct gtaatcccag cactttggga ggccgaggca 12720

ggtggatcac gaggtcagga gatcgagact aacctggcca acatagtga accatcatctc 12780

 tactaaaata caaaaaatta gctgggtgcag tggcaggcgc ctgtagtccc agctactcgg 12840
 gaggctgagg tgggggaatt gcttgaaccc gggaggcaga gcttgcagtg agccgagatt 12900
 gtgccactgc aciccagcct ggtgacagtg tgagactcca tctcaaaaaa gaaaatctaa 12960
 aaaaaaaaaa aaaacaaaaa aacaaaaaac caccaccaa tctaagaa ttgactgaat 13020
 acccatttaa ctataagata tacataatgg atatatctat tatgtattta ttatgtgcaa 13080
 aagaactata tttaatggta cttactctta aggaacttag agtttaataa ctattatact 13140
 aacacaaaaa atcttgctaa atcatgagtt aaagattggc agtaattcac catttatcag 13200

 acatgacata tgtaacagac gctgtgcatt gaactcccat gatctcatct aatttgtgtc 13260
 acatacccca aacacttttg tgaggaaata aaataatata actagttata actgctcagt 13320
 tattaacagt aggtatacta ctaatgggcc ttcaatatag gctgcagcac ttttgctgct 13380
 actcaaaaaa aaaacaaaaa aataaaaaa aaaacttattc agaatgcagg tgcaaaagca 13440
 tagatactac agaacaaaac catactaaaa tataaaacaa ataaattata cagtaggaca 13500
 aatacatga gctcagaggg aagaccaatg agaggtgaga gtgggggtga tacacatcct 13560
 tctctggaac ggagtagtta aagggaaccc tgagttgggt gttaatgaaa ggaattgaca 13620

 taaattattht aaaaatagtg aagaccatcc atgtaagaaa cagtgtgagt taagctatgg 13680
 gggcaagaag aaataaaaaa aaatgaagct agtaataaaa ctgattgact gatagaatgt 13740
 ctgaaagaga actaaggaga gcaatgtcag ctcaaatgcc ctttttctat cagggaatga 13800
 taggggtgtg gatgtatgct ctttatccaa cgtcttcatg gttgaactta agtgatgcag 13860
 aatcatggca taacctgcag aaaaatgaat gtcagtcatt tcttgtaaga gctgccccag 13920
 gaagaaaaga ttgagaaagc tgatccaga gccttaagga gttaatatag aggaagtatc 13980
 ctcaaaaatag tacctgagaa agatgatctt agaagaattg tgcacaatgg atagtccgat 14040

 gaagaagagc cataaaaaa ctcagctaca agtataattc ttgttcaaaa taggcttctg 14100
 taagttttac aattaattac gaaataaaac ctctaaaac caactgtgaa tttcagtcatt 14160
 ggtaaatggt gctaagattt ttgtctttgg gttttttgtt ggtttgtttg tttttgtttg 14220
 tatgtttttg acagggtctt gctctgtcac caaggctgga gtgcagtggg gtgatcatag 14280
 ctactgtag cctcaaacct ctgggctcaa gccatctctc cacctcagct tcctgagtag 14340
 ctaggactac aggcacccat caccacacc tgctaactct ttaaacattt ttttgiaggc 14400
 tggtcagtga ctcatgcctg taattgtaat ccagcactt tgggaggcta aaatgggagg 14460

attgcttgag ctcaggagat tgagaccagc ctgggcaacc tggagagacc tcatctctac 14520
taaaaattaa aaaaaaaaa atagctgggc atggtggcat gtgcctgtgg tcctggctac 14580
ttgggaggct gaggtgggag gattgcttga gcctgtgagt tcaaagctgc agtgagctat 14640
gatcacacca ctgcactcca gcctggatca cagagcaaga tccctgtctc aaaaaagttt 14700
tttgtacaga taggggcctc acttatgttg cctgctatgt ttatgtgttg agttaaggct 14760
gaattggacc cccatgtgta gtccaaagaa agtcaaaacc tcatttcaat tatttgctaa 14820
cccaaacaca aaattaagtt tatggggaag ctttacgaga actgtcaagt ttgtttaacc 14880

atttgagagt ttaccaagc tgaaaaatgc ccatactata cattataaa acatctggct 14940
aaaaaatata attcatagaa tatttgcttt tgaaagcttt aaatgaacat atataaaat 15000
tagattctgg tgttataaa gccacaataa ttcacattta gtttatcaa aacatcattg 15060
tttgtttgtt tgtttgtttg ttgtgtttt tacgtgttgt tacacttcat cttttagatg 15120
tacaacgaga gttgagtctc ttcaagataa tgaggagaga tggggaagat tggaaaaaga 15180
agaagggaag tggctgaaat gaaccatatt tccttctat aacatttaac agatcttcat 15240
ccttcatatt taatttgaag acatgggtat ttgtcttcaa atatttgatc tataaatatt 15300

ttgtacatca aagattglat aatcagttaa atttttttaa atgtagtttc tggcctttga 15360
gggtgtttgt ttttatttac aggatcctga aggatcagaa gttgacatgg tagaagaaat 15420
tgatcatatt ggaattatct cttttcctga cttcaagatt ccgtctaac ctaggtatgt 15480
aaaaatagtt gtaataaaa ccacatacgg aacttttggg gaagaagcag gtaaccagtt 15540
aaagggggcc acctaatgtt aacaaagggt gtcacatagg tggatatgca aaatcttttg 15600
aagttctagc aagaacttaa gctctgttct tggcaaaaaa tttccaatac ttctcagcca 15660
ttctttttac atatagaaat aaaaattggg aagaggaaaa aatagtacc aggttttttt 15720

gtcataaaaa acatcaactc ctaccctca aagtatctaa tagattgtca gtttaaaagg 15780
ctggtgtggg ctgttccct gctctgggtg ctataaaata gggctgtctg tagtttttgc 15840
ctggataaac taccagaagg caaagtccaa gaggggaagga gttctcagag ctatatctat 15900
tatttggcct cacatgaaag gatttaagaa aaagtttaaa cagggttcaa tgtaataaat 15960
attcaatgaa cacattcttg gtatgtgcaa atcacaataa gagggagaga tacaaaataa 16020
ataatccaca gtcctgtct tcaagaaatt tgtaatagc caggtgcggt ggctcatgcc 16080
tgtaatccca acgctttggg aggccaatgt cgggtggatca cctgaggtca ggaatttgag 16140

accagcctgg ccaacatggt gaaaccccg cttatcaaa aatacaaaaa aagccaggcg 16200
tggtggcagg cacctgtaat cccagctact cgggaggctg aggcaggaga atcgcttgaa 16260
tctgggaggt gaggggttaa gtgagccaag atcatgccac tgcactccat gttgggcaac 16320

aggagcaaaa ctccaactaa gatagaaaga agaaggaagg aaggaaggaa ggaaagaaag 16380
 agggagggga gggaggaagg aaggaggga gaaaagaaag aaagaaattt ataatagagc 16440
 agaatgaata agacaagtgc atctatacat ggctgcacta gaattttaga acaacatctt 16500
 tttatggta tttttcctct gccctcagtt aattcgctga ctgaaatttt tctaaaaatt 16560

taaattgaat ttggaggttt taaataactt ggataattta aaaatttgtt acattcttga 16620
 aaatactaca tgttccatag tgcagaatta aacctattat tttattactg ctatcatttc 16680
 tccaacttca tcttgtgcca cttgccccat ggcaaattat gtgctagcca tggctctggca 16740
 tgtccagtgc tttcctacct ccgtgccttt gcacatgtca tcccctctac ttggaatggg 16800
 cttcacctgg ctcttcataa gcctggcttc ttttcattgt tatgaccag agtagaagct 16860
 actacaaaaa ggctattcct ggatgcatga tgtaatgtaa tctcttgctt tgttttactc 16920
 cctatctcag catcttgttt attttcttca tgacacttat ctcaatgtca taatcatttc 16980

tttacttgct tgctggcatt tttattcccc actagcttat aaactcttta aggtgggcct 17040
 tgtctgtatt gcacaccagc agttcaacat aataggccct tgataaatat tcattgaatt 17100
 gatgatgatg gtaataatca ttattataat actattaaca tttgtggact tcatagccaa 17160
 tctgcaaggi aggtcagta tataatgtg tgtgtgtgtg tataatatatg tgtgtatata 17220
 cacatatata catacatata cacacacaca cacacacaca caccatagt ttttttgaaa 17280
 cagagtcata ctctgtcacc caggtggag tgcagtgggt tgatctcagc tcaccacagc 17340
 cttgatctcg cgggctcaag caattctccc acctcgcct cctaagtagc tgggactaca 17400

agcatgcacc accacaccag actaatTTTT gtatTTTTTT gtagagatgg ggtttcatca 17460
 tgttgcttgg gcgtgtctcg aactcctggg ctcaagcgat cctcctgcct tggcctccca 17520
 aagtgtctggg attatagcca tgagccacta tacctggcct agtatatgtt tttgaataaa 17580
 ggttattaat taaagccagg tcattttcat cttttaaaaa ccatgctttg tttccaacca 17640
 taaattcatt tttgtgaggt gtaaatTTTA tcactgtat aagcttgtct tgtattatat 17700
 gtttctagag acgttattat ggattttgta ctgtattttg gattttagta ttatgttagc 17760
 ataattagc tccaagatta aataaattct cagaaataat aagttcttca aatcaaaact 17820

aatgactgta ttaagataaa ataccaggaa aaataatata atatatgaaa aactggttac 17880
 taaacaatat ctattatcta ttatcctaaa aatgtcaat tatttattgc ttaaaaaatca 17940
 gtcacaaata aaatatatta cttaggTTTT atatatcttt gtgtattctt ccctctttaa 18000
 aacaggaatt tattagatct cctctgagtg aattaaaaac atttgatgac atctataatt 18060
 ttaaattttt tgcttcaca gatatggat gtggacgac aagctaaat ataaagagga 18120
 cttttcaaca actggaaccg catattttga agttaagaa tatggtaatt tctgacaagt 18180

aaaagttttt ctttgctttt tgttttttgt ttttgagatg gagtctcgct ctgttgccca 18240

 ggctggagtg cagtggcacg atctcagctc actgcaacct ccgcctcctg ggttcaagca 18300
 attctctgcc tcagcatccc aagtagctgg gattacaggc accaaccacc atagccggt 18360
 aatttttgta tttttagtag agacaggggtg tcaccatctt ggccaggctg gtcttgaact 18420
 cctgacctcg tgatccaccc acctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggcattgagcc 18480
 accgcaccca gccaatataa agtttttcta taaaaagtta gtgttttgca ataattcttt 18540
 ttaataatgt agttaatgca aaattattcc cagatgaaga tgaggcagcc tgtacgtatg 18600
 gctagaagta ctggctagag gttggaggga ggagtagtag ttgaatgcct agattctagt 18660

 tccagcatgc cttaacct gatcaagcag aacaacctct gtgtacttgt gttcccatc 18720
 agagagctgg aagagatcta gtccctgaa gagcttgact agtaagatc ctttctagaa 18780
 ttgtgattat tattaggaga aacttaataa gtcatagatg aggtgagtgg aaccagtaa 18840
 aaccaataaa tgatttactt gagtcttaaa accaattagt gacaaaaca aaacaacaat 18900
 taggtttcct taccctagt ccaacactat tttctggctc cttaattcct aatatattca 18960
 ttggaatatt taagatatc ttttttgaa ataaattata ttaatagact aacaagtaac 19020
 glaaatagtt taatctttca tttcttatag tagtttacta gcatttctgt gtgctctgct 19080

 atcaaattta actttcttct gcttgaagcc attttttatt cctcaagag attcataatg 19140
 acatggagaa gaataaatac tgacacaaat ttaacaatt aacaagaaaa acagtgacaa 19200
 aacaaattcg ttatgatgaa actcaacctt aaagattaca ggctctctgt aacatataat 19260
 cctaaccat ctcccttctt ctaagtgttt ttgtattttc tctgtatac tagaatccac 19320
 ccaccttta ctgtctgtag ccactctcat caattcatca gcactctccc tcctggacta 19380
 cagcaaaagc ctctaactg atgtctctgc ttccaagcta tcttgcttgg tattagccaa 19440
 aataatcttg aaatgcaaat ttcattatgt tatgtcaca ttgaaaagtt tttttgtttt 19500

 caaggaacct atactcta atggaagaaata acctattgcc tataataaat gctgtaatca 19560
 aaatataggc aaagtgttc tggattgacc tctgattgtt ggagtgggaa ggttctgcag 19620
 agattgttgt tggatgatgac gatgatgacg atgatgatta tgataataaa gtggatgttg 19680
 tgttgatgtt acagcttgct caactatacc agaaagtcta gctgtttgct aggcctttaa 19740
 gtctgtctta atcaaatgg taatattacc tgtttgtttt tttttcagt ctgcccacat 19800
 ttttctgtct caatcgagcc agaataaat ttcattgggtt acaagaactt taagaatatt 19860
 gaaattacta taaaagcaag gtaagaacat ttgttttttt gttgttttta tttttatttt 19920

tcaaattaac tcaactctgg ttgatgatag ttgcccacaaag tgagatctgt gatttattat 19980
 caaagtgtgc catgatttgg ggactaattg ataaaggaga catcatgctg gtagttcatt 20040
 tgcttattct gatttttagct gattctgagt ttagctttgt tggctattca acagcaaaaa 20100
 caaagaaaag tgccaaagat ctaagtttgg tgtatgtgtt tagaaactag ggtaacttag 20160
 aatatggga ctgagatatg aaggattcac ttctatctt ttttaaatga tttaatcagc 20220
 cagctaatagc tgcgtaacta cttcaaaacc cagtgccttg aaactccac atttatgagt 20280
 cagctgggaa gtictgtga tctgggccag gctgggtgtca gctgggctca cccatgtagc 20340

tgcagccagt tggtaggtca gctgggggct ggctgggtcta ggaaggctct gtccatatgt 20400
 ctggcagttg gatggggcta aaagtgtgtg tgcctctcat catccagcag gctagcttgt 20460
 agcagcagca acactcaaag aggcaatgga agcatgaaag tccccctgag cctaggcttg 20520
 gtgctggcac accatcactt ccacacattc ttttgtccaa agcaagttac aaggctagcc 20580
 cagaggaaat agaccctcc cacactttgt ggacacaagg aactgtgcaa aggtcgttga 20640
 tacatgggga ggtagagaat tgggggttag ttttgcaagc aacctatcac aaaagcttag 20700
 gtcattttaa aattacaata taatgtagt ataccaatct atataactat atgtgtgggg 20760

tactcttcta agtactcagc atatattagc acatttaatc tttaacaaca ctctatgcgt 20820
 tgatattgtt actattccca tgttacaagt ggaaaaactg aggtacataa atgtttaata 20880
 atttgcctca aatcatacag ctagtaagtt gcacagcctg tctgcttcca gagtccatgc 20940
 ctcaaacatt accctatgct agctctctta ttagcattga tttgaaaaat agagtgttta 21000
 ttacttggtc taaaccagca taaaaggctc acttgagaga aaattataga aactgacctc 21060
 ctataatggg gactatttat tcaaaccata aataaggaaa gttagctctt gctatagtat 21120
 tatttgcctg gtagaaagt tactttattc ttactttaat tctaaactaa aaagggaac 21180

atgcagttta aattttttat gaatagatct catataacag tgagattgga cacgtacctt 21240
 ttaaaaacat aaaagaaaac agagagtagc tgatatcaaa attatcaagg aagtaatttg 21300
 gcataatagga gagggccctg attctaagtc ttgtgatctc cccaagatca atttttttca 21360
 tctagcacat agctttatta atgtggcttt atgaggatga aatgtaatag tgcataagga 21420
 acactttatt tattattatt atactttaag ttctagggtg catgtacaca acgtgcaggt 21480
 ttgttacata ggtatacatg tgccatgttg gtttgctgca cctattaact catcatacat 21540
 taggtatttc tcctaagtct atccctcccc gtccccacc ccatgacagg cccagagtg 21600

tgatgttccc cgcactgtgt ccaagtgttt tcattgttca gttccacct gtgagtgaga 21660
 acatgcggca tttggttttc tgtccttgtg gtagttcact cagaatgatg gtttcagct 21720
 tcatccatgt ccctgcaaag gacatgaact catccttttt tatgcctgca tagtattcca 21780

tgggtgtatat gtgccacatt ttcttaatcc agtctatcat tgatgggcat ttaggtgggt 21840
 tccaagtctt tgctagtgtg aatagtgtg cagtaaacat acgtgtgcat gtgtctttat 21900
 agcagcatga ttataatcc ttgggtata tacgcagtaa tggaatcact gggtaaatt 21960
 gtatttctag ttctagatcc ttaaggaatt gccacactgt cttccacaat ggttgaacta 22020

 gtttacactc ccaccaacag tgtaaaagcg ttctatctt tccacatcct ctccagcatc 22080
 tgttgtttcc tgacttttta atgattgcca ttctaactgg tgtgagatgg tatctcattg 22140
 tggttttgat ttgcatttct ctgatgacca gtgatgatga gcattttttc atgtgtctgt 22200
 tagctgcata aatgtcttct ttgagaagt atctgttcat atcctttgcc cactttttga 22260
 tggggttgtt tgttttttc ttgtaaatit gtttaagtcc tttgtagatt ctggatatta 22320
 gccctttgtc agatgggtag attgcaaaaa tttctccat tctgtgggct gcctgttcac 22380
 tctgatggta gtttctttta ctgtgcagaa gctctttagt ttaattagat cccatttgc 22440

 aattttggct ttgtttgcca ttgcttttgg tgttttagtc atgaaatcct tgcccatgcc 22500
 tatgtcctga atggatttgc ctaggttttc ttctagcgtt tttatggttt taggtctacc 22560
 atgtaagtct ttaatecatc ttgaattaat tttgtataa gatataagga agggatccag 22620
 tttcagcttt ctatataagg ctagccagtt ttcccatcac catttattaa attgggaatc 22680
 ctttcccat tttgtttt gtgcaggttt gtcaaagatc agatggttgt agatgtgtgg 22740
 tgttatttct gaggcctctg ttctgttcca ttggctata tatctgtttt ggtaccagta 22800
 ccatgtctgt ttggttactg tagccttgta gtatagtttg aagtcaggta gcatgatgcc 22860

 tccagctttg ttctttttgc ttaggatgaa agacacttta aagtgcctca agtgctttac 22920
 gtaatttcaa atgtttacat ttatctgaa tctgtttatt gtaaccatgt tagtaaaaca 22980
 gttttatgct attgtctgac agatatTTTT ataataaagt agtcactgag gctgacgttt 23040
 atatcacatt tggaataaga gaagacttaa aagatgatca aaaagaaatg atgcaaacag 23100
 caatgcaaaa cacaatggta agatgttaag acacagtcac tcacacctac agatgcatcc 23160
 agaggtgaga gatgagaagt tacttaaaaa ccatctagtc caatcccca ttttagatag 23220
 gtgaaactt aaaatectcc attggcttcc ctttgccttt agggtaaagt tcattttcct 23280

