



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0040770  
(43) 공개일자 2022년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G01N 33/574 (2006.01) C12Q 1/6886 (2018.01)  
G01N 33/68 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
G01N 33/57449 (2013.01)  
C12Q 1/6886 (2022.01)  
(21) 출원번호 10-2020-0123894  
(22) 출원일자 2020년09월24일  
심사청구일자 2020년09월24일

(71) 출원인  
연세대학교 산학협력단  
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)  
(72) 발명자  
조시현  
서울특별시 강남구 언주로63길 20 강남세브란스병원교수연구동  
임종백  
서울특별시 서대문구 연세로 50-1  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
파도특허법인유한회사, 이재영

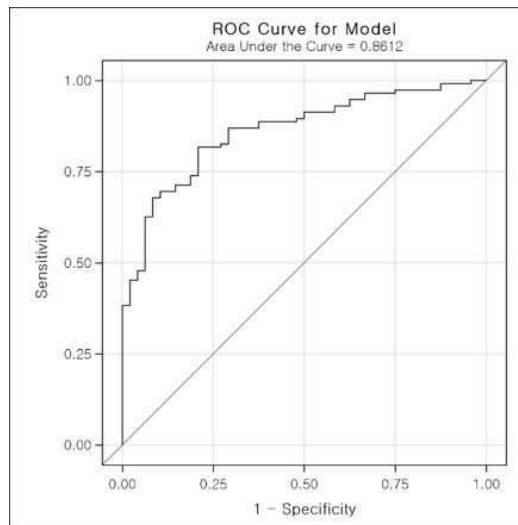
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **난소 종양 진단용 조성물 및 이의 용도**

(57) 요약

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

**대표도** - 도4b



(52) CPC특허분류

*G01N 33/57484* (2013.01)

*G01N 33/6863* (2013.01)

*G01N 33/6893* (2013.01)

*C12Q 2600/158* (2013.01)

*G01N 2800/50* (2013.01)

(72) 발명자

**최영식**

서울특별시 서대문구 연세로 50-1

**김희연**

서울특별시 서대문구 연세로 50-1

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1465030425

과제번호 HI18C2047010020

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원

연구사업명 공익적질병극복연구지원사업(R&D)

연구과제명 자궁내막세포 및 다중 혈액 싸이토카인을 이용한 자궁내막증의 조기 진단 생표지자

발굴

기 여 율 1/2

과제수행기관명 연세대학교 산학협력단

연구기간 2020.01.01 ~ 2020.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711115350

과제번호 2017R1A2B2011728

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)

연구과제명 난치성 항암제 다제 내성 암 원인 바이오마커 발굴을 통한 면역세포치료제 개발

기 여 율 1/2

과제수행기관명 연세대학교

연구기간 2020.03.01 ~ 2021.02.28

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 및 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함하는, 난소 종양의 진단용 바이오마커.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 바이오마커는 CA-125 (cancer antigen 125) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함하는, 난소 종양의 진단용 바이오마커.

#### 청구항 3

BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 및 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 난소 종양의 진단용 조성물.

#### 청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 조성물은 CA-125 (cancer antigen 125) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 난소 종양의 진단용 조성물.

#### 청구항 5

제 3항에 있어서,

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

#### 청구항 6

제 3항에 있어서,

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

#### 청구항 7

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

#### 청구항 8

제 7항에 있어서,

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

#### 청구항 9

목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 및 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

#### 청구항 10

제 9항에 있어서,

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

#### 청구항 11

제 9항에 있어서,

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

#### 청구항 12

제 9항에 있어서,

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

#### 청구항 13

제 9항에 있어서,

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

#### 청구항 14

제 9항에 있어서,

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

#### 청구항 15

제 11항에 있어서,

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

#### 청구항 16

제 13항에 있어서,

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

#### 청구항 17

제 9항에 있어서,

상기 방법은 상기 목적하는 개체에서 분리된 생물학적 시료에서, CA-125 (cancer antigen 125) 단백질 또는 이

를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

#### 청구항 18

제 17항에 있어서,

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

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

#### 청구항 19

제 17항에 있어서,

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

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

#### 청구항 20

제 17항에 있어서,

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

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

#### 청구항 21

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

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

### 발명의 설명

### 기술 분야

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

### 배경 기술

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

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

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

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

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

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

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

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

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

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

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

### 과제의 해결 수단

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

[0013] 명세서 내에 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0015] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 난소 종양의 진단용 바이오마커에 관한 것이다.

[0016] 본 발명에서 상기 바이오마커는 BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 및 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명에서 상기 바이오마커는 CA-125 (cancer antigen 125) 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 더 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명에서 상기 바이오마커는 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함하고, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명에서 상기 바이오마커는 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함하고, BRAK 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자를 포함할 수 있다.

- [0020] 본 발명에서 상기 바이오마커는 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자; APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자; 및 CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자;를 포함할 수 있다.
- [0021] 본 발명의 상기 "BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 단백질"은 케모카인 리간드 14 (C-X-C Motif Chemokine ligand 14; CXCL14)로도 알려져 있으며, CXC 케모카인 패밀리에 속하는 작은 사이토카인이다. 성숙한 CXCL14는 CXC 케모카인 서브 패밀리의 많은 보존적 특징을 가지고 있지만, 세 번째와 네 번째 시스테인 사이의 영역에 더 짧은 N - 말단과 5 개의 추가 아미노산과 같은 약간의 차이도 존재한다. 상기 단백질은 세포 공급원이 섬유 아세포라고 생각되는 많은 정상 조직에서 높은 수준으로 발현되며, 내피 세포의 화학 주성을 차단하는 능력의 결과로 혈관 신생을 억제하는 것으로도 알려져 있다. 상기 BRAK의 아미노산 서열 및 이를 암호화하는 핵산 염기 서열은 각각 서열번호 1과 서열번호 2로 표시될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 본 발명의 상기 "APRIL (a proliferation-inducing ligand) 단백질"은 종양 괴사 인자 리간드 수퍼 패밀리의 구성원 13 (TNFSF13)으로도 알려진 증식-유도 리간드이다. 상기 APRIL 단백질은 세포 표면 수용체 TACI에 의해 인식되는 TNF 수퍼 패밀리의 단백질로 이 단백질과 그 수용체는 모두 B 세포 발달에 중요한 것으로 밝혀져 있다. 또한, 골수에서 형질 세포의 장기 생존에서 중요한 역할을 하는 것으로도 보고된 바 있다. 상기 APRIL의 아미노산 서열 및 이를 암호화하는 핵산 염기 서열은 각각 서열번호 3과 서열번호 4로 표시될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0023] 본 발명의 상기 "CA-125 (cancer antigen 125) 단백질"은 뮤신 16 또는 MUC16으로도 알려져 있는 인간의 MUC16 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. 상기 CA-125 단백질은 뮤신 패밀리의 당 단백질의 구성원에 해당한다. CA-125 혈중 농도 검사를 통해 난소암 치료에 유용한 마커로 제안되었으나, 상기의 검사는 이미 난소 암이 있는 것으로 알려진 여성에게 유용한 정보를 제공할 수 있지만, CA-125 수치와 암 사이의 불확실한 상관 관계로 인해 선별 방법으로 유용하지 않은 것으로 밝혀진 바 있기도 하다. 상기 CA-125의 아미노산 서열 및 이를 암호화하는 핵산 염기 서열은 각각 서열번호 5와 서열번호 6으로 표시될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0024] 본 발명에서 상기 "진단"은 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미하며, 보다 상세하게는 난소 종양을 판정하는 것으로서, 난소 낭종의 유무를 판정하는 것, 난소 낭종이 양성인지 악성인지의 유형 여부를 판정하는 것 또는 난소 낭종이 초기 단계의 난소암인지 진행 단계의 난소암인지의 여부를 판정하는 것을 말한다.
- [0025] 본 발명에서 상기 "종양 (tumor)"은 양성 및 악성 종양을 통칭하는 말이며, 상기 암 (cancer)이란 암종 (carcinoma)의 일반 명칭으로 사용되나, 사실상 악성 종양 (malignancy)에 준하여 사용하는 경우가 많다. 구체적으로, 양성 종양은 비교적 성장 속도가 느리고 발생 부위에 국한되어 다른 조직으로 침투하거나 전파되지 않는 성질을 가진 종양의 종류를 말하며, 악성 종양은 성장 속도가 빠르며 주변 조직으로 침투하거나 순환계를 통하여 몸 전체로 퍼질 수 있는 특성을 가진 종양의 종류를 말한다. 암은 조직에 침투해서 전이에 의해 퍼질 수 있는 모든 악성 종양을 말한다.
- [0026] 본 발명에서 상기 난소 종양 (ovarian tumors)은 양성 난소 낭종, 악성 난소 낭종, 초기 단계의 난소암 또는 진행 단계의 난소암을 모두 포함하는 개념으로 사용될 수 있으며, 상기한 진단은 진단에 대한 정보를 제공하는 것을 포함하는 넓은 개념으로 정의한다.
- [0027] 본 발명에서 상기 "난소 낭종 (ovarian cystic tumor; ovarian cysts)"은 자궁 양 옆에 있는 작은 장기로 배란 (난자를 만들고 배출하는 일)과 여성호르몬 생성을 담당하는 중요한 장기인 난소에 생기는 혹을 말한다. 대개의 난소 낭종은 작고 양성이나 큰 혹들은 통증이나 염전(꼬이는 현상) 등의 문제를 일으킬 수 있으므로 주의가 필요하며, 대부분의 난소 낭종은 증상을 일으키지 않아 정기 검진이 중요하다. 증상이 있는 경우에는 문진을 하고 내진 등의 진찰을 하거나 골반 초음파 진찰을 통해 정확한 모양과 크기 등을 확인할 수 있다. 3 내지 4 개월 후에도 없어지지 않고 더 커지거나 통증을 일으키는 경우에는 피검사 (CA-125 등의 종양표지자)나 복강경 검사를 시행하여 난소 낭종을 진단하기도 한다. 난소 낭종의 병리학적 분류에 따라 자궁내막종, 기형종, 점액종 등 여러 가지 종류가 있으며 크기에 따라 치료여부를 결정하게 된다. 현재 난소 낭종의 진단에 사용되는 임상적 검사로는 골반 초음파 검사, 자기공명영상 검사 (MRI), 혈액 검사, 복강경 수술 검사 등이 있으며, 최근 환자 개개인의 유전적 특성을 이용하는 방법으로 난소 종양 여부를 진단하거나 치료 후 재발을 예측할 수 있는 유전적 지표를 활용하는 등 다양한 진단 방법이 개발되고 있다.
- [0028] 본 발명에서 상기 "난소암 (ovarian cancer)"은 자궁의 양 옆에 위치한 생식샘인 난소에 발생하는 암으로, 암이 발생하는 조직에 따라 크게 상피세포암, 배세포종양 또는 성삭 기질 종양으로 구분된다. 이 중 난소 표면의 상피세포에서 발생하는 난소 상피세포암이 전체 난소암의 90 % 이상 대부분을 차지하며, 난소 상피세포암의 세포



형태에 따른 분류에 따르면 장액성 난소암 (Serous carcinoma), 점액성 난소암 (Mucinous carcinoma), 자궁내막양 난소암 (Endometroid carcinoma), 투명세포암 (Clear cell carcinoma), 브레너 종양 (Malignant brenner tumor), 미분화세포암 (Undifferentiated carcinoma) 또는 미분류 난소암 (Unclassified Carcinoma)으로 나뉜다. 임상 병기는 종양이 난소에만 국한된 경우가 I 기, 종양이 나팔관, 자궁, 방광, 혹은 직장 등 골반 내 다른 장기로 전이된 경우를 II 기, 종양이 골반을 벗어나 복부 장기로 전이되거나 림프절, 간 표면에 전이된 경우를 III 기, 그리고 복강 외 원격 전이를 동반하거나 간 실질에 전이된 경우를 IV 기로 결정한다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0039] 본 발명에서 상기 "올리고펩타이드"는 펩타이드로 2 내지 20 개의 아미노산으로 구성되며 디 펩티드, 트리 펩티드, 테트라 펩티드 및 펜타 펩티드를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0040] 본 발명에 상기 "PNA (Peptide Nucleic Acid)"는 인공적으로 합성된, DNA 또는 RNA와 비슷한 중합체를 가리키며, 1991 년 덴마크 코펜하겐 대학교의 Nielsen, Egholm, Berg와 Buchardt 교수에 의해 처음으로 소개되었다. DNA는 인산-리보스당 골격을 갖는데 반해, PNA는 펩타이드 결합에 의해 연결된 반복된 N-(2-아미노에틸)-글리신 골격을 가지며, 이로 인해 DNA 또는 RNA에 대한 결합력과 안정성이 크게 증가되어 분자 생물학, 진단 분석 및 안티센스 치료법에 사용되고 있다. PNA는 문헌[Nielsen PE, Egholm M, Berg RH, Buchardt O (December 1991). "Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide". Science 254 (5037): 1497-1500]에 상세하게 개시되어 있다.

[0041] 본 발명의 상기 "앵타머"는 단일 가닥 올리고 뉴클레오타이드를 의미하는 것으로, BRAK, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질에 대한 결합 활성을 갖는 핵산 분자를 말한다. 상기 앵타머는 그 염기 서열에 따라 다양한 3



차원 구조를 가질 수 있으며, 항원-항체 반응과 같이 특정 물질에 대하여 높은 친화력을 가질 수 있다. 앵타머는 소정의 표적 분자에 결합함으로써 소정의 표적 분자의 활성을 저해할 수 있다. 상기 앵타머는 RNA, DNA, 변형된 핵산 또는 이들의 혼합물일 수 있으며, 그 형태가 직쇄상 또는 환상일 수 있다.

[0042] 본 발명의 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질을 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질을 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0043] 본 발명에서 상기 "프라이머"는 표적 유전자 서열을 인지하는 단편으로서, 정방향 및 역방향의 프라이머 쌍을 포함하나, 바람직하게는, 특이성 및 민감성을 가지는 분석 결과를 제공하는 프라이머 쌍이다. 프라이머의 핵산 서열이 시료 내 존재하는 비-표적 서열과 불일치하는 서열이어서, 상보적인 프라이머 결합 부위를 함유하는 표적 유전자 서열만 증폭하고 비특이적 증폭을 유발하지 않는 프라이머일 때, 높은 특이성이 부여될 수 있다.

