

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2005-518218****(P2005-518218A)**

(43) 公表日 平成17年6月23日(2005.6.23)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 N 15/09</b>	C 1 2 N 15/00	Z N A A 2 G O 4 5
<b>A 6 1 K 48/00</b>	A 6 1 K 48/00	4 B O 2 4
<b>A 6 1 P 35/00</b>	A 6 1 P 35/00	4 B O 2 9
<b>A 6 1 P 43/00</b>	A 6 1 P 43/00	1 O 5 4 B O 6 3
<b>C 1 2 M 1/00</b>	C 1 2 M 1/00	A 4 C O 8 4
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 142 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-571492 (P2003-571492)	(71) 出願人	500247105 エピゲノミクス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成15年2月13日 (2003. 2. 13)		ドイツ国、1 0 1 7 8 ベルリン、クライ
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月19日 (2004. 2. 19)		ネ プレジデンテンシュトラッセ 1
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/001457	(74) 代理人	100088904
(87) 国際公開番号	W02003/072812		弁理士 庄司 隆
(87) 国際公開日	平成15年9月4日 (2003. 9. 4)	(74) 代理人	100124453
(31) 優先権主張番号	02004551.4		弁理士 資延 由利子
(32) 優先日	平成14年2月27日 (2002. 2. 27)	(74) 代理人	100129160
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 古館 久丹子
		(72) 発明者	アドルジャン, ペーター
			ドイツ連邦共和国、1 0 4 3 7 ベルリン
			, ダンカーシュトラッセ 4
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸直腸細胞増殖性疾患の分析のための方法および核酸

## (57) 【要約】

本発明は、遺伝子EYA4とそのプロモーター及び調節配列との分析により、結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別すると共に、これを治療するための方法及び核酸を提供する。本発明は、更に、前記遺伝子の細胞増殖性疾患に特異的な分析に有用な新しい核酸配列と、その方法、アッセイ、及びキットとを提供する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

以下のステップを含む、被検者の結腸細胞増殖性疾患を診断する方法：

(a) 前記被検者の結腸組織又は血清或いはその両方から、1つ以上の試験試料を取得する；及び

(b) EYA4遺伝子から発現するポリペプチドの量の減少又は発現の減少を検出する。

**【請求項 2】**

前記結腸細胞増殖性疾患が、線癌と、扁平上皮細胞癌と、カルチノイド腫瘍と、肉腫と、リンパ腫とを含む群から選出される請求項 1 記載の方法。

**【請求項 3】**

前記検出が、イムノアッセイ、特にELISAによるものである請求項 1 又は 2 記載の方法。

**【請求項 4】**

前記イムノアッセイが、ラジオイムノアッセイである請求項 3 記載の方法。

**【請求項 5】**

以下のステップを含む、被検者の結腸細胞増殖性疾患を診断する方法：

(a) 前記被検者の結腸組織又は血清或いはその両方から、1つ以上の試験試料を取得する；

(b) 免疫複合体を形成するために、前記試料をEYA4ポリペプチドとの免疫反応性を有する抗体に接触させる；

(c) 前記免疫複合体を検出する；

(d) 前記免疫複合体の量を、同じ抗体と結腸癌を有しないことが分かっている 1 人以上の被検者からの対照試料とにより同一の条件下で形成された免疫複合体の量と比較する；これにおいて前記対照試料と比較して前記被検者からの試料における前記免疫複合体の量の減少が結腸癌を示す。

**【請求項 6】**

前記免疫複合体が、ウェスタンブロットアッセイにおいて検出される請求項 5 記載の方法。

**【請求項 7】**

前記免疫複合体が、ELISAにおいて検出される請求項 5 記載の方法。

**【請求項 8】**

前記検出が、発現分析によるものである請求項 1 記載の方法。

**【請求項 9】**

患者からの試料におけるEYA4ポリペプチドをコード化するmRNAの存在又は欠如を検出することを含み、これにおいて健康な個人における濃度を超える前記mRNAの濃度減少が結腸細胞増殖性疾患細胞の存在を示す請求項 8 記載の方法。

**【請求項 10】**

以下のステップを含む、請求項 8 記載の方法：

(a) 配列番号 1 からなるポリヌクレオチドと特異的にハイブリダイズする、或いは同一であるポリヌクレオチドプローブを提供する；

(b) mRNAと前記プローブとの間で特異的ハイブリダイゼーション複合体を形成するために、非常に厳密な条件下で前記試料を前記ポリヌクレオチドプローブと共に培養する；

(c) 前記ハイブリダイゼーション複合体を検出する。

**【請求項 11】**

検出ステップが以下のステップを更に含む、請求項 10 記載の方法：

(a) 試料内のmRNAからcDNAを作成する；

(b) cDNAの側方領域に特異的にハイブリダイズする2つのオリゴヌクレオチドを提供する；

(c) cDNAセグメントを増幅するために、ステップ(b)のオリゴヌクレオチドをプライマーとして使用して、ステップ(a)のcDNAにおいてポリメラーゼ連鎖反応を実行する；及び、

10

20

30

40

50

(d) 増幅されたcDNAセグメントを検出する。

【請求項 1 2】

結腸細胞における形質転換を抑制する方法であって、形質転換表現型を阻害するのに有効な量のEYA4ポリペプチドに前記細胞を接触させることを含む方法。

【請求項 1 3】

前記EYA4ポリペプチドが前記EYA4ポリペプチドの直接導入によって前記細胞に導入される請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 4】

前記EYA4ポリペプチドがEYA4コード化ポリヌクレオチドの導入を通じて細胞に導入される請求項 1 2 記載の方法。

10

【請求項 1 5】

前記EYA4コード化ポリヌクレオチドが前記EYA4コード化ポリヌクレオチドと操作可能な状態で結びつく制御配列を更に含む請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】

前記EYA4コード化ポリヌクレオチドがベクター内に存在する請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 7】

結腸細胞増殖性疾患の治療のための請求項 1 6 記載のベクターの使用法。

【請求項 1 8】

EYA4に作用する治療的に有効な量の化合物を被検者に投与することを含む、被検者の結腸細胞増殖性疾患を予防又は処置する方法。

20

【請求項 1 9】

結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別するための、EYA4遺伝子から発現したポリペプチドの使用法。

【請求項 2 0】

結腸細胞増殖性疾患の治療のためのEYA4遺伝子から発現したポリペプチドの使用法。

【請求項 2 1】

前記検出が遺伝子EYA4、そのプロモーター、及び/又は調節エレメントのメチル化分析を含み、特に、配列番号 1 によるゲノムDNA配列のメチル化分析によるものである請求項 8 記載の方法。

【請求項 2 2】

配列番号 2 ~ 配列番号 5 及びこれに相補的な配列を含む群から選出された配列の 1 つによる化学的に処理されたゲノムDNAのセグメントの少なくとも18塩基長の配列を含む核酸。

30

【請求項 2 3】

オリゴマー、特にオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸(PNA)オリゴマーであって、いずれの場合においても配列番号 2 ~ 配列番号 5 及びこれに相補的な配列のうち 1 つによる前処理されたゲノムDNAと相補的である、或いは適度に厳密な条件下又は厳密な条件下でハイブリダイズする、少なくとも9ヌクレオチドの長さを有する少なくとも 1 つの塩基配列を含むオリゴマー。