 tggcatcage ctcccttacc agctgatctc atgccctttc ctccctcct cccctttgta 23340
 ttaatcactc caatttctct aactgaccaa agtctctctt gctccaggt ctttacaata 23400
 tcatttattc tgcttgaaaa tgctctttcc cattgtcacc tctgcccct tctttgcctg 23460
 gctaattcct tctcattctt taagtittcaa cattgacagc ctttctctgg gaagcctccc 23520
 ctgactcttc tacactaggt tagctgcccc ggtgttatag cctcttttct taacacattc 23580
 ttcacatttc attgcagcgg ttctcaacta ggggtgattt tttattcca aggagacatt 23640

tggcaatgtc cagagacatt tgtgtttgct actggtgttt actagggaga ggccggggat 23700

 gctgctaaat tcctaccatg cacagggcag gcccctacaa caaagaatta tcctgttcaa 23760
 aatgtcaata atgctgaggg gttgagaaac cttcttttac tggaatggct tgtttactta 23820
 tctatcattt tcaatattaa actatttgg agtctgaatc atttccctta tatgcccaga 23880
 gacagcatag tttcttgcaa ggaaatattc atgaagtat ttgtccatag tttagggcta 23940
 atgattgctg gaactgagat tagggcgctg gttcccttc cttattcag cattctttac 24000
 attataccac agatgatatg agttcatgtc atttttgtc actttttcgt attcatttgg 24060
 ttgtcatcat caatcattta tcctctacaa tcttattaat tcaagatgta aattaaatgc 24120

 atttttaaaa tgcaaaattc tatgctagac actgggatgt aaagctaaat aagacaaaaa 24180
 tgcctgccct caagtcgtc aattttataa gaaaaataa ggcaaagttt attttactgt 24240
 tgtgttaata attaaataat ataatatgac ttaacccac atccctttac tcattgtgtg 24300
 ttttaaaatt agtattttaa tttgtaagca gtgaagtaca aattaaatat tataaaaacc 24360
 aacaaactct cagttaaggg cggaagtacg ctgagaggcc tataaagatg aatgatgacg 24420
 caggaattgg aagaagtcgt gtttgtcagc tattaccaa aagacctgtt ggaccatgtg 24480
 atgttcaaga cccttctact tctataattc tatacaata attagaaat aacatcctgg 24540

 gcttaatcgt ggactcggtt atctacttta cttttgacac taaaccattc ttctgacatt 24600
 taccttcaat ttagaggtta gtaaaagcag attttattaa ttttcccta taagtcttc 24660
 tccgaataa ctctccttt tctcctttt aaaaagtga taaatggaat tgctcaagtc 24720
 acatttgatt ctgaaacagc agtcaagaa ctgtcact acagtttaga agatttaaac 24780
 aacaagtacc tttatattgc tgtaacagtc atagagtcta caggtaagtg tgtgtgtgtg 24840
 tgtgtgtgtg tgtgtgtata ctttctttt aaaaatattt agacagaata ttaaagatat 24900
 aaataatttc caatttctat aattatttca cattgtattt tcttcatag ttaaataata 24960

 ttataagaag tagactttta tatagttata aaaaggcagt agggctctgc ttcttttag 25020
 tcattggaca agccattggg tcctattac ctccactct actgcaaaaa tgggaaaaca 25080
 glacccaatt catgtccaaa gtagttctgc aggtctctcg ccttgacat ttggcacct 25140
 agtgtcctca cgtggtgaaa atcaaaacca aaataagatt atgtgtgtaa aactatttga 25200
 taaagtacta tacaataaa agttattact attatcatta ttatagtcta cataatgatg 25260
 gagtcaaact gaatgtttcc taaagcctaa agttttcaac attattttaa tgtttcttct 25320
 ttttattttt tcctcaactt attttaata agttcagttt aagcagtatc tatgagatat 25380

ttaaagtatt gccaaacaga caggcttgca aacattaatg atgtatgatg ccagcactaa 25440
 agtggcttac aaattagcat caggtataag acaggtgaag aaagaactgt tgcaagaaag 25500
 aattccatat gagctctaag caaaatatta atgcaatagg attcagagga aggtgagctt 25560
 ctagatgatt gttgagcaag caagaacagt gttgtgaaga tgatcagtct tgaaaaataa 25620
 ttagggtttt gaggcagagt tgctagacag ggtgaaatag aaaccctcca gagagagggc 25680
 agatgaagaa gtagtagagg tgaagcttaa tctttgagga cagcagatca tccagtttgg 25740
 ctaaaatata ggatatgtat agaatgtatt agagatgtaa tatiggaaag gagtttggga 25800

 atattaaagc ttcaaatgtt attcttaata gtttaactta atctttacct ggaggataac 25860
 attattgggc tcttgccagt tgtctgggtca tgtcccttc cctcccttc cccctcccg 25920
 ctccctccc tccctcccc ctccctccc cctccctcc cctccctccc tcccgctccc 25980
 ctccctccc cctccctcc cctccctccc tccactccc cctccctcc cccctccc 26040
 ctccctccc tccctccct cccgagcttt gctctgttg ccagactgga gtgcagtgg 26100
 acagtctcag ctcaatgcaa cctccgctc ctgggttcaa gcaattctcc tgcctcagcc 26160
 tcccgagtag ctgagattac aggcataata caccatgcct ggcaactttt ttgttttcgt 26220

 tttttagttt tagtagggat gaggtttcac catgttggcc cggctgggtct cgaactccct 26280
 ttcagggttc tttctatata aagctccctt tttctgattt ctctctatgt atctatgctc 26340
 tgtgaacacc aacccccatc cccacctcc acttctgtaa ggctcagttt ctggcctgac 26400
 cttccctct ctctcaatc cttgaatac agtcaactga aactcaggcc actgatgaaa 26460
 agtgggtgcc cttcctggca tcttctctca gtccagtcct gtagctctac ttctccaagg 26520
 gttctctac atacgagctt gtgcataagg ctttggaac tctgaggtc taaactctc 26580
 tctgtctgc cctctgaag caagacctat gtctactta ctactggtaa atgaatgaat 26640

 gcaagaatgg agtgagtga tgaataagtc tgtggagaca tatagagatg aatggatat 26700
 ccatacagat catgatactc ctaaaaactg tcaacatgat gcttgccatt tccttaggtg 26760
 gattttctga agaggcagaa atacctggca tcaaatatgt cctctctccc taaaaactga 26820
 atttggttgc tactcctctt ttctgaagc ctgggattcc atatccatc aaggtagatt 26880
 gggtaggggg gtagacgttg ctacatatga tcatcttgt ctgttcatgg aaaacatgtg 26940
 ggtggcaaac agggtaagaa tgttgccatg aagtcacaga gggagcttat tctgtgaaac 27000
 ctgcccctcc tggtagacac agacagggat gggaaattga aggtcagctg cagccttggc 27060

 aatgacttca aaagtgaggg caagatagcc ttgtattagg catccctaaa taagcattaa 27120
 attacatga ataaataagc attaaattat atgtaaataa aatctcataa gactctagtt 27180
 caaaaatata aacattttaa attatttggg ggcaaatct taaaaagcct taagatggag 27240

atatcattcc ttgaaaatag actcctttct ctcactatgt tttgcctcc agtgtgtctc 27300
 atttgtttcc ctctgtctct gtgtgtctct tgtgcataac tctgttcaat ctctcgtctc 27360
 tgtattgctc tctgttcttt tcatTTTTgc tTctttccgt cctgaatct ctttttttct 27420
 gtcttttttg cttactcctc tgcattcatt tttctctctt tcaccttctt ttcctcctct 27480

 aaatgctgac agtatagaat tgaacattc atgtggTTTT tagatTTTTa tctatcatta 27540
 tatatTTTat tacaataat atatTTTatt atgttgatta aatggaaatg tttattccct 27600
 gcccttaatt tagaaatcca gagcaaaatt tttttttgtt ctttgaaaat gtgttacttt 27660
 ttaaaatcaa ctttaagtaca atcaaaatgt gttatTTTatt atttactgtg ggtcatgggc 27720
 ttttaagaaa aaaaaggatt taccaagccc aaagcaaggT ttggacatgc ttgtaggTtc 27780
 ttacatatat atactatata tagaaaataa tatataacaa agtatcatat aatgcatata 27840
 cagtaatata taatatatat actaaaatat gtaaatatag caatattata tagaacataa 27900

 gcttaaaata tgTTTatata aaagtaaaat aacaaactat atctgtgtgg aattgtgtgt 27960
 gtatatatat atatatatgg cagtgagagg tagatgttaa aggaaaaaag gtgtatctat 28020
 ttttgtttct catattcaag ggacttattc ccagaagcga ttgcctcatt tttctcttta 28080
 tccagtccta aaccaatcaa agaaatacag aagttagata gcagaagacc ttatcacacc 28140
 tactccttga ctgacttaat agaatgatat ttatgttttg agtttgcttg atttatggga 28200
 gaatctattc aagaatgatt taactaaata gaattaaatc tttctataag ctgagaatac 28260
 acttctcttt actaaattaa acataagtaa accaggTgtg gtggagcatg cctaaatagt 28320

 tccagctact tgggaggetg aggtgggagg atggcttgag gccaatagtT caaggTtgca 28380
 gtgcgctatg attgtgcctg tgaatagcca ctgcactcca acctgggcaa cgtagtAagt 28440
 ctctgtctca gaaaaaaaat tttcagaaaa aaatacataa ataatttata ctttggtggg 28500
 gaggaaggaa aattatttca gaattgtgct ttaaaataag tgatgagctg ttgaaataga 28560
 tttggattgt ttigacaaac aggtgcaggt taaagattcg cttgaccagt tggtaggagg 28620
 agtcccagta acactgaatg cacaacaat tgatgtaaac caagagacat ctgacttgga 28680
 tccaagcaaa agtgtaacac gtgttgatga tggagtagct tcctttgtgc ttaatctccc 28740

 atctggagtg acggtgctgg agtttaatgt gagctgaatt ctctgttgtt attttctagg 28800
 acaatgtgta ctcttgacca tgtgttttgg ctagtgtgca gaacagatgc ggcagatttt 28860
 acacatgagt ccagtgaaca gttccataat ttTgcatcca agacaaatta gtcccagaga 28920
 caatctgcta atccattgaa tggTccttga ggaagataaa tgtatcaatt ttttatttgg 28980
 gagttaattg ttttatctta caccgttaag accatatcag actctagaag cttcagaata 29040
 ggtatagcag tgcacatgag tgttaggaat atcctctctt ccccccacac ttttaatccc 29100

ctgaagggcc aaaaaagggt caaaaatatg gaagcctccc ttttttctaa ctacagaaac 29160

cattctactt tagagcccac ttaatagtct tctctcgcag caaatattat ttaagttccc 29220

aatctcaaat aaaaatagag caataacata gtaacatagt taaaaagtaa cttagtaaca 29280

taataacata ggccaatgac tgcagcatgc atatgctcac tgtcatctat tgagcactta 29340

ctaaatgcta ggcatcatgc tgagagcttt atgaagaata catgaaacac catttaatta 29400

gcaagatgag ttagaatatt atctttgcca ttgtgtggct caggaaatgg aggcttctaa 29460

cctctctttt gattaactaa ttttatccag agttaataag tgggtgtact ggtatgtgaa 29520

ccagtgtgta cctgactcca gagcatgagc taataacact tctgctgtct gagggtagat 29580

attgctgcca tgatatcatt tcttctccac ctcatattta taagcaccca tctgtgcctc 29640

tacttcacaa tgaactggg ccagatagtc tctgagatgt tcgttcatag ctctgtcccc 29700

caagagttag tgetacctcc ccactacttc ctttctccta ccccatttc ctaaatgctt 29760

aggcatctct ctgtaatcat cccatgcgag gagaagtcac aacttaccat gacatttcag 29820

gaagaccacc aataattatt cctggagcat ctttctctct tcatttcaga cttttccgcc 29880

atagcccata atcccatcat tcttgtctgt agtctttgta aagttgcttg acaccacagc 29940

tgtataaaca ctgaagtaat ggagggtttt tccccctta gcatttgta ttgtgaaatt 30000

tagaaattta taaagcaagg aaaataattt gaaaggtagt ttttacagaa agcattacat 30060

cacagtatac atgtcttttt gaaatttctc ttttcaggtc aaaactgatg ctccagatct 30120

tccagaagaa aatcaggcca gggaagggtta ccgagcaata gcatactcat ctctcagcca 30180

aagttacctt tatattgatt ggactgataa ccataaggct ttgctagtgg gagaacatct 30240

gaatattatt gtiaccccca aaagcccata tattgacaaa ataactcact ataattactt 30300

ggtaagtaca taatgatgga ttacatctt attccccac ctggaacatt ttcctttgcc 30360

tctagagagg cattagaatt atcctttata cttttattcc caaagcactt tcaagagcat 30420

catctaactt gaacatcagt ttctcaaaaa acctttgaaa tagggcatga ttttcatgac 30480

catttcacag atgaggaaac tgagggacag agaagttaaa agacttatga tggttactca 30540

gctgggaaga ggaaaatttt gatttgagct gaggactctg actcctgttc taataacact 30600

ttttacaaa gagagcctag ttattccaaa gcgagaacct gattaaatca tgttgctctt 30660

gttctctttc atggccaaag attatatgcc tagaccagct tcggataagt gaattttatt 30720

gtcaaaaaat ggggaagcaa aatcctctcc tgagaattga atcctatctt gcctgttcca 30780

attccgtagc tgagcaacat ccctattgca tcatttatat taaacagagg tggatcgatg 30840

aagcctgttg gtgaaaccaa gaaaaaaact tacagaaaat attaagagct tcctgacaat 30900
caccaataa atggaatgaa ttatttcgac agccaggcca agtacatgct gttggctttt 30960
caacattttt gaggaagaaa ttgaaaaaac agtaatgagg accatagata aatattgact 31020
gataaaggga aactgtttat ggactagata ccaaatccat gtatgcagtt ctggctctta 31080
aggacaattt aagggacctc tgagggcatt ttggcttcac gtgatttttt ttttttaate 31140
ttaaaccttc aatttagaat ctaaaccctg gctttaaate cccaataag atgcactcca 31200
cttattcatc ttttttttt taatcgggtga aacaaaaggg gttttagtga cagtgtgatg 31260

actttgaaca gtttttgggt tcaaatttta gctctctaata ttactagtgtgtgtgattttg 31320
aattaaaate agtatgactt ttagttttctg agcctcagtt tcttaaatga ggagaataat 31380
attcctctta ttgatgtatt gtgagaatga aaggagttaa atacatgtta aagttcctgg 31440
cacatagtag gcccataaac gttaactcac tctttcttcc ttcttctctt ccttcttctc 31500
ttcttctctt ccttcttctc ttcttctctt ccttcttctc cttcttctct tctttcttct 31560
tttcttttct ttctttcttt ccttcttctc cttcttctct ttcttctctc cttcttctct 31620
tctttcttct ccttcttctc ttcttctctt ctttcttctc ttcttctctt ctttcttctc 31680

ttcttctctt ccttcttctc tttttgggtg agtctcactc tgtccccaa gctggagtgc 31740
agtggcatga tttcgactca ctgcaacctc tgcctcccaa gttcaagcaa ttctctctgcc 31800
tcagccttcc gagtagctgg gattacatat gccaccaca gtgcccggct aattttttta 31860
tttttagtag agccagggtt tcacatgtt ggccaggcag gtctcaaact cctgacctca 31920
ggtagatctc ctgccttggc ctcccaaact tctgggatta cagggtgtgag ccaccgtgcc 31980
cagccaaaat tggtagtct ttttttttt ttttttttt ttttgagaca gagtcttgct 32040
ctgttgacaa ggctggagtg cagtggcatg atctcagctc actgcaaact tcacctctcg 32100

ggctccagta attctcatgc ctacgcctcc cgagtaggtg tgattacagt catgcaccac 32160
catgcctggc taacttttgt attttttagta gagatgggtg ttactatgt tggccaggct 32220
ggtcttgaac tcttggcctc aagtgatcgg ccacctcgg cctcccaaag tgctaggatt 32280
acagggtgtg gccactgtgc ccagcctaac tttatttttc ttttaacataa tttctgctcc 32340
agctccaggc tgatcctaa agcacagggt ttgtttttgt ttgtttattt ttacttatt 32400
gttgctgctg ctgtttattt ttagatttta tccaagggca aaattatcca ctttggcacg 32460
aggagaaaat tttcagatgc atcttatcaa agtataaaca ttccagtaac acagaacatg 32520

gttcttcat cccgacttct ggtctattac atcgtcacag gagaacagac agcagaatta 32580
gtgtctgatt cagtctggtt aaatatgaa gaaaaatgtg gcaaccagct ccaggtaagc 32640
cacaattat aagtcacaat tgaattttct tttcaatgaa ggaggctgcc aaagttttag 32700

ctgcttctga aaagtcttgt ctcatacaaa tgatcttttc ttttctttt caaatgaact 32760
 ttttaggttca tctgtctcct gatgcagatg catattctcc aggccaaact gtgtctctta 32820
 atatggcaac tggaatggat tcttgggtgg cattagcagc agtggacagt gctgtgtatg 32880
 gagtccaaag aggagccaaa aagcccttgg aaagagttaa gtaatgcatg tctcgctgca 32940

 gtgttgcattg aagtgtggcc accaggctag gatatggagg aagaactaag ggaagactag 33000
 gcctgctttt ctgtaatcta ctcaacatac tcatttttag gaaggtaaac catcctcctg 33060
 tcagctccca aagcacaggt caatcctctt ttgtttttca aatglaaatg taagcacttt 33120
 aagaatatat gatcatggta gcaattacat tcatggagga aaaattacta tcagaatact 33180
 ttggagggtt aggttagggt gttgatggca gttatagtag ctagtagcag cacaggaaag 33240
 acctgtatag gtaacatttg gattttttt aaattctcat tgaaatccat agcacagaag 33300
 aatctcaaaa tcattcaatt ctcataagtt cctatttate ttattatgtt cagctattat 33360

 tttcagggtt tgaatgtctt tgaacaagga aggaaggact gagaaactgt aaaattaaaa 33420
 aatactcgga gaacgaataa gcctgtccaa acaagtcttc agccatttag aacctaggga 33480
 cctccccacc aaaatgcaca aagtgtgtgt tttaaagcaa cttaaaatta atttctatgt 33540
 taattcagtc ctcatgcat tcatacctat ttatttattt atttgaaca ttatatgtat 33600
 tgcagcattc attctatgta caaaacacta tatatcagtt tctaagaaac tcctcatcaa 33660
 agctatttgt ttaagactta gttcttgatt taactttgaa tagttatgta tttataaata 33720
 caaaaggaca aacttagaaa caaagttggg aaattttgtc tttgatcatt tgaaaaatat 33780