[0044] 본 발명에서 상기 "프로브"란 시료 내의 검출하고자 하는 표적 물질과 특이적으로 결합할 수 있는 물질을 의미하며, 상기 결합을 통하여 특이적으로 시료 내의 표적 물질의 존재를 확인할 수 있는 물질을 의미한다. 프로브의 종류는 당 업계에서 통상적으로 사용되는 물질로서 제한은 없으나, 바람직하게는 PNA (peptide nucleic acid), LNA (locked nucleic acid), 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, RNA 또는 DNA일 수 있으며, 가장 바람직하게는 PNA이다. 보다 구체적으로, 상기 프로브는 바이오 물질로서 생물에서 유래되거나 이와 유사한 것 또는 생체 외에서 제조된 것을 포함하는 것으로, 예를 들어, 효소, 단백질, 항체, 미생물, 동식물 세포 및 기관, 신경세포, DNA, 및 RNA일 수 있으며, DNA는 cDNA, 게놈 DNA, 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, RNA는 게놈 RNA, mRNA, 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, 단백질의 예로는 항체, 항원, 효소, 펩타이드 등을 포함할 수 있다.

[0045] 본 발명에서 상기 "LNA (Locked nucleic acids)"란, 2'-O, 4'-C 메틸렌 브릿지를 포함하는 핵산 아날로그를 의미한다 [J Weiler, J Hunziker and J Hall Gene Therapy (2006) 13, 496.502]. LNA 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 올리고뉴클레오타이드에 포함되면, LNA는 보다 빠르게 상보적 뉴클레오티드 사슬과 쌍을 이루어 이중 나선의 안정성을 높일 수 있다.

[0046] 본 발명에서 상기 "안티센스"는 안티센스 올리고머가 왓슨-크릭 염기쌍 형성에 의해 RNA 내의 표적 서열과 혼성화되어, 표적 서열 내에서 전형적으로 mRNA와 RNA: 올리고머 헤테로이중체의 형성을 허용하는, 뉴클레오티드 염기의 서열 및 서브유닛간 백본을 갖는 올리고머를 의미한다. 올리고머는 표적 서열에 대한 정확한 서열 상보성 또는 근사 상보성을 가질 수 있다.

[0047] 본 발명에 따른 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질이나, 이들을 암호화하는 유전자의 정보는 공지되어 있으므로, 당업자라면 이를 바탕으로 상기 단백질을 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오티드를 용이하게 디자인할 수 있을 것이다.

[0048] 본 발명의 상기 진단용 조성물은, 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 대조군과 비교하여 그 발현 수준의 증감 여부를 확인함으로써, 난소 종양을 진단할 수 있다.

[0050] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 본 발명의 상기 조성물을 포함하는 난소 종양의 진단용 키트에 관한 것이다.

[0051] 본 발명의 상기 진단용 키트에서, BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자, 난소 종양, 난소 낭종, 난소암 등에 관한 기제는 진단용 조성물에서 기재한 바와 동일하여, 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 생략한다.

[0052] 본 발명의 상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트, ELISA 키트, 단백질 칩 키트, 래피드 (Rapid) 키트 또는 MRM (Multiple reaction monitoring) 키트 등 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0053] 본 발명의 상기 키트는 분석 방법에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성 성분 조성물, 용액 또는 장치를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 발명에서 상기 키트는 역전사 중합효소반응을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 더 포함할 수 있다. 역전사 중합효소반응 키트는 마커 단백질을 코딩하는 유전자에 대해 특이적인 프라이머 쌍을 포함한다. 프라이머는 상기 유전자의 핵산 서열에 특이적인 서열을 가지는 뉴클레오티드로써, 약 7 bp 내지 50 bp의 길이, 보다 바람직하게는 약 10 bp 내지 30 bp의 길이를 가질 수 있다. 또한 대조군 유전자의 핵

산 서열에 특이적인 프라이머를 포함할 수 있다. 그 외 역전사 중합효소반응 키트는 테스트 튜브 또는 다른 적절한 용기, 반응 완충액 (pH 및 마그네슘 농도는 다양), 데옥시뉴클레오타이드 (dNTPs), Taq-폴리머라아제 및 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNase 억제제 DEPC-수 (DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있다.

[0054] 또한, 본 발명의 진단용 키트는 DNA 칩을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. DNA 칩 키트는 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오타이드 (oligonucleotide)가 부착되어 있는 기관, 및 형광표지 프로브를 제작하기 위한 시약, 제제, 효소 등을 포함할 수 있다. 또한 기관은 대조군 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0055] 또한, 본 발명의 진단용 키트는 ELISA를 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. ELISA 키트는 상기 단백질에 대해 특이적인 항체를 포함한다. 항체는 마커 단백질에 대한 특이성 및 친화성이 높고 다른 단백질에 대한 교차 반응성이 거의 없는 항체로, 단클론 항체, 다클론 항체 또는 재조합 항체이다. 또한, ELISA 키트는 대조군 단백질에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 그 외 ELISA 키트는 결합된 항체를 검출할 수 있는 시약, 예를 들면, 표지된 2 차 항체, 발색단 (chromophores), 효소 (예: 항체와 컨주게이트됨) 및 그의 기질 또는 항체와 결합할 수 있는 다른 물질 등을 포함할 수 있다.

[0056] 본 발명의 진단용 키트에서 항원-항체 결합반응을 위한 고정체로는 니트로셀룰로오즈 막, PVDF 막, 폴리비닐 (polyvinyl) 수지 또는 폴리스티렌 (polystyrene) 수지로 합성된 웰 플레이트 (Well plate), 유리로 된 슬라이드 글래스 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0057] 또한, 본 발명의 진단용 키트에서 2 차 항체의 표지체는 발색 반응을 하는 통상의 발색제가 바람직하며, HRP (horseradish peroxidase), 염기성 탈인산화효소 (alkaline phosphatase), 콜로이드 골드 (colloid gold), FITC (폴리 L-라이신-플루오르세인 아이소티오시아네이트), RITC (로다민-B-아이소티오시아네이트) 등의 형광물질 (fluorescein) 및 색소 (dye) 등의 표지체가 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0058] 또한, 본 발명의 진단용 키트에서 발색을 유도하기 위한 발색 기질은 발색 반응을 하는 표지체에 따라 사용하는 것이 바람직하며, TMB (3,3',5,5'-테트라메틸 베지딘), ABTS[2,2'-아지노-비스(3-에틸벤조티아졸린-6-설폰산)], OPD (o-페닐렌디아민) 등을 사용할 수 있다. 이때, 발색 기질은 완충 용액 (0.1 M NaAc, pH 5.5)에 용해된 상태로 제공되는 것이 더욱 바람직하다. TMB와 같은 발색기질은 이차 항체 접합체의 표지체로 사용된 HRP에 의해 분해되어 발색 침적체를 생성하고, 이 발색 침적체의 침적 정도를 육안으로 확인함으로써 상기 마커 단백질들의 존재 유무를 검출한다.

[0059] 본 발명의 진단용 키트에서 세척액은 인산염 완충 용액, NaCl 및 트윈 20 (Tween 20)을 포함하는 것이 바람직하며, 0.02 M 인산염 완충용액, 0.13 M NaCl, 및 0.05 % 트윈 20으로 구성된 완충 용액 (PBST)이 더욱 바람직하다. 세척액은 항원-항체 결합 반응 후 항원-항체 결합체에 2 차 항체를 반응시킨 다음 적당량을 고정체에 첨가하여 3 내지 6 회 세척한다. 반응 정지 용액은 황산 용액 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)이 바람직하게 사용될 수 있다.

[0061] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 난소 종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

[0062] 본 발명의 상기 방법은 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, BRAK (breast and kidney expressed chemokine) 및 APRIL (a proliferation-inducing ligand) 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함한다.

[0063] 본 발명의 상기 방법은 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, 난소 낭종의 유무 또는 난소 낭종의 유형을 선별하기 위한 것일 수 있다.

[0064] 본 발명에서 상기 "목적하는 개체"란 인간을 포함하는 포유 동물로, 예를 들면, 인간, 래트, 마우스, 모르모트, 햄스터, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 소, 말, 돼지, 양 및 염소로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 인간일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0065] 본 발명에서 상기 "인간"은 난소 낭종이 발생하였거나 그 발생이 의심되는 자로, 난소 낭종 유형에 따라 난소 종양의 적절한 치료가 필요하거나 예상되는 환자를 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0066] 본 발명의 상기 "생물학적 시료"는 난소 낭종이 발생한 환자이거나 난소 낭종의 발생이 의심되어 낭종의 유무 및 낭종의 유형이 의심되거나, 난소 낭종이 악성 낭종으로 초기 단계 또는 진행 단계의 난소암인지 의심되는 개체로부터 얻어지거나 개체로부터 유래된 임의의 물질, 생물학적 체액, 조직 또는 세포를 의미하는 것으로, 예를

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

[0067] 본 발명의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 CA-125 (cancer antigen 125) 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0068] 본 발명의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 BRAK 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하고, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0069] 본 발명의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 APRIL 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하고, BRAK 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0070] 본 발명의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 BRAK 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; APRIL 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 CA-125 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 여기서, 각 단계의 수행 순서를 특별히 제한하지는 않으나, 바람직하게는 BRAK 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행한 뒤에, APRIL 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 CA-125 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계;를 임의의 순서로 수행할 수 있다.

[0071] 본 발명의 상기 방법은 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질의 발현 수준을 측정하는 체제를 이용할 수 있으며, 이러한 체제는 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA (peptide nucleic acid) 및 앵타머 (aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0072] 본 발명의 상기 방법은 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질을 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 체제를 이용할 수 있으며, 이러한 체제는 상기 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질을 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0073] 본 발명의 상기 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에서, BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질을 또는 이를 암호화하는 유전자, 난소 종양, 난소 낭종, 난소암, 발현 수준을 측정하는 체제 등에 대한 기제는 진단용 조성물에서 기재한 바와 동일하여, 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 생략한다.

[0074] 본 발명의 상기 단백질이 존재하는 수준을 측정하는 단계는 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 단백질을 칩 분석, 면역 측정법, 리간드 바인딩 어세이, MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, SELDI-TOF (Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, 방사선 면역 분석, 방사 면역 확산법, 오우크테로니 면역 확산법, 로케트 면역전기영동, 조직면역 염색, 보체 고정 분석법, 2차원 전기영동 분석, 액상 크로마토그래피-질량분석 (liquid chromatography-Mass Spectrometry; LC-MS), LC-MS/MS (liquid chromatography-Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry), 웨스턴 블랏팅 또는 ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)에 의해 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

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

- [0076] 본 발명의 상기 방법은 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, 난소 낭종의 유무 및 난소 낭종의 유형, 보다 구체적으로 양성 난소 낭종 및 악성 난소 낭종, 더욱 구체적으로 초기 단계의 난소암 및 진행 단계의 난소암을 선별하기 위한 것일 수 있다.
- [0077] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮을 경우 상기 목적하는 개체에게 난소 종양, 바람직하게는 난소 낭종 또는 난소암, 보다 바람직하게는 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0078] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 APRIL 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높을 경우 상기 목적하는 개체에게 난소 종양, 바람직하게는 난소 낭종 또는 난소암, 보다 바람직하게는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0079] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮아 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, APRIL 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있다. 이때 사용되는 생물학적 시료는 상기 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하기 위해 사용된 생물학적 시료와 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0080] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높아 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암의 발병의 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, BRAK 및 CA-125 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있다. 이때 사용되는 생물학적 시료는 상기 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하기 위해 사용된 생물학적 시료와 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0081] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시, BRAK 및 APRIL 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮거나, APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높아 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암이 발병 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있다. 이때 사용되는 생물학적 시료는 상기 BRAK 또는 APRIL의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하기 위해 사용된 생물학적 시료와 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0082] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮아 상기 목적하는 개체에게 난소 종양, 바람직하게는 난소 낭종 또는 난소암이 발병 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높은 경우 난소 종양, 바람직하게는 난소 낭종 또는 난소암, 보다 바람직하게는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0083] 본 발명의 상기 방법은 상기 발현 수준을 측정하는 단계 시 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 높아 상기 목적하는 개체에게 난소 낭종 또는 난소암이 발병 가능성이 높은 것으로 예측되는 경우, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서, BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계를 수행할 수 있고, 이때 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 대조군에 비하여 낮은 경우 난소 종양, 바람직하게는 난소 낭종 또는 난소암, 보다 바람직하게는 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.
- [0084] 본 발명에서 상기 "대조군"은 정상 대조군일 수 있으며, 보다 구체적으로 난소 낭종이 없는 것으로 확인된 환자



의 혈청 샘플로부터 수득된 것일 수 있고, 초음파 또는 복부 골반 CT를 실시하고 낭종이 없는 것으로 최종적으로 확인된 환자의 BRAK, APRIL 또는 CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준의 평균 내지 중간 값일 수 있다. 대조군에서의 마커 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준과 분석 대상이 되는 암 환자 유래의 생물학적 시료에서의 마커 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 비교할 수 있으며, 상기 발현 수준의 유의한 변화 여부를 판단하여 난소 종양을 진단할 수 있다.

[0085] 본 발명의 일 예시에서, 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 350 내지 450 pg/ml의 값 미만, 바람직하게는 403.17 pg/ml 미만인 경우에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0086] 본 발명의 다른 예시에서, 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 50 내지 150 ng/ml의 값 이상, 바람직하게는 108.015 ng/ml 이상인 경우에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0087] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.69 내지 0.81의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.7723 이상인 경우 상기 목적하는 개체에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0088] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.69 내지 0.81의 값 미만, 바람직하게는 컷오프 값인 0.7723 미만인 경우 상기 목적하는 개체에 난소 낭종의 발병 가능성이 없는 것으로 예측할 수 있다.

[0089] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.51 내지 0.63의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.5778 이상인 경우 상기 목적하는 개체에 악성 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0090] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.51 내지 0.63의 값 미만, 바람직하게는 컷오프 값인 0.5778 미만인 경우 상기 목적하는 개체에 양성 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0091] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.47 내지 0.51의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.4932 이상인 경우 상기 목적하는 개체에 진행 단계의 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[0092] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 방법은 상기 생물학적 시료에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.47 내지 0.51의 값 미만, 바람직하게는 컷오프 값인 0.4932 미만인 경우 상기 목적하는 개체에 초기 단계의 난소암의 발병 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다.