【請求項 2 4】

塩基配列が、少なくとも 1 つのCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む、請求項 2 3 記載のオリゴマー。

40

【請求項 2 5】

CpGジヌクレオチドのシトシンが、ほぼオリゴマーの中央の 3 分の 1 に位置することを特徴とする請求項 2 4 記載のオリゴマー。

【請求項 2 6】

請求項 2 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の、少なくとも 2 つのオリゴマーを含む、オリゴマーの組。

【請求項 2 7】

配列番号 2 ~ 配列番号 5 及びこれに相補的な配列のDNA配列増幅に関するプライマーオリゴヌクレオチドとして使用することが可能な、請求項 2 3 から 2 6 記載の少なくとも 2 つ

50

のオリゴヌクレオチドの組。

【請求項 28】

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドが固相と結合することを特徴とする請求項 23 記載のオリゴヌクレオチドの組。

【請求項 29】

配列番号 1 及びこれに相補的な配列による配列の 1 つにおけるシトシンメチル化状態及び / 又は一塩基変異多型 (SNP) を検出するための、請求項 24 から 28 のいずれか一項に記載の少なくとも 10 のオリゴマーを含むオリゴマープロブの組の使用法。

【請求項 30】

配列番号 1 及びこれに相補的な配列の 1 つの CpG ジヌクレオチドのメチル化状態に関連する疾患を分析するための、担体材料に固定された種々のオリゴマーのアレンジメント (アレイ) を製造する方法であって、請求項 23 から 26 及び 28 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つのオリゴマーが固相に結合する方法。

【請求項 31】

請求項 30 により得られる種々のオリゴマーのアレンジメント (アレイ)。

【請求項 32】

請求項 31 記載の種々のオリゴヌクレオチド及び / 又は PNA オリゴマー配列のアレイであって、これらが長方形又は六角形の格子形状で、平坦な固相上に配置されることを特徴とするアレイ。

【請求項 33】

固相表面が、シリコン、ガラス、ポリスチレン、アルミニウム、スチール、鉄、銅、ニッケル、銀、又は金により構成されることを特徴とする、請求項 31 又は 32 のいずれか一項に記載のアレイ。

【請求項 34】

以下を含む物質組成物：

- 配列番号 1 ~ 配列番号 5 及びこれに相補的な配列を含む群から選出された配列の 1 つによる、化学的に前処理されたゲノム DNA のセグメントの少なくとも 18 塩基長の配列を含む核酸、及び

- 以下の物質の少なくとも 1 つを含む緩衝剤：1 ~ 5mM 塩化マグネシウム、100 ~ 500  $\mu$ M dNTP、0.5 ~ 5 単位の taq ポリメラーゼ、オリゴマー、特にオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸 (PNA) オリゴマーで、いずれの場合においても配列番号 2 ~ 配列番号 5 及びこれに相補的な配列番号のうち 1 つによる前処理されたゲノム DNA と相補的である、或いは適度に厳密な条件下又は厳密な条件下でハイブリダイズする、少なくとも 9 ヌクレオチドの長さを有する少なくとも 1 つの塩基配列を含むオリゴマー。

【請求項 35】

結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別するための遺伝子 EYA4、そのプロモーター、及び / 又は調節エレメントの使用法。

【請求項 36】

以下を含む請求項 21 記載の結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別するための方法：

(a) 被検者から被検者のゲノム DNA を有する生物学的試料を取得する；

(b) 5 位の非メチル化シトシン塩基をウラシル又はハイブリダイゼーション特性に関して検出可能なシトシンとの相違点のあるその他の塩基に変換させるためにゲノム DNA 又はその断片を 1 つ以上の試薬により処理する；

(c) 処理済みのゲノム DNA 又は処理済みのその断片を、増幅酵素と、少なくとも 2 つのプライマーで、いずれの場合においても配列番号 2 ~ 配列番号 5 及びこれの相補物からなる群から選択された配列と相補的である、或いは適度に厳密な条件下又は厳密な条件下でハイブリダイズする、少なくとも 18 ヌクレオチドの長さの隣接する配列を含むものと接触させ、これにおいて処理済み DNA 又はその断片が増幅され 1 つ以上の増幅物を生成するか、或いは増幅されない；及び

10

20

30

40

50

(d) 前記増幅物の存在又は欠如、或いは特性に基づいて、配列番号 1 の少なくとも 1 つの CpG ジヌクレオチドのメチル化状態、或いは配列番号 1 の複数の CpG ジヌクレオチド配列の平均メチル化状態又はこの平均メチル化状態を反映する値を決定する。

【請求項 37】

以下のステップを含む請求項 21 記載の結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別するための方法：

(a) 被検者から、被検者のゲノム DNA を有する生物学的試料を取得する；

(b) 5 位の非メチル化シトシン塩基をウラシル又はハイブリダイゼーション特性に関して検出可能なシトシンとの相違点のあるその他の塩基に変換させるために、ゲノム DNA 又はその断片を 1 つ以上の試薬により処理する；

(c) 結腸又は結腸細胞増殖性疾患細胞を起源とする DNA のみが増幅されるように、処理済み DNA の 1 つ以上の断片を増幅する；

(d) 増幅物又はその特性を検出し、これにより結腸細胞増殖性疾患の存在又は欠如に関して推論する。

【請求項 38】

ステップ (a) において、被検者から取得された生物学的試料が、組織学スライド、生検、パラフィン包埋組織、体液、血清、血漿、大便、尿、血液、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される請求項 36 又は 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

ステップ (b) において、ゲノム DNA 又はその断片を処理することが亜硫酸水素塩、亜硫酸水素、二亜硫酸塩、及びそれらの組み合わせからなる群から選択された溶液の使用を含む請求項 36 から 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

(b) において処理することが DNA をアガロースに封埋することに続いて行われる請求項 36 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

(b) において処理することが DNA 変性剤又はラジカル捕捉剤の少なくとも一方が存在する状態での処理を含む、請求項 36 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

ステップ (c) において接触させること又は増幅することが耐熱性 DNA ポリメラーゼの増幅酵素としての使用と；5'-3' エクソヌクレアーゼ活性が欠如したポリメラーゼの使用と；ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) の使用と、検出可能な標識を有する増幅核酸分子の生成と；これらの組み合わせとからなる群から選択された少なくとも 1 つの方法の使用を含む請求項 36 から 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

検出可能な増幅標識が、蛍光標識と；放射性核種又は放射標識と；質量分析計で検出できる増幅物の質量標識と；質量分析計で検出できる分離可能な増幅物断片の質量標識と；質量分析計で検出できる単一の正又は負の実効電荷を有する増幅物及び分離可能な増幅物断片の質量標識と；これらの組み合わせとからなる標識群から選択される請求項 42 記載の方法。

【請求項 44】

ステップ (d) に、増幅物又は分離可能な増幅物断片の質量標識を検出するための質量分析計の使用が含まれる請求項 43 記載の方法。

【請求項 45】

質量分析手法がマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法 (MALDI) と、電子スプレ質量分析法 (ESI) と、これらの組み合わせとからなる群から選択される請求項 43 記載の方法。