 catctgtgta tttcactggt ttgtgataac catgtaacaa ttagtacctt ttagatcttt 33840
 agaggaaatga tttatacatc tcaatgtgct caacattttg ctttcttgga caggatattc 33900
 aattcttaga gaagagtgat ctgggctgtg gggcaggtgg tggcctcaac aatgccaatg 33960
 tgttccacct agctggactt accttctca ctaatgcaaa tgcagatgac tccaagaaa 34020
 atggtaaaat gctcagcatg tttattactg aaaatcccat tgatcatttg cccccagat 34080
 ctcattttta tcttcttcc caaatattct gtaccctgat cttagaatgc caagactaca 34140
 taactcacct gtataaaatg tttcactggc cttcaagata aagtacaaat tctttagtgt 34200

 agtactcaaa accttccatg atcttcgcc tggtctcttc caactagctc ttacctgct 34260
 gtgccttacg ttaatgttaa gctctacaga accaagtgga gttcttgagt ggcattatgc 34320
 tattttgcac ctttgggctt ttatttatig gaattggttt ccccttcatt agcctggaga 34380
 agcaatgtaa gaatcatcgc ctctacgaga cctcttcccc acatagaatt tataattccc 34440
 tctctcttta ataggagggc tattgcaggg actagatcta tttacaagtt atagaacagc 34500
 attgtgtcat tgtgcattct tacatgtagt tgtaagtcct gctcacctac tgcacagga 34560

gctctttaag gatagtaacc ataccttaat catcttcttt ctatggtttt aaaattgttc 34620

ataattatac ttgatactgt ggtattcata gttatatattg caataatata gcacaaagag 34680

caaataataa aaatagcata cccaacaaaa gcatcactca ctctaaatgc ttaggtatatt 34740

ctctggaatc agtggatcag agaggctgca ggattcaaaa ccaaattcag ataaaataag 34800

tcaaaagata tgacactaga tcatgaactc cactaagata aaacaagtca tattaagaag 34860

tatgggtgcac agttcctaata ccaaagcagc cctcaatat ttgttaagga atgacttgtg 34920

aaggctctaa atacttaaat agtttcattg aatTTTTTTT tgagatttta tctccttttt 34980

aatccttctt ctttatcttt ttttaaaaa accagatgaa ccttgtaaag aaattctcag 35040

gccaagaaga acgctgcaaa agaagataga agaaatagggt actgtaagat tcatgtgatt 35100

gtaaaaagggt tatggtcata tcattcaaaa actggacaaa attaaatgtt atataaatc 35160

ccctaattga aataaaatga atgaaaagaa agatatgtat ggaggctctag cttatctctc 35220

tcagaaagat taatccaaat aaagtctagt agttcatttg ccatagcctt aatctaagga 35280

aataggctctt tattacttca agctctaaaa tccaaaatat tagcttttat ttgtcataaa 35340

tattttctct ctgataactt catctggcaa ttaaaatcat atccttccat tttattctga 35400

caaaatccat gatttgacta ttttggggat atacctagaa gtctattact tctatttcat 35460

atatttaact gttagtagca ttgttctttg gaaaatacat cttgtgagaa ttattttaaa 35520

ataattatatt aaatggttat gataattcgt catgttactg tagaaagaat atcaaactgg 35580

gagtcagcaa attgagtcca actaatatca tgcctatgggt aatataatag tttcttccat 35640

ttgtatatga gttattttaa ttctaacctt tattctaagt tctaatagata tgaagagaga 35700

gacattgact aatctgagca cttacaatga aggataatgc tactaggtga agtccacaaa 35760

ccatgttata taagaagttt ttgaaaaata ggatattcag cttgaagaag gaaatatattg 35820

tatagtgatg atagccatct tcaaatattt gaaggcttct tggatattta acttattttc 35880

ttaaaaaaca ttttctattc ttttctata ttttctgca tattttcagc agaaccctaaa 35940

gttccagttt caagagttag tatttagctt aattgcagga aaccttttaa ccatttagtg 36000

tgagctggaa tggaccattt ggtaagggtca cattctcccc attcttagaa tagttccaag 36060

gggagctctg acagtcaact agccataact attgtgggta gggggatcat atagcaacag 36120

aaaccaggta tcccttgaga ttcttcttaa gcctgagatg ttatcactct gcgtcatcaa 36180

gagcacttgc attattacca tttcagctgc taaatataaa cattcagtag tgaagaaatg 36240

ttgttacgat ggagcctgcg ttaataatga tgaaacctgt gagcagcgag ctgcacggat 36300

tagtttaggg ccaagatgca tcaaagcttt cactgaatgt tgtgtcgtcg caagccagct 36360
ccgtgcta atctctcata aagacatgca attgggaagg ctacgtaagt atgacatttt 36420
ctatcagaat tctgctcaat atggggaatt ttgtgtaatt ttatgctgct aagaaaggca 36480
gttttcatga tctattttaga attgaaagta gaaaagataa cttgtaaatg tccataagaa 36540
aaaaaatcc ttcatTTTTG ggcatccgaa gaggtacagt acagagcaga gtacactagg 36600
ccagagttaa gacctggcat aaccttaaag ccaagtcac ccataaactt gaatgattat 36660
ttatctctc tgagcccat gcaaggagct tcgaccagat cctctccaat atgcctgtga 36720

gttctacaag tctacgcttt tgtgatatta caaccattaa aaattctgtc tatacttaca 36780
ttgatgaaat aaagcagaat atttctaaat ctacgctaag gttaagtgt cttatataaa 36840
agctgatgtc ttatttcagt ttcaaccaca atacatgttt ccagaattta tagaactctc 36900
attaacatgt ttccagaact tttaggactt tatatatagt cttttttttt ttttttttca 36960
gtaggaatct ggctctgtca cccaggctgg agtgcagtgg tgcaatcttg gcttactgca 37020
acctctgct ctgggttcaa gcgattctcc tgctcagcc tcctgagtaa ctgggattaa 37080
aggcgctgc caccacacct ggttaatttt tgtattttta gtagggacag ggtttcacca 37140

tattggccag gcgtgtcttg aactcctgac ctacagtgat ccgtccacct cggcctccca 37200
aagtgtgag attacaggcg tgagccactg tgcccagcct atgtatagtc ttttaacaaaa 37260
caagcaaaag caaaatgaca gcttctgttt tatacttatg tgtgtcgtcgt aatgacattt 37320
tcatcaatga tggaccacat gtgcaacggg gatcctatag gattataata ccgtattttt 37380
tctgtacctt tctgtgttt agatatgctt agatacaca atacttatca ttgcattaca 37440
gttgtctgca gtattctgtt cagtaacatg ctgtacaggt ttgtagccta ggagaaatag 37500
gctatactat atagtctaga tctgtagtaa gttataccat ctagattagt gtaagtacgc 37560

tccatgatgg ttacacaaca aaatcatcta acaacatatt tctcagaaca tagccctatt 37620
gttaagcaat atctaataac cataattttg gtaaatggcc acaaaattta tgtttgtaga 37680
aatatattca ttgagatgta cagtgtctaa gattcagatt gttttccaat atttgttttg 37740
ctttgtttgt ttgtttgttt gagagacaga gttttgtttt tgttgcccag gctggagtgc 37800
aatggcgag tctcagctca ctgcaacctc cgctcccgg gttcaagcaa ttctcctgcc 37860
tcagcctccc aagtagctgg gattacatgc acctgccacc atgcctggct aataatattt 37920
gcttattata agcagaattt taataaacag tctagtccat atgttgtttt tctttttgga 37980

gggaggattt ggcttttttt tctcttaatt ttttttaatt tttaaattta tgtgggtaaa 38040
tagtatttac ggggtacacg agatactttg atacaggaat gcaataagta acaatcatat 38100
catggaaaat ggggtatcta tcccctgagg tatttctcct ttgttttata aacaatccaa 38160

ttatactctt ttagttatit ttaaatgtac aattaaatta ttattgactg tagtcaccct 38220
 gtgtgtctgt caagtactaa gtcttattca ttctttctat tttttgtacc cataaaccat 38280
 ccccatatcc cctctatcct cctactaccc ttcccagcct tctactctat atctccataa 38340
 gttaaattgt tttgatitit agcaccacaca aataagttag aacatgtgaa ttttgtcttt 38400

 ctgtgcctga cttatttcac ttaacataat gacctccagt tccatccata ttgttgcaaa 38460
 tgacaggatc tcattctttt catggctgag tagtactcca ttgtgtatat gcaccacatt 38520
 ttctttatcc atttatctgt tgatggacat ttaggttgct tccaaatcct gactatitit 38580
 aacagtgcag caacaaacat gggcgtgcag atatctcttc gatgtactga ttttctttct 38640
 tttgggtata taccagcag tgggattgcc agatcatatg gtagctctat tctttgtttt 38700
 ttaaggaacc tccaaactgt tctccatagt gtatagtaat ttacattccc cactaacagt 38760
 gtacaagagt tcccttttct ccacatcccc tccagcattt gttattgcct gtcttttgaa 38820

 taaaagccat ttaactgag atgagatgat atttcattgt agctttgatt gcatttctct 38880
 ggtgattact gatgttgagc accttttcac atgctttttt gccatttgta tgtcttcttt 38940
 agagaaatgt ctattcaaat cttttgcccc tttttaagtg ggattattac attttttcct 39000
 glagagtgtt ttgaactcct tataatattct tgttattaat ctcttgctcag atgggtagct 39060
 gcaagtattt tctccattc tgtaggttgt ctgcttactt tattgattcc ttgtctgtac 39120
 agaagctctt taacttgatg tgatccattt tgcattttt ggctttgggt gtctgtgtag 39180
 tggggtatta ctcaagaac ttttggccag accaatgtcc tagagagtgt tcccagtgtt 39240

 ttctatagc agttttatag ttagaggctt tagagttaaa tctttaatca atttttattt 39300
 gaggtttgta taaggcaaga gataagggc acgtttcatt ctctgcatg aatgggataa 39360
 ccagttttcc cagcaccatt aattgaagag actgtccttc ctccaatgta tgttcttggc 39420
 acctttgtca aaaatgcgtt cactataggt gtgtggattt gtctgggttt tctattctgt 39480
 tccataggct tatatgtctg cttttatgcc actaccatgc tgttttgaat tatactatag 39540
 tataatttga agtcaggtaa tgtgattcct ccagtttttt tctttttgct cgggattgct 39600
 ttggctatcc tggctttttg tagttccata tgaatttttag gatttttttt ctatttctgc 39660

 aaagaatgtt attggtgttt tcatagagat tgcattgaat cagtagattg ctttgggtat 39720
 taaggcgttt taacaatatt gattcttcca atccatgaat atggaataac ttccattttt 39780
 tttagtgtc ctcttgaatt tctttcattg gtgttttata gttttcattg tagaaatctt 39840
 ttacttcttt ggtaattta attcctaggt atttaatttt atttgggtt attgtaaatg 39900
 gtattacttt ttaaatitct ttttcacatt gtccattatt gacatataga aatgctactg 39960
 atttttgtat gttagtttta taccctgcaa ctttattgaa ttcatttagc agtttcaata 40020

gttttttggg ggagtcctca ggtttttcca aatatgtgat catatcattt gcatacaagg 40080

ataacttgac ttcttgcttt ctagtttgga tgacctttat ttccttctct tgtctaattg 40140

ttctggctag gacttccagt gcactaggac ttgcctagaa attgcagtcc ttgtggccta 40200

gactgcccc caagttaacc tagggcccta gagcactcca gcccatgggt gggaggcttg 40260

ctggaactca agctccaacc actgggatga gcgatgcccc tctggctagg gccagtccaa 40320

atgtccctc catgggcaga caccagctga gtacagcctg gttctgcttt ccacgtgac 40380

agtgaacac tgagttcaat gcaaagccac agaattgactg cactctccct ctcccaacac 40440

agagattctc catgctgcac agtcactgct aggggatgtg ggaggagtgg cattggtgct 40500

tcaagactat ctttccigcc ctcttcaatg tctctttcag tgatgtaaag tcaaaaccag 40560

gtactgtgat tgctcacctg attttcgggt ctcttgatgg tgctttttgt gtgtagttag 40620

ttgttaaaat ttagtgfacc aacaggaaaag acaaatgggt taggcttcta ttcagccatc 40680

ttgtctccc ctctcatata tttttcgtt ttcaatttt tcaactataa tcacttggt 40740

tggcttcagc tggatagaag tctctctctg cagccccctc cttcctggaa ctctccctca 40800

ttccagacaa gttggccttg caaaactccc atcagtgttg ccacaagtct tcaaatcat 40860

caggctctgc ttgtattct ctccctgccc tagtctgtaa actgcctcta ggcagtaagc 40920

tggggcaatt ttaggtttca cctaattgtt tcctttctct tagagatcac agtcttgctt 40980

atgtctaat gtctgaaaac tgttattttg catatcatgt tttgtttctt attaaggcat 41040

cttatatgaa aacagaagtt cagtccattt ttattaaagt aaatataaac aaattaccaa 41100

gttaaagaag gcagagaacc atataagcc tccttttttc taatataaac acaattatta 41160

caattatata tataagtga aataacttta tagactgac gatacttgt ataactcag 41220

gaatactaaa catttagcaa tttaagaaaa aaatcattaa agatatttaa tgctttgttt 41280

tgccaatgct attagtggaa aaatcctaag gcctttatag tttgtttgtt tgtttgtttg 41340

tttgtttgtg acagagtctc tctctgttac ccaggctgga gtgcagtgg gcaatctcgg 41400

ctcactgcaa cctctacctc ccaggttcaa gtgattcttg tgcctcagcc tcctgagtag 41460

ctgggactat agacaccgc caccatgccc agctaatttt tgtgttttta gtagagacgg 41520

ggtttcaaca tgttggccag gctgatctcg aattcctgac ctcaggtgat ctgccacct 41580

cggcctccca aagtgtcggg attacaggca tgagccactg caccctgcct ataattctat 41640

tttggaagca ttaaacaaaa tgttttattt accttcaga aaatgcttaa gttacagatt 41700

aatggccata ttttaaaatt cacctataag tagaatttat attgtttttc cataattgaa 41760

tatgatTTTT ttgtccagac atgaagaccc tgttaccagt aagcaagcca gaaattcggg 41820
gttattttcc agaaagctgg ttgtgggaag ttcattctgt tcccagaagg tattatactt 41880
ctttcatggt tccttgaaag aaatgtggat aatgcaagta ttatggccaa aaatctagaa 41940
actacccatt tcccaatage ttgcatagga gttaagaatga tccgtcaatt tgatcaaatt 42000
ttgttttgtt ttgctttgct tttttaaat tttatttttt taatatacat cgtactgggtg 42060
attggctcca ggtcagaatg aagaaggggtg ctattccatt taattttatt tgacttcatt 42120
atgcatttac tacacacaac tatgtgcgat aactatatt aagccactat tttatccta 42180

aaatatctgt actataaaac aaacattaat aaacaggaag aaaagttttc tttttaagt 42240
tttctattca acacatttta aggaacact tctctatac cactgaaaac agtgatgggc 42300
tgagtctctg agccatactc ttcttagatg ggcttaaagc actggttttc caatgagaag 42360
gcaaggaatg agttcaaagg cctgcagttg tctctcagc catctctta tttctaccct 42420
tgtcttctct aatccttctt ccacacaatt gtccatttca tctgacatta cccattagct 42480
agcatgtcct ctagtaaac ttctggccac tgctccccc actaccagtg attggattaa 42540
ttgcaccctc aattaaccct gttgtgtgta tcatattgta ttataatgac ttgtttactt 42600

tctgtcttc cacattaaaa tgtaataacc tcaaaggcat gaactaaatt cagattactg 42660
ttttatatcc aggacttggc ctaggatact gaaaataaat gtgttgaacg aaagcacact 42720
gcctctgaac tcttataatg ccttatgtgt acaattatta cagtgcagtg taatttattt 42780
acttaactat ttcttccact agattgtaaa ctgcctgaga gcaggactgt atcttatcag 42840
tgctgtttac tcagtactca gcactatacc tgatacaaag ttggtagaca atagctgtaa 42900
ataaatatac aagcttaatc ataactagca gtttttagtt atgtcaactt tgttttgagc 42960
agtgtcaaca tgcatcactt tgcctcccta ttttagaata tactcacaac aaacatcttt 43020

ttctttgttt gtgtgcttgg attttgcaat gtttcaaagg cattcttctg aacttgaatt 43080
ctcatcatag aggtgcaatg tctaaaaaca tgcaatatat aagagagtta ctgaatatat 43140
ttttcttgat gaggttttcc ttaatgatgt gatttcatct cgtgaatttt tttctttctc 43200
taaagtagtt tgaagcaaaa attctgttaa tggatgtctc tgtaagtgtg ggttaatcaa 43260
tattccactg tatttgaata tcaacatttt aacttccaga aaacagttgc agtttgcctt 43320
acctgattct ctaaccacct gggaaattca aggcgttggc atttcaaaca ctggtaagca 43380
ggtttaagtg atatatgcat ttaaatagtg atttgattag caagatgtaa ttccttgta 43440

glatctattt agtttaccga ggacttaaat ggtagcaatt tttaaaaat attctttttt 43500
ttatgtatta ccaaagact tggatatacc cacatctttg aacatattga tttctccttt 43560
cactctctc tttttttct ttttctttt ttgtaaatg aagaaggggt ctgcgtatgt 43620

tgtccaagct ggctcacaac tcctagtttc aagcaacctt cccacctcca ccttccaaag 43680
 tgtctgggatt acagcttgag ccactgcacc cagcctcaag tctttatctt ccttcacttt 43740
 tctcactgac tgggagcttg tgtagagtta gaaacaaata aatgaactct ctggggctga 43800
 tctttatgat gattaagtgc agatgctttc caaatagctt caggaatggt ttgtttgtt 43860

 tgtttctac ttttgttta aaatcttggg ttccacaatc aaaatcttat actcattaaa 43920
 catggagcca ataataaata tctaaaaaga ttgggtgtgt tagttgataa acattctcat 43980
 gccttaata gaattaacta ttgttgaat aaatgaagt ttgttgaat actaattatt 44040
 attgaaatta agatcaatga atagaaaatt caaggacatg agttgagagt tcagagaaaa 44100
 acatgatcta atattatctt ttccctgaag taaagcaaat gtgagaaatt ttaataccaa 44160
 taaaacatta taggaatttc ctaatatgat tctactttgc ttccactttg ggctgaaggt 44220
 atatgtgttg ctgatactgt caaggcaaag gtgttcaaag atgtcttcct ggaaatgaat 44280

 ataccatatt ctgttgtacg aggagaacag atccaattga aaggaactgt ttacaactat 44340
 aggacttctg ggatgcaggt aagtaggtgt taatatttat gggataaagg aaacattctc 44400
 tggttttctg agaattctat tagtggatt accatacaca aaaaagtaga agttcaactc 44460
 agttcagcaa tagaaaccaa acacttaaaa tgagcattgt actatatgtg tagggatgtg 44520
 aattaaagg atgaaggaag gaggaaggac aagtaggtat tcatgtaact tcaattgaaa 44580
 gaataaattg cataagataa tccatgtgct gtggaagtcc agagaagggt gaattcatct 44640
 ttagttcctt tatttgcta tactcagagt tccttgattt ccttgattct aacaaccctt 44700