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

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

- [0096] 본 발명에서 상기 목적하는 개체는, 인간, 래트, 마우스, 모르모트, 햄스터, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 소, 말, 돼지, 양 및 염소로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 인간일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0097] 본 발명에서 상기 생물학적 시료는 전혈 (whole blood), 백혈구 (leukocytes), 말초혈액 단핵 세포 (peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층 (buffy coat), 혈장 (plasma), 혈청 (serum), 객담 (sputum), 눈물 (tears), 점액 (mucus), 세비액 (nasal washes), 비강 흡인물 (nasal aspirate), 호흡 (breath), 소변 (urine), 정액 (semen), 침 (saliva), 복강 세척액 (peritoneal washings), 복수 (ascites), 낭종액 (cystic fluid), 뇌척수막 액 (meningeal fluid), 양수 (amniotic fluid), 선액 (glandular fluid), 췌장액 (pancreatic fluid), 림프액 (lymph fluid), 흉수 (pleural fluid), 유두 흡인물 (nipple aspirate), 기관지 흡인물 (bronchial aspirate), 활액 (synovial fluid), 관절 흡인물 (joint aspirate), 기관 분비물 (organ secretions), 세포 (cell), 세포 추출물 (cell extract) 및 뇌척수액 (cerebrospinal fluid) 등으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상일 수 있으나, 바람직하게는 액체 생검으로, 예를 들면 혈액, 혈청 또는 혈장일 수 있다.
- [0098] 본 발명의 상기 진단기기의 측정부에서 이용하는 제제는 BRAK (breast and kidney expressed chemokine), APRIL (a proliferation-inducing ligand) 및 CA-125 (cancer antigen 125) 중 적어도 하나의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA (peptide nucleic acid) 및 앵타머 (aptamer)로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있으며, 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있다.
- [0099] 본 발명의 상기 측정부에서 상기 제제를 이용하여 상기 단백질 또는 유전자의 발현 정도를 확인함으로써 난소 종양, 보다 바람직하게는 난소 낭종의 유무 및 난소 낭종의 유형, 더 나아가 악성 난소 낭종으로 판명된 경우 난소암의 진행 병기를 예측할 수 있다.
- [0100] 본 발명의 상기 진단기기는, 상기 측정부에서 얻어진 상기 단백질 또는 유전자의 발현 정도로부터 상기 목적하는 개체의 난소 낭종의 유무 및 난소 낭종의 유형을 예측하여 출력하는 검출부를 추가로 더 포함할 수 있다.
- [0101] 본 발명에서 상기 검출부는, 상기 측정부에서 얻어진 상기 단백질 또는 유전자의 발현 정도의 범주에 따라 난소 낭종에 관한 정보를 생성하여 분류함으로써 난소 종양을 진단할 수 있다.
- [0102] 본 발명의 일 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 350 내지 450 pg/ml의 값 미만, 바람직하게는 403.17 pg/ml 미만인 경우에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여 출력할 수 있다.
- [0103] 본 발명의 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 APRIL 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준이 50 내지 150 ng/ml의 값 이상, 바람직하게는 108.015 ng/ml 이상인 경우에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여 출력할 수 있다.
- [0104] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.69 내지 0.81의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.7723 이상인 경우 상기 목적하는 개체에 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여 출력할 수 있다.
- [0105] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.69 내지 0.81의 값 미만, 바람직하게는 컷오프 값인 0.7723 미만인 경우 상기 목적하는 개체에 난소 낭종의 발병 가능성이 없는 것으로 예측하여 출력할 수 있다.
- [0106] 본 발명의 또 다른 예시에서, 상기 검출부는 상기 측정부에서 측정된 BRAK, APRIL 및 CA-125의 단백질 또는 이를 암호화하는 유전자의 발현 수준을 이용한 ROC 커브 분석에 의해 결정된 특이도 및 민감도를 이용한 요덴 지수 (Youden's Index; 민감도 + 특이도 - 1)를 이용하여 결정된 값이 0.51 내지 0.63의 값 이상, 바람직하게는 컷오프 값인 0.5778 이상인 경우 상기 목적하는 개체에 악성 난소 낭종의 발병 가능성이 높은 것으로 예측하여

출력할 수 있다.

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

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

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

### 발명의 효과

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

### 도면의 간단한 설명

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

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

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

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

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

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

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

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

### [0114] 준비예: 환자 모집 및 혈청 샘플 수득

[0115] 본 발명의 발명자들은 강남 세브란스 병원 평가위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 승인을 얻어 모든 실험을 수행하였으며, 강남 세브란스 병원 인체 유래 물질 은행으로부터 혈청 샘플을 수득하였다. 정상 대조군 (normal) (n = 34), 양성 난소 낭종 (benign ovarian cyst) (n = 48), 초기 난소암 (early ovarian cancer) (n = 47), 진행성 난소암 (advanced ovarian cancer) (n = 68)를 포함하여 총 197 개의 혈청 샘플이 사용되었다. 모든 환자는 19 세 이상이었으며, 난소를 제외한 다른 악성 종양이 없는 환자로부터 실험을 수행하였다. 본 발명자들은 초기 난소암으로 I 기와 II 기 난소암을, 진행성 난소암으로 III 기와 IV 기를 나누어 정의하였다. 양



성 난소 낭종에는 성숙한 낭성 기형종, 자궁 내막 낭종, 양성 봉입 낭종, 출혈성 낭종, 점액성 낭포종, 장액성 낭포종, 섬유종, 혈청성 낭종이 포함되며 수술 후 병리학적으로 확인된 샘플을 사용하였다. GYN 초음파 또는 복부 골반 CT를 실시하고 난소 낭종이 없는 것으로 밝혀진 환자의 혈청 샘플만 정상 대조군에 포함시켰다. 총 197명의 여성의 혈청 샘플이 연구에 포함되었으며, 모집된 샘플 군의 임상 정보에 대하여는 도 1에 나타내었다.

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

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

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

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

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

#### [0123] 실시예 2: 난소 종양의 정밀 진단력 검증

##### [0124] 2.1 정상 대조군과 모든 난소 종양

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

[0126] 보다 상세한 결과는 아래의 표 1과 같다.

표 1

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

[0128] 상기 표 1과 같이 BRAK의 기준값을 403.1705 (pg/ml)로 설정하면 민감도는 98.16 %, 특이도는 100.00 %, 정확도는 98.48 %, 양성 예측 값은 100.00 %, NPV는 91.89 %로 나타났다. BRAK 및 CA-125를 사용한 데이터에 대한 로지스틱 회귀는 예측 확률 ( $p = 1 / (1 + \exp(-LP))$ )으로 계산하였으며, 여기서  $LP = 1.7313 - 0.00536 \times \text{BRAK} + 0.0663 \times \text{CA125}$  (최적 컷오프 값 포함)를 말한다. BRAK, APRIL 및 CA-125를 사용한 데이터에 대한 로지스틱 회귀는 마찬가지로 예측 확률 ( $p = 1 / (1 + \exp(-LP))$ )으로 계산하였으며, 여기서  $LP = -1.7222 - 0.00241 \times \text{BRAK} + 0.00795 \times \text{APRIL} + 0.0746 \times \text{CA125}$  (최적 컷오프 값 포함)를 말한다.

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

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

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

## [0133] 2.2 양성 낭종과 악성 종양

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

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

[0136] 보다 상세한 결과는 아래의 표 2와 같다.

표 2

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

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

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

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

## [0142] 2.3 초기 난소암과 진행 난소암

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

표 3

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

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

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

## 2.4 통계학적 분석

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

## 실시예 4: 난소 종양의 진단 모델 구축

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

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

[0154] 상기와 같은 방식으로 복합 마커를 이용하는 경우, 1 차적으로 BRAK는 정상 대조군과 난소 낭종 환자를 구별하는 데 압도적으로 우수하여 100 % 특이성과 음성 예측값을 보여주게 된다. 또한, CA-125가 아닌 BRAK 단독 마커의 사용은 기저 질환이 없는 환자의 건강 검진에 적합한 마커로도 사용될 수 있어 기존 마커보다 유용하게 사용될 수 있을 것으로 예상된다. 특히, 복합 마커는 기존에 사용되는 CA-125 단독으로 사용하는 마커에 비해 양성 낭종과 악성 종양, 초기 난소암, 진행성 난소암을 구분하는 데 특이성이 70.83 %에서 79.17 %로, 31.92 %에서 82.98 %로 우수하게 나타난 만큼 BRAK를 APRIL, CA-125 마커와 결합하여 조합 사용하게 되면 양성 낭종과 악성 종양, 초기 난소암 (I 기 및 II 기), 진행성 난소암 (III 기 및 IV 기)을 정밀하게 구분하는 역할을 할 수 있다.

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

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

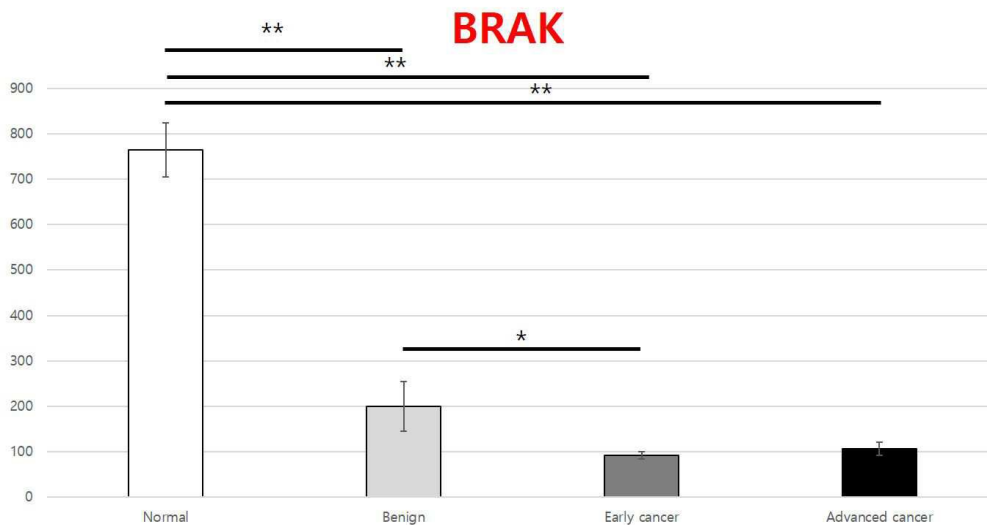
## 도면

### 도면1

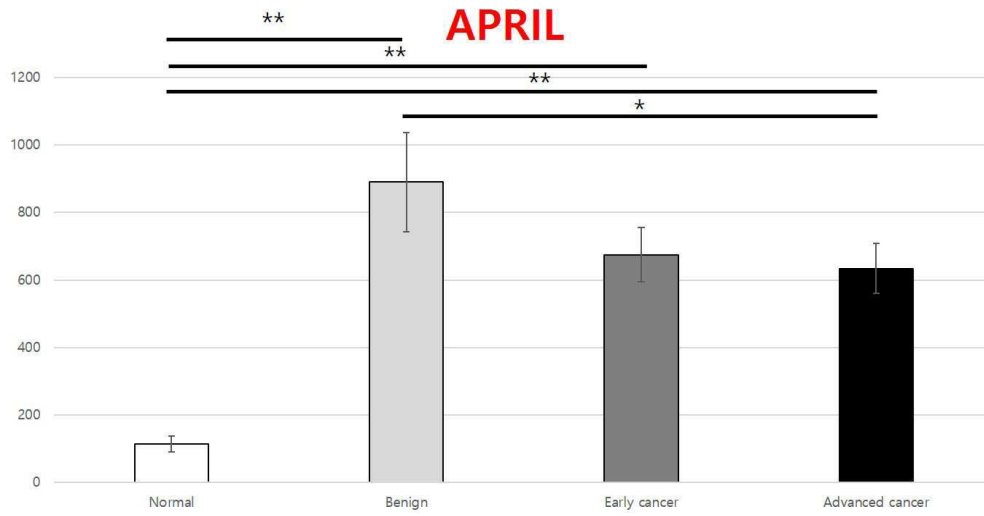
	Normal (n=34)	Benign (n=48)	Early (n=47)	Advanced (n=68)	P-value
Age (years)	54.353±2.018	47.979±1.859	51.426±1.711	55.09±1.13	0.005
Gravidarum (frequency)	2.800±0.232	2.979±0.277	2.348±0.260	3.72±0.28	0.002
Parity (frequency)	1.871±0.159	1.667±0.177	1.587±0.196	1.97±0.12	0.277
Body mass index (kg/m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