【請求項 46】

この方法のステップ (c) において、6 つ以上の異なる断片を増殖させる請求項 36 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 4 7】

前記増幅物が、100～200塩基対の長さである請求項 3 6 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 8】

前記増幅物が、100～350塩基対の長さである請求項 3 6 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 9】

1つ以上の前記プライマーが、配列番号 1 1～配列番号 1 5 による群から選出された配列を含む請求項 3 6 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 0】

1つ以上の前記プライマーが、1つ以上のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む請求項 3 6 から 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 5 1】

前記プライマーが、2～4個のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む請求項 5 0 記載の方法。

## 【請求項 5 2】

前記1つ以上のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドが、プライマーの3'側の半分の中に位置する請求項 5 0 又は 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 3】

前記プライマーが、ステップ ( b ) の処理において変換される位置にハイブリダイズする1つ以上の塩基を含む請求項 5 0 から 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 4】

前記塩基が、プライマーの3'側の半分の中に位置する請求項 5 3 記載の方法。

## 【請求項 5 5】

前記プライマーが、3'末端の最初の5塩基の中に2個を超えるシトシン又はグアニン塩基を含まない請求項 5 0 から 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 6】

ステップ ( d ) において取得された前記増幅物が、3個以上のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む少なくとも1つの20塩基対配列を含む請求項 3 6 から 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 7】

ステップ ( c ) に、1つ以上のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む少なくとも18塩基対の長さの少なくとも1つの核酸分子又はペプチド核酸分子の使用が更に含まれ、これにおいて前記分子の配列は、配列番号 2～5 及びこれの相補物からなる群から選択された配列と相補的であるか、或いは同一であり、前記核酸分子又はペプチド核酸分子はそれがハイブリダイズする核酸の増幅を抑制する請求項 3 6 から 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 8】

前記 ( 複数の ) 核酸又は ( 複数の ) ペプチド核酸の配列が、配列番号 6～配列番号 1 0 及びこれに相補的な配列からなる群から選択される請求項 5 7 記載の方法。

## 【請求項 5 9】

ステップ ( b ) の処理前にメチル化されていないDNAの増幅が抑制される請求項 5 7 記載の方法。

## 【請求項 6 0】

前記核酸分子又はペプチド核酸分子が、いずれの場合においても、その5'末端で修飾され、5'-3'エクソヌクレアーゼ活性を有する酵素による分解を不可能にする請求項 5 7 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6 1】

前記核酸分子又はペプチド核酸分子が、いずれの場合においても3'水酸基を欠いている請求項 5 7 から 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 6 2】

増幅酵素が、5'-3'エクソヌクレアーゼ活性の欠如したポリメラーゼである請求項 5 7 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6 3】

オリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーの結合部位が、プライマーのものと同一であるか、或いは重複し、これにより結合部位に対するプライマーのハイブリダイゼーションが妨げられる請求項 5 7 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6 4】

少なくとも2つのオリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーの結合部位が、少なくとも2つのプライマーのものと同一であるか、或いは重複し、これにより結合部位に対するプライマーのハイブリダイゼーションが妨げられる請求項 5 7 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 6 5】

少なくとも1つのオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸オリゴマーのハイブリダイゼーションが、順方向プライマーのハイブリダイゼーションを妨げ、少なくとも1つのオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸オリゴマーのハイブリダイゼーションが、前記順方向プライマーの伸長産物と結合する逆方向プライマーのハイブリダイゼーションを妨げる請求項 6 4 記載の方法。

## 【請求項 6 6】

前記オリゴヌクレオチド又はペプチド核酸オリゴマーが、順方向及び逆方向プライマーの結合部位の間でハイブリダイズする請求項 5 7 から 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 6 7】

ステップ(d)において決定することが、1つ以上のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む少なくとも9ヌクレオチド長の隣接配列をいずれの場合においても含んだ、少なくとも1つの核酸分子又はペプチド核酸(PNA)分子のハイブリダイゼーションを含み、これにおいて前記分子の配列が配列番号2～5及びこれの相補物からなる群から選択された配列に相補的であるか、或いは同1である請求項 3 6 又は 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6 8】

少なくとも1つのこうしたハイブリダイズする核酸分子又はペプチド核酸分子が固相と結合する請求項 6 7 記載の方法。

30

## 【請求項 6 9】

複数のこうしたハイブリダイズする核酸分子又はペプチド核酸分子が、直線と、六角形と、長方形と、これらの組み合わせとからなるアレイ群から選択された核酸又はペプチド核酸アレイの形態で固相と結合する請求項 6 8 記載の方法。

## 【請求項 7 0】

ステップ(d)において決定することが、増幅物の配列を決定することを含む請求項 3 6 又は 3 7 のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 7 1】

ステップ(d)において決定することが、配列番号2～5及びこれの相補物からなる群から選択された配列と相補的であるか、或いは適度に厳密な条件又は厳密な条件下でハイブリダイズする、少なくとも9ヌクレオチド長の隣接配列を含む少なくとも1つの核酸分子をハイブリダイズすることと；少なくとも1つのこうしたハイブリダイズした核酸分子を少なくとも1つのヌクレオチド塩基によって伸長させることとを含む請求項 3 6 又は 3 7 記載の方法。

40

## 【請求項 7 2】

前記(複数の)核酸又は(複数の)ペプチド核酸の配列が、配列番号11～配列番号15及びこれに相補的な配列からなる群から選択される請求項 7 1 記載の方法。

## 【請求項 7 3】

前記オリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーが蛍光標識され、これにおいてその検出が蛍

50

光又は蛍光偏光の増加又は減少のいずれかによるものである請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 7 4】

オリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーのハイブリダイゼーションが、蛍光共鳴エネルギー転位によって検出されることができ、これにおいてこの検出が蛍光の増加又は減少のいずれかによるものである請求項 7 3 記載の方法。

【請求項 7 5】

バックグラウンドDNA濃度が、調査するDNAの濃度を100～1000倍上回る請求項 3 6 又は 3 7 記載の方法。

【請求項 7 6】

以下を含む請求項 2 1 による結腸細胞増殖性疾患を検出する方法：

10

( a ) 被検者から被検者のゲノムDNAを有する生物学的試料を取得する；

( b ) ゲノムDNAを抽出する；

( c ) 配列番号 1 又は厳密な条件下で配列番号 1 とハイブリダイズする配列を含むゲノムDNA又はその断片を、1つ以上のメチル化感受性制限酵素に接触させ、これによりゲノムDNAが消化され消化断片が生成される、或いは、これにより消化されない；及び

( d ) 少なくとも1つのこうした断片の存在又は欠如、或いは特性に基づいて、配列番号 1 の少なくとも1つのCpGジヌクレオチド配列のメチル化状態、或いは、配列番号 1 の複数のCpGジヌクレオチド配列の平均メチル化状態又はこの平均メチル化状態を反映する値を決定し、これにより前立腺細胞増殖性疾患を検出すること、或いは前立腺細胞増殖性疾患の起源の移行域と辺縁域とを識別することの少なくとも一方を、少なくとも部分的に