 tctccattt tagccattca tactcatctt cactttatag atcttatcat cctctctgaa 44760
 atcttgattt cagacattca catctacca tccagtgaac accctcttcc tgccttcta 44820
 actcattaac cagattactt ccatagctct gggtcagtag catcactgaa accttcagtc 44880
 cattgactca atccctttta ttgtccttta ctccctgct ctttttactt tactccttgt 44940
 tcagattaga attcaccagc catcattaaa accacactga ctaaaattat gccaaactcc 45000
 tggatcctat ctactccag gacacaattc caacctgat tggaccacc atttatcttc 45060
 tctttgccag cacacccta aagagaatta tataatagge tgactgattt gatttgaaaa 45120

 tcacagtcac aaaactttgc atgagaattc aatgtgttc aaaattctag ctatatcttt 45180
 ttaaaacact aactttatc ttagagatta gaatttcagt ggtttctaa aattttgctt 45240
 acataccctc ttgttttga aaaactatgt atccctctga cacttttttt ttaagacgg 45300
 agtctcgtc tgcctctga cacatttta aattggcctc taaaatttt atcatacatt 45360
 ttttaaaaga tggcaatcta ttacttttaa aatattttaa tattgggtatc ttaaaataaa 45420
 actgttttat caaacttat tatagcagac tccaaatacc atagcaatca attttttaa 45480

tgctcaaata agcctttttt ttccaagatg gggctcttgt ctattgccca ggctggagt 45540

cagtgggtgcg atctccgctc actgcaaact cctcctcccc tgttcaagca attctcatga 45600

ctcagcctcc tgagtagcta ggattacagg tacacgccac catgcttggc taatttttgt 45660

attttagta gagacaggtt tcgcatgtt ggccaggctg gtctcgaact cctgacctca 45720

agtgaccac ctgcctcagc ttcccaaagt actgggatta caagcatgag gaactgctcc 45780

tgggctcgaa taagctctta gcaacagatt acatatcatt ccttttctc aatgaattca 45840

tatttccatt ttactccct aatgttacat atttatgca tgaattttt tctgttgatc 45900

accttattat actttaatga acaaaaatat gcacatacat tgaaaatgaa atatcttaaa 45960

atttcatgat tgiaaaattc caagiatcaa atgatatgtg gatttaggta tcattacaaa 46020

tattattatt agtatactat tgataaaata acatatttct aaagttatta aatatagaaa 46080

taaaatttta tttaaaatt ctcttctcgg ccaggagcgg tggtcaggc ctataatctc 46140

agcactttgg gaggccgagg cgggtggatc acgaggtcag gcgatcgaca ccatcctggc 46200

aaacacggtg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaaaa gttagccagg ctgggtggca 46260

ggcgctgta gtccagcta ctggggagac agaggccgga gaatggcgtg aacccgggag 46320

gcggagcttg cagttagccg agattgcgcc actacactcc agcctgggcg acagagcgac 46380

actccgtctc aaaaaaaaaa ttatcttctc attagataaa tgaaattttt ctctcaattg 46440

gttaaatagt tatggataaa tgttatttat tgttagaaat gagagagagt ttggcataaa 46500

ttctattctt atttttcatt tttatagagg taggcattgc tgttcaacce aattttatca 46560

ggaaggttga taaaataaaa atattgtcaa ttttattacc cttttatcaa tatattttaa 46620

tcttatatct tggagcttca catttagctt attcaattta tgtaatatgt ttgtcatata 46680

atctaactgg aaaaatcagt cctcattgat aaaatgatca gcgaaaatca gacttactct 46740

ttgtcataga aatgccaat tcatTTTTca atccaaatca tgttaagaaa tgtcactctt 46800

ttttcaciaa tttaatttt cagtaaaaat gaacttttcc atataaactt gtttcatcag 46860

gtaacactaa atatcagaga atgcacacac aaattttact tggccacagg atgtaaatgg 46920

ggaataaact taagtaatca gaatttacca tactgatggg attatctttt tttttttct 46980

tttttgaga cagagtcttg ctctgtcacc caggctggag tgcaatggca caatctcggg 47040

tactgcagc ctccgttcc caagttcaag tgattctctt gcctcagcct cctgagtagc 47100

tgggattaca agcatgtgcc agctcgccctg gctaattttt gcatttttag tagagacagg 47160

gtttcaccat gtgttcagg ctggctcga actcctgacc ttgtgatctg cccaccttgg 47220

cctcccaaag tgctgaaatt acagggcatga gccactgttc ccggccagta ttatcttatt 47280
 ttacagaaa taaaatcaaa atgttactca tttctcttcc ttagaattta ctcacagggt 47340
 ttgcataaat cctatgaatc atgccacat cttcagccct gtggaattgc cctccctcat 47400
 ttggctccat ccccaccacc ctaaatacaa cgtgaagagt tggagaagga ccttgattaa 47460
 gaagctgtaa agttgccttt acattatttc ttttaaaccc actagctttt ctgcagacag 47520
 aatgcttcat gaatttaaga taatcataac tcagatagag ataccaaagg ccatttctcc 47580
 atcaggttcc tgiagtgggtt ttcatgtctc aaaatcctga ttcaagatgg gcttgaggct 47640

 tggaaactga gatactaaga cagtcagacc atctcatcaa aacagactca gcataatatt 47700
 ataactcaca ctgatcttgg ctaccaaagg attttggttag atgattaagg aggtgtcact 47760
 cttaaacat gtaaattgta atttgagata gacacataaa taggtggcca taacagatgg 47820
 gtaaggcaca gagggcacag ccaaactctg ctcaactgta ggattgagat cagcaagggc 47880
 tcctctgctc acctagtctt agacatataa aatcggttg ttaggtatg tgtgtatata 47940
 tatatatata tatatatata cacacacata tatatatata tatatacata tatacgtata 48000
 tatacatata tatacatata tacatatata tacatatata tatatacata tatatatata 48060

 cgtatatata catatatacg tataatgtaca tatctacata tatacatata tgtacatata 48120
 tatacatata tacatacata tatatatata tacacacact gcctcagcaa tttgtgttcc 48180
 caccaataat attatcagag acatcctttc atatcagtat atacagattt acttcattac 48240
 tttaatggct gcacagtaat tcacatgggtg ggtatactat aatttattga accatgttcc 48300
 tattaagac atttgggttg tttacaggtt ttcactatta taactgattt tgcaaagtct 48360
 gcatttatgc atacatatct tcctacatgt atatttctgt aggatagatg tttgtcttg 48420
 gagtgaacta actgggctaa agggcatgga cattttacct tctgataata aatattgcca 48480

 taattatctt ccaaaaggat tccatcaatt gacattctta ccaagtgtat gcaggtagcc 48540
 ttgatccctc acattcttat aatttggggg aataaacatt tttctttta ttcatacaat 48600
 gaacacttat acagaaattg aatgaatgg actagataac tacatgcac attttgatta 48660
 aagctcaaaa atgtaacatt gctgaaaaaa gcaaattgca gaataatatg tatacacaat 48720
 gaatacaact acataatatt taaaacatg aaagaccgcg ctatatattg tttgttaata 48780
 cacataaaat ttttgccaag ttgacagaca caagtgatat gtcactgatg tttctatttc 48840
 actaccctga ttactagcaa tgttgaacct catttcattt gtctgtggcc atttgtattt 48900

 cttctttcat gtattctatg atatcctata tactacttta atatccttcc ttttgcttcc 48960
 cattgagttc ctttttctg gggtaagtta cctagcttct tcttgcttag tttcctcacc 49020
 tgacaaatgg gatgataata gtatctattt catagttgaa gattaaatga gctaattcat 49080

gtaaataatag tacttggccc atagttagta ctcaacaaat gtacttatta ttgtttacag 49140
 gagcactttg tatgttagag ctataaattc tttattgatt ataaatgttg ctggtattta 49200
 atctgctact tgtctttaac tttgttatta gtgtttttaa tttgtatgtt ataaaatctg 49260
 tagatctttt cctttatgtc atttgagttt tgtgtttttg gaaatctttt ctcactgcaa 49320

 gttttaaaaa cgtttttcta caaaatactg catgttctca cttataagtg ggagctaaac 49380
 attgagtata tatggacaca aagaagggaa cagcagacac cagggcctgc ttgagggtgg 49440
 agggtagag aagggtaaag atcaaaaaat gacctattag gtactatgct tattacctga 49500
 atgatgaaag aatctgcaca ccaaacctct gcgacacgcc atttacctat acaacagacc 49560
 tgcacatgtg ccccgaaact aaaataaaat gtttttctaa agaactgttt ttcttatatt 49620
 ttctatagta cttttatagt tttttgtgag catttagatt tttttatctg aaataaggat 49680
 ctaatcccaa atagccagat gatccagcag tatttgtaa ggaattcatg cttttccaac 49740

 tgatttaaaa tgcactcttg ccccatata tattgaattt ccatatatgt ggatctattt 49800
 atagattctc tcctctgttt tgtttacatc agtatcacac tgatttaaag taccatagat 49860
 ttgtggttat attgtataac tattaggcaa gtactctctg gtattcttat ttttcaaagc 49920
 tttttgatgt tgttattctt acacatttac tctgccagat aaactttgga attagttgt 49980
 tgaattctcc ttttaaaatt ataatagggt ttcatattg tcctgaattt atgaattaat 50040
 ataagggaaa ttgacttgcc atattgaatc ttttacctt ctttacctt ttgctttatg 50100
 aactaaatca agggtcagca atttatggac catgggcaa atctagcctg ccatctcttt 50160

 tgtatgtcct ttgcaataac acaattatat ataacttgac agcatTTTTT tttttttga 50220
 gacagagtct cgccctgtcg cccaggctgg agtgcaatgg gaagatctcg ggtcactgca 50280
 agctccgct gccaggttca agcgattctc ctgcctcagc ctccaagta gctgggatta 50340
 caggcacaca ccacatgcc cagccaactt gacagcattt taaagtgtca tgcatatcac 50400
 tatactgcca tttttatatt aatctttaaa ttttcagtgc atttccatca tatcaaaata 50460
 agaaacaagt acatctgtga tttttgggc ttagttcctg ttaattacct ttcctcctga 50520
 gtgtgggtta cactttccta tttcttttta tctagtaatt ttggattgaa tcttctactt 50580

 tattaataaa aatattataa agactctgga ttctattaca ttctctgaa gatttttcgt 50640
 gtgtgtgtgt gtgttagcag gcagttggct ggattcagtt ccagactctg aaatctcagt 50700
 tcagtatttt tagccttagc tggatgctag aaatctgtgc tgtgcatagg tcaagggtca 50760
 gccaggtttg agcaaggatt atacacagaa ctggagttc cttcactatt cagctgtggt 50820
 aactattccc tactttgtcc tctagttcct aaaccagtat gatgtcaggt tctactgggg 50880
 ttttagccac tccaaggcac caatgggacc tgccctcagg gtaaagctat aaaaagcggg 50940

acacttattc agtgcattc cttctccca agtgcactt tccctccac tctctagtat 51000

ctgcaggtag ttgttttaa tatgtatctt gtctagagtt tgtggttatt ttacagaaa 51060

ggttgcccaa tataagctat ttggtatta ctgaaaccag aaccactttt tttttatat 51120

tttctatcag ttcaaaagt tcttttagt ctcaatttac taagagtttt tgtaatgcaa 51180

ttatgctgaa ttgtattaaa tgactcttct atatctatcc tccccaccc tccctgctg 51240

ttctaaggaa atcattggcc gcaggtgac caatagtctt ttgctctggc ttctccacc 51300

ctggtggttg tctccaaga agatagttaa gaaggaaaag gaactttctg tttcaagaa 51360

attctcaaa attagtgggt gaatagctgg tgctctcttt tgtttacctg ctgacttat 51420

tctggatttt atggatttat tattttgggt atagttctca attctatcag ttcaccagaa 51480

tttgaggga agatgaaaa tgtttactat ttgagccaga agtcagtggg cactattatt 51540

attccatta caaagatgag aaaatggagg attagagagt tcatgcaacc agtttccatc 51600

accagttaat aagaggaatg ccaaaaattg aatccaggtc tttctggagc cagagtttgg 51660

ttgtaaatg gggtacaaat gggaagtga taaaattaga aaagtaagct ggggacataa 51720

tgggcagggc ctgaatgcc gatataggga attttcagtc tttgatgaaa cccatcattt 51780

actgaatacc agaggctgag ctaaaagata caaaatgaa taagatgaaa atgaaaagt 51840

acctgagcct aaggctccca ctatctgaaa cacaacatg taaagagaca gggtataaag 51900

tgctatcaca acagcatgag ctctgtaccc aatttagtac gtaacagtct aagaaaggta 51960

agatgtttct gagacagtgt tgacttttct agacatctgt ttgcattgct aaactctacg 52020

gcaacttgtg tgtctatgtt aggaaatctg aaatgaactt tcttctgtgc cttagaatct 52080

aagggtattt tttaacattg ttaaagtga gagtttgtgt ccagacaagc ataatcaagg 52140

tcaacttttt tagagataaa gtatttcgag tctgggcacg gattacagca tcatgcctgt 52200

aattccagta ctttgggagg ctgaggtggg cggatcacct gagtcagga gttcgagatc 52260

agcctggcca acatggagaa accgtgcctc tactaaaaat acaaaaatta gctgggtgtg 52320

gtggcgcatg cctgtaatcc cagctactca ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaatc 52380

cgggagggcg aggttgcatg gagctgagat catgccgtg cactccagcc tgggcgacat 52440

agcaagactc tgtctcaaaa aaaaaaatg tattttgata taattcttca ctgtatttc 52500

agtctgtgt taaaatgtct gctgtggagg gaatctgcac ttcggaaaag ccagtcattg 52560

atcatcaggg cacaaagtcc tccaaatgtg tgcgccagaa agtagagggc tctccagtc 52620

acttggtgac attcactgtg cttctctggt aaattggcct tcacaacatc aattttcac 52680

tggagacttg gtttggaaaa gaaatccttag taaaaacatt acgagtgggtg gtaagaaaaa 52740
 catgcttcaa taacttatgc ttaaattatt gcaaaagaga gacacagaaa ggggggggag 52800
 agaaacaata gtgtaaatit aacgaacat taagcattaa ggaaactgga tggaggttat 52860
 tccagatitit ttttgtacta ttcttgcaat ttttctgtaa gtctgaaatc gtgcttaaaa 52920
 atttttaata aaacaatatt tgtttcgtag aaaatatata atactgaaaa acgacagata 52980
 aataaaaaatc atcaataatt cccataccba gagatatcta attttaacaa ttggtacacg 53040
 tctttttttg gtatacaggt acaattggta cacaggcttt ttttccct taatacatte 53100

 agaaaatgtg tcttgaaatc tatgtgccag acattatgca aggaactgga gataaaacaa 53160
 taataagac atggcccttg aatttaaaga acttgcagtc tagaaaactt tccattgtat 53220
 aaacaataa acagtccaa aaaagaagaa aagtataatt tgttaagtac aatttacca 53280
 cagtctgtta attgtattca cgctattaac attaatatit ttatgtaatt ttaatatitit 53340
 tataataatit taatatitit tataagtatg atttaccaat taaaaataat agtactitit 53400
 aaggactaag attcttgcta agggtcatat ggccaattaa tgacagactg gatttcctgg 53460
 ctcttcactc tctgttttca gctatgaaat tcacttcagt aaacatgtac cgacttatit 53520

 tgtgcaaagc acattcccat gcaccttgc actgtggttc catgcagtct ctggagcgag 53580
 gctgctgggc cttgaatctt ggctccatca cctcctagca gtgtgacagt gttacttgat 53640
 ttcatgtgt gtcagtcctc tcactgtctg aatgggagta ataacagcac caacctcata 53700
 gaggtititit gaggttaaat gagttaatac atataaagca cttagaacaa ttatctggct 53760
 tataaataac ttctttitaa gcatttgcctc tggtaaatat gcaaatagcc ataaaatctt 53820
 attgctgctt atatccatgt aagtatitit acatagtitt ccttttccaa gaaaaataat 53880
 tttttagttt gaaaagtgtt ccagaaaagt tgatccaggg aattcaggtt atataaactt 53940

 atgtttitaa ctgaatgtit tctgcctitit ttttagccag aaggtgtcaa aagggaagc 54000
 tattctgggt ttacttttga tctaggggtt atttatggta ggcaaatga tttttatit 54060
 tatatgttat cttttgctit agaagttaaa gtgtgtatgt aacttaaac actatititc 54120
 agaaagtga ttgtctaaaa tcagtagtat ccacttctgg ccaggcacag tggctcatgc 54180
 ctgtaatct agcactttgg gaggccgagg tgggtggatc atttgaggtc aggagttcga 54240
 gaccagctg gccaacatag tgaaacccta cctctactaa aaatacaaaa attagctggg 54300
 catggtgggt ggacaccata gtcccagcta tttgggaagc tgaggcagga gaatcgctt 54360

 aacctgagag gtggagggtta cagtgagctg agatcgtgcc actgcactcc agcctgggag 54420
 acagagcaag actgtgtcaa aaaaaaaaaa aaaaaagtat ccacttctta gatcactatc 54480
 tttcttgata gcattatagt acaactacta taacttgaat gactgagaca caacaataat 54540

aattccatta attttgaatg caaggccttg aaatagtaac aattgcatga cttccctcat 54600
atattattca ttgtctatcc atcacataa taatttataa tatattatta ttgagccaac 54660
agtccaaaga acacctaaga aaaagtcatt tacataatta acatgcatta ttgaaaaca 54720
taataatgct aattaatcac taaacaaacc cattccctcat tgctcctgct tccctacttt 54780

tccttcaatt gagatatcc aaatcttctc aaagctagaa ttttgcaaac atttgagtac 54840
ttaatcaagg cctaaatata tatacatgta tttatgaaat ttaggatgtg gccagttaac 54900
cattctcttt tcaactaaag aagacagatt actgcagttc ttattaaatg cttacaactt 54960
atcttaacgt tgtatcaata atttttgttt tatttcaatg atataacaat ggggaaaaaa 55020
tttacttaca gatcatgac actatcatca gtgtcatttc ctctgggaaa gcaaagaatt 55080
aatacccttt acactttaat tcatctgagt atcatgaact gaggagtgtt atttcagtag 55140
agcaataaaa agtaaaatcc atctatgtac atgcgtccac atgcttactt gtttctccaa 55200