Data are expressed as mean±SEM

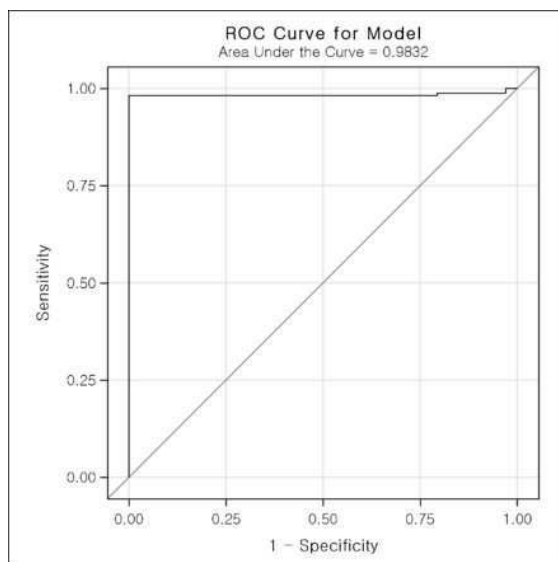
### 도면2a



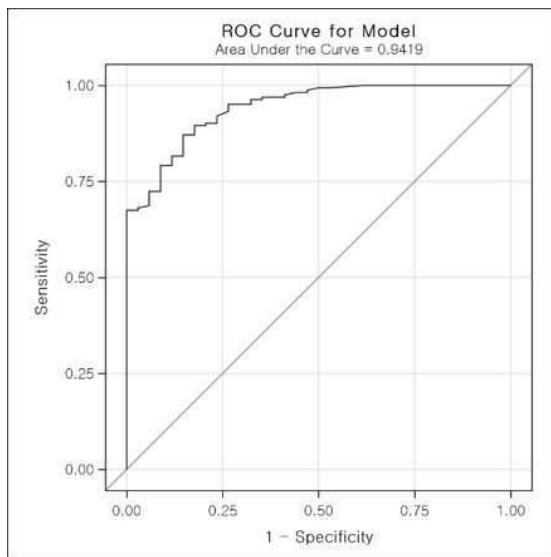
도면2b



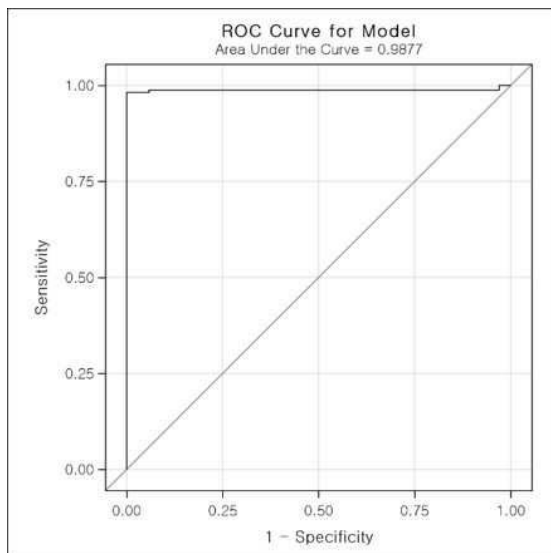
도면3a



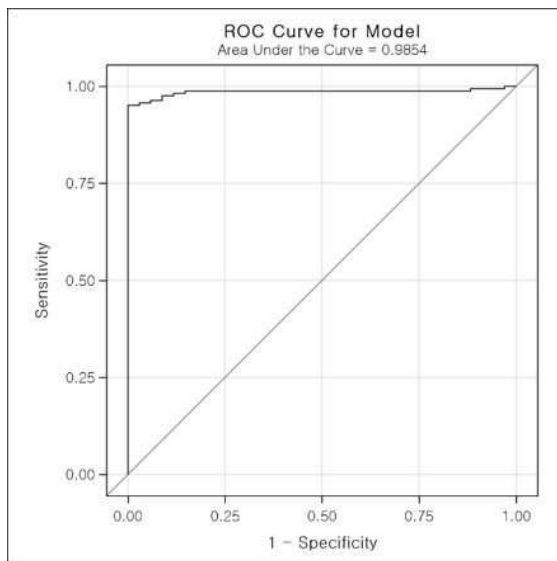
도면3b



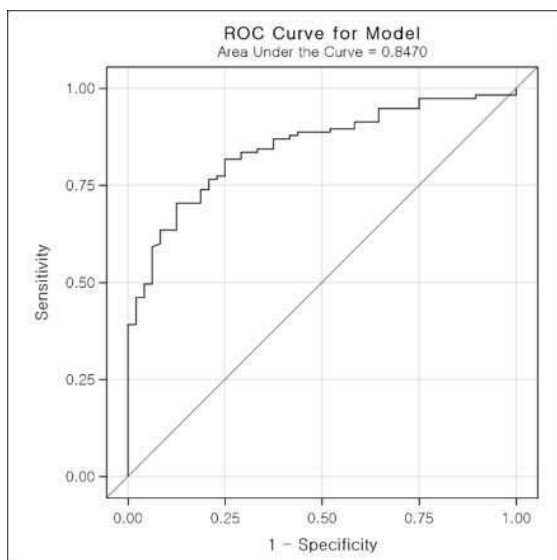
도면3c



도면3d

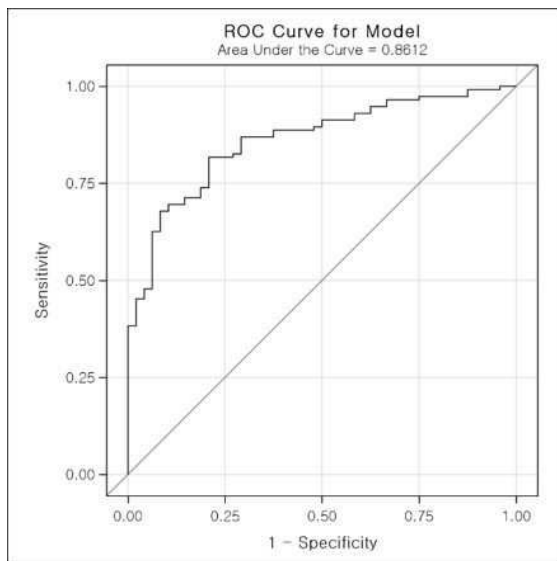


도면4a

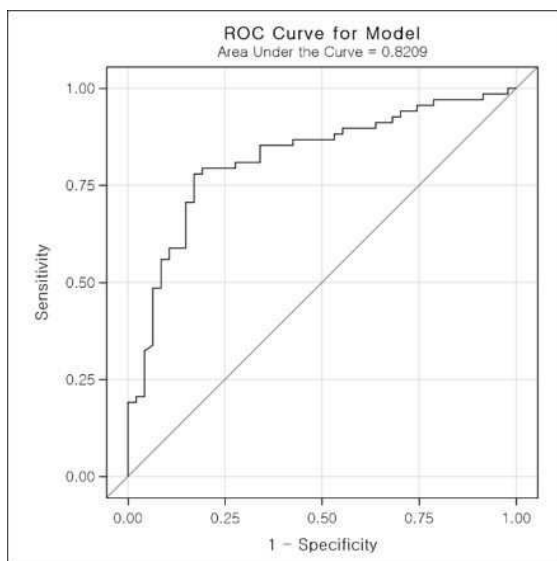




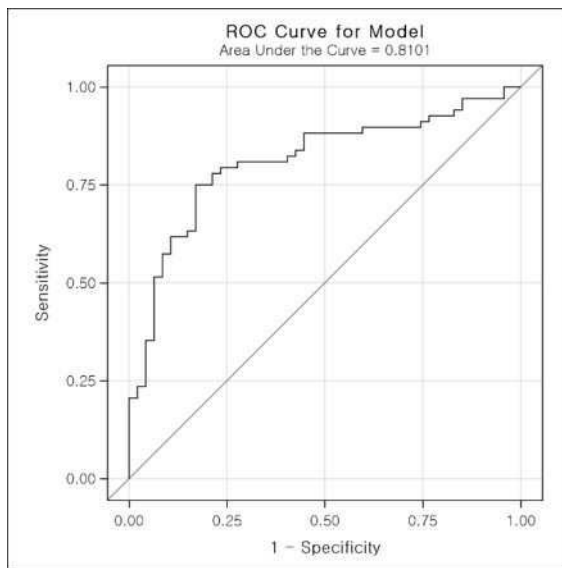
도면4b



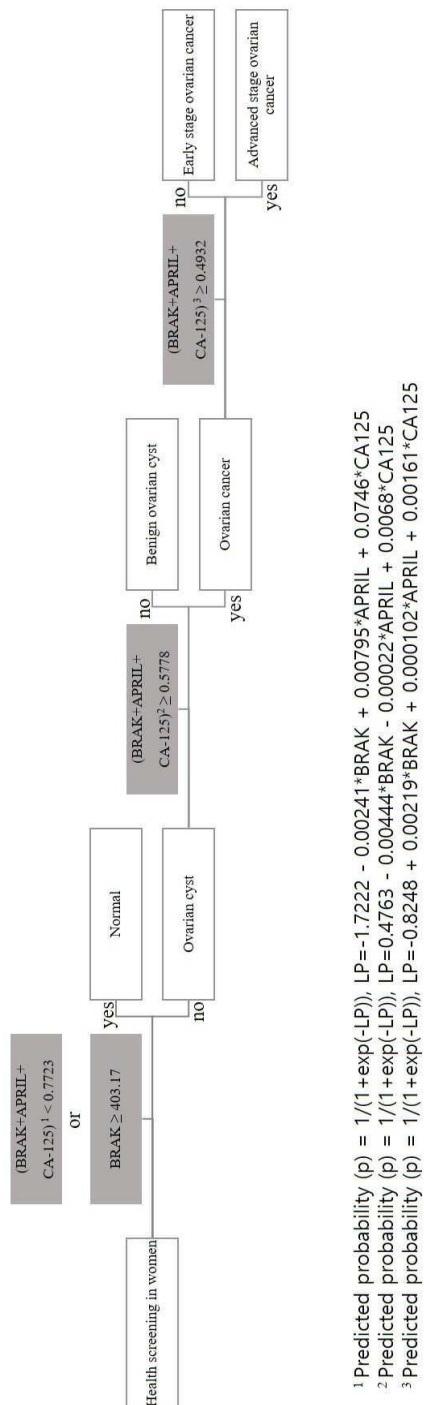
도면5a



도면5b



도면6



## 서열 목록

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

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

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

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

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

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

attgcatgca ggtttcatat tctttctaag atggaaagta ataaaatata ttigaaatgt 1680  
 accaaaa 1687

<210> 3

<211> 250

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly

1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu

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

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

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

<210

> 4

<211> 3317

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ccggaaccct gtgtgctggg gaggaatccc gcagtggccg gggggcttga ggccgctgct

60

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



cccctactga gggtttctga cccctctatt cataccaaac ccagcagacc ctcttttctt 1980  
 ccctcgtttag cgctcctgag gcctcccaga actgagccag gccatcctgt tttcttcaac 2040  
  
 atctcccttc cctgccaggt cctgtttcaa gacgtgactt tcaccatggg tcaggtagtg 2100  
 tctcgagaag gccaaggaag gcaggagact ctattccgat gtataagaag tatgccctcc 2160  
 caccgggacc gggcctacaa cagctgctat agcgcagggtg agagccgtgt gggcagccga 2220  
 aagcaggacg tctctgaccg ggggtagcag tgcagggagc taccgctagg agggaggttg 2280  
 gaaacctaaa cagaggcggg tctgaggagt gaagtgcaga atgccgggtc cttacaggag 2340  
 gcagaggaac ggtggagctg gagaaggcag ggggaaacag ggcatctgga tggctgtgct 2400  
 tcactgcgaa tctactttct ctcttttctc aggtgtcttc catttacacc aaggggatat 2460  
  
 tctgagtgtc ataattcccc gggcaagggc gaaacttaac ctctctccac atggaacctt 2520  
 cctggggttt gtgaaactgt gattgtgtta taaaagtgg ctccagctt ggaagaccag 2580  
 ggtgggtaca tactggagac agccaagagc tgagtatata aaggagaggg aatgtgcagg 2640  
 aacagaggcg tcttcttggg tttggtctcc cgttctcac ttttcccttt tcattccac 2700  
 cccctagact ttgattttac ggatatcttg ctctgttcc ccatggagct ccgaattctt 2760  
 gcgtgtgtgt agatgagggg cgggggacgg gcgccaggca ttgtccagac ctggtcgggg 2820  
 cccactggaa gcatccagaa cagcaccacc atctagcggc cgctcgaggg aagcaccgc 2880  
  
 cggttggccg aagtccacga agccgcccctc tgctaggga aaccctggt tctccatgcc 2940  
 acacctctct ccaggtgcc tctgcctctt caccacaaa gaagccttat cctacgtcct 3000  
 tctctccatc tctcgacc cagtttccat cactatctcc agagatgtag ctattatgcg 3060  
 cccgtctaca gggggtgccc gacgatgacg gtgccttcgc agtcaaatta ctcttcgggt 3120  
 cccaaggttt ggctttcacg cgctccattg ccccgcgctg gcaggccatt ccaagccctt 3180  
 ccgggctgga actggtgtcg gaggagcctc ggggtgatcg tacgccctgg tgttggtgtt 3240  
 gcctcactcc tctgagctct tctttctgat caagccctgc ttaaagttaa ataaaataga 3300  
  
 atgaatgata ccccggc 3317  
  
 <210> 5  
 <211> 14507  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 5  
 Met Leu Lys Pro Ser Gly Leu Pro Gly Ser Ser Ser Pro Thr Arg Ser

1 5 10 15

Leu Met Thr Gly Ser Arg Ser Thr Lys Ala Thr Pro Glu Met Asp Ser  
 20 25 30  
 Gly Leu Thr Gly Ala Thr Leu Ser Pro Lys Thr Ser Thr Gly Ala Ile  
 35 40 45  
  
 Val Val Thr Glu His Thr Leu Pro Phe Thr Ser Pro Asp Lys Thr Leu  
 50 55 60  
 Ala Ser Pro Thr Ser Ser Val Val Gly Arg Thr Thr Gln Ser Leu Gly  
 65 70 75 80  
 Val Met Ser Ser Ala Leu Pro Glu Ser Thr Ser Arg Gly Met Thr His  
 85 90 95  
 Ser Glu Gln Arg Thr Ser Pro Ser Leu Ser Pro Gln Val Asn Gly Thr  
 100 105 110  
 Pro Ser Arg Asn Tyr Pro Ala Thr Ser Met Val Ser Gly Leu Ser Ser  
  
 115 120 125  
 Pro Arg Thr Arg Thr Ser Ser Thr Glu Gly Asn Phe Thr Lys Glu Ala  
 130 135 140  
 Ser Thr Tyr Thr Leu Thr Val Glu Thr Thr Ser Gly Pro Val Thr Glu  
 145 150 155 160  
 Lys Tyr Thr Val Pro Thr Glu Thr Ser Thr Thr Glu Gly Asp Ser Thr  
 165 170 175  
 Glu Thr Pro Trp Asp Thr Arg Tyr Ile Pro Val Lys Ile Thr Ser Pro  
 180 185 190  
  
 Met Lys Thr Phe Ala Asp Ser Thr Ala Ser Lys Glu Asn Ala Pro Val  
 195 200 205  
 Ser Met Thr Pro Ala Glu Thr Thr Val Thr Asp Ser His Thr Pro Gly  
 210 215 220  
 Arg Thr Asn Pro Ser Phe Gly Thr Leu Tyr Ser Ser Phe Leu Asp Leu  
 225 230 235 240  
 Ser Pro Lys Gly Thr Pro Asn Ser Arg Gly Glu Thr Ser Leu Glu Leu  
 245 250 255  
 Ile Leu Ser Thr Thr Gly Tyr Pro Phe Ser Ser Pro Glu Pro Gly Ser

260 265 270  
 Ala Gly His Ser Arg Ile Ser Thr Ser Ala Pro Leu Ser Ser Ser Ala  
 275 280 285  
 Ser Val Leu Asp Asn Lys Ile Ser Glu Thr Ser Ile Phe Ser Gly Gln  
 290 295 300  
 Ser Leu Thr Ser Pro Leu Ser Pro Gly Val Pro Glu Ala Arg Ala Ser  
 305 310 315 320  
 Thr Met Pro Asn Ser Ala Ile Pro Phe Ser Met Thr Leu Ser Asn Ala  
 325 330 335  
  