20

【請求項 7 7】

ステップ ( d ) において決定することに先立って、消化済み又は未消化のゲノムDNAを増幅することを更に含む請求項 7 6 記載の方法。

【請求項 7 8】

増幅することが耐熱性DNAポリメラーゼの増幅酵素としての使用と；検出可能な標識を有する増幅核酸の生成と；これらの組み合わせとからなる群から選択された少なくとも1つの方法の使用を含む請求項 7 7 記載の方法。

【請求項 7 9】

検出可能な増幅標識が蛍光標識と；放射性核種又は放射標識と；質量分析計で検出できる増幅物の質量標識と；質量分析計で検出できる分離可能な増幅物断片の質量標識と；質量分析計で検出できる単 1 の正又は負の実効電荷を有する増幅物及び分離可能な増幅物断片の質量標識と；これらの組み合わせとからなる標識群から選択される請求項 7 8 記載の方法。

30

【請求項 8 0】

増幅物又は分離可能な増幅物断片の質量標識を検出するための質量分析計の使用が含まれる請求項 7 9 記載の方法。

【請求項 8 1】

質量分析法がマトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析法 (MALDI) と、電子スプレ質量分析法 (ESI) と、これらの組み合わせとからなる群から選択される請求項 8 0 記載の方法。

40

【請求項 8 2】

被検者から取得された生物学的試料が、組織学スライド、生検、パラフィン包埋組織、体液、尿、血清、血漿、大便、血液、及びこれらの組み合わせとからなる群から選択される請求項 7 6 記載の方法。

【請求項 8 3】

以下を含む結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別するのに有用なキット：

( a ) 亜硫酸水素塩試薬と；

( b ) 配列番号 1 ～ 5 及びこれの相補物とからなる群から選択された配列と相補的であるか、或いは適度に厳密な条件又は厳密な条件下でハイブリダイズする、少なくとも9ヌク

50



レオチド長の隣接配列をいずれの場合においても含む少なくとも1つの核酸分子又はペプチド核酸分子。

【請求項84】

MS-SNuPEと、MSPと、MethylLight<sup>TM</sup>と、HeavyMethyl<sup>TM</sup>と、COBRAと、核酸配列決定と、これらの組み合わせとからなる群から選択されたメチル化アッセイを実行するための標準的な試薬を更に備える、請求項83記載のキット。

【請求項85】

結腸細胞増殖性疾患又は結腸細胞増殖性疾患の素因の分類、差別化、及び/又は診断のための、請求項22による核酸と、請求項23から28のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーと、請求項83又は84記載のキットと、請求項32から33のいずれか一項に記載のアレイと、請求項26から28のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドの組と、請求項36から82記載の方法との使用。

10

【請求項86】

結腸細胞増殖性疾患の治療のための、請求項22記載の核酸と、請求項23から28のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーと、請求項83又は84記載のキットと、請求項32又は33記載のアレイと、請求項26から28のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドの組と、請求項36から82記載の方法との使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

結腸直腸癌は、男女の癌による死亡の4番目の主な原因である。5年生存率は、すべてのステージで61%であり、この病気の治療には、早期発見が効果的である。すべての結腸直腸癌の95%までが、種々に分化した進行度の腺癌である。

【背景技術】

【0002】

散発性大腸癌は、正常な結腸上皮から腺腫への病理的变化から始まり他段階課程で発達し、浸潤癌へ連続的に進行する。結腸腺腫の進行割合は、現在、それらの組織学的な外観、部位、拡散程度、および腸管併発の程度に基づいて予測される。例えば、管型良性腺腫が悪性腫瘍に進行することはめったにないが、絨毛状良性腺腫は直径が2cm以上であれば、かなり悪性の可能性がある。

30

【0003】

良性増殖性病変から悪性新生物までの進行の間、いくつかの遺伝的および後成的変化が起こることが知られている。APC遺伝子の体細胞性突然変異は、結腸直腸腺腫および癌の75~80%における最も早期の事象の1つのように思われる。K-RASの活性化は、悪性表現型に向かう進行における重要な段階であると考えられる。連続して、他の癌遺伝子の突然変異および腫瘍抑制遺伝子の不活性化に至る変化が蓄積する。

【0004】

CpGアイランド内の異常なDNAメチル化は、遺伝子類の広域スペクトルの廃棄または過発現に至るヒトの癌における最も早期で最も一般的な変化の1つである。さらに、異常なメチル化は、いくつかの腫瘍に関する遺伝子のイントロンおよびコード部分におけるCpGが多い調節エレメントで起こることが示された。腫瘍抑制遺伝子の特異的過メチル化と比べて、DNAの全般的な低メチル化が、腫瘍細胞で観察され得る。全般的なメチル化のこの低下は、初期、明白な腫瘍形成・発達のずっと前に検出し得る。また、低メチル化と増加する遺伝子発現間の相関関係は、多くの癌遺伝子で報告されている。大腸癌では、異常なDNAメチル化は最も際立った変化の1つを構成し、p14ARF, p16INK4a, THBS1, MINT2, およびMINT31のような多くの癌抑制遺伝子およびhMLH1のようなDNAミスマッチ修復遺伝子这不活性化する。

40

【0005】

結腸直腸癌の分子進化では、DNAメチル化のエラーは2つの特徴的な役割を果たすと提案されている。正常な結腸の粘膜細胞では、メチル化のエラーは、時間の関数として、ま

50

たは、これらの細胞を腫瘍性変化に前処理する時間依存的な事象として蓄積する。例えば、いくつかの座の過メチル化は、腺腫、特に、細管絨毛状および絨毛状亜型で既に存在することを示すことができた。後の段階では、CpGアイランドの増加するDNAメチル化はいわゆるCpGアイランドメチレーター表現型(CIMP)によって影響される腫瘍の部分集合で重要な役割を果たす。ほとんどのCIMP(+)腫瘍(すべての散发性結直腸癌の約15%を構成する)が、hMLH1プロモーターおよび他のDNAミスマッチ修復遺伝子の過メチル化によるマイクロサテライトの不安定性(MIN)によって特徴付けられる。対照的に、CIMP(-)大腸癌は、より古典的な遺伝子不安定性経路(CIN)に沿ってp53変異と染色体変化が高率で発達する。

#### 【0006】

しかし、分子亜型は、分子変化に関して頻度を変えることを示しているだけではない。マイクロサテライトの不安定性または染色体異常型のどちらかの存在によれば、大腸癌を2つのクラスに分類することができ、これらは重要な臨床的差異を示す。ほとんどすべてのMIN腫瘍が近位結腸(上行と横行)に発症するが、CIN腫瘍の70%は遠位結腸と直腸に存在する。これは結腸の種々の部分での種々の発癌物質の種々の分布のためであるとされている。近位結腸に行き渡っている発癌物質を構成するメチル化発癌物質はMIN癌の病原性である役割を果たすことが提案された。他方、CIN腫瘍は、結腸と直腸の遠位末端により頻繁に現れる、より頻繁に付加物を形成する発癌物質によって引き起こされると考えられている。そのうえ、MIN腫瘍は、CIN表現型の腫瘍より予後が良く、助剤化学療法によりよく反応する。