ttttttcttc acacagacct cctccttgcc tgctcattgt gaatgatcta tgggtagaga 55260
tattacaagt ttcaagggtt ttagcctcat gcaattatat caagcctcaa aagccactgt 55320
gtccttggct tctctttctt tttttttttt ttttcaccac agatgcttct tctgctgaca 55380
ttattgcaaa caattttcca gagcagtcct gccttactca tcctaggtgt gaacatcaag 55440
gccacaggat aggaacaatc ttttatctgg gaataaatct ctgtagagaa aatctgggtt 55500
aaaacaaaaa tctgtgcctc tttccaatct tctcatatga cttttttccc ttaacatitt 55560
aggcaacttg ggtttaggca gctttcctga tttctgcaga gctaaagagg gaaaagataa 55620

aaattctgtt cagcttatit cagatatit attaaatact tctaataitt attatitttt 55680
tttttggggg tggggggaca gggctcact ctgttgccca ggctggagtg cagtggcgcc 55740
atgtcagctc actgcaacct ccacctctg atttcaagcg attctctgc ctcagcctct 55800
ggaatagctg ggattacaag cactcaccac catgcctggc caatttttat atttttagta 55860
gagacggggt ttaccatgt tggcaaggct ggtctggaac tccttacctc aagtgacca 55920
ccagccttg actcccaaaa tgctgggact acaggcgtga gccactgtgc ccggcctatt 55980
tctgatattt atatattgaa atcgtatata aactatgata ctttacaggg ttcagttaaa 56040

aaaaaatgct aaaaagtgtt tggaaaaata aatggactat aatgttaaag gaaatctgaa 56100
aaaatatatc aatgaggag aacaacacgt atatagtaat taaaattgtg tgacaccagc 56160
ttaaaaaag actaaacaca gagactcaat gcttaagact agctctagtc tttagtttct 56220
gctttctgtc cctgataagc cttttctcc caactcgtct catactcaa atgcagagtg 56280
ttaagtittt cactccctca tttctgaca caccatctc attggtttag gcaggccct 56340
ctcgttttat ttttcttc atcccggacc ccattcccat tccccttct ccaagtgtac 56400

ccactcaaat gtgtttgctg tatacttttg aatagaaagg taatgttgtt ttgtatgtat 56460

gtacctcttt aatctatgta tatgtaacat tgtgctatag atcctattct gtcttaagtt 56520

gttacactca aggccttagtt ttaaagaaat atctcgccca ggcgcggtgg ctcacgcctg 56580

taatcccagc acittgggag gctgaggcgg gcggatcacg aggtcaggag atcgagacca 56640

tcctggctaa aacggtgaaa ccccgctctc actaaaaata caaaaaatta gccaggcgtg 56700

gtggtgggca cctgtagtcc cagctactcg ggaggctgag gcaggagaag ggcgtgaacc 56760

cgggaggcgg agcttgcaat gagccaagat cagccactg cactccagcc tgggcgacag 56820

agcgagactc cgtctcaaaa atatatatat atataactct attgttatag gtatacttaa 56880

ttcatttttc ttacatagaa tticagagca tgttccctca ccattttatc catcactgta 56940

tatacaatat atttcccttg aaaaatccat gttagcattt acctggacca tatatccagg 57000

agctgggtca aaggatatat acatatitaa tgccatttag tctgtcata ttgcccttca 57060

gaatggttat acttccatta gcagtgcacg agggttctcg tctctccaca acctaccaa 57120

cacttgctc tctaaaatgt ggcatTTTTA atgggtataa agcactatct cattattgtt 57180

ttaatttggg ttcttctggt tactaatgat ttaagcatt tcttcatata ctgttccatt 57240

tgggtttccc atctgtcaat tgcctattca tatcttttgc acgtttttaa attttctatt 57300

tgggttatcc ttttaaaatt tcttcttgat ttgtctctg atgtacctct ttgagcaaca 57360

acaagccttc atgggtttga aaaggaatta ttattctga tgtagtcaaa tccatcataa 57420

tttcatctta tggttatata ttttgaggt aatctttaag aggtctttct ctactcttag 57480

ttcacaaga cattgctgga tattttattc tgttaatttt atagatttga atttaaaatg 57540

ttttaatctg tciggaacct gcctttttat gtgatgtctt gatgagtctt ttaccgtgat 57600

cactgatgag gaataaaatt aacttctctt agttttaact ttctctttac cttttccacc 57660

tggtagtaga gttgccaatg gaattgaaat agtcaagagc aggtttcaat ggagaaaatg 57720

glgaaggagc aaatctagat aatctcaagg ctatctgtaa taaglatcat atattgagca 57780

tgaattgtat gccaggctct ttgtctatat tatttttate ccacaaaaat cctttgagga 57840

aaatgttgtt atctccattt aactgatgaa caaattgagg ctaagaaagg ttgtatcttg 57900

cccagcgtca catataact aagctctttt tgaacttcat gctctttcac tcaaagtga 57960

aacctcttaa atgtctctg aattttattt tgatataatc tctgcattta tcaaggatta 58020

atgaagaaag aagttttatg aggaatgttc ctgcattttt aggaaagcca tgtggcttgt 58080

ccattaaatt gcaaaatgtg actcattttt ctttagcatc ttccatatgc cagggtctgt 58140

gctaagtgcc aggactacag ctggaatgag aaatgattcc tgccccaga gtgctttctt 58200
 agcaggacaa tgggagggtg attctctttg tgggtactag tgtgggctct gcagcaaac 58260
 ttctggagtt cagattgcag ctccacttgt attgtttctg ggaccttgaa cacgttactt 58320
 tctaagcctc aatttcctca tctataaaat taaactaatg aaaatagacc taacatagag 58380
 gactgttgtg agaatccaat gcaataattc atttaaagaa cttagtagca tgcttggtac 58440
 tctatcagta gaatgatcaa tgttaccttt ttttgacat aaaccagtga tcacagtaga 58500
 aaaattatct gataccagta tgctaaaact ctgttgtttt gcccatagat taaaaagtat 58560

caaaactaga ctgggaaggg aaggtggaaa gaatttcaga tcatacttcc ctgtggagct 58620
 aatgttcaat atatagtga ttaagaaatt acatgttagt tattcttagc tttcagttcc 58680
 aggaacaatt ttctgtcttt gggcaagctg gcatgctata ttttgctggt gaataagatt 58740
 tatataacct atttatttca catcttataa tgaccaggaa gcttacagcc aaatttaatg 58800
 ctttatttaa taagattata caagcctagg gtttgattaa agtccttgat gatttttaac 58860
 tttcttttaa aattttaata gtctaattat aagtctttta ttttgaaata ttctttggaa 58920
 gtagatacat tataaataat ctgcaaacag tcttccctg gaaactctgt ataaatcaa 58980

attttctaaa ttacaggtac cattagcaga cgaaaggagt tcccatacag gataccctta 59040
 gatttggctc ccaaacaga aatcaaaagg attttgagt taaaaggtaa attaacaat 59100
 gccattttta ttctcattt cacttgggtc ttcaacaaa aatcaaatat cctcatgatt 59160
 attctgtttc tccacttccg tgttcagtag cacacacaaa tctaccttta ggagtgtcc 59220
 accctacc accccactt tcaaaccttt aatcactttt cccactatct tcttccaacg 59280
 gcctgattta catggagatg catttcctc caatggaagg tagggactgt cattggctca 59340
 aagatgtctc taaaatgggg gtccagttgc ttctagactt aaagaacttt ccatggtctt 59400

agtggccagt cccgtccag agaaggccta tggcctgcac atggcctagc gagaacagca 59460
 ctgctctgct gaagtactgg tccagaagg gttgtcttag tccatttatg ctgccataac 59520
 aaaataacaa aatttataaa taatacaaat ttatttctca cagtcttgga ggctgggaag 59580
 tccaagatca agcatcaag agattgggtg tttggcaagg gctgctctct gtttccatga 59640
 ggatatatgt tgctgtatcc tctgtggca gaaagtggaa aggcaaaagg gcaaaaagg 59700
 gtgaagaact tctcttacc tctctataa gattattaat cccactcatt aggggtggagc 59760
 catcataacc taatcacctc tcaaaaagcc ccaccttcta atactatcac ctgggtgatt 59820

aggcttcagt gtatgaattt tggagagaca tatacattca aacatagca gggattctcc 59880
 tcccctgca tacatttga gaagtatat ttgcacaagt gactaggttt tcttagtct 59940
 ccaggcttta caattcaata acatattacc gaatgataga atgtcctgac tacattttat 60000

ctcagataaa accctagaat cacaaaatgt tagtactgga aaggatcttt ttgatcatgt 60060
gcaacctgc tgttggatat aaaagaaagt ggcatgtcca aggttgcaca gtgaattata 60120
gacagtcatg tcagcactcc ctgttcaggc tctttgcttt gcttcctgga agggattggt 60180
aaatatgggt tataatgtct aaagctaaca ggttgaatgg caactaattt gccatgttct 60240

cttgacgcaa tcagtcact gtattacatt acctaccacc atattttagt gatttttaaa 60300
gtcttttttt tttttgttc tttcaaatc atgttcctaa ccggatcttt ttttctcacc 60360
ccgtttctga gaagcaagtc aactgcctag ataaaaaggg aagaaccatc tctagatggt 60420
tgttcttctc tcttgagaac atactgttag aagttaataa aaagcaatgt gtctactttg 60480
atcttttttg tttcaggact gctttaggt gagatcttgt ctgcagttct aagtcaggaa 60540
ggcatcaata tcctaacca cctcccaaa gggagtgcag aggcggagct gatgagcgtt 60600
gtcccagtat tctatgtttt tctactctg gaaacaggaa atcattggaa catttttcat 60660

tctgacccat taattgaaaa gcagaaactg aagaaaaat taaaagaagg taaaaaaaa 60720
aagtatttca cataaaaatt ggggtgattct aaactaatat ttttattaaa ctaatattta 60780
agttgtgaat tatagaaaaa tttgtaagag aatttttagca aaaaaatcat gagatggact 60840
ctactatata aataaatatt atttctgtag cattttggct caacttacca aaatgcctga 60900
atgagaggca aggcacctgc attccaaact acagaacact tccttctttt tcgaatgaga 60960
tcagaatgtt ctacttgata attcccaatt cgagcaatc atatacttcc tttgagaagt 61020
tcaatgctgg ccacagagca tatgcttgct gcccaacacc aaaggaagct taccattctc 61080

agggcctgat aaagtgttct ttgagtagaa acggaggtct gttaagcacc gtgttctttt 61140
tcttgtgctt ctiagggatg ttgagcattt tgtctacag aaatgctgac tactcttaca 61200
tgtgttgtaa ggggtggaagt gctagcattt ggtaagtaga agattttgag ttgcattttc 61260
atatagtgtt taattaaact aagaataata accataatgg aaactccatt cctccagttg 61320
ctcaggctaa aagcctcgtc atccttact cctctctttc tcttaccgtt cacatctgat 61380
ccagcagata tggattcaaa atatatcctt aatttgacta cttctacca cctccaccac 61440
actatcctgt tccaagacac ctctctctcc cacctggatt cttacactag tctcccttag 61500

tcttctgggt tcagcccttg atcctcttca gtatatactc aacacagcaa ctgaagtgc 61560
cctgttaaaa catatgttag atcatgccac tcaaaacat ttaggagctt cccatcttac 61620
ccagagtaaa aaccaaactt tttattgtga ttacaaaagc tctgtatgat ctggctccac 61680
ctcatgtctc ctactttatc tctatactc tctttccctc caattcagcc ccaactagcct 61740
tcctcaaaca caccaggcat gcttccacct cagggccttt gcactgtttt ctcagtctgg 61800
aatactctc ctiagggtgc agcatgactg gctctcatat ttcctcagg tctttacaa 61860

atgtcacctt ggggaggcct ctgctataatc ataattgtcta aaattgcaat ccactcccct 61920

cccaacacct catatcgttt cttttctcct cagtgtgatt actaacgttc ttgcttattc 61980

cactattgtg tatctccccc actggaatat aagctccatg cggaagtgc taagtatccc 62040

tagtgctggg tacctacctg gcacatagta gatgctcagt aagtatttat tcaatgaaac 62100

atatcttcca aaattctgat gatttgaggg aaagatagtc tgaattaatt aagagtccat 62160

atggcagctc attttcaaaa aataccggct gggcatgggt gctcacgcct gtaatcccag 62220

cactttggga ggacaaggcg ggcggatcat gaggtcaaga gatcgagacc atcctggcca 62280

acatggtgaa accccgtctc tatgaaaaat acaaaaatta gctgggcgta gtggcatgtg 62340

cctgtagtcc cagctactca ggaggctgag gcaggagaat cacttaaacc caggaggcaa 62400

gggttacagt gagccgagat cgcgctactg cactccagcc cgggtgacag agtgagactc 62460

tgtctcaaaa aacaaaacaa aacaaaacaa aaaaaccatc atgctatgac aaaatattta 62520

ataaaaacgg tgtgccagct gctttgtagg ttctatatga aacatattta aggagtttac 62580

aacctagaat actttaattt tagatTTTTT tctTTTTtct tttttctttt tttttttttt 62640

gagacggagt cttgctctgt tcccaggtg gaggtcagtg gcacgatctc ggctcactgc 62700

aacctccgc tcccgggttc aagcgattct cctggctcag cctcctgaga gctgggatta 62760

caggcgcgca ccacatgcc taatTTTTgt atTTTTagta gaggtggggt ttcacatgt 62820

tggccaggat ggctcgtac tccggacctc gtgatccacc cacctcaacc tcccaaaggg 62880

ctgggattac aggcgatgac cactgcgcct ggccagtttt ttttcttttag ctattgagat 62940

ctcccagaat tttatctttg gccctcttat tttctgtaat ctcccctggt acagtctcat 63000

tattgccat gatttcata acatctaggc caatggcccc ctaatcaatg tctcaaggcc 63060

taacttcttt ctaagaagt taggaaatgt cctagatcca ttttctagg tttccggaag 63120

ccaagatcc ttcaagcaca atatgtgcca aattcattat tttcttctc aaatacactt 63180

ctgtttcttt actcagtca caacaatacc ctgccctttg tccccatgg atcaagtcag 63240

aatcatcagt tggTTTTtga ttcttctctt tccttttggc ttacctctg atcagctacc 63300

aagttccata gattatacct taggattagg tctgacctg tgtgggtgac acacttcaaa 63360

agacacacag ggccagatag agtggtcac acctataatc ctagcacttt gggaggctga 63420

agcaggagga tggcttgagc agaggagttc cagaccagac tgggtaacat agggagaccc 63480

tgtctttaat aaaacaataa aaatataaaa aaataaataa aaggctcata gaccctgca 63540

gcacaccaac cagaggataa cccaggatgc aggagtggga gtgagtgtca atgaagactg 63600

gaaactgaca cagcaggacc tgggaaatag atgcctggag agcagaaagc cccacaggaa 63660
 ggtacaacag cctctcagta aacactcaga gcctttcaag agtttggggc aagactgaaa 63720
 catacaccca actccatgag ttctttgaaa gaaataatag acatagaaga aaatgtccag 63780
 cacctaaata cctcaaaact ttctttgaga aatacaaaagc agatttttta aagtacgaat 63840
 atcattcata ttagcaaaac ccaaaattga tgaatgaa catTTTTTat attcgtcttt 63900
 tttttttttt aaagaacatt gtggatattg aacttttctc tttactaca agcctccatc 63960
 ttatttctgt ttctttcccc caagggcatt cactatcatg agtttatgca tctttccaga 64020

 acatttttaa tattttatat agtatatata tacatgaaat catatagctg taacttaact 64080
 ccagtttggc tgctcactgc tcaaatgcca aactcaagag actaaggttg gtgggaggaa 64140
 aagcaggtta attcaggagc cagcaaccca aggagatggc agactagagt caggaaacta 64200
 tcccaaatgc ctaggctgg ccagagggat tttaaagagg aaggggcttg gaaaactgtg 64260
 tgcaagagtt agctacgtac aggtcagcat gtcttgttct gattattatc ttgagtaacg 64320
 ggccatctag tggtcagcta gactgaaaca ggtttgtaga ttaactgctc agtatttttc 64380
 ttctccaggg gacatttcac atccttgatt tttatctcat ggctagttcc tggaattctt 64440

 aagtaagcac tgtttaagaa agttaagcat tgtaaaagaa agaatggta ttgcttcca 64500
 aaatgaagtg atgggtttac agtccctttt tgtatttcta aatgattata actagtatca 64560
 tactatacct atcattctgt aacttacctt ttctttttaa tacttttttag ttactttaga 64620
 tctagtagta taggtaaata tagctcactc cttttcattg ccatgcagta ttttatttta 64680
 caaatatatc acatagtata tattctttat ctattcctat cttgatggac aaccatttcc 64740
 aaattttaat attacaaca atatgataat gaacatcttc atatgtctct ttgtgcacat 64800
 gtgtgagagt ttctctaggg tatacccag gagatagaat tgctggaaca taaggaatgc 64860

 atatttacag ttcatcaga ttttccaga ttctcttca aggtgactaa aaaattcttt 64920
 tctactctaa atttttagtc ccagacccta ctgtaaaaca tgaggaaacta aactagacca 64980
 tattaagcac ttgtagaggt agcctagggt ctggaacaaa agcaaatcaa atagcctact 65040
 tcttttttct ctccatgtca cacttaaaat ttgaatttca gggcagtctc caagggacag 65100
 gtcagtggga agaggagaac gcaaaaagct agagcgaatt gtatttgctt tacctttagg 65160
 gaagtgtgt ctagactctc actccttaag gataccaggg atgagacacc caagagtacc 65220
 aaagagaaag agagatagga gtaagagctt ataaaaacca ggtgcagtgg ctcacaccta 65280

 taatcccage actttgggag gctgaggcgg gtggatcacc tgaggtcagg agtttgagac 65340
 cagctgggcc aacatggtga aacctgtct ctactaaaaa tacaaaaatt agcttggcat 65400
 ggtggcacgt gcctgtagtc ccactactc aggaggctga ggcaggagaa tcgcttgaac 65460

ctgggagggtg gaagctgtag tgagccaaga ttgcgccatt gcactccagc ctgggcaaca 65520
gagagagagt ccgtctgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aagtaagagc ttatacctat 65580
tgaatactta ctataatcca gaactatfff aagtatgttc atatatttaa tctttataat 65640
tgatcccaaa ggatgagtcg gttgtttcia ttatttgcca ttgccttttt tcaaagatgt 65700

aactaaagca tctttatata tacagatgta tagataagtg gagaggcagc ctggccgtat 65760
aactgcactc atatgccttt cttagcctgtc aaaagaagag agacttccaa aagccaaaat 65820
cccaagagag acccaatgta aaatgtgggc caatctttga aaatgtgagt gtccttgaac 65880
ctgagcaatc cgtagaagta tttctcatcc ttgagagcag tgtgggagga ttaaaaagag 65940
aggagctctc aactcttacc ccctaaaagt caatagagta gaaaataaat ttctgatgtt 66000
tctagagaaa gaattaggaa aaggcaccta gttgtggagg ggcaagtcc gattaatatc 66060
aaaaaaaaa tctttaaaat aattaaatca attagagcaa agactgagaa caacctaat 66120