 Glu Thr Ser Ala Glu Arg Val Arg Ser Thr Ile Ser Ser Leu Gly Thr  
 340 345 350  
 Pro Ser Ile Ser Thr Lys Gln Thr Ala Glu Thr Ile Leu Thr Phe His  
 355 360 365  
 Ala Phe Ala Glu Thr Met Asp Ile Pro Ser Thr His Ile Ala Lys Thr  
 370 375 380  
 Leu Ala Ser Glu Trp Leu Gly Ser Pro Gly Thr Leu Gly Gly Thr Ser  
 385 390 395 400  
 Thr Ser Ala Leu Thr Thr Thr Ser Pro Ser Thr Thr Leu Val Ser Glu  
  
 405 410 415  
 Glu Thr Asn Thr His His Ser Thr Ser Gly Lys Glu Thr Glu Gly Thr  
 420 425 430  
 Leu Asn Thr Ser Met Thr Pro Leu Glu Thr Ser Ala Pro Gly Glu Glu  
 435 440 445  
 Ser Glu Met Thr Ala Thr Leu Val Pro Thr Leu Gly Phe Thr Thr Leu  
 450 455 460  
 Asp Ser Lys Ile Arg Ser Pro Ser Gln Val Ser Ser Ser His Pro Thr  
 465 470 475 480  
  
 Arg Glu Leu Arg Thr Thr Gly Ser Thr Ser Gly Arg Gln Ser Ser Ser  
 485 490 495  
 Thr Ala Ala His Gly Ser Ser Asp Ile Leu Arg Ala Thr Thr Ser Ser  
 500 505 510  
 Thr Ser Lys Ala Ser Ser Trp Thr Ser Glu Ser Thr Ala Gln Gln Phe

515                      520                      525  
 Ser Glu Pro Gln His Thr Gln Trp Val Glu Thr Ser Pro Ser Met Lys  
 530                      535                      540  
 Thr Glu Arg Pro Pro Ala Ser Thr Ser Val Ala Ala Pro Ile Thr Thr  
  
 545                      550                      555                      560  
 Ser Val Pro Ser Val Val Ser Gly Phe Thr Thr Leu Lys Thr Ser Ser  
 565                      570                      575  
 Thr Lys Gly Ile Trp Leu Glu Glu Thr Ser Ala Asp Thr Leu Ile Gly  
 580                      585                      590  
 Glu Ser Thr Ala Gly Pro Thr Thr His Gln Phe Ala Val Pro Thr Gly  
 595                      600                      605  
 Ile Ser Met Thr Gly Gly Ser Ser Thr Arg Gly Ser Gln Gly Thr Thr  
 610                      615                      620  
  
 His Leu Leu Thr Arg Ala Thr Ala Ser Ser Glu Thr Ser Ala Asp Leu  
 625                      630                      635                      640  
 Thr Leu Ala Thr Asn Gly Val Pro Val Ser Val Ser Pro Ala Val Ser  
 645                      650                      655  
 Lys Thr Ala Ala Gly Ser Ser Pro Pro Gly Gly Thr Lys Pro Ser Tyr  
 660                      665                      670  
 Thr Met Val Ser Ser Val Ile Pro Glu Thr Ser Ser Leu Gln Ser Ser  
 675                      680                      685  
 Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ser Leu Gly Leu Thr Pro Leu Asn Thr Arg  
  
 690                      695                      700  
 His Pro Phe Ser Ser Pro Glu Pro Asp Ser Ala Gly His Thr Lys Ile  
 705                      710                      715                      720  
 Ser Thr Ser Ile Pro Leu Leu Ser Ser Ala Ser Val Leu Glu Asp Lys  
 725                      730                      735  
 Val Ser Ala Thr Ser Thr Phe Ser His His Lys Ala Thr Ser Ser Ile  
 740                      745                      750  
 Thr Thr Gly Thr Pro Glu Ile Ser Thr Lys Thr Lys Pro Ser Ser Ala  
 755                      760                      765

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Thr Thr Asn Gly Pro Gly Ser Met Ala Val Ala Ser Thr Asn Ile  
 1025 1030 1035 1040  
 Pro Ile Gly Lys Gly Tyr Ile Thr Glu Gly Arg Leu Asp Thr Ser His  
 1045 1050 1055  
  
 Leu Pro Ile Gly Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr Ser Met Asp Phe Thr  
 1060 1065 1070  
 Met Ala Lys Glu Ser Val Ser Met Ser Val Ser Pro Ser Gln Ser Met  
 1075 1080 1085  
 Asp Ala Ala Gly Ser Ser Thr Pro Gly Arg Thr Ser Gln Phe Val Asp  
 1090 1095 1100  
 Thr Phe Ser Asp Asp Val Tyr His Leu Thr Ser Arg Glu Ile Thr Ile  
 1105 1110 1115 1120  
 Pro Arg Asp Gly Thr Ser Ser Ala Leu Thr Pro Gln Met Thr Ala Thr  
  
 1125 1130 1135  
 His Pro Pro Ser Pro Asp Pro Gly Ser Ala Arg Ser Thr Trp Leu Gly  
 1140 1145 1150  
 Ile Leu Ser Ser Ser Pro Ser Ser Pro Thr Pro Lys Val Thr Met Ser  
 1155 1160 1165  
 Ser Thr Phe Ser Thr Gln Arg Val Thr Thr Ser Met Ile Met Asp Thr  
 1170 1175 1180  
 Val Glu Thr Ser Arg Trp Asn Met Pro Asn Leu Pro Ser Thr Thr Ser  
 1185 1190 1195 1200  
  
 Leu Thr Pro Ser Asn Ile Pro Thr Ser Gly Ala Ile Gly Lys Ser Thr  
 1205 1210 1215  
 Leu Val Pro Leu Asp Thr Pro Ser Pro Ala Thr Ser Leu Glu Ala Ser  
 1220 1225 1230  
 Glu Gly Gly Leu Pro Thr Leu Ser Thr Tyr Pro Glu Ser Thr Asn Thr  
 1235 1240 1245  
 Pro Ser Ile His Leu Gly Ala His Ala Ser Ser Glu Ser Pro Ser Thr  
 1250 1255 1260  
 Ile Lys Leu Thr Met Ala Ser Val Val Lys Pro Gly Ser Tyr Thr Pro

1265                      1270                      1275                      1280  
 Leu Thr Phe Pro Ser Ile Glu Thr His Ile His Val Ser Thr Ala Arg  
                                  1285                      1290                      1295  
 Met Ala Tyr Ser Ser Gly Ser Ser Pro Glu Met Thr Ala Pro Gly Glu  
                                  1300                      1305                      1310  
 Thr Asn Thr Gly Ser Thr Trp Asp Pro Thr Thr Tyr Ile Thr Thr Thr  
                                  1315                      1320                      1325  
 Asp Pro Lys Asp Thr Ser Ser Ala Gln Val Ser Thr Pro His Ser Val  
                                  1330                      1335                      1340  
  
 Arg Thr Leu Arg Thr Thr Glu Asn His Pro Lys Thr Glu Ser Ala Thr  
 1345                      1350                      1355                      1360  
 Pro Ala Ala Tyr Ser Gly Ser Pro Lys Ile Ser Ser Ser Pro Asn Leu  
                                  1365                      1370                      1375  
 Thr Ser Pro Ala Thr Lys Ala Trp Thr Ile Thr Asp Thr Thr Glu His  
                                  1380                      1385                      1390  
 Ser Thr Gln Leu His Tyr Thr Lys Leu Ala Glu Lys Ser Ser Gly Phe  
                                  1395                      1400                      1405  
 Glu Thr Gln Ser Ala Pro Gly Pro Val Ser Val Val Ile Pro Thr Ser  
  
                                  1410                      1415                      1420  
 Pro Thr Ile Gly Ser Ser Thr Leu Glu Leu Thr Ser Asp Val Pro Gly  
 1425                      1430                      1435                      1440  
 Glu Pro Leu Val Leu Ala Pro Ser Glu Gln Thr Thr Ile Thr Leu Pro  
                                  1445                      1450                      1455  
 Met Ala Thr Trp Leu Ser Thr Ser Leu Thr Glu Glu Met Ala Ser Thr  
                                  1460                      1465                      1470  
 Asp Leu Asp Ile Ser Ser Pro Ser Ser Pro Met Ser Thr Phe Ala Ile  
                                  1475                      1480                      1485  
  
 Phe Pro Pro Met Ser Thr Pro Ser His Glu Leu Ser Lys Ser Glu Ala  
                                  1490                      1495                      1500  
 Asp Thr Ser Ala Ile Arg Asn Thr Asp Ser Thr Thr Leu Asp Gln His  
 1505                      1510                      1515                      1520  
 Leu Gly Ile Arg Ser Leu Gly Arg Thr Gly Asp Leu Thr Thr Val Pro



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Gly Leu Ser Glu Thr Pro Val Gly Ala Ser Ile Ser Ser Glu Val  
2130 2135 2140

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2275                      2280                      2285  
 Thr Pro Ile Pro Gly Asp Trp Met Ser Ser Ala Met Ser Thr Lys Pro  
 2290                      2295                      2300  
 Thr Gly Ala Ser Pro Ser Ile Thr Leu Gly Glu Arg Arg Thr Ile Thr  
 2305                      2310                      2315                      2320  
 Ser Ala Ala Pro Thr Thr Ser Pro Ile Val Leu Thr Ala Ser Phe Thr  
 2325                      2330                      2335  
 Glu Thr Ser Thr Val Ser Leu Asp Asn Glu Thr Thr Val Lys Thr Ser  
 2340                      2345                      2350  
  
 Asp Ile Leu Asp Ala Arg Lys Thr Asn Glu Leu Pro Ser Asp Ser Ser  
 2355                      2360                      2365  
 Ser Ser Ser Asp Leu Ile Asn Thr Ser Ile Ala Ser Ser Thr Met Asp  
 2370                      2375                      2380  
 Val Thr Lys Thr Ala Ser Ile Ser Pro Thr Ser Ile Ser Gly Met Thr  
 2385                      2390                      2395                      2400  
 Ala Ser Ser Ser Pro Ser Leu Phe Ser Ser Asp Arg Pro Gln Val Pro  
 2405                      2410                      2415  
 Thr Ser Thr Thr Glu Thr Asn Thr Ala Thr Ser Pro Ser Val Ser Ser  
  
 2420                      2425                      2430  
 Asn Thr Tyr Ser Leu Asp Gly Gly Ser Asn Val Gly Gly Thr Pro Ser  
 2435                      2440                      2445  
 Thr Leu Pro Pro Phe Thr Ile Thr His Pro Val Glu Thr Ser Ser Ala  
 2450                      2455                      2460  
 Leu Leu Ala Trp Ser Arg Pro Val Arg Thr Phe Ser Thr Met Val Ser  
 2465                      2470                      2475                      2480  
 Thr Asp Thr Ala Ser Gly Glu Asn Pro Thr Ser Ser Asn Ser Val Val  
 2485                      2490                      2495  
  
 Thr Ser Val Pro Ala Pro Gly Thr Trp Thr Ser Val Gly Ser Thr Thr  
 2500                      2505                      2510  
 Asp Leu Pro Ala Met Gly Phe Leu Lys Thr Ser Pro Ala Gly Glu Ala  
 2515                      2520                      2525  
 His Ser Leu Leu Ala Ser Thr Ile Glu Pro Ala Thr Ala Phe Thr Pro

2530                      2535                      2540  
 His Leu Ser Ala Ala Val Val Thr Gly Ser Ser Ala Thr Ser Glu Ala  
 2545                      2550                      2555                      2560  
 Ser Leu Leu Thr Thr Ser Glu Ser Lys Ala Ile His Ser Ser Pro Gln  
  
 2565                      2570                      2575  
 Thr Pro Thr Thr Pro Thr Ser Gly Ala Asn Trp Glu Thr Ser Ala Thr  
 2580                      2585                      2590  
 Pro Glu Ser Leu Leu Val Val Thr Glu Thr Ser Asp Thr Thr Leu Thr  
 2595                      2600                      2605  
 Ser Lys Ile Leu Val Thr Asp Thr Ile Leu Phe Ser Thr Val Ser Thr  
 2610                      2615                      2620  
 Pro Pro Ser Lys Phe Pro Ser Thr Gly Thr Leu Ser Gly Ala Ser Phe  
 2625                      2630                      2635                      2640  
  
 Pro Thr Leu Leu Pro Asp Thr Pro Ala Ile Pro Leu Thr Ala Thr Glu  
 2645                      2650                      2655  
 Pro Thr Ser Ser Leu Ala Thr Ser Phe Asp Ser Thr Pro Leu Val Thr  
 2660                      2665                      2670  
 Ile Ala Ser Asp Ser Leu Gly Thr Val Pro Glu Thr Thr Leu Thr Met  
 2675                      2680                      2685  
 Ser Glu Thr Ser Asn Gly Asp Ala Leu Val Leu Lys Thr Val Ser Asn  
 2690                      2695                      2700  
 Pro Asp Arg Ser Ile Pro Gly Ile Thr Ile Gln Gly Val Thr Glu Ser  
  
 2705                      2710                      2715                      2720  
 Pro Leu His Pro Ser Ser Thr Ser Pro Ser Lys Ile Val Ala Pro Arg  
 2725                      2730                      2735  
 Asn Thr Thr Tyr Glu Gly Ser Ile Thr Val Ala Leu Ser Thr Leu Pro  
 2740                      2745                      2750  
 Ala Gly Thr Thr Gly Ser Leu Val Phe Ser Gln Ser Ser Glu Asn Ser  
 2755                      2760                      2765  
 Glu Thr Thr Ala Leu Val Asp Ser Ser Ala Gly Leu Glu Arg Ala Ser  
 2770                      2775                      2780

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Glu Ile Thr Ser Ser Lys Arg Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Gln  
4050 4055 4060

Ser Met Arg Ser Ser Asp Ser Pro Ser Glu Ala Ile Thr Arg Leu Ser  
4065 4070 4075 4080