#### 【0007】

大腸癌の分化と早期発見のためのマーカーの識別は現在の研究の主要な目標である。

#### 【0008】

EYA4は、脊椎動物のEya(目無し)の遺伝子ファミリー、すなわち正常な胚形成の発生を確実にするために保存された調節階層構造において他の蛋白質類と相互作用する4つの転写活性化因子のグループの最も最近同定された遺伝子である。EYA4の遺伝子は、6q22.3にマップされ、640アミノ酸のタンパク質をコードする。EYA4の構造はEYA1-3によって確立された原型に一致し、eya-相同領域(eyaHR; または、eyaドメインまたはeya相同ドメイン1と呼ばれる)と呼ばれる高く保存された271アミノ酸のC末端と、より分岐しているプロリンセリントレオニン(PST)リッチ(34-41%)トランスアクチベーションドメインをN末端に含む(Borsani G, et al., EYA4, a novel vertebrate gene related to Drosophila eyes absent. Hum Mol Genet 1999 Jan;8(1):11-23 (非特許文献1))。EYA蛋白質類は早期胎児発生の間、SIXとDACH蛋白質ファミリーのメンバーと相互作用する。EYA4の遺伝子における突然変異は、DFNA10座で後舌進行性常染色体優性聴力欠損の原因となる(Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Morton CC, Ryan AF, Van Camp G, Smith RJ: Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause late-onset deafness at the DFNA10 locus. Hum Mol Genet 2001 Feb 1;10(3):195-200 (非特許文献2) その他の文献)。EYA4遺伝子のシトシン位置のメチル化と癌との関係はまだ確立されていない。

#### 【0009】

5-メチルシトシンは真核生物細胞のDNAで最も頻繁に起きる共有結合性塩基修飾である。例えば、それは転写調節、遺伝子刷込、および腫瘍形成である役割を果たす。したがって、遺伝情報の構成要素としての5-メチルシトシンの同定はかなり興味深い。しかし、5-メチルシトシンはシトシンと同じ塩基対形成をするので、配列決定によって5-メチルシトシンの位置を決定することはできない。そのうえ、5-メチルシトシンによって運ばれる後成的情報はPCR増幅の間に完全に失われる。

#### 【0010】

DNAの5-メチルシトシンを分析するための比較的新しくて現在最も頻繁に使用される方法は、シトシンと亜硫酸水素塩との特異的反応に基づき、シトシンは、その後のアルカリ性の加水分解で、塩基対形成がチミジンに対応するウラシルに変換される。しかし、5-メチルシトシンは、これらの条件下では修飾されずに残る。その結果、元のDNAは、元来ハ

イブリダイゼーション形成によってはシトシンと区別できないメチルシトシンを、例えば、増幅およびハイブリダイゼーション形成または配列決定によって、「通常の」分子生物学的手法を用いて、残存するシトシンだけを検出できるような方法で変換される。これらの手法のすべては、現在完全に利用することができる塩基対形成に基づく。感度に関しては、従来技術はアガロースマトリックスで分析されるべきDNAを封入し、その結果、DNA(亜硫酸水素塩は一本鎖DNAと反応するだけである)の拡散と復元を防いで、すべての析出と精製段階を速い透析に置き換える方法によって定義される(Olek A, Oswald J, Walter J. A modified and improved method for bisulphite based cytosine methylation analysis. *Nucleic Acids Res.* 1996 Dec 15;24(24):5064-6(非特許文献3))。この方法を用いれば、個々の細胞を分析することができ、このことは、この方法の可能性を示す。しかしながら、現在、最大、約3,000塩基対の長さの個々の領域だけが分析されているに過ぎず、何千回もの可能なメチル化事象に関する細胞の網羅的解析は可能ではない。しかし、この方法では少ない試料由来の極めて小さい断片を確実に分析することはできない。これらは、拡散を保護しても、マトリックスを通して失われる。

10

#### 【0011】

5-メチルシトシンを検出する他の既知の方法の概観は次の総説から得られるであろう: Rein, T., DePamphilis, M. L., Zorbas, H., *Nucleic Acids Res.* 1998, 26, 2255(非特許文献4)。

#### 【0012】

これまで、わずかな例外(e.g., Zeschnigk M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. *Eur J Hum Genet.* 1997 Mar-Apr;5(2):94-8(非特許文献5))を除いて、亜硫酸水素塩手法が研究で使用されるに過ぎない。しかし既知遺伝子の短い特定の断片は、いつも亜硫酸水素塩処理の後で増幅され完全に配列決定され(Olek A, Walter J. The pre-implantation ontogeny of the H19 methylation imprint. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):275-6(非特許文献6))、あるいは、個々のシトシン位置がプライマー伸長法反応(Gonzalzo ML, Jones PA. Rapid quantitation of methylation differences at specific sites using methylation-sensitive single nucleotide primer extension (Ms-SNuPE). *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2529-31(非特許文献7), WO 95/00669(特許文献1))によって、または酵素的消化(Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay. *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2532-4(非特許文献8))により検出される。さらに、また、ハイブリダイゼーションによる検出も説明されている(Olek 他、WO 99/28498(特許文献2))。

20

30

#### 【0013】

個々の遺伝子におけるメチル化検出のための亜硫酸水素塩手法の使用を扱うその他の出版物は以下の通りである: Grigg G, Clark S. Sequencing 5-methylcytosine residues in genomic DNA. *Bioessays.* 1994 Jun;16(6):431-6, 431(非特許文献9); Zeschnigk M, Schmitz B, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Doerfler W. Imprinted segments in the human genome: different DNA methylation patterns in the Prader-Willi/Angelman syndrome region as determined by the genomic sequencing method. *Hum Mol Genet.* 1997 Mar;6(3):387-95(非特許文献10); Feil R, Charlton J, Bird AP, Walter J, Reik W. Methylation analysis on individual chromosomes: improved protocol for bisulphite genomic sequencing. *Nucleic Acids Res.* 1994 Feb 25;22(4):695-6(非特許文献11); Martin V, Ribieras S, Song-Wang X, Rio MC, Dante R. Genomic sequencing indicates a correlation between DNA hypomethylation in the 5' region of the pS2 gene and its expression in human breast cancer cell lines. *Gene.* 1995 May 19;157(1-2):261-4(非特許文献12); WO 97/46705(特許文献3) and WO 95/15373(特許文献4)。

40

#### 【0014】

50

オリゴマーアレイ製造における従来技術の概観は、1999年1月に発行されたNature Genetics (Nature Genetics補足、21巻、1999年1月)の特集号(非特許文献13)とその引用文献から集めることができる。

【0015】

固定化DNAアレイのスキャンには、蛍光ラベルプローブがしばしば使用される。特異的プローブの5'-OHへのCy3とCy5染料の単純な付着は蛍光ラベルに特に適している。ハイブリダイズしたプローブの蛍光の検出は例えば、共焦点顕微鏡を用いて行ってもよい。多くの他のもの以外に、Cy3とCy5染料が利用可能である。