gtctacagaa agggaaatgg cttaaatagc ttgggtgcat ctgtaccaa atactataat 66180
ttaatgtata aaatcacttg taaaagaaca aggaaacttt atgtattaat atagatctct 66240
aaggcatatt actaaatgga aaaaaagcca agtacaggat aatgtaaaca ttctcccacc 66300
atgttggtgt ggttgggatg gaaaggtaga tgggaaggct atatcttgta tctactattt 66360
ggaagaaagc acaagaaaca atggatcatc tctgttggga ggtggagggg gacagggact 66420
gctagaagga gacttttcat aaaatatecc ttgtgtcttt tggatttttt ttttttaag 66480
ttctctcact caggctggat gcagtggcag gatctcagct tactgcagcc tctacctct 66540

gggctcaagc aattctccca cctcagcctt ccaagtagct gagactatag gtgcctgcca 66600
ccacatctgg ctaatgtttt gcattttttg tagagacaat gtctcactat gacgcccagg 66660
cttcactttt ggatttttga atcatgtgag ggtttttacct ctttaaaaaa atgcttaaaa 66720
tacatttaaa aaatgaaaat gaaaaagaaa cacaattttt ttaagtgggg gaagtgggag 66780
agcaagtcaa gtggtctgag tctcagacat ttgaggacct ggggagtgga gcctcctggg 66840
cgactgagag agtgaagaga tgttatgggg ggatgaaccc aatcctctct gatactcttc 66900
gatgggtatt agtagagact tgaaattgct ttttgactaa gtaataatga tcattaaaat 66960

ttcctgtggg gtagtaagtt ctgtgtcaat ggcagcactc aaggacaagt gagataaaca 67020
ctccagggac attgggaaaagg gggacttggg gcctcagata ggaattttaga ttccatggaa 67080
tgcacaaatt ttacaatcta gaattttgtg atttactctt tcatgtctca tgttcatagg 67140
tcaatgcctt gactcaaac tatttatfff atctctgtta tctttaactt tagagtgtaa 67200
ttcttatcat caggaatcaa tttttagctt gtgtgctagc ggacaatgtt gtaatcacag 67260
aagatgtgct gttcacattt gtttaccgaa tgttttggag gtattccaaa aatcttcctt 67320

tcctttgtaa aatgatgact tactttggaa ttgcatgttt taaaatgtta ttttctttta 67380

aagaataaag ttgtataaat taattgaaag tcaaaaggga ttcagcggtc taaatattta 67440

tttatttgat ttgtctttaa aggttaacag cttttgcttt aagagtactt ggacaagtaa 67500

ataaatacgt agagcagaac caaaattcaa ttgtaatc tttattgtgg ctagttgaga 67560

attatcaatt agataatgga tctttcaagg aaaattcaca gtatcaacca ataaaattac 67620

aggtaaggaa accaaatgca caaattagca atagttttat ttagtttgag ttttattctc 67680

atctgattat gggaggatga agaagaaga gaaaaaatg taattctgca agaaattcct 67740

ttgtgaacaa gcaaaatata caaaggtctt tcccataata tctgaagtga agcgatcttc 67800

agacagttca ctagagatca gagaagtgat atcttagacc tctcgtttaa cggggiggag 67860

gtagatgggc aagtgaagc actcaagcga gatagacca gggcttattg agaaatggga 67920

agcaggaagg gaaagagtgg gagataaggc ttaaaacaca gagtagaggc caggtgcggt 67980

ggctcacgcc tgtaattgca gcactttggg aggccaaggc gggcggatca tgaggtcagg 68040

agttcaaac cagcctggtc aatatggtga aacccgtct ctactaaaaa tacaaaaatt 68100

agccgtgcgt ggtagtgcac gcctgtagta ccagctactc agaaggctga ggccggagga 68160

tggcttgaac cgggaggcg gaggttcag tgagccaaga tcaagccatt gcactccagc 68220

ttgggtgaca gagtgagact ccatctcaaa caaacaaca aaaaacagag tagaatcagg 68280

tcatttcgcc ttaaagacac catttcactc cctttttaa acattgcttc tttttagggt 68340

accttgctg ttgaagccc agagaacagc ttatatctta cagcctttac tgtgattgga 68400

attagaaagg ctttcgatat atgccccctg gtggttaagta agagttttct ttctctcaca 68460

cccatcatct atttctgtac tataactgg aggggccacc aatcagaaga cttttgttt 68520

caaaagcttc ttttcttct ttccaataac ttgaaaataa cttaaactcc agaattgaaa 68580

gatttcagaa caatgataga tattagagac cacctagtcc aacctactca tcggcagttg 68640

agaaagctga ggactaagta aggtgaattc agtttcccag tgtcacaggc taataaattg 68700

tagagctggg tctaaaactg atagctggga ctgggatgga agaattgatcc agtgcccca 68760

gcttctctgt cttatctttg ctaaactctg ctttatatgt tactgttatc ctatagtga 68820

agcattctgt atcatgcaag tactgaggat acacaacagc aatgtgtat cctccaaatc 68880

cttccaaaca acatttgctt ggaaacggga gaaaagtgt gagccacct agtaaatcaa 68940

catagaagat ttccaaggtt gagatgaaa atctcaagtg gatttgcaaa actggaagca 69000

caaaacaaaa ccatttgttt tcagtttggt tcagaagctt aacaagacaa aataatcaat 69060

gaagactagt tcccaggcac ctatgggcca catgggtgag agatgcatgt ggagctggga 69120
gaggaggcag gcaggatgtt agcagcatcg cagcaggctt tctgctggcc cacttgccca 69180
acacaacat tttggtggcg tcaggactag tgatcgggac tatttacca ggcattctta 69240
ggatctaaaa gtactgtggc agttagggtt tctttctgct acttattgtt ttatttattt 69300
atTTTTTaa gtgtaactcc tttgaacct gtgtgcctgt tgcaactacg ctgagaggga 69360
acaataaaag ttgtgtctat gggccgggtg cagtggctca cgctgtaat cccagcactt 69420
gggaggccga ggcgggcgga tcacaaggtc aggagattga gaccatcctg gcgaacacgg 69480

tgaaccccg tctctacca aaatacaaaa aaaaaaatt agccgggctg ggtggcgggg 69540
cgctgtagt cccagctact ccggaggctg aggcaggaga atggcgtgaa cctgggaggc 69600
ggagcttgca gtgagccgag atcgagcac tgcaactccag cctgggcgac agagcgagac 69660
tccgtctcaa aaaaaagaa aaaaaagaa attgtgtcta tgctcggtgc cttttcttcc 69720
tggaggctag gtctgacggt gtactcagaa actaaaggca caaacctct aaaaggaaag 69780
tgagaattca gaggcaaaaa gcttaacctg atttgacaa cctcattgtc cttccaaga 69840
ttatgctctg ctcttctct cggagggtt tgcttactg agaagccatc ctttccatt 69900

aggctcagtc tcttttacc cccatattgc ttgctccagg atagtgggat ctgagggtag 69960
ttcatatcaa ttgatagggt gttgcttgac atagaaactg aagtatcttc tcttgtttcc 70020
agaaaatcga cacagctcta attaaagctg acaactttct gcttgaaaat aactgccag 70080
cccagagcac cttacattg gccatttctg cgtatgctct ttccttgga gataaaactc 70140
accacagtt tcgttcaatt gtttcagctt tgaagagaga agctttggtt aaaggtataa 70200
cttgttccat acatgtattc agtgagtgtt cactaagaca taaagtctgc tagtctggga 70260
agtgggtggt gacatgtgaa cttgagtaag atgcaattcc tgtcctcaag gaacaaaccg 70320

tcacaatacg atgtaatgtg tgccgttatt cattcattta ttcattgcatt cattcagcaa 70380
atatttattc ttttttttaa gacaggttct cgctctgtca cccaggctgg agtgagtggt 70440
catgatctg gctcactgca gctcgatct cctgggctca agtgatcttc ccacctcagt 70500
agctgggact acaggtgccc accactgaac ccagttactt tttttatat tttgcagata 70560
cgagtctcac tgtgtttccc cggaatgatct caaatgcctg ggctcaagca ctctactgc 70620
ctcagcttc caaagtgcta ggatcacagg catgagccac cacacctgc ctctatttat 70680
tcctttattc aataaatatg cattgagtat cctatgtaca cctggacac cccctatata 70740

cctggcacta ttccagtctc tgggaataaa ggaataaaca aaacaggctc cccaaatcc 70800
aggccatcat gaaacttaaa ttctaactgg ggagacacaa acatgataaa taaataaagc 70860
tttatgaata gatgggtgatg gctgatatga agaaaaatag agcagggaag gaaaataagg 70920

tgagaggatg cattgtaatt ttagacaagc tgactgggct taagtttcac taagaggatg 70980
 gtgtttgagt caagagctga aaggaggtga agaagcaatt cctgtggcta tctagaagga 71040
 agtacctggt ggagaacagc acgtgcaa at gccctgaggc atgggcatgc ctggtgctcc 71100
 aagaatggca aggaggccag tgtgactgca gaggagtga aagaggagta ggaagtgagg 71160

 tcaggttaagg aaaaagtga ggagcaagg aaggtcattt aaggcattag agagactctt 71220
 cagggtcttct gtaaacagtt gtgccgtgga caaagtacct aagcaatcaa gtgaatcgag 71280
 gctgaaatct agcctgtgct ccactcccc gccacatac cctagtttag ggctgcttcc 71340
 acctagagca aggagtgcc atgtcttatt cacagcaatg tgctgtgggg accagaagga 71400
 gccctagaac tttaatttca gctttgagag tgaaggggg agccactggg ggattttgag 71460
 caaaggagtg catgacctgg cttatatttt accaggtttg ctataaaagt atgtgtttgg 71520
 ttttgaagaa taaagatact gcttcctata ggtcaagaga caaaaaatag aaagagagta 71580

 gcagtgatta ttagcatggt tgggcacttt ggagtcctct tctagctaag gctttataaa 71640
 tcttactgag gtttatgacc atctacaaaa tatgatttgt gccatcattt taaaattact 71700
 atattttaac atatgcctca aaaccacttg tacgatactt caaaaataac acaaaagaaa 71760
 tgtcttgggt atgtgagat atgggtcata aatcataaa atttaagatc tagaaggga 71820
 ctttaataatc caagattgt tccagttggg tttctttaaa atcctaaact caactcttca 71880
 ttttaataac agcaaatctg agactctgag aggaagggtc aatatcattt tcaaggtcat 71940
 gcaaataatg tagttatgaa ttataaacat acacatcaaa atttttacta accttcaat 72000

 atgatttcca aatatgcatt acttttttta aaacaaatag ttgttccaa aaaggatttg 72060
 aggtttacag gtttaataa caaatataat ttacagccta atttatgaaa agtgctgcat 72120
 gtacgaaatt gtcttgagtg ctttaattg gaaagaaata atgaaagact gaactaaggc 72180
 tttaggttta atctcataat ttccaggatg taaattttcc tatcaggaaa aaggttctcc 72240
 agttttattt ttagtgtcag taataataat aataataata atcccttata tatgcatggt 72300
 gctttctagt ttacaaaatc ttttacttta gtatttcatt tgagtttcac tgcattggaag 72360
 aaagtattat ctatactata ggtattagga aattgagtca cacagaacta aaggaatttg 72420

 cccaaagtga catggttaagt tagcaacaaa agaaagacta gaagctgggt gcaataccag 72480
 tttattgcac tttgactct actaaactgc ccttcctag tacatgtgta ctatgttgat 72540
 tttaaaatac agattgaggc cgggtgcagt ggcttatgcc tgtaatccca gtactttgga 72600
 aggccaaggt aggaggattg cttgagccca gtagtttgag accaggctgg ataacataac 72660
 ctggcatggt ggcacacccc tatagtccca gccactcagg aagctgaggt gggagaatca 72720
 ctgagcccaa gagattgagg ctgcagtga ctacaatcac accactgcac tccagcctgg 72780

gtgccagcaa gatcctgtct caaaacacac aaacaaaaaa aacaaaaaat aggttgagtg 72840

ttcctgatct gaactgcttg ggaccagaag tatttcagat ttcagatttt tttcagattt 72900

tggaatattt acatatacat aatgatata cttggggatg ggactcaagt ctaaacaatga 72960

aattcattta tgtttcatat atactttaca cacagcttga aagtaatttt acacactatt 73020

ttcaataatt ttgtgcatga aacaaagttt tgactgcatt ttgattgtga cccatcacat 73080

gaggtcaggg gtgaaattac ccacctgtgg catcatgtca gagctcaaaa actttcagat 73140

tttgggggca tttcataatt cagattttca gattagggat gctcaatgtg taaagacaag 73200

taataccata ttaaggatc tcgttttgca ttggtcatct tcaggaagtt cctctaacia 73260

gaaaaagtaa gtagcttcta gaaactggaa ggccataata cacctggtag aattattatg 73320

tcaaattcac atttttaatc atattaatga atggaatttg ttgatgttca ggtaatccac 73380

ccatttatcg tttttggaaa gacaatcttc agcataaaga cagctctgta cctaactctg 73440

glacggcagc taiggtagaa acaactgcct atgctttact caccagtctg aacttgaaag 73500

atataaatta tgtaaccca gtcataaat ggctatcaga agagcagagg tatggaggtg 73560

gtttttatc aaccagga acatttcttt gtcttgttcc atctccctgt agacattttt 73620

atcttctccc ccaccacact catctggcct ccatgccttt gtccacaaa tgagcatgca 73680

atagatatga ataatgccta gaattgaagg acccctacag gttatctgcg tcaacactct 73740

tattatacag aagaggaaat tagcccaggg agttttactc aggaatttca tggcagagcc 73800

agaatcagaa ctcatgtctc ctgactttaa gccagttact tcttcatga ttctaaatca 73860

ccatgaaagg ctagtgaagt tattggcaat tatatcatat cctatgtaat aaatagtgg 73920

tgccatgtag acaaaggta ctagtctcct tctccacaac gaaataaata aaaagtggga 73980

gaaatactga ttgttacatg ttaactatc tagctattta atgtaaacac atttgagtat 74040

gtatttttat tacaactaat tattatgtag tcgtataata catgtttata ttcaaagttt 74100

agatcgaatg ttaatatctt ccctgttgcc tggatgttta gataatgatg gagtgtgtat 74160

atcttatat atgtaattta gatgtagaga ggcccttcag tattaattta ctgacatgt 74220

aatgtgtttt attttggga caattatagg gttagcagaa aagactgccc tattgattag 74280

catttgccgc cacagatata ggcagaggga atggccacat tgtttaacat ctctgatcta 74340

gcatgtttc tcagttttat agatgagaaa gatgaggtcc agaaagataa agttttattca 74400

tttattcctt caacaaatat ttatgtacct gctaaatgca atggacattg ccttagtcca 74460

ttgtgtgttg ctgtaacaga aaaaacgaca cactggataa ttacaatgg acagaaattt 74520

attacctcat ggttctgggt cctaggaagt ccaagatcag gggggctgca cctggngaag 74580
gcattcttgt tgcattatc catggtggaa gggcaaagag aaggcagagt ggagggttgg 74640
tgaggagtga gtataaactc atctttttat aacaaattca cttctataat aagcagcatt 74700
aatccattta tgaaagtgg acgccccatg acccaaacac ctcccattag gcctcacctc 74760
ctaactgc cacattgggg accaagcttt ccaacacatg aactttgggg gacacattca 74820
aaccacagca ggcaccaaga aaaatatatt acctactgc ctcaaaatc ttatatgca 74880
gtgggtagg ccaacaataa actataaata aaagcattac aaattgagat gaatgctaga 74940

aagggcaaaa aggaacctt aaaacagaga ataacgggaa aggggagttt atggccttgt 75000
tgtggagata cttaaggta gactaaagga tgaggaagag ataattgttc aaagactcag 75060
atgaattctg caaacagtga ctgacctgag gttacatttg cagaatatat agaggacca 75120
gatctgaggc cacacttctt tctgtcctt gctaacagca tctttattga ggaggagag 75180
acctttcttc cactccaca atggggctct taaccagtct tactgagtca gctggagttt 75240
catctccaga caatgtgcc ctacctctc ataaaaagg catttgtaa tagggagtac 75300
ataaataaac taaacatatt ttgtgcctt gctgattgct gacaggacac aatcaatgcc 75360

attgagggcc tgacgaata ttactcctg gttaaacaac tccgcttgag tatggacatc 75420
gatgtttctt acaagcataa aggtgcctta cataattata aaatgacaga caagaatttc 75480
cttgggaggc cagtagaggt aaatgaagaa ctttctgtag tattttacaa ttggctgaga 75540
ccattgaaat catctgttc actctttatt ttataaatct atctcttcac tacttaaca 75600
tatattgagt gtcagctatg tctaaacag gtagcctgc tatatcctgg gactgagga 75660
ttcaaaaata aaacacaaac aatcagcgtg gtgcaggag attgtcattt aagcagatag 75720
tgaaaaataa gactcttgat aggtacatgg aagtacagag gggccctcct gatcctggct 75780

gaaagatgga gggagtttgt cagatgtgtc cagatgtgtg ggtaaatct gaaaaaatca 75840
gaatgagtta gccaaagtga gaaaaggaa gaacattcca gacatagata acagcgaca 75900
gagcagtaca gtgagcgtag gaggaaggc atgtctggga ggctgctgtt ggtcccttct 75960
ggccctggtc atacatgcag actgtggcca ggttggagtt ggcctttagg gtccccagct 76020
ccttgccca tgcctttgc tactgtgga ttttaaaagg tggtaacttt gatggcttat 76080
gaaaatttca caaagaaca gacatgttgg aaaaactggg ttctatatta atattagctg 76140
cccacatata gctgctgata catattttc taattactgt gttgcatta ttttaagta 76200

tatttaaatg tacagtaatt ggaaataatc ctcatgttg acatccttca caaattggtg 76260
tttgttaaaa gtaacaagc atgagaaata atttttttt tttagatgg agtttcgctc 76320
ttgttgccca ggctggagtg caatggcgca acctcggtc actgcaacct cctgggttca 76380

agcaattctc ctgcctcagc ctccaaagca ggcgggatta taggcgcctg ccaccacacc 76440
 tggctcattt ttgtatttt tggtagatat ggggtttcac catttggcca ggctggtctc 76500
 aaactcctga cctctggtga tccaccacc tttgcctccc aaagtgtctg gattacaggt 76560
 gtgagccacc atgcccagca gagaaataaa atttaatgca aaaattgcaa actggtggcc 76620

 catactgaaa aaaaagaata tggatataaa catagacata gatatatgcc aacatttaag 76680
 gatccagata ttccaataa aaacctgatt cccaacttcc cttgataaac caaaagacct 76740
 gaaagcaaag caccaggcat tggcatggct tctacaattt actgcagtcc ccaccagtca 76800
 caggacgtat gcatgtgcat ttatgttcat acctgctttg tgcccgggcc tctgcaggca 76860
 tttgtgcttg tggctccctag ttgggaataa tgtctccttt ccttgggac atttagagtt 76920
 caccggagat tcatgttctg agtctaagct ctaagaagga tctcttgacc ttccagctac 76980
 ctgaggtagc tgaaattatt cttctctata gggataatgc tgtaagaggc ctcttgtcat 77040