Asn Phe Pro Ala Met Thr Glu Ser Gly Gly Met Ile Leu Ala Met Gln  
4085 4090 4095

Thr Ser Pro Pro Gly Ala Thr Ser Leu Ser Ala Pro Thr Leu Asp Thr  
4100 4105 4110

Ser Ala Thr Ala Ser Trp Thr Gly Thr Pro Leu Ala Thr Thr Gln Arg  
4115 4120 4125

Phe Thr Tyr Ser Glu Lys Thr Thr Leu Phe Ser Lys Gly Pro Glu Asp  
4130 4135 4140

Thr Ser Gln Pro Ser Pro Pro Ser Val Glu Glu Thr Ser Ser Ser Ser  
4145 4150 4155 4160

Ser Leu Val Pro Ile His Ala Thr Thr Ser Pro Ser Asn Ile Leu Leu  
4165 4170 4175

Thr Ser Gln Gly His Ser Pro Ser Ser Thr Pro Pro Val Thr Ser Val  
4180 4185 4190

Phe Leu Ser Glu Thr Ser Gly Leu Gly Lys Thr Thr Asp Met Ser Arg  
4195 4200 4205

Ile Ser Leu Glu Pro Gly Thr Ser Leu Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr  
4210 4215 4220

Ala Gly Glu Ala Leu Ser Thr Tyr Glu Ala Ser Arg Asp Thr Lys Ala  
4225 4230 4235 4240

Ile His His Ser Ala Asp Thr Ala Val Thr Asn Met Glu Ala Thr Ser  
4245 4250 4255

Ser Glu Tyr Ser Pro Ile Pro Gly His Thr Lys Pro Ser Lys Ala Thr  
4260 4265 4270

Ser Pro Leu Val Thr Ser His Ile Met Gly Asp Ile Thr Ser Ser Thr  
4275 4280 4285

Ser Val Phe Gly Ser Ser Glu Thr Thr Glu Ile Glu Thr Val Ser Ser

4290                      4295                      4300  
 Val Asn Gln Gly Leu Gln Glu Arg Ser Thr Ser Gln Val Ala Ser Ser  
 4305                      4310                      4315                      4320  
 Ala Thr Glu Thr Ser Thr Val Ile Thr His Val Ser Ser Gly Asp Ala  
                          4325                      4330                      4335  
 Thr Thr His Val Thr Lys Thr Gln Ala Thr Phe Ser Ser Gly Thr Ser  
                          4340                      4345                      4350  
 Ile Ser Ser Pro His Gln Phe Ile Thr Ser Thr Asn Thr Phe Thr Asp  
                          4355                      4360                      4365  
  
 Val Ser Thr Asn Pro Ser Thr Ser Leu Ile Met Thr Glu Ser Ser Gly  
                          4370                      4375                      4380  
 Val Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Pro Thr Gly Ala Ala Thr Gln Gly  
 4385                      4390                      4395                      4400  
 Pro Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Thr Met Pro Tyr Leu Thr Glu Thr Pro  
                          4405                      4410                      4415  
 Leu Ala Val Thr Pro Asp Phe Met Gln Ser Glu Lys Thr Thr Leu Ile  
                          4420                      4425                      4430  
 Ser Lys Gly Pro Lys Asp Val Ser Trp Thr Ser Pro Pro Ser Val Ala  
  
                          4435                      4440                      4445  
 Glu Thr Ser Tyr Pro Ser Ser Leu Thr Pro Phe Leu Val Thr Thr Ile  
                          4450                      4455                      4460  
 Pro Pro Ala Thr Ser Thr Leu Gln Gly Gln His Thr Ser Ser Pro Val  
 4465                      4470                      4475                      4480  
 Ser Ala Thr Ser Val Leu Thr Ser Gly Leu Val Lys Thr Thr Asp Met  
                          4485                      4490                      4495  
 Leu Asn Thr Ser Met Glu Pro Val Thr Asn Ser Pro Gln Asn Leu Asn  
                          4500                      4505                      4510  
  
 Asn Pro Ser Asn Glu Ile Leu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Thr Asp Ile  
                          4515                      4520                      4525  
 Glu Thr Ile His Pro Ser Ile Asn Lys Ala Val Thr Asn Met Gly Thr  
                          4530                      4535                      4540  
 Ala Ser Ser Ala His Val Leu His Ser Thr Leu Pro Val Ser Ser Glu

4545                      4550                      4555                      4560  
 Pro Ser Thr Ala Thr Ser Pro Met Val Pro Ala Ser Ser Met Gly Asp  
                          4565                      4570                      4575  
 Ala Leu Ala Ser Ile Ser Ile Pro Gly Ser Glu Thr Thr Asp Ile Glu  
  
                          4580                      4585                      4590  
 Gly Glu Pro Thr Ser Ser Leu Thr Ala Gly Arg Lys Glu Asn Ser Thr  
                          4595                      4600                      4605  
 Leu Gln Glu Met Asn Ser Thr Thr Glu Ser Asn Ile Ile Leu Ser Asn  
                          4610                      4615                      4620  
 Val Ser Val Gly Ala Ile Thr Glu Ala Thr Lys Met Glu Val Pro Ser  
 4625                      4630                      4635                      4640  
 Phe Asp Ala Thr Phe Ile Pro Thr Pro Ala Gln Ser Thr Lys Phe Pro  
                          4645                      4650                      4655  
  
 Asp Ile Phe Ser Val Ala Ser Ser Arg Leu Ser Asn Ser Pro Pro Met  
                          4660                      4665                      4670  
 Thr Ile Ser Thr His Met Thr Thr Thr Gln Thr Gly Ser Ser Gly Ala  
                          4675                      4680                      4685  
 Thr Ser Lys Ile Pro Leu Ala Leu Asp Thr Ser Thr Leu Glu Thr Ser  
                          4690                      4695                      4700  
 Ala Gly Thr Pro Ser Val Val Thr Glu Gly Phe Ala His Ser Lys Ile  
 4705                      4710                      4715                      4720  
 Thr Thr Ala Met Asn Asn Asp Val Lys Asp Val Ser Gln Thr Asn Pro  
  
                          4725                      4730                      4735  
 Pro Phe Gln Asp Glu Ala Ser Ser Pro Ser Ser Gln Ala Pro Val Leu  
                          4740                      4745                      4750  
 Val Thr Thr Leu Pro Ser Ser Val Ala Phe Thr Pro Gln Trp His Ser  
                          4755                      4760                      4765  
 Thr Ser Ser Pro Val Ser Met Ser Ser Val Leu Thr Ser Ser Leu Val  
                          4770                      4775                      4780  
 Lys Thr Ala Gly Lys Val Asp Thr Ser Leu Glu Thr Val Thr Ser Ser  
 4785                      4790                      4795                      4800

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

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

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

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

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

4865 4870 4875 4880

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5010 5015 5020

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

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

Ser Thr Leu Pro Glu Asp Lys Leu Ser Ser Pro Met Thr Ser Leu Leu  
5060 5065 5070

Thr Ser Gly Leu Val Lys Ile Thr Asp Ile Leu Arg Thr Arg Leu Glu  
5075 5080 5085

Pro Val Thr Ser Ser Leu Pro Asn Phe Ser Ser Thr Ser Asp Lys Ile  
5090 5095 5100

Leu Ala Thr Ser Lys Asp Ser Lys Asp Thr Lys Glu Ile Phe Pro Ser  
5105 5110 5115 5120

Ile Asn Thr Glu Glu Thr Asn Val Lys Ala Asn Asn Ser Gly His Glu  
5125 5130 5135

Ser His Ser Pro Ala Leu Ala Asp Ser Glu Thr Pro Lys Ala Thr Thr  
5140 5145 5150

Gln Met Val Ile Thr Thr Thr Val Gly Asp Pro Ala Pro Ser Thr Ser  
5155 5160 5165

Met Pro Val His Gly Ser Ser Glu Thr Thr Asn Ile Lys Arg Glu Pro  
5170 5175 5180

Thr Tyr Phe Leu Thr Pro Arg Leu Arg Glu Thr Ser Thr Ser Gln Glu  
5185 5190 5195 5200

Ser Ser Phe Pro Thr Asp Thr Ser Phe Leu Leu Ser Lys Val Pro Thr  
5205 5210 5215

Gly Thr Ile Thr Glu Val Ser Ser Thr Gly Val Asn Ser Ser Ser Lys  
5220 5225 5230

Ile Ser Thr Pro Asp His Asp Lys Ser Thr Val Pro Pro Asp Thr Phe  
5235 5240 5245

Thr Gly Glu Ile Pro Arg Val Phe Thr Ser Ser Ile Lys Thr Lys Ser  
5250 5255 5260

Ala Glu Met Thr Ile Thr Thr Gln Ala Ser Pro Pro Glu Ser Ala Ser  
5265 5270 5275 5280

His Ser Thr Leu Pro Leu Asp Thr Ser Thr Thr Leu Ser Gln Gly Gly  
5285 5290 5295

Thr His Ser Thr Val Thr Gln Gly Phe Pro Tyr Ser Glu Val Thr Thr

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



5555                      5560                      5565  
 Thr Thr Thr Pro Gly Ala Thr Ser Gln Gly Ile Leu Pro Trp Asp Thr  
 5570                      5575                      5580  
 Ser Thr Thr Leu Phe Gln Gly Gly Thr His Ser Thr Val Ser Gln Gly  
  
 5585                      5590                      5595                      5600  
 Phe Pro His Ser Glu Ile Thr Thr Leu Arg Ser Arg Thr Pro Gly Asp  
 5605                      5610                      5615  
 Val Ser Trp Met Thr Thr Pro Pro Val Glu Glu Thr Ser Ser Gly Phe  
 5620                      5625                      5630  
 Ser Leu Met Ser Pro Ser Met Thr Ser Pro Ser Pro Val Ser Ser Thr  
 5635                      5640                      5645  
 Ser Pro Glu Ser Ile Pro Ser Ser Pro Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu  
 5650                      5655                      5660  
  
 Thr Ser Val Leu Val Thr Thr Thr Asn Val Leu Gly Thr Thr Ser Pro  
 5665                      5670                      5675                      5680  
 Glu Pro Val Thr Ser Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Pro Thr Gln Glu  
 5685                      5690                      5695  
 Arg Leu Thr Thr Tyr Lys Asp Thr Ala His Thr Glu Ala Met His Ala  
 5700                      5705                      5710  
 Ser Met His Thr Asn Thr Ala Val Ala Asn Val Gly Thr Ser Ile Ser  
 5715                      5720                      5725  
 Gly His Glu Ser Gln Ser Ser Val Pro Ala Asp Ser His Thr Ser Lys  
  
 5730                      5735                      5740  
 Ala Thr Ser Pro Met Gly Ile Thr Phe Ala Met Gly Asp Thr Ser Val  
 5745                      5750                      5755                      5760  
 Ser Thr Ser Thr Pro Ala Phe Phe Glu Thr Arg Ile Gln Thr Glu Ser  
 5765                      5770                      5775  
 Thr Ser Ser Leu Ile Pro Gly Leu Arg Asp Thr Arg Thr Ser Glu Glu  
 5780                      5785                      5790  
 Ile Asn Thr Val Thr Glu Thr Ser Thr Val Leu Ser Glu Val Pro Thr  
 5795                      5800                      5805

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Val Asp Arg Asp Ser Thr Ser Pro Leu Thr Pro Glu Leu Lys Glu  
 6065                      6070                      6075                      6080  
 Asp Ser Thr Ala Leu Val Met Asn Ser Thr Thr Glu Ser Asn Thr Val  
                                 6085                      6090                      6095  
  
 Phe Ser Ser Val Ser Leu Asp Ala Ala Thr Glu Val Ser Arg Ala Glu  
                                 6100                      6105                      6110  
 Val Thr Tyr Tyr Asp Pro Thr Phe Met Pro Ala Ser Ala Gln Ser Thr  
                                 6115                      6120                      6125  
 Lys Ser Pro Asp Ile Ser Pro Glu Ala Ser Ser Ser His Ser Asn Ser  
                                 6130                      6135                      6140  
 Pro Pro Leu Thr Ile Ser Thr His Lys Thr Ile Ala Thr Gln Thr Gly  
 6145                      6150                      6155                      6160  
 Pro Ser Gly Val Thr Ser Leu Gly Gln Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr  
  
                                 6165                      6170                      6175  
 Ile Ala Thr Ser Ala Gly Thr Pro Ser Ala Arg Thr Gln Asp Phe Val  
                                 6180                      6185                      6190  
 Asp Ser Glu Thr Thr Ser Val Met Asn Asn Asp Leu Asn Asp Val Leu  
                                 6195                      6200                      6205  
 Lys Thr Ser Pro Phe Ser Ala Glu Glu Ala Asn Ser Leu Ser Ser Gln  
                                 6210                      6215                      6220  
 Ala Pro Leu Leu Val Thr Thr Ser Pro Ser Pro Val Thr Ser Thr Leu  
 6225                      6230                      6235                      6240  
  
 Gln Glu His Ser Thr Ser Ser Leu Val Ser Val Thr Ser Val Pro Thr  
                                 6245                      6250                      6255  
 Pro Thr Leu Ala Lys Ile Thr Asp Met Asp Thr Asn Leu Glu Pro Val  
                                 6260                      6265                      6270  
 Thr Arg Ser Pro Gln Asn Leu Arg Asn Thr Leu Ala Thr Ser Glu Ala  
                                 6275                      6280                      6285  
 Thr Thr Asp Thr His Thr Met His Pro Ser Ile Asn Thr Ala Val Ala  
                                 6290                      6295                      6300  
 Asn Val Gly Thr Thr Ser Ser Pro Asn Glu Phe Tyr Phe Thr Val Ser

6305                      6310                      6315                      6320  
 Pro Asp Ser Asp Pro Tyr Lys Ala Thr Ser Ala Val Val Ile Thr Ser  
                          6325                      6330                      6335  
 Thr Ser Gly Asp Ser Ile Val Ser Thr Ser Met Pro Arg Ser Ser Ala  
                          6340                      6345                      6350  
 Met Lys Lys Ile Glu Ser Glu Thr Thr Phe Ser Leu Ile Phe Arg Leu  
                          6355                      6360                      6365  
 Arg Glu Thr Ser Thr Ser Gln Lys Ile Gly Ser Ser Ser Asp Thr Ser  
                          6370                      6375                      6380  
  