【0016】

マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法(MALDI-TOF)は生体分子の分析に極めて効率的である。(Karas M, Hillenkamp F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. Anal Chem. 1988 Oct 15;60(20):2299-301(非特許文献14))。検体は光吸収マトリックスに包埋される。マトリックスは短いレーザーパルスによって蒸発させられ、断片化しないように、検体分子が気相に輸送される。検体はマトリックス分子との衝突でイオン化される。印加電圧はイオン類を無場飛行チューブの中に加速する。それらの異なる質量のため、イオン類は異なる速度で加速される。より小さいイオンは、より大きいイオンより早く検出器に達する。

【0017】

MALDI-TOF質量分析はペプチドとタンパク質の分析に非常に適している。核酸の分析はいくらか困難である(Gut IG, Beck S. DNA and Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry. Current Innovations and Future Trends. 1995, 1; 147-57(非特許文献15))。核酸への感度はペプチド類より約100倍悪く、断片サイズが増加するのに比例して低下する。多重に負に荷電した骨格を有する核酸に関しては、マトリックスによるイオン化過程はあまり効率的ではない。MALDI-TOF質量分析では、マトリックスの選択が極めて重要な役割を果たす。ペプチド類の脱着に関しては、非常によい結晶化を起こすいくつかの非常に効率的なマトリックスが見出された。現在、DNAのための高感度なマトリックスがいくつかあるが、感度は低下していない。感度の差は、ペプチドと同様になるように化学的にDNAを修飾することによって減少させることができる。簡単なアルキル化化学を使用することで、骨格の普通のりん酸エステル類がチオリン酸エステルで置換されるチオリン酸塩核酸を中性電荷のDNAに変換することができる(Gut IG, Beck S. A procedure for selective DNA alkylation and detection by mass spectrometry. Nucleic Acids Res. 1995 Apr 25;23(8):1367-73(非特許文献16))。この修飾化DNAへの電荷タグの結合は、ペプチド類に関して見出されるのと同じレベルへ感度増加をもたらす。電荷標識付けのさらなる利点は、修飾されていない基質の検出をさらに困難にする不純物に対する分析の安定性を増加させることである。

【0018】

遺伝子DNAは、細胞、組織または他の測定用試料のDNAから標準的な方法を用いて得られる。この標準的な方法は、Sambrook, Fritsch and Maniatis eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989(非特許文献17)のような文献で見出すことができる。

【0019】

【特許文献1】WO 95/00669

【特許文献2】WO 99/28498

【特許文献3】WO 97/46705

【特許文献4】WO 95/15373

【非特許文献1】Borsani G, et al., EYA4, a novel vertebrate gene related to Drosophila eyes absent. Hum Mol Genet 1999 Jan;8(1):11-23

【非特許文献2】Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Morton CC, Ryan AF, Van Camp G, Smith RJ: Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause late-onset deafness at the DFNA10 locus. Hum Mol Genet 2001 Feb 1;10(3):195-200

10

20

30

40

50

【非特許文献 3】Olek A, Oswald J, Walter J. A modified and improved method for bisulphite based cytosine methylation analysis. *Nucleic Acids Res.* 1996 Dec 15;24(24):5064-6)

【非特許文献 4】Rein, T., DePamphilis, M. L., Zorbas, H., *Nucleic Acids Res.* 1998, 26, 2255

【非特許文献 5】Zeschnigk M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. *Eur J Hum Genet.* 1997 Mar-Apr;5(2):94-8

【非特許文献 6】Olek A, Walter J. The pre-implantation ontogeny of the H19 methylation imprint. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):275-6) 10

【非特許文献 7】Gonzalvo ML, Jones PA. Rapid quantitation of methylation differences at specific sites using methylation-sensitive single nucleotide primer extension (Ms-SNuPE). *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2529-31,

【非特許文献 8】Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay. *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2532-4

【非特許文献 9】Grigg G, Clark S. Sequencing 5-methylcytosine residues in genomic DNA. *Bioessays.* 1994 Jun;16(6):431-6, 431

【非特許文献 10】Zeschnigk M, Schmitz B, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Doerfler W. Imprinted segments in the human genome: different DNA methylation patterns in the Prader-Willi/Angelman syndrome region as determined by the genomic sequencing method. *Hum Mol Genet.* 1997 Mar;6(3):387-95 20

【非特許文献 11】Feil R, Charlton J, Bird AP, Walter J, Reik W. Methylation analysis on individual chromosomes: improved protocol for bisulphite genomic sequencing. *Nucleic Acids Res.* 1994 Feb 25;22(4):695-6

【非特許文献 12】Martin V, Ribieras S, Song-Wang X, Rio MC, Dante R. Genomic sequencing indicates a correlation between DNA hypomethylation in the 5' region of the pS2 gene and its expression in human breast cancer cell lines. *Gene.* 1995 May 19;157(1-2):261-4

【非特許文献 13】1999年1月に発行されたNature Genetics (Nature Genetics補足、21巻、1999年1月)の特集号 30

【非特許文献 14】Karas M, Hillenkamp F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. *Anal Chem.* 1988 Oct 15;60(20):2299-301

【非特許文献 15】Gut I G, Beck S. DNA and Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry. *Current Innovations and Future Trends.* 1995, 1; 147-57

【非特許文献 16】Gut IG, Beck S. A procedure for selective DNA alkylation and detection by mass spectrometry. *Nucleic Acids Res.* 1995 Apr 25;23(8):1367-73

【非特許文献 17】Sambrook, Fritsch and Maniatis eds., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 1989 40

【発明の開示】

【0020】

(説明)

本発明は、細胞増殖性疾患の検出のための新規な方法を開示している。本発明は、結腸細胞増殖性疾患のマーカーとしての遺伝子EYA4およびそのプロモーターおよび調節エレメントを開示している。さらに詳しくは、開示されている事項は、種々のクラスの結腸細胞増殖性疾患を見分け、結腸細胞増殖性疾患を他の組織から発生する細胞増殖性疾患と区別し、当該遺伝子が結腸細胞増殖性疾患の検出に適用可能であることを示している。

【0021】

発明の1つの局面では開示された事柄は前述の遺伝子の中でメチル化の分析に有用な新 50

しい核酸配列を提供し、他の局面では遺伝子と遺伝子産物の新しい用途、結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、識別するための方法、分析評価、およびキット、その治療法、診断方法を提供する。

#### 【0022】

1つの実施態様では、この方法は結腸細胞増殖性疾患の分化、検出、および区別のためのマーカーとしての遺伝子EYA4の使用を開示している。遺伝子の前述の使用は遺伝子の発現の分析によって、mRNA発現分析か蛋白質発現分析によって可能になるであろう。しかしながら、発明の最も好ましい実施態様では、結腸細胞増殖性疾患の検出、差別化、および区別は遺伝子EYA4およびそのプロモーターまたは調節エレメントのメチル化状態の分析によって可能となる。