 cctaacaaaa tttaaaccac agcccaggat gctgcttcca tgtaaacct gggtgttat 77100
 tatccagtgt ggaattttct actccagcat ttctgaaat gtgttccatg aaagagtgtt 77160
 aggtggttga gtgtgcatta attaatgtaa acaaatatatt ttaaattaag ttaaacaagt 77220
 tctttaatcc agaattcccc tgttctgtaa catgtatgtg attaagtgtg gtgactctgg 77280
 gtgtgaaaag gggcagagcc agggcacagt gcacagcatt tccaaactt atttgtcatg 77340
 catgcttttc acatgcagta tctcaagaca cctgttttcc aacaaatgct gctatattct 77400
 atcagggaga acaagaatgt tgacctactt tcctacattt actaaaattt gaaggaagga 77460

 ttgagaaact ttaacatatg cccaatccat cttgcattat tgtgctaagc aaaggaaagg 77520
 ggaggcttgg agtaaaggaa gtgccaaccc ctcggttca aaattatctc tcctgtactt 77580
 tccacaaatt agggagcatt tggatgacag agtttctctg gagaggagaa tgacttaact 77640
 ccgtttatgt cttcagtttc ctctagcag agtgggaaga agagcagcag caactaagga 77700
 tttggcaggc ttgagtgggg tgctagtggg ttgggtggg gtaccagggg tttctgcaaa 77760
 caaaggcggg gacaagtgga aaagataaat catcaagaga tggaaaaggg gtgcaaagga 77820
 ggagctcaga gaggaccaa gatagatgca cccgctttca agttatgtg aggttccctg 77880

 ctctgggttc taatgaaaac gatctccatt ggcacacagg atgtgattc ctgagctagg 77940
 cacagaaagg aatttatca gttggcaaaa ggagatgaag atccagattt accatagcca 78000
 tatgtaaatg aaaatgtaac cagaagtgc ctctgacatg ttgcttttgt tggttcactc 78060
 aggagatctc agacatctta ttacatgta gaagggaag gggaaatacc agccttgttt 78120
 agcacctgcc atgggcatag gattttcagt gtctcatcca gttactctca gaagagctct 78180
 gagagaggag gctggtacat gtcaaccac tttcatagc tctatcctcc ctccctatca 78240

aatgatgaaa gaaagcatgg tttgtttctc tattatcttt ccagggtgctt ctcaatgatg 78300

acctcattgt caglacagga tttggcagtg gcttggctac agtacatgta agtatttaat 78360

tgatatccaa taacgagtta tgtgtccatt tgtactaggt aacataaaag ttaggagctt 78420

tgccacaaag tcacagaaat ctgggcttgg gtaacatga ctaaagtggg attcacttat 78480

gtaaatcttt ctagcaatct ttgttaactat cctcacaatt tttttgaaaa taacaatgtt 78540

ggtcaggcat ggtggctcac gcctttaatc ccagcacttt gggaggccta ggcgggcaga 78600

ccacgaggtc aggagatcaa gaccaccttg gctaacacgg tgaaaccccg tctgtactaa 78660

aaatacaaaa aattagccgg gcatggtggc gtgcgcctgt attcccagct actcagaggc 78720

tgaggcagga gaatcacttg aacctgggag gcagaggttg cagtgcgcg agatggcaca 78780

actgcactgc agcctggcaa cagagcaaga ctccgtctca cacacacaaa aaaatttaat 78840

ccttatatgt atacattctg tatacttata gaaattatat atatttatag agatatataa 78900

ttttatgatt atatatgtgt atacgcataat ggcatatgtg tatatacata tatctgtgta 78960

catatgtgca ttgtatatat atatgttttc tatcccatct catttatcca ggattttggg 79020

ggatttatgt gttattcata aagacttatt tcttcatttt agccacttgg cagttgcaat 79080

tttttttctt tttttttttt tttttgagat ggagtcttgc tctgtcaccc aggctagagt 79140

gcagtgggtc aatcttggct cactgcaacc tccgcctccc aggttcaagc aattctcctg 79200

cctcagcctc ccaagtaggt gggattacag gcacatgcca ctacgcctgg ctaatttttg 79260

tatttttagt agagacggag ttccacatg ttgaccaggc tggctcctcaa ctctgacct 79320

caagtgatec gtccaccttg acctcccaat gtgctgggat tatgggcgag agccaccacg 79380

cccagctggc aggtgcaaatt ttttctagtc tgtttaagta ttticatgca ttcttaaatt 79440

gcatgttctg agcataaatt aacatcctat taataatttt aatcacgctc ttatctttag 79500

tgcattcatt ccttcaagga ctgttgaag ttatatggg ggaggagaga ttgtccactt 79560

ttctgccact tctggttggg gtcaatata ctacttctgg cagcacctct gccattcat 79620

acacacctat aatttgttg ttgccatgat ggcgtgtggc tggaagaaac ccacacttct 79680

tagccttgtg ctgttgtgtg taaaattaaa gtggaaaggt tcaaaacaag aaccttggga 79740

actctcctgt agagttaggt gccagattt gactgcatgg aatttagacc aagcttctga 79800

ccggccagaa gtcatttttt gcttactttg ggectctcag gtttagatta tggagtgtgc 79860

ttaaagtcca gcigctggaa aaatgagtca ctaatgtaca ccatttgtgc tggattatga 79920

aaatgatcct tcgagcatcc catctgcagc agcagtgttg ccataatacc tttgtcactt 79980

tcccacttta aatagaatct tcttgcttac ttgtcccaa ttaggtaac aactgtagt 80040
cacaaaacca gtacctctga ggaagtttgc agcttttatt tgaaaatcga tactcaggat 80100
attgaaggta aaaacagcag gatttacgct gtaattttgg ctaaaaataa agcatgtgta 80160
taaatagaga gcttctctga ttagtaaaaa tgtgcttact caaaaagtga aatttcttaa 80220
ccaaatactt tagcaggttg acatccaagt aaatattact tccatttttt acaatagata 80280
actctttaat atagtcggaa gctaataatta aataacaatg actaagctaa atgtatttgc 80340
tattgatcaa taaattgttt tgactatgtt atttttaag agtgtaacta gttgtaaagc 80400

cacattaagg tctaattcca gaaccaggaa tttctgttac ttttgtgtta gccttccaat 80460
ctgggacctt gaattctctt atcacctgt tagttttcca tcccttagcc tttctgtatt 80520
ccaaggggcc cagaaaataa acatttctct gcctccatct ttaacttagt ctctcctgta 80580
cccccttctt ttttagtctc tctgtacca tcccttcttt aaatgtaccc ctgacctttt 80640
tatttaacce aaggccctca catccctctg ctggttgggt ctcccttctt ggtccaaaag 80700
caagtccact tgcacactcc agtctctctg gtctcccat tgcctccagg gtcagaatga 80760
atgttgctgc ctctgcctg atattttcca tctattgctc agaagcctgt tcttacagga 80820

aacttcccaa ctaccagcaa attaaggcat ctgttcttcc tccctccaac atccccaaa 80880
catattacca atacatattt atctttaata atttcttcat taaattataa gttatttgag 80940
agcaatgaac tgtaattat ttaaagactt cctggatttg tcaatagcca tgaatttcca 81000
ttagaaccac tgaagatc taaacttcca aatcacaaat catttttaag tgtgttcaaa 81060
gatttgctca ttaatgattc tgttctgaca ggttccaaag cagctgaaaa cagtttactc 81120
ttatatttgt ctgtttgttt tcttgtctta tgtgccagca tccactaca gaggctacgg 81180
aaactctgat tacaaacgca tagtagcatg tgccaggtag gcctatttcc acaaagggga 81240

gcatagactc caagtctca ttttgttaa cgtattgttt cttacatat tttcaaattt 81300
tggtatgtcc agaagataca aaattgttca attgtttaaa aatgcagaac atatatattc 81360
ttaaattgct acttaccata aaaaacagcc ttggttttgc tcataatagt tttctctgtc 81420
tgttttgtct tctgattcaa acagtgaat attaatTTTT tctctttcag agggatagaa 81480
atgtgattta aaaaattagg aaaaaatat aaaagattct ctcaaaaaca gccctactc 81540
tcttacttag aaaaatcaca ttacctaac aaaatccatt atcagctaga ttctcaactc 81600
aagctgcaca ttgaagtcag ctggagagct cttagagctg tccaaatgtc ccgggtccca 81660

gaggtcattc taatggtagc cagggttag aaccactgat gttaaacct ctcccaacta 81720
aataccgagg cctcaattgg ccaactgtatt agtttctgt tattgctagg taacaattta 81780
ttgcaaatgt aatggtttaa accaacacag ttttactatc ttgcaattct agaggtaga 81840

agtcccaaaa tcaaggagct gggtagggt gtattccttc tggaagctct agaatttctt 81900
 tgcctattcc agattctaga ggctacctgt gtcttttggc ttgtggcccc tctctgtctt 81960
 caataccagt gtcacagcat ctccaatct gactgtgacc tctgttcca tcatcacacc 82020
 tccttctctg acitctctgc ttcttttct cataaagatt cttgtcttta cattaggcct 82080

 gcacaaataa cccctatct caaatcctta attaatcac atctgtaaag ttctctttgc 82140
 cacataaggt aacatattca caggttcagg ggattaggac atggacaccc ttgggggcca 82200
 ttattctgct taccacagcc accatcctaa aacatttatg aaagtgtagg ttttttgccg 82260
 ggtacagtgg ctacatactg aatccaaca ctttgggagg ccaaggagag agaattgctt 82320
 gagcccagga gttaagaac agcctgggca ccatagccag acccatctc tacagcaaat 82380
 tttaaaatt agccagacat ggtggcacac actttagtc ccagctactc aggaggctga 82440
 ggaggagga ttgcttgagc ccaggagggt gaggtgcag tgagctgtga ccagccact 82500

 gcactccaac ctggacgaaa aattgagacc ttgtctcaa ataaaaaaaa aaagaaaaag 82560
 aaaagaatat gtaggtattt gaaaatatgt atatactttt ggctttggtg atcacacagt 82620
 gtgatcagag agtggtagag ccaggactga aacacagact tcttcctgt tctttccatc 82680
 gtccctcagt cctttctatt gtgttctatt ttcttaactc ttgtattgtc aataacagtg 82740
 atatctgtgg atggcatttt gctgatttta ctataatca tgcaccaggt gtggataact 82800
 tggaaattca atagtgtgt gcaaaagatg agagctgaga aggaccttag ggatgatatc 82860
 ataactctct tgttttgga atgaagaaac taagacccaa agagataaag tcgcctgcca 82920

 aatgctcaca gatttagagg cagagctagg ggtcaaatc cccaacctct gatgttcaat 82980
 ccagtatcta aaccacatct ttttttttt tttttttgag atggagtctc actctgtctc 83040
 ccaggctgga gtgcagtggc gtgatctcgg ctactacaa cctccacctc ccaggttcag 83100
 gtgattctcc ttctcagcc tcccagtag ctgggattac aggcacatgc caccatgcct 83160
 ggctaatttt tttatttta gtagagatgg ggtttcagca tgttggccag gctggctctg 83220
 aactcctaac ctgagctggt ctgcccacct tagcctccca aagtctggtg attacaagcc 83280
 tgagccacca cgtcagcct aaaccacctc tttcaatcag tgtaatctaa gaccactaat 83340

 cccaaggaac agcacatagt ttctcctgc ctccctccca gctgtttccc agtcttctct 83400
 atgtcccaag ccaatcgct tcttaggatt cttcactat tcagccctat ttcttctc 83460
 atcagcattt ctctctcca gcatttctta ctctctctg tggccagtcc ctgctctctg 83520
 ttcccgtca aacatcttc ctattcctt aatgtcttc cagtaaggtc gcccttccc 83580
 aggcagcttc tttccccta aatgccattc ctacccttg gcacctacca gctggggagg 83640
 agcatgatca caattacctt taaatttgta acagttgtca aagggaagtg taagcaaact 83700

tctgggcaga gctcgaatca gtgcctggga ccctacaggg aggcatctag acttgcaata 83760

aagaagagct ctctgatagg gtgagacacc tgtgggatag cctctaccag taagaactcc 83820

agtgaccttc aggaatcag ttctactctc caatcctctt ctataaagca aagatattgc 83880

actaccttat ctcaagtttt ctgccagttc taattatcca caattctgcc gtacagaaaa 83940

aagctgttat caaaaattca ttcatTTgac ttcatTTgca ggaggcctaa ttccagatta 84000

tcaatataca aaagaaagca aggagaaatg caatcttgaa tagtctatcc ttgggttttt 84060

acaaattggg gacaaaatgt tccagaaagg cgggtggaat atgcttttgg ctctgttgac 84120

actgaagtta ggttgggtaa attccaaaag gaactgtgta gtacttattc atgtaggaac 84180

ttctttgcct tcaaatattc tctctcctga ttaaaaaatg ccagcatgaa gtttctgtgt 84240

tcagagggtc tctttcgtgt atttaccttt ttacaacctc tctgttgtat tcctaagaaa 84300

agaaaaaagg atttcatttc cctcacaaca aaatgccttt ggggaagatt gctggttttg 84360

gcagcaggca aagggtctct tgaaggagg atttctgttc caccattgaa acagtctcca 84420

tggcaaccag tcatcaaggc tccagcaacc tttcataga cactctccac tcgggaggcc 84480

cttttccatc ctgtgacaa agtgtttgca tctgtgagca agagtgtctt gcttctaccc 84540

atccaattag ggagatgttc ggatgtcaca ttagagtcc aagtgtttta tattctgttc 84600

taaattgtta atttggtgaa gaatagggtt aaatttttat gagttagaga ttttagaata 84660

cttttcttta ttgtggcaaa tattacatct atgacttcta atggggactg cttttattta 84720

tttatttatt tattatttta tttatttatt ttttttgag gcagagtctt gctcagttgc 84780

ccagactaga gtgcagtgtt gcgactcag ctactgcaa cctctgcctc ccagcctcaa 84840

gccattctcg tgcctcagcc tcttaagtag ctgggattac aggtgtgagc taccacagcc 84900

agctaatttt tgtattttta gtagagaagt ggtttcacca tgttggccag gctggctctcg 84960

aactcctggc ttcagctgat ctgactcagc ctctcaaagt gctgggatga caggtgtgag 85020

ccaccgcacc cagctgggac tgcattatat atgctctatg aggtgtcatt gaggaaaaga 85080

tatgccctga cccctcacta acttgcttag tatctctctt tccaccaaca ttcataacctg 85140

taggtgagat caattcattt tacccttat gaagctgtct ttttaattct tcctttaatc 85200

ctgactgtc tcccaagctt cactctcaaa catccagctg ctttcaagc atcttgaggt 85260

gaggctggaa cctgaaatca acttttacag aatcacactc cgtctgtctc tgccccagcc 85320

tcagccccgc cagcctgtct cttttatgtc ttctaacatc tcttaatggt agctctaagc 85380

ctctgccacc caaaacaaa gcctgggaat tataaagata aatttaaac acaaacttat 85440

acttcttcac agttaatfff acaaataaga aaatgagctt agaaagggga aatgatttgt 85500
gggaatctca gaactggaat aaaacccaag tttcctgatt ctccatttca gtattctfff 85560
ctctcttaca aaacaaaaac aaaaacaaaa cctcctcatt gtgccctfff tgcatttccg 85620
cttaaatcc tactagcaga attcctactg aaaggacagt ccttgaaaca ttttctatat 85680
aaagtagcta ttatgggaaa tataaaaaat agagaaaagc atgaaaaaga aaagagataa 85740
ttgcttataa tctcaccatc caaagtagct actaatatff gtgggtttgt ttgtttgttt 85800
gtttgtctff aaagagggat tctcactctg tctgccaggc tgaagtgcag tgctgcgac 85860

tggcgcaact gcaacctccg cctcccaggt tcaagcaatt ctctgtagt taggattaca 85920
gggtgtgccc accaagcccg gctaattfff ttgtatfff tagtaaagac ggagtffcac 85980
cgtgttagcc aggctggct tgaactcctg acctcaagt atctgcctgc cttggcctcc 86040
caaagtgtg ggattatagg cgtaagccac cgtgccttgc cttagtgtat tttcttccag 86100
cttttctgg acatgtttat tgaatctctt ttcaacatac aactgattff ttccttgaa 86160
tatgcttcat tagaaaatga actaacgtga gaatccaaag acctggattc ttctgtagct 86220
ctgcatgaat tagccatgtg accttgaacc agtgccttac tctcatctg agtttcccca 86280

gctagttagc ttggtgtgga tgacttctgt gttccagtag agtggctgt tgagattatt 86340
gatcaagtga ggaagagaa tagatgactc aaagatctct tgcaactcta aagtcagaga 86400
ttttaacca tacatttag aaaagcaaat aaatggagac ccaaatftaa aaattaaggt 86460
ctactaagga agagtgtcct ttcttaaaga ctcttattca cttatttatt atattttcta 86520
acctctfff tattttagct acaagcccag cagggaagaa tcatcatctg gatcctctca 86580
tgcggtgatg gacatctcct tgcctactgg aatcagtga aatgaagaag acttaaaagc 86640
cgtatgtgtt ttctftttaa tctgtttgtg aatgcttcat tttctttct gaattatfff 86700

atagacaatt ttactttctt tcatftgaat ataccactff tatagaatca cccagaatat 86760
ttttttfff ttggagggtg attttcactc ttgttgcca ggctggagt tgatgcagt 86820
ttggctcatt gcaaccgcac ctctcgggtt caagtattc tctgcctca gcctcccag 86880
tagctgggat tacaggcatg caccaccaca cctggctaatt tttttgtat gtttagtaga 86940
gacgaggttt ctccatgtca gtcaggctgg tctcgaactc ctgacatcag ggtgatccac 87000
tggttttggc ctcccaact gctgggatta caggcgtgag ccaccaggcc tggccagaat 87060
attcttttca aaacataatt aacctaatg ttgatttatc aaagtgaagc agaagcatac 87120

actagcatgc tctgtaaaat atgagtttat atgctaagt gttcagactt tttcaagaag 87180
aggaactgct cttaatttc ttgaattac agatcacatc cctgcattgt gctatctcat 87240
caacaggtga atgcatttaa acaaaaagat aatgaaatga aattcaagct tctctctfff 87300

ccccttagc ttgtggaagg ggtggatcaa ctattcactg attaccaaat caaagatgga 87360
 catgttattc tgcaactgaa ttcggtaagc tccacctgca accatttttc ctttactatt 87420
 actattcaaa atatacaggc taaaagatta taaatatcat ctctccataa tttccttaaa 87480
 tccttgaatt tgtaaacag attccctcca gtgatttcct ttgtgtacga ttccggatat 87540