 Thr Val Phe Asp Lys Ala Phe Thr Ala Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg  
 6385                      6390                      6395                      6400  
 Thr Glu Leu Thr Ser Ser Ser Arg Thr Ser Ile Gln Gly Thr Glu Lys  
                          6405                      6410                      6415  
 Pro Thr Met Ser Pro Asp Thr Ser Thr Arg Ser Val Thr Met Leu Ser  
                          6420                      6425                      6430  
 Thr Phe Ala Gly Leu Thr Lys Ser Glu Glu Arg Thr Ile Ala Thr Gln  
                          6435                      6440                      6445  
 Thr Gly Pro His Arg Ala Thr Ser Gln Gly Thr Leu Thr Trp Asp Thr  
  
                          6450                      6455                      6460  
 Ser Ile Thr Thr Ser Gln Ala Gly Thr His Ser Ala Met Thr His Gly  
 6465                      6470                      6475                      6480  
 Phe Ser Gln Leu Asp Leu Ser Thr Leu Thr Ser Arg Val Pro Glu Tyr  
                          6485                      6490                      6495  
 Ile Ser Gly Thr Ser Pro Pro Ser Val Glu Lys Thr Ser Ser Ser Ser  
                          6500                      6505                      6510  
 Ser Leu Leu Ser Leu Pro Ala Ile Thr Ser Pro Ser Pro Val Pro Thr  
                          6515                      6520                      6525  
  
 Thr Leu Pro Glu Ser Arg Pro Ser Ser Pro Val His Leu Thr Ser Leu  
                          6530                      6535                      6540  
 Pro Thr Ser Gly Leu Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Ala Ser Val Ala  
 6545                      6550                      6555                      6560  
 Ser Leu Pro Pro Asn Leu Gly Ser Thr Ser His Lys Ile Pro Thr Thr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Met Ser Arg Gly Pro Gly Asp Met Ser Trp Gln Ser Ser Pro  
7075 7080 7085

Ser Leu Glu Asn Pro Ser Ser Leu Pro Ser Leu Leu Ser Leu Pro Ala  
7090 7095 7100

Thr Thr Ser Pro Pro Pro Ile Ser Ser Thr Leu Pro Val Thr Ile Ser  
7105 7110 7115 7120

Ser Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Ser Pro Val Thr  
7125 7130 7135

Thr Thr Asp Met Leu His Thr Ser Pro Glu Leu Val Thr Ser Ser Pro  
7140 7145 7150

Pro Lys Leu Ser His Thr Ser Asp Glu Arg Leu Thr Thr Gly Lys Asp  
7155 7160 7165

Thr Thr Asn Thr Glu Ala Val His Pro Ser Thr Asn Thr Ala Ala Ser  
7170 7175 7180

Asn Val Glu Ile Pro Ser Ser Gly His Glu Ser Pro Ser Ser Ala Leu  
7185 7190 7195 7200

Ala Asp Ser Glu Thr Ser Lys Ala Thr Ser Pro Met Phe Ile Thr Ser  
7205 7210 7215

Thr Gln Glu Asp Thr Thr Val Ala Ile Ser Thr Pro His Phe Leu Glu  
7220 7225 7230

Thr Ser Arg Ile Gln Lys Glu Ser Ile Ser Ser Leu Ser Pro Lys Leu  
7235 7240 7245

Arg Glu Thr Gly Ser Ser Val Glu Thr Ser Ser Ala Ile Glu Thr Ser  
7250 7255 7260

Ala Val Leu Ser Glu Val Ser Ile Gly Ala Thr Thr Glu Ile Ser Arg  
7265 7270 7275 7280

Thr Glu Val Thr Ser Ser Ser Arg Thr Ser Ile Ser Gly Ser Ala Glu  
7285 7290 7295

Ser Thr Met Leu Pro Glu Ile Ser Thr Thr Arg Lys Ile Ile Lys Phe  
7300 7305 7310

Pro Thr Ser Pro Ile Leu Ala Glu Ser Ser Glu Met Thr Ile Lys Thr

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



7570                      7575                      7580  
 Thr Ser Met Ser Gly Pro Glu Gln Ser Thr Met Ser Gln Asp Ile Ser  
 7585                      7590                      7595                      7600  
 Ile Gly Thr Ile Pro Arg Ile Ser Ala Ser Ser Val Leu Thr Glu Ser  
  
 7605                      7610                      7615  
 Ala Lys Met Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Pro Ser Glu Ser Thr Leu  
 7620                      7625                      7630  
 Glu Ser Thr Leu Asn Leu Asn Thr Ala Thr Thr Pro Ser Trp Val Glu  
 7635                      7640                      7645  
 Thr His Ser Ile Val Ile Gln Gly Phe Pro His Pro Glu Met Thr Thr  
 7650                      7655                      7660  
 Ser Met Gly Arg Gly Pro Gly Gly Val Ser Trp Pro Ser Pro Pro Phe  
 7665                      7670                      7675                      7680  
  
 Val Lys Glu Thr Ser Pro Pro Ser Ser Pro Leu Ser Leu Pro Ala Val  
 7685                      7690                      7695  
 Thr Ser Pro His Pro Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala His Ile Pro Pro  
 7700                      7705                      7710  
 Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Pro Ala Thr Thr  
 7715                      7720                      7725  
 Thr Asp Ile Leu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Gly Thr Ser Ser Ser Ser  
 7730                      7735                      7740  
 Ser Leu Ser Thr Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Tyr Lys Asp Thr  
  
 7745                      7750                      7755                      7760  
 Ala His Thr Glu Ala Val His Pro Ser Thr Asn Thr Gly Gly Thr Asn  
 7765                      7770                      7775  
 Val Ala Thr Thr Ser Ser Gly Tyr Lys Ser Gln Ser Ser Val Leu Ala  
 7780                      7785                      7790  
 Asp Ser Ser Pro Met Cys Thr Thr Ser Thr Met Gly Asp Thr Ser Val  
 7795                      7800                      7805  
 Leu Thr Ser Thr Pro Ala Phe Leu Glu Thr Arg Arg Ile Gln Thr Glu  
 7810                      7815                      7820

Leu Ala Ser Ser Leu Thr Pro Gly Leu Arg Glu Ser Ser Gly Ser Glu  
 7825                      7830                      7835                      7840  
 Gly Thr Ser Ser Gly Thr Lys Met Ser Thr Val Leu Ser Lys Val Pro  
                          7845                      7850                      7855  
 Thr Gly Ala Thr Thr Glu Ile Ser Lys Glu Asp Val Thr Ser Ile Pro  
                          7860                      7865                      7870  
 Gly Pro Ala Gln Ser Thr Ile Ser Pro Asp Ile Ser Thr Arg Thr Val  
                          7875                      7880                      7885  
 Ser Trp Phe Ser Thr Ser Pro Val Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr  
  
                          7890                      7895                      7900  
 Met Asn Thr His Thr Ser Pro Leu Gly Ala Thr Thr Gln Gly Thr Ser  
 7905                      7910                      7915                      7920  
 Thr Leu Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ser Leu Thr Met Thr His Ser Thr  
                          7925                      7930                      7935  
 Ile Ser Gln Gly Phe Ser His Ser Gln Met Ser Thr Leu Met Arg Arg  
                          7940                      7945                      7950  
 Gly Pro Glu Asp Val Ser Trp Met Ser Pro Pro Leu Leu Glu Lys Thr  
                          7955                      7960                      7965  
  
 Arg Pro Ser Phe Ser Leu Met Ser Ser Pro Ala Thr Thr Ser Pro Ser  
                          7970                      7975                      7980  
 Pro Val Ser Ser Thr Leu Pro Glu Ser Ile Ser Ser Ser Pro Leu Pro  
 7985                      7990                      7995                      8000  
 Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Leu Ala Lys Thr Thr Asp Met Leu  
                          8005                      8010                      8015  
 His Lys Ser Ser Glu Pro Val Thr Asn Ser Pro Ala Asn Leu Ser Ser  
                          8020                      8025                      8030  
 Thr Ser Val Glu Ile Leu Ala Thr Ser Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu  
  
                          8035                      8040                      8045  
 Lys Thr His Pro Ser Ser Asn Arg Thr Val Thr Asp Val Gly Thr Ser  
                          8050                      8055                      8060  
 Ser Ser Gly His Glu Ser Thr Ser Phe Val Leu Ala Asp Ser Gln Thr  
 8065                      8070                      8075                      8080

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9330                      9335                      9340  
 Thr Ser Met Glu Thr Ile Thr Arg Ile Ser Thr Pro Leu Thr Arg Lys  
 9345                      9350                      9355                      9360  
 Glu Ser Thr Asp Met Ala Ile Thr Pro Lys Thr Gly Pro Ser Gly Ala  
                          9365                      9370                      9375  
 Thr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Leu Asp Ser Ser Ser Thr Ala Ser Trp  
                          9380                      9385                      9390  
 Pro Gly Thr His Ser Ala Thr Thr Gln Arg Phe Pro Gln Ser Val Val  
                          9395                      9400                      9405  
  
 Thr Thr Pro Met Ser Arg Gly Pro Glu Asp Val Ser Trp Pro Ser Pro  
                          9410                      9415                      9420  
 Leu Ser Val Glu Lys Asn Ser Pro Pro Ser Ser Leu Val Ser Ser Ser  
 9425                      9430                      9435                      9440  
 Ser Val Thr Ser Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Thr Pro Ser Gly Ser Ser  
                          9445                      9450                      9455  
 His Ser Ser Pro Val Pro Val Thr Ser Leu Phe Thr Ser Ile Met Met  
                          9460                      9465                      9470  
 Lys Ala Thr Asp Met Leu Asp Ala Ser Leu Glu Pro Glu Thr Thr Ser  
  
                          9475                      9480                      9485  
 Ala Pro Asn Met Asn Ile Thr Ser Asp Glu Ser Leu Ala Ala Ser Lys  
                          9490                      9495                      9500  
 Ala Thr Thr Glu Thr Glu Ala Ile His Val Phe Glu Asn Thr Ala Ala  
 9505                      9510                      9515                      9520  
 Ser His Val Glu Thr Thr Ser Ala Thr Glu Glu Leu Tyr Ser Ser Ser  
                          9525                      9530                      9535  
 Pro Gly Phe Ser Glu Pro Thr Lys Val Ile Ser Pro Val Val Thr Ser  
                          9540                      9545                      9550  
  
 Ser Ser Ile Arg Asp Asn Met Val Ser Thr Thr Met Pro Gly Ser Ser  
                          9555                      9560                      9565  
 Gly Ile Thr Arg Ile Glu Ile Glu Ser Met Ser Ser Leu Thr Pro Gly  
                          9570                      9575                      9580  
 Leu Arg Glu Thr Arg Thr Ser Gln Asp Ile Thr Ser Ser Thr Glu Thr



9585                      9590                      9595                      9600  
 Ser Thr Val Leu Tyr Lys Met Pro Ser Gly Ala Thr Pro Glu Val Ser  
                          9605                      9610                      9615  
 Arg Thr Glu Val Met Pro Ser Ser Arg Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ala  
  
                          9620                      9625                      9630  
 Gln Ser Thr Met Ser Leu Asp Ile Ser Asp Glu Val Val Thr Arg Leu  
                          9635                      9640                      9645  
 Ser Thr Ser Pro Ile Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr Ile Thr Thr  
                          9650                      9655                      9660  
 Gln Thr Gly Tyr Ser Leu Ala Thr Ser Gln Val Thr Leu Pro Leu Gly  
 9665                      9670                      9675                      9680  
 Thr Ser Met Thr Phe Leu Ser Gly Thr His Ser Thr Met Ser Gln Gly  
                          9685                      9690                      9695  
  
 Leu Ser His Ser Glu Met Thr Asn Leu Met Ser Arg Gly Pro Glu Ser  
                          9700                      9705                      9710  
 Leu Ser Trp Thr Ser Pro Arg Phe Val Glu Thr Thr Arg Ser Ser Ser  
                          9715                      9720                      9725  
 Ser Leu Thr Ser Leu Pro Leu Thr Thr Ser Leu Ser Pro Val Ser Ser  
                          9730                      9735                      9740  
 Thr Leu Leu Asp Ser Ser Pro Ser Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu  
 9745                      9750                      9755                      9760  
 Ile Leu Pro Gly Leu Val Lys Thr Thr Glu Val Leu Asp Thr Ser Ser  
  
                          9765                      9770                      9775  
 Glu Pro Lys Thr Ser Ser Ser Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Val Glu  
                          9780                      9785                      9790  
 Ile Pro Ala Thr Ser Glu Ile Met Thr Asp Thr Glu Lys Ile His Pro  
                          9795                      9800                      9805  
 Ser Ser Asn Thr Ala Val Ala Lys Val Arg Thr Ser Ser Ser Val His  
                          9810                      9815                      9820  
 Glu Ser His Ser Ser Val Leu Ala Asp Ser Glu Thr Thr Ile Thr Ile  
 9825                      9830                      9835                      9840

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Ala Val Thr Ser Thr Thr Ile Pro Ile Leu Thr Leu Ser Ser  
11105 11110 11115 11120  
Ser Glu Pro Glu Thr Thr Pro Ser Met Ala Thr Ser His Gly Val Glu  
11125 11130 11135

Ala Ser Ser Ala Val Leu Thr Val Ser Pro Glu Val Pro Gly Met Val  
11140 11145 11150  
Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Arg Ala Val Thr Ser Thr Thr Ile Pro  
11155 11160 11165  
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Asp Glu Pro Glu Thr Thr Thr Ser Leu Val  
11170 11175 11180  
Thr His Ser Glu Ala Lys Met Ile Ser Ala Ile Pro Thr Leu Ala Val  
11185 11190 11195 11200  
Ser Pro Thr Val Gln Gly Leu Val Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Gly

11205 11210 11215  
Ser Glu Thr Ser Ala Phe Ser Asn Leu Thr Val Ala Ser Ser Gln Pro  
11220 11225 11230  
Glu Thr Ile Asp Ser Trp Val Ala His Pro Gly Thr Glu Ala Ser Ser  
11235 11240 11245  
Val Val Pro Thr Leu Thr Val Ser Thr Gly Glu Pro Phe Thr Asn Ile  
11250 11255 11260  
Ser Leu Val Thr His Pro Ala Glu Ser Ser Ser Thr Leu Pro Arg Thr  
11265 11270 11275 11280