10

#### 【0023】

大腸癌検出システムでEYA4をコードするmRNAの存在を検出するために、試料を患者から入手する。試料は、組織生検試料か血液、血漿、血清または同様の試料でよい。試料は、それに含まれる核酸を抽出するために処理してよい。試料由来の核酸はゲル電気泳動か他の分離技術にかけられる。検出には、プローブとなるDNA配列と試料の核酸、特にmRNAとを接触させハイブリッド二本鎖を形成することが含まれる。ハイブリダイゼーションの厳密さは、ハイブリダイゼーションと洗浄手順の間の、温度、イオン強度、時間とホルムアミドの濃度などの多くの因子によって決定される。これらの因子は、例えば、Sambrook他に概説されている(Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d ed., 1989)。得られる二本鎖の検出は通常、標識プローブを用いて行う。あるいは、プローブはラベルされていないかもしれないが、しかし、直接または間接的にラベルされるリガンドとの特異的な結合によって検出可能であろう。標識化プローブとリガンドのための適当なラベルと方法は、当分野で知られている既知の方法(例えば、ニックトランスレーションかキナーゼ処理)が含まれてもよい、例えば、放射性のラベル、ビオチン、蛍光基、化学発光基(例えば、ジオキセタン類、特に誘起されたジオキセタン類)、酵素、抗体、および同様のものを含んでいる。

20

#### 【0024】

EYA4をコードするmRNAの試料中での検出感度を増加させるためには、EYA4をコードするmRNAから転写されるcDNAを増幅するのに逆転写/重合連鎖反応のテクニックを使用することができる。逆転写/ポリメラーゼ連鎖反応の方法は当分野でよく知られている(例えば、

30

#### 【0025】

逆転写/PCR法は、以下のように実施することができる。細胞内総RNAは、例えば、標準のグアニジウムイソチオシアネート法によって単離され、そして、全RNAは逆転写される。逆転写法には、逆転写酵素と3'末端プライマーを使用し、RNAのテンプレート上でのDNA合成が含まれる。通常、プライマーはオリゴ(dT)配列を含む。このようにして作り出されるcDNAは、PCR法とEYA4特異的プライマーを用いて増幅される(Belyavsky et al, Nucl Ac id Res 17:2919-2932, 1989; Krug and Berger, Methods in Enzymology, Academic Press, N.Y., Vol.152, pp. 316-325, 1987、引用文献に含まれる)。

#### 【0026】

本発明は、生物試料を検査することにより、大腸癌疾病状態を検出する際に使用するためのキットとして、いくつかの実施形態で記述されうる。代表的なキットは、上述の選択的にEYA4 mRNAにハイブリダイズする1つ以上の核酸セグメントと1つ以上の核酸セグメントのそれぞれのための容器を含んでよい。ある実施形態では、核酸セグメントは単一のチューブの中に結合されてよい。また、さらなる実施形態では、核酸セグメントは目標mRNAを増幅するための1組のプライマーを含んでよい。また、そのようなキットはハイブリダイゼーション、増幅または検出反応のためのどんな緩衝剤、溶液、溶媒、酵素、ヌクレオチド、または他の成分も含んでよい。好ましいキット成分は、逆転写PCR、in situハイブリダイゼーション、ノーザン分析、および/又はRPAのための試薬を含んでよい。

40

#### 【0027】

50

本発明はさらに、患者から入手される試料中のポリペプチド、EYA4の存在を検出する方法を提供する。蛋白質を検出するために当分野で知られているどんな方法も使用することができる。そのような方法には、免疫拡散法、免疫電気泳動、免疫化学的方法、バインダーリガンド分析評価、免疫組織化学法、凝集、および補体分析評価が含まれるが、これらには限定されない(例えば、Basic and Clinical Immunology, Sites and Terr, eds., Appleton & Lange, Norwalk, Conn. pp 217-262, 1991を参照、引用文献に含まれる)。好ましいのは、EYA4のエピトープ(類)と抗体類を反応させて、標識EYA4タンパク質かその派生物と拮抗的に置き換わるものを含むバインダーリガンド免疫アッセイ法である。

#### 【0028】

本発明の実施形態には、EYA4の遺伝子によってコードされるポリペプチドに特異的な抗体類の使用が含まれる。そのような抗体類は、患者の大腸疾病マーカー発現レベルを正常な個人における同じマーカーの発現と比べることによって疾病状態を検出する際に診断と予後適用に役立つ。ある実施形態では、抗原としてEYA4ポリペプチドを用いてモノクローナルまたはポリクローナル抗体の生産を引き起こすことができる。そのような抗体類は、今度は、ヒトの病気の状態のためのマーカーとして発現蛋白質を検出するのに使用される。患者の末梢血か前立腺組織試料中に存在するそのような蛋白質類のレベルは、従来の方法によって定量してよい。抗体蛋白質結合は、当分野で知られている蛍光の、または、放射性のリガンドでの標識化などのさまざまな手段によって、検出され、定量されてよい。発明はさらに上記の手順を実行するためのキットを含み、そのようなキットには、EYA4ポリペプチドに特異的な抗体類が含まれる。

10

20

#### 【0029】

多数の拮抗的、非拮抗的タンパク結合イムノアッセイが、当分野でよく知られている。そのような分析評価で使われる抗体類は、例えば凝集試験で使用されるようにラベルされなくてもよいし、さまざまな分析法での使用のためにラベルされてもよい。使用可能なラベルには、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学蛍光剤、酵素基質、コファクタ、酵素阻害剤、粒子、染料、放射標識免疫検定法(RIA)、エンザイムイムノアッセイ、例えば、酵素結合イムノソーベントアッセイ(ELISA)、蛍光免疫法における使用のための同様のものが含まれる。EYA4またはそのエピトープに対するポリクローナルまたはモノクローナル抗体を、当分野で知られている多くの方法のどれかによって、イムノアッセイで使用するために作ることができる。ある蛋白質に対する抗体を調製するための1つの方法は、その蛋白質のアミノ酸配列の全てまたは一部を選択して調製し、適当な動物、通常、ウサギまたはマウスにそれを注射することである(Milstein and Kohler Nature 256:495-497, 1975; Gutfre and Milstein, Methods in Enzymology: Immunochemical Techniques 73:1-46, Langone and Banatis eds., Academic Press, 1981、引用文献に含まれている)。EYA4またはそのエピトープの調製のための方法には、化学合成、組換えDNA技術、生物試料からの単離が含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0030】

体液試料から大腸癌を検出するのに使用されるマーカーが現在ないので、本発明はかなりの改善を到達技術水準の上に提供する。結腸細胞増殖性疾患を検出し診断するのに使用される現在の方法には、大腸鏡検査、S字鏡検査、および便潜血大腸癌検査がある。これらの方法と比べて、開示された発明は、大腸鏡検査よりはるかに低侵略的で、S字鏡検査およびFOBと少なくとも同程度に高感度である。文献における、これらのマーカーのこれまでの記述と比べて、本発明は高感度分析技術を使用する有利な組み合わせのため感度と特異性に関して重要な利点を提供する。

40

#### 【0031】

配列番号1とそれに相補的な配列によるゲノム配列内のCpGジヌクレオチドのメチル化状態の分析で本発明の目的を達成することができる。配列番号1は、遺伝子EYA4及びそのプロモーターおよび調節エレメントを開示し、前述の断片には疾病特異的メチル化パターンを示すCpGジヌクレオチドが含まれる。遺伝子EYA4、そのプロモーター、および調節エレメントのメチル化パターンはこれまで、細胞増殖性疾患に関しては分析されていない。