 ttgaactctt tgaagttggg tttctcagtc ctgccacttt cacagtgtac gaataccaca 87600
 gaccaggtaa tcaactccat gctaacattt cttcagaaga atactttgta tttttccag 87660
 aacatttaga aatccactag agtcctgtaa attttatgta ttgcctctct tagggaccac 87720
 tcttcatgaa agtcccaatt tgaacattca aaactactgc atacaaaata ttgtacataa 87780
 actacttctt gacattgagc agaccgtttc acctcagtcc tcagtttctt catatttaaa 87840
 ataactggat tatagtgcct ccaacttcaa tattctttgc ctcagggtta tctatgggtg 87900
 tcacagataa atcatatctc tctttttgag agaaatcaac tcaatccccc cagaacaact 87960

 tctagcccat ctatattctt gttacacttt gcagatagct ctattatagc agctgtcaca 88020
 ttgcattcaa ttatttggat gtctttttca tcaaccccag ggtgttttca tttttgtgtc 88080
 cctagtatct aacgcagcgt cgggtataga atgtgaactc aataaatatt tatgaatggg 88140
 tgatccaca ttigactatt cagccatttt tgagaatgtt atgtgggttg agagcttatt 88200
 ggatcacaag acagatgact ccacctggg cagtctact tgttagaaaa tttttgaagt 88260
 gaacaaaaac tctgacacc attcattcta gttttatatt ctgaaatcac atagaacata 88320
 catagtccct ctcccccttg agatagatat atagagatac atagatatat gcttttcttc 88380

 cttgtccac cctaaacaat tccaactctt tcaaaagatc ctcatgcaac ataatttatt 88440
 ttcctcttac ttagagaagc atcaaatgtt ttatttctga gaaacgagtg tttcaagcac 88500
 agaactaagt gaaaaagggg agatctttct gagggtagcg gaacccttcc caggacagcc 88560
 aattcataat ttacctccc tgggccttag ctataaaaag aagggtttaa aataagcaat 88620
 ctctgaggct ccatgtaaga cacttgccaa ttagtaaatg tgttgttctt caatcaaacc 88680
 acttctctta accacacttt tgttgccaca gataaacagt gtaccatgtt ttatagcact 88740
 tccaatatca aaattcagaa agtctgtgaa ggagccgct gcaagtgtgt agaaggtaaa 88800

 ctttatttaa catatttagg ctgcatgctt atttaaagca gtcgttcata acctgaggtt 88860
 aatctggggg acactgtttg gtaaacgtt ctttctcaga agtagaaatg ctatctcagc 88920
 taattgaaag ctaatgattc cttgagcatt gtaaaactac attttcacag ttcctgaaca 88980
 acctgatagt tcatgctgta cagaggcagg gaaacacat cgagagggtt gttgaatatt 89040
 ataggggcaa catgatgta gattttactt tcacctagtc tttttatcat ataagacaag 89100
 aggctcagca ctgaaccact agcttctgtt ccttttctct tatacttccc agttaatgga 89160

attcggttta ttgtccagtt ccatttagtc tttcctaaat tgaagaaagc cttcttggcc 89220

aaggaaaaga tccagaactc accaataatc aacagctggc tccatgaggg tctcagttag 89280

ttttggtttt ttcaaaatcc tcaatatcta cacattttct aggtacttat tgtgccattt 89340

tatagctata aatcagtcac attatcattt tgggtccttc aaaggacttc tgattatact 89400

caaaatggaa aatttcccc ttcatcaag ggaaccacat acatttctaa agacctgaat 89460

gtggagtagc caccagctc aacaataagt cttatgccag ggggtgccaa tcttttggct 89520

tcagtgggcc acattggaag aagaattgtc ttgggccata cataaaatc gctaacta 89580

acaatagcta atgagctaaa acaaaaatca caagaaaaat ttcataatat ttaagaaag 89640

tttacgaatt tggttgtgc cgcattcgaa gctgccctgg gctgtgtgct gcccacgggc 89700

catgggttag acaagcttgt gacatgctca agattttgtt tttgttttt gttgttttg 89760

ttttctttat gtaatatctc actttatgaa agaaaagaaa atgggcaggt cttagaaatc 89820

tgacatttgt aaggttatat tgggttgtct ctgggctcat gagaaccgt gtttactcct 89880

ggaaagagtg tctacttctt tccattaacc ttatttttac caattttcac aaaatccagc 89940

tgattgtggg caaatgcagg aagaattgga tctgacaatc tctgcagaga caagaaaaca 90000

aacagcatgt aaaccagaga ttgcatatgg tgagttcaaa agttcaatat agctccttta 90060

aacatgaaat tttatgaata tgtgttcagt tagaaagatc aaaaacttta tatagtatt 90120

atatgaatac aacattccat gtgatcccct gaaggaaaat gccatcgatt ttagcatta 90180

acatgcaaag tttttattcc tcagcaaaga aatgtgattt tcattataaa taatagaagt 90240

gacatgtata ccagccagg atactttccc acaatagagc ttttcaatt acaggcacta 90300

aaacatagtc aaagggaact ttgagaagc cacagaggta taagatttca gttctgtact 90360

cttccaattg atagaccaga ggcagaggca aaggtgattt agggggcttg gtttttaaaa 90420

aaatatcttc agggtaaaaa tataaatacc aaataatttt taatatatc aagattgcaa 90480

tccatgtttg agacactctc catttgaaaa agcaaactc agtgcttcta gttgtccagc 90540

gcttagagct aaattagtgt tcaagtacag ttgtagcctt gtctcagttc ctgataaaat 90600

tagctccttt gttatctatt cagtttttga tgtttattgc tggcattttt tgagagagag 90660

agagcatatt gtacactatc tcaaatcatt ttttcatttt gaaattggaa ggggtggagcc 90720

gggcgcagtg gctcatgctt gtaataccag cactttggga ggccgaggtg ggtggatcac 90780

ctgaggtcag gaggtttga ccagcctggg gcaaacatgg caaaaccctg tctctactaa 90840

aaatacaaaa attagccaag catagtgggtg cgtgcctgta attccagcta ctcagcaggg 90900

tgaggcggga gaatcacttg aaccaggag gaggaggttg cagttagcca agatcgtgct 90960
 actgcctcc agtctggga acaccagcaa gactctgtct caaaaaaaaa aagaaagaaa 91020
 gaaagaaaga aagaaagaaa gaaatttgaa ggggtgttatt tataaattaa aaaaataaac 91080
 acagccaatt tggtaacttg tgtttagcaa cagcttccat aaacagtttc tcattgcaat 91140
 ggaaagggtt ctcatctta cggaaagggt ctgtaagaa cttcatgagg gctgggtgcg 91200
 gtggctcatg cctgtatgcc cagcactttg ggaggctgag gcagggtgat cactttgagc 91260
 tcaggggttc tagaccagcc tgggcaacat ggcaaacct tgtctctaca aaaaatacaa 91320

 aaattagctg tgcgttgatg gctcatgtct gtagtcctag ctacttggga agctgaggtg 91380
 ggaggatcgc ttgagcctgg gaggtggaga ttgcagtaag ccattgcact ccagcctgag 91440
 tgacagagtg agaccctgtc aaaaaaaaa tgtaacagag tattatcact atttaccagt 91500
 gaagaaactg aggtcagggt agattaaata atttgctcaa ggtcatgcag aaagcaagta 91560
 atagaattaa gatgcatcct gatctccagt atttttcca tcgaagtcta ctgaattctc 91620
 ttaatagtaa ttcaggcaac agaataagt ttatatggtt aataactttt ctttctttga 91680
 atttatattg attttgaaa aaaaaaaaaag ctaaaaagct gcctgactca gcctaggccc 91740

 actgcagttt gttaaataca tgaagacttg agaatactat attgttttaa caaacaagag 91800
 ttccactaaa ttatttcttc cctccatttt agaactattt taaatctaaa atacagaaa 91860
 tctattttta cacagagaat aaatgcaatt tgggtttatt gtgttggttc aagaaaagac 91920
 ttcgctggct ttttctggac tacaagccag aataacagaa tagaaacaaa attaatagat 91980
 tctctctctg taccaggccc cacatagtaa gtacattgcc catgtccatt ataaagactt 92040
 atgaatctga aagtcagAAC acttttcatg cattttaagc cactaattta catagcccct 92100
 ggttctgcca tgatgagttc acctagctac ctctcaatca gtcaatctat atctgggata 92160

 gacttaaaga cttgagggat atctagaatg aacaaatctt ttaggtcact aatttcaaaa 92220
 caaaaaatag atcaaaagca aaaataaaat aaatctctcc tgaggccaca tagaaagaat 92280
 gggtccttc aagctggtct ttccagacct gaggtcaagc acattatgca tcaaacattg 92340
 atatctgaat gaagggaata caggattgta ggcagctctt gttaggtagt tgccaagcaa 92400
 gggtagtgta gaaaacagaa tcatcctaaa aaccaaggat taaagccagt ggaactatat 92460
 gaggaagcaa agcaaggaac caagaaagct cacatggtag acctgaatga gagataagc 92520
 ctctctgtg gccatggaga agagaatgaa ggggctcttc aaaagatgcc catgggcatg 92580

 actccactca tcttaaagga tcagcctctg aacttaacat ctaacaaagg tttatcttgt 92640
 ttgtttgttt tatgtgcttc tgtttttta ttaaataatgt ctcttattct aatcagcctg 92700
 ttctataaca ttggccagggt ctaatgattc taatagattg agagattgaa tcagactgag 92760

gggattgggg aaggcttctt ggaggaaata agaactataa tagtttgcca tgcttcattt 92820
 ctctgttttg acaaattctg gcttctactg gacatagcat taatagtatt aagactgaat 92880
 tgtttcattg ttgtttgtct ttgtccagct tataaagtta gcatcacatc catcactgta 92940
 gaaaatgttt ttgtcaagta caaggcaacc ctcttgata tctacaaaac tggtagaat 93000

 tcattcgttc attcgttctt tcattcagca actatttagt actgactatg tgccaggcat 93060
 tatattaaac acagaagata caactcaaat aagacagagc tcttgctttt ttaaagctta 93120
 tattctactt ggggagaaac attttttaa gatgttcgta taaatatttc tcattgaatt 93180
 ctttttcta aaacttcagc aaaatgtttt ttcaattgc gtaattgtcc aatttctttt 93240
 tctttacaac tttatttta gggtcagggg atacgtgtgc aaatttgcta catgggtaaa 93300
 ttgcatgttt tgggggtttg gtatatagat cttttgtca cccaggtaat aagcatagta 93360
 cccaataggt aatttttcaa tcttcacct ctacctcaa gtaggctctg ctgtctagt 93420

 ttcccttctt tgtgtccatg tgtactcact gtttagttcc cacttataag tgaaaatatg 93480
 tgatatttgg ttttctgtta ctgtgttaat tcacttagga tagtggtttt atttctgggt 93540
 gctgtaacct gttccattgg tctacgtgtc tttttttgta tcagtaacat gttgctttgg 93600
 ttactgtagc ctgtaatat agtttgaaat caggtagtag gaggcattca gctttgttct 93660
 ttttgcctag aattcctttg gctattcaag ttttttctt gttccatatg aatattaaaa 93720
 tgttttttct taattttatg aaaaatgata ggaatagcat taaatctgta aattgctttg 93780
 gacagtatgg ccattttaac aatattaatt ctccctatcc atgagcgtgg aatgttttct 93840

 catttgtttg tgtcatctct gatttctttg agcagtgttt tgtaattctc attgtagaga 93900
 tcattcacct ccctagttag ctgtattcct aggcattttt gtgtgtgtgt ggctattgtg 93960
 aatgggatta cattttttt ttgaaatga cgtttcactc tgtcaccag gctggagcgc 94020
 agtggcacga tcttggctca ctgcaaactc tgtttccag gttcaagtga ttctctgcc 94080
 tcagctcct gagtagctgg gattacagac atgcaccacc acgctgact ttttttgta 94140
 tcttagcgga gatgggtct tacatgttgg ccaggctggt cctgaactcc taggctcaag 94200
 tgatccactc gctcagcct cctgaaatgc tgggattacg tgtgtgagcc accgtgcctg 94260

 gcctcatttc gattgatata aattttgcaa taagtaggac cataaagcta aattgcaata 94320
 atatgtttat actaaatttt tttctctttt gaaattctat caaatatttc aagtctaaa 94380
 atgcttgatt tttttcttt tgagacgggg tctcactatg ttgttcaggc tggctcaaaa 94440
 ctcttaggct caaggatcc tctctctca gcctccagc ttgattatta ctaaccatac 94500
 cctagagttt aaaattctag taatatTTTT caattttgta ttgtctttat caacactttg 94560
 ataatttttt ttaaattttt gttattttga aagtttcatt gtatgaaact ttttttgaa 94620

gttatatttat ttttttcttc attgatggc acaatttttt aatttgcagg ctagtgtcca 94680

ttctaatagaa ataagtgttt agaactttga tgttgccaca gtccaacttt tgagcaacat 94740

tttcatccaa tgttcatatt acaagcagta ataagccatt ctctttttac tgaaataaca 94800

aagtgccttt cattccagaa atacaaatta tttgttttat ttgatactga ttcttgcata 94860

gtatcaaaag acattttaga ctgttctgaa tttttcatag catcgatgg tttcccaagct 94920

acaatttttt tattagtatc attttcttct tgttctcctg tagatccaaa gatgcatttt 94980

atgatattta aaaggaaatg ttaagaaaca ttggcatact tcatctctc attctgggcc 95040

catttttaac acataaattt tgaattttta taaatataaa aataccacac actacttaca 95100

gaagaattgt ggcacagtga ccataagcca tttagaatca agggcaaact gtagtttgag 95160

gataaggata aattggattt tctccaaagc acagagtgtc tagaataggt aaggatatag 95220

aagaataaaa gtttagttat tgttgaagcc cagggtagtt gcctgttctc tcttctgaat 95280

atactttaaa ttttccatga tgagaagctt aaaaaataat aaggccccac acagctacac 95340

tgcttactat gacaggggct gaaatggcag atagtactgg taatgttgct cagatatga 95400

cgtaatagga atctacacca tcagggcagc ctaagaaatc agcttgaact aatgggtgta 95460

cactgaaatt tatatcacta atgaaagttt accatttaca cagtttctat tatacactat 95520

ttgccaattg gttcagaagt ttttcaggac ttaacaatta agatgactct gccagaactt 95580

aatagttaaa tatcagccct gtatatatag cgataaatca gacacagtcc atgccttaag 95640

aagtttctag tctagctaga aggacagatg tgggacaaaa aattgtgaca gaaattcaag 95700

tgtaaaagag gtaagagga gacagaaaga tatttaaaac aaagagcatc caggaatatt 95760

ttactggata ctgtgagaat tgaaggagac tttcaagata aatgaaattc aagaggccaa 95820

catggggagg aatgcattcc aggtagggga actggctact tgtgagttct ttgagaatcc 95880

caaaattact atctttgaag ttttccaagt ctttcacatt ttgtactttt ccacaaagtt 95940

aacagttgcc aaataccaaa taattttata ttttactata taatgtggag attaagtgtg 96000

ttcaactgta gagaggttct ttttaattctg gttatataag agtaataata agtacttaca 96060

tagttcctac tatgttccag gcacttttca tgtattaact catttaatct cacgatggtt 96120

ctacaaggta ggttttatta tcatgccag tcttaagatg agggctctaag gccttataca 96180

gataacataa atcattttcc cagagtcaca tagccaggaa gcagcatgct tagagtttaa 96240

cccaggcagt ctggctccag agactgaagc ctttaaccaca tggatatcac ggctgtccac 96300

tagccatgaa cctctcaata gccacgagga accagaaaac ttgagagttt ataattgtga 96360

cattaaaaca tgaatggat aaccttactt gacttgcattg tctctcaggg gaagctgttg 96420
 ctgagaaaga ctctgagatt accttcatta aaaaggtaac ctgtactaac gctgagctgg 96480
 taaaaggaag acagtactta attatgggta aagaagccct ccagataaaa tacaatttca 96540
 gtttcaggta agtaccacat atttttcagt cactgatctt cctccaaaa ctgagtataa 96600
 tttattctta aatacactac gtgtttctta tggccctgct cttaaccaac aaaccatfff 96660
 gaactaaata atattaatgt caagcaaaga atgatttaaa accatcgtgg cagctgagga 96720
 cttagctgcc tgattaacca tctgagtgtc tggacctgat gatgaatctg aaagtactca 96780

ccggacctcc cctaaccacc acaccagctc ccttgatagt tctcagactg ttgttaaaga 96840
 ggaaaatgtg taaatatgta ttgtattatc tgcttttaga aactagtcat tgaaatagat 96900
 gtactttctg cctttaatat gggagcccca ggcagcttta caattcctta agggtttgtg 96960
 aacctcccc aggagaggcc ggtacagaag agtttggcgg acagcctgac cctgggggac 97020
 ctgaccacag ctgggctctt ataaaaataa tcaggctggg cacggtggct cacacctgta 97080
 atcccagcac tatgggaggc caagacgggc agatcacaag gtcaggagat cgagaccatc 97140
 gtggctaaca cggtgaaacc ccgtctctac taaaaataca aaaaaaatag ccgggcgtgg 97200

tggcaggcac ctgtagtccc agctactcgg gaggtgagg caggagaatg gcgtgaaccc 97260
 gagaggcaga gcttgcagtg agctgagatc acgccactgc actccagcat gggcgactga 97320
 gcaagactcc gtctcaaaaa aaaataaaga aatcaaattc agcttttctg ttttgtggcc 97380
 acctcaciaa cactttgttt cttggtaggt acatctaccc tttagattcc ttgacctgga 97440
 ttgaatactg gcctagagac acaacatgtt catcgtgtca agcattttta gctaatttag 97500
 atgaatttgc cgaagatata tttttaaatg gatgctaaaa ttcttgaagt tcagctgcat 97560
 acagtttgca cttatggact cctgttgttg aagtctgttt tttgttttc ttcttttttt 97620

aaacattcat agctggtctt atttgtaaag ctcactttac ttagaattag tggcacttgc 97680
 ttttattaga gaatgatttc aaatgctgta actttctgaa ataacatggc cttggagggc 97740
 atgaagacag atactcctcc aaggttattg gacaccggaa acaataaatt ggaacacctc 97800
 ctcaaaccta ccaactcagga atgtttgctg gggccgaaag aacagtccat tgaaaggag 97860
 tattacaaaa acatggcctt tgcttgaaag aaaataccaa ggaacaggaa actgatcatt 97920
 aaagcctgag tttgctttca aa 97942

<210> 3

<211> 74

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

3

Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala Lys Tyr Lys His Ser

1 5 10 15

Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu

20 25 30

Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu Gly Pro Arg Cys Ile

35 40 45

Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser Gln Leu Arg Ala Asn

50 55 60

Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg

65 70

<210> 4

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> si C5

<400> 4

ggaagacagu acuaauuau gggua 25

<210> 5

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> si C5(1)

<400> 5

ggagcaaaca uaugucauuu cagca 25

<210> 6

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> si C5(2)

<400> 6

ggacgaucaa ggcuaauuau aaaga 25