Thr Ser Arg Phe Ser His Ser Glu Leu Asp Thr Met Pro Ser Thr Val  
11285 11290 11295  
Thr Ser Pro Glu Ala Glu Ser Ser Ser Ala Ile Ser Thr Thr Ile Ser  
11300 11305 11310  
Pro Gly Ile Pro Gly Val Leu Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Gly Arg  
11315 11320 11325  
Asp Ile Ser Ala Thr Phe Pro Thr Val Pro Glu Ser Pro His Glu Ser  
11330 11335 11340  
Glu Ala Thr Ala Ser Trp Val Thr His Pro Ala Val Thr Ser Thr Thr

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Phe Arg Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu  
 12115 12120 12125  
 Ala Ser Leu Arg Pro Glu Lys Asp Ser Ser Ala Thr Ala Val Asp Ala  
 12130 12135 12140  
  
 Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Glu Asp Leu Gly Leu Asp Arg Glu  
 12145 12150 12155 12160  
 Arg Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Asn Leu Thr Asn Gly Ile Gln Glu Leu  
 12165 12170 12175  
 Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr  
 12180 12185 12190  
 His Arg Ser Ser Met Pro Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val  
 12195 12200 12205  
 Asp Val Gly Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Ser Pro Ser Pro Thr Thr  
  
 12210 12215 12220  
 Ala Gly Pro Leu Leu Met Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn  
 12225 12230 12235 12240  
 Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met Arg Arg Thr Gly Ser Arg Lys Phe Asn  
 12245 12250 12255  
 Thr Met Glu Ser Val Leu Gln Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Asn  
 12260 12265 12270  
 Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg  
 12275 12280 12285  
  
 Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His  
 12290 12295 12300  
 Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Gln Leu Tyr Trp  
 12305 12310 12315 12320  
 Glu Leu Ser Lys Leu Thr Asn Asp Ile Glu Glu Leu Gly Pro Tyr Thr  
 12325 12330 12335  
 Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Gln Ser Ser  
 12340 12345 12350  
 Val Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Arg Thr

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

12610                      12615                      12620  
 Pro Gly Val Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr  
 12625                      12630                      12635                      12640  
 Asn Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu  
  
                          12645                      12650                      12655  
 Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Trp Ile Pro Val Pro Thr Ser Ser Thr  
                          12660                      12665                      12670  
 Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu  
                          12675                      12680                      12685  
 Pro Ser Pro Thr Thr Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn  
                          12690                      12695                      12700  
 Phe Thr Ile Thr Asn Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Met His Cys Pro Gly  
 12705                      12710                      12715                      12720  
  
 Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Ser Leu Leu Gly  
                          12725                      12730                      12735  
 Pro Met Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg  
                          12740                      12745                      12750  
 Leu Thr Leu Leu Arg Ser Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp  
                          12755                      12760                      12765  
 Ala Ile Cys Thr His Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro Gly Val Asp Arg  
                          12770                      12775                      12780  
 Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr Asn Gly Ile Lys Glu  
  
 12785                      12790                      12795                      12800  
 Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe  
                          12805                      12810                      12815  
 Thr His Gln Thr Ser Ala Pro Asn Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr  
                          12820                      12825                      12830  
 Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Pro Ser Pro Thr  
                          12835                      12840                      12845  
 Ser Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr  
                          12850                      12855                      12860

Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met His His Pro Gly Ser Arg Lys Phe  
 12865                      12870                      12875                      12880  
 Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Gly Pro Met Phe Lys  
                                  12885                      12890                      12895  
 Asn Thr Ser Val Gly Leu Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu  
                                  12900                      12905                      12910  
 Arg Pro Glu Lys Asn Gly Ala Ala Thr Gly Met Asp Ala Ile Cys Ser  
                                  12915                      12920                      12925  
 His Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Gln Leu Tyr  
  
                                  12930                      12935                      12940  
 Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr  
 12945                      12950                      12955                      12960  
 Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Ser  
                                  12965                      12970                      12975  
 Ser Val Ala Pro Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly  
                                  12980                      12985                      12990  
 Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Pro Ser Pro Thr Thr Ala Val Pro  
                                  12995                      13000                      13005  
  
 Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr  
                                  13010                      13015                      13020  
 Gly Glu Asp Met Arg His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu  
 13025                      13030                      13035                      13040  
 Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Gly Pro Leu Phe Lys Asn Ser Ser Val  
                                  13045                      13050                      13055  
 Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Ile Ser Leu Arg Ser Glu Lys  
                                  13060                      13065                      13070  
 Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His His Leu Asn  
  
                                  13075                      13080                      13085  
 Pro Gln Ser Pro Gly Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Gln Leu Ser  
                                  13090                      13095                      13100  
 Gln Met Thr Asn Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg  
 13105                      13110                      13115                      13120

Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Gly Leu Thr  
 13125 13130 13135  
 Thr Ser Thr Pro Trp Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly Thr  
 13140 13145 13150  
  
 Pro Ser Pro Val Pro Ser Pro Thr Thr Thr Gly Pro Leu Leu Val Pro  
 13155 13160 13165  
 Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asn Met  
 13170 13175 13180  
 Gly His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Ile Thr Glu Ser Val Leu Gln  
 13185 13190 13195 13200  
 Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr  
 13205 13210 13215  
 Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly Val Ala  
  
 13220 13225 13230  
 Thr Arg Val Asp Ala Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Lys Ile Pro  
 13235 13240 13245  
 Gly Leu Asp Arg Gln Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr His  
 13250 13255 13260  
 Ser Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser Leu Tyr  
 13265 13270 13275 13280  
 Val Asn Gly Phe Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Thr Thr Ser Thr Pro  
 13285 13290 13295  
  
 Gly Thr Phe Thr Val Gln Pro Glu Thr Ser Glu Thr Pro Ser Ser Leu  
 13300 13305 13310  
 Pro Gly Pro Thr Ala Thr Gly Pro Val Leu Leu Pro Phe Thr Leu Asn  
 13315 13320 13325  
 Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met Arg Arg Pro Gly  
 13330 13335 13340  
 Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Met  
 13345 13350 13355 13360  
 Pro Leu Phe Lys Asn Thr Ser Val Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Cys Arg

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



13620	13625	13630	
Leu Leu Val Leu Phe Thr	Leu Asn Phe Thr Ile Thr	Asn Leu Arg Tyr	
13635	13640	13645	
Glu Glu Asn Met Gln His Pro	Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr	Thr Glu	
13650	13655	13660	
Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu	Arg Ser Leu Phe Lys Ser Thr	Ser Val	
13665	13670	13675	13680
Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys	Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro	Glu Lys	
13685	13690	13695	
Asp Gly Thr Ala Thr Gly Val	Asp Ala Ile Cys Thr His His	Pro Asp	
13700	13705	13710	
Pro Lys Ser Pro Arg Leu Asp	Arg Glu Gln Leu Tyr Trp	Glu Leu Ser	
13715	13720	13725	
Gln Leu Thr His Asn Ile Thr	Glu Leu Gly Pro Tyr Ala Leu	Asp Asn	
13730	13735	13740	
Asp Ser Leu Phe Val Asn Gly	Phe Thr His Arg Ser Ser Val	Ser Thr	
13745	13750	13755	13760
Thr Ser Thr Pro Gly Thr Pro	Thr Val Tyr Leu Gly Ala Ser	Lys Thr	
13765	13770	13775	
Pro Ala Ser Ile Phe Gly Pro	Ser Ala Ala Ser His Leu Leu	Ile Leu	
13780	13785	13790	
Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile	Thr Asn Leu Arg Tyr Glu	Glu Asn Met	
13795	13800	13805	
Trp Pro Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu	Gln Gly	
13810	13815	13820	
Leu Leu Arg Pro Leu Phe Lys	Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu	Tyr Ser	
13825	13830	13835	13840
Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu	Arg Pro Glu Lys Asp Gly Glu	Ala Thr	
13845	13850	13855	
Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr	His Arg Pro Asp Pro Thr Gly	Pro Gly	
13860	13865	13870	

Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Leu Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Ser  
13875 13880 13885

Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser Leu Tyr Val  
13890 13895 13900

Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Val Pro Thr Thr Ser Thr Gly Val  
13905 13910 13915 13920

Val Ser Glu Glu Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Asn Asn Leu Arg  
13925 13930 13935

Tyr Met Ala Asp Met Gly Gln Pro Gly Ser Leu Lys Phe Asn Ile Thr  
13940 13945 13950

Asp Asn Val Met Gln His Leu Leu Ser Pro Leu Phe Gln Arg Ser Ser  
13955 13960 13965

Leu Gly Ala Arg Tyr Thr Gly Cys Arg Val Ile Ala Leu Arg Ser Val  
13970 13975 13980

Lys Asn Gly Ala Glu Thr Arg Val Asp Leu Leu Cys Thr Tyr Leu Gln  
13985 13990 13995 14000

Pro Leu Ser Gly Pro Gly Leu Pro Ile Lys Gln Val Phe His Glu Leu  
14005 14010 14015

Ser Gln Gln Thr His Gly Ile Thr Arg Leu Gly Pro Tyr Ser Leu Asp  
14020 14025 14030

Lys Asp Ser Leu Tyr Leu Asn Gly Tyr Asn Glu Pro Gly Pro Asp Glu  
14035 14040 14045

Pro Pro Thr Thr Pro Lys Pro Ala Thr Thr Phe Leu Pro Pro Leu Ser  
14050 14055 14060

Glu Ala Thr Thr Ala Met Gly Tyr His Leu Lys Thr Leu Thr Leu Asn  
14065 14070 14075 14080

Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Tyr Ser Pro Asp Met Gly Lys Gly Ser  
14085 14090 14095

Ala Thr Phe Asn Ser Thr Glu Gly Val Leu Gln His Leu Leu Arg Pro  
14100 14105 14110

Leu Phe Gln Lys Ser Ser Met Gly Pro Phe Tyr Leu Gly Cys Gln Leu  
14115 14120 14125

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

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

Asp Leu Pro Phe Trp Ala Val Ile Leu Ile Gly Leu Ala Gly Leu Leu  
                                  14450                      14455                      14460  
 Gly Val Ile Thr Cys Leu Ile Cys Gly Val Leu Val Thr Thr Arg Arg  
 14465                      14470                      14475                      14480  
 Arg Lys Lys Glu Gly Glu Tyr Asn Val Gln Gln Gln Cys Pro Gly Tyr  
                                  14485                      14490                      14495

Tyr Gln Ser His Leu Asp Leu Glu Asp Leu Gln  
                                  14500                      14505

<210>    6

<211>    43816

<212>    RNA

<

213>    Homo sapiens

<400>    6

aagcgttgca caattccccc aacctccata catacggcag ctcttctaga cacaggtttt	60
cccaggtcaa atgcggggac cccagccata tctccacccc tgagaaattt tggagtttca	120
gggagctcag aagctctgca gaggccaccc tctctgaggg gattcttctt agacctccat	180
ccagaggcaa atgttgacct gtccatgctg aaacctcag gccttcctgg gtcattcttct	240
cccaccgct ccttgatgac agggagcagg agcactaaag ccacaccaga aatggattca	300
ggactgacag gagccacctt gtcacctaa acatctacag gtgcaatcgt ggtgacagaa	360
catactctgc ctttacttc cccagataag accttgcca gtcctacatc ttcggttgtg	420
ggaagaacca cccagtcttt ggggtgatg tcctctgctc tcctgagtc aacctctaga	480
ggaatgacac actccgagca aagaaccagc ccatcgctga gtccccaggt caatggaact	540
ccctctagga actacctgc tacaagcatg gtttcaggat tgagttcccc aaggaccagg	600

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

gaggagaaca tgcatacccc tggctctaga aagtttaaca ccacggagag agtccttcag 40740

ggtctgctca ggcctgtgtt caagaacacc agtgttggcc ctctgtactc tggctgcaga 40800

ctgaccttgc tcaggcccaa gaaggatggg gcagccacca aagtggatgc catctgcacc 40860

taccgcctg atcccaaaag ccctggactg gacagagagc agctatactg ggagctgagc 40920

cagctgacct acagcatcac tgagctgggc ccttacaccc tggacaggga cagtctctat 40980

gtcaatggtt tcacacagcg gagctctgtg cccaccacta gcattcctgg gacccccaca 41040

gtggacctgg gaacatctgg gactccagtt tctaaacctg gtcctcggc tgccagccct 41100

ctcctggtgc tattcactct caacttcacc atcaccaacc tgcggtatga ggagaacatg 41160

cagcacctg gctccaggaa gttcaacacc acggagaggg tccctcaggg cctgctcagg 41220

tccctgttca agagcaccag tgttggccct ctgtactctg gctgcagact gactttgctc 41280

aggcctgaaa aggatgggac agccactgga gtggatgcca tctgcacca ccacctgac 41340

cccaaaagcc ctaggctgga cagagagcag ctgtattggg agctgagcca gctgaccac 41400

aatatcactg agctgggccc ctatgccctg gacaacgaca gcctctttgt caatggtttc 41460

actcatcgga gctctgtgtc caccaccagc actcctggga ccccacagt gtatctggga 41520

gcatctaaga ctccagcctc gatatttggc ccttcagctg ccagccatct cctgatacta 41580

ttcacctca acttcacat cactaacctg cggtatgagg agaacatgtg gcctggtcc 41640

aggaagtta aactacaga gaggttcctt cagggcctgc taaggccctt gttcaagaac 41700

accagtgtt gcccctgtga ctctggctgc aggtgacct tgctcaggcc agagaaagat 41760

ggggaagcca ccggagtgga tgccatctgc acccacgcc ctgacccac aggccttggg 41820

ctggacagag agcagctgta ttggagctg agccagctga cccacagcat cactgagctg 41880

ggcccctaca cactggacag ggacagtctc tatgtcaatg gtttcacca tcggagctct 41940

gtaccacca ccagcacgg ggtggtcagc gaggagccat tcacactgaa cttcaccatc 42000

aacaacctgc gctacatggc ggacatgggc caaccggct ccctcaagtt caacatcaca 42060

gacaacgtca tgcagacct gctcagtcct ttgttcaga ggagcagcct ggggtgcacgg 42120

tacacaggct gcagggtcat cgcactaagg tctgtgaaga acggtgctga gacacgggtg 42180

gacctcctct gcacctacct gcagccctc agcggcccag gtctgcctat caagcaggtg 42240

ttcatgagc tgagccagca gacctatggc atcacccggc tgggccccta ctctctggac 42300

aaagacagcc tctaccttaa cggttacaat gaacctggtc cagatgagcc tcctacaact 42360

cccaagccag ccaccacatt cctgcctcct ctgtcagaag ccacaacagc catggggtac 42420

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