50

遺伝暗号の縮重のため、配列番号 1 で特定される配列は、EYA4によってコードされるものの生物活性を有するポリペプチドをコードする遺伝子のプロモーター領域の上流のすべての実質的に同様の、および同等な配列を含むと解釈すべきである。

#### 【 0 0 3 2 】

方法の好ましい実施形態では、発明の目的は配列番号 2 ～ 5 の 1 つによる少なくとも 18 塩基の長さの配列を含む核酸とそれに相補的な配列の分析で達成される。

#### 【 0 0 3 3 】

配列番号 2 ～ 5 は、配列番号 1 の核酸の改変体を提供し、ここで前述の配列の変換は独特であり以下の配列番号 1 とは異なった配列を持つ核酸の合成をもたらす（下の表 1 も参照）：配列番号 1、EYA4遺伝子のセンスDNA鎖、そのプロモーター、および調節エレメント；配列番号 2、変換された配列番号 1、ここで「C」または「T」、しかし「cp.」は「cp.」のまま（すなわち、配列番号 1 に関してcpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化され、従って変換されない場合に対応する）；配列番号 3、配列番号 1 の相補鎖、ここでは「C」から「T」しかし「cp.」は「cp.」のまま（すなわち、配列番号 1 の相補鎖（アンチセンス鎖）に関してcpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化され、従って変換されない場合に対応する）；配列番号 4、変換された配列番号 1、ここで「cp.」ジヌクレオチド配列の残基を含むすべての「C」残基で「C」から「T」（すなわち、配列番号 1 に関して、cpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化されていない場合に対応する）；配列番号 5、配列番号 1 の相補鎖、ここで、CpGジヌクレオチド配列の残基を含むすべての「C」残基について「C」から「T」（すなわち、配列番号 1 の相補鎖（アンチセンス鎖）についてCpGジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化されていない場合に対応する）。

#### 【 0 0 3 4 】

#### 【 表 1 】

表 1. 配列番号 1 ～ 5 の説明

配列番号	配列番号 1 との関係	シトシン塩基変換の性質
配列番号 1	センス鎖(プロモーターと調節エレメントを含むEYA4遺伝子)	なし；無処理配列
配列番号 2	変換されたセンス鎖	「C」から「T」、しかしCpGはCpGのまま（CpGのすべてのC残基がメチル化される）
配列番号 3	変換されたアンチセンス鎖	「C」から「T」、しかしCpGはCpGのまま（CpGのすべてのC残基がメチル化される）
配列番号 4	変換されたセンス鎖	C残基のすべてについて「C」から「T」（CpG のどのC残基もメチル化されない）
配列番号 5	変換されたアンチセンス鎖	C残基のすべてについて「C」から「T」（CpG のどのC残基もメチル化されない）

#### 【 0 0 3 5 】

配列番号 1 ～ 5 の核酸配列および分子は、これまでほとんど、結腸細胞増殖性疾患の確認法とは関係も関連もなかった。

#### 【 0 0 3 6 】

本発明は、さらに配列番号 2 ～ 5 による前処理DNA中のシトシンのメチル化状態を検出するためのオリゴヌクレオチドまたはオリゴマーを開示する。前述のオリゴヌクレオチドまたはオリゴマーは適度に厳しいか又は厳しい条件(本明細書において上で定義したように)のもとで配列番号 2 ～ 5 および / または、それに相補的な配列により、前処理した核



酸配列へハイブリダイズする少なくとも9ヌクレオチドの長さを有する核酸配列を含む。

【0037】

したがって、本発明は適度に厳しい、および/または、厳しいハイブリダイゼーション条件下で配列番号2～5の配列の全てまたは部分、または、その相補体とハイブリダイズする核酸分子（例えば、オリゴヌクレオチドおよびペプチド核酸(PNA)分子（PNA-オリゴマー））を含む。ハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分の長さは、通常少なくとも9、15、20、25、30または35ヌクレオチドである。しかしながら、より長い分子は、発明上の有用性を有し、本発明の範囲の中にある。

【0038】

本発明のハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分は、配列番号2～5の配列、またはその一部、またはその相補体と少なくとも95%、または少なくとも98%、または100%同じであるのが好ましい。

【0039】

本明細書に記載のタイプのハイブリダイゼーション用核酸は、例えば、プライマー（例えば、PCRプライマー）が診断的および/または予後徴候的プローブ又はプライマーとして使用することができる。核酸試料へのオリゴヌクレオチドプローブのハイブリダイゼーションを厳しい条件下で実行し、プローブは標的配列と100%同じであるのが好ましい。核酸の二本鎖、または、ハイブリッドの安定性は融点か $T_m$ として表され、それは、プローブが目標のDNAから解離する温度である。この融点は、必要な厳しさの条件を定義するのに使用される。

【0040】

同じであるというよりもむしろ配列番号1（EYA41対立遺伝子変異型やSNPsなどの）の対応する配列と関連していて実質的に同じである標的配列において、相同のハイブリダイゼーションだけが特定の塩濃度（例えば、SSCかSSPE）で起こる最低温度を最初に確立することが有用である。次に、 $T_m$ が1 下がるのはミスマッチ1%の結果であると仮定して、ハイブリダイゼーション反応における、最終的な洗浄温度をそれに伴って下げる（例えば、プローブと95%を超える同一性を持っている配列を探すなら、最終的な洗浄温度を5 下げる）。実際には、1%のミスマッチ当たりの $T_m$ の変化は0.5 と1.5 の間である。

【0041】

例えば配列番号1のポリヌクレオチド位置で示すように、長さX（ヌクレオチドで）の発明のオリゴヌクレオチドに関する例は長さXの連続して重なっているオリゴヌクレオチドの組に対応するものを含んでおり、それぞれ連続して重なる組（与えられたX値に対応する）の中のオリゴヌクレオチドはヌクレオチド位置からZオリゴヌクレオチドの有限集合であると定義される：

nから(n + (X-1));

ここでn=1, 2, 3,... (Y-(X-1));

ここでYは配列番号1の長さ（ヌクレオチド又は塩基対）に等しい；

ここでXはその組（例えば、連続して重なる20量体の1組ではX=20）における、それぞれのオリゴヌクレオチドの共通の長さ（ヌクレオチドにおける）に等しい；

そして、ここで長さYの与えられた配列番号に関する長さXの連続して重なるオリゴマーの数(Z)はY-(X-1)に等しい。例えば、配列番号1のセンス又はアンチセンスの組のどちらかに関してはZ=2,785-19=2,766。ここでX=20。

【0042】

その組を少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドから成るそれらのオリゴマーに制限するのが好ましい。

【0043】

本発明は、配列番号2～5（センス及びアンチセンス）のそれぞれに関して多重の連続して重なる組のオリゴヌクレオチド又は長さXの修飾オリゴヌクレオチドを含み、ここで例えばX= 9, 10, 17, 20, 22, 23, 25, 27, 30又は 35ヌクレオチド。

【0044】

本発明によるオリゴヌクレオチド又はオリゴマーは、配列番号 1 に対応するゲノム配列の遺伝的及び後生的なパラメータを確かめるために有効な手段を構成する。そのようなオリゴヌクレオチド又は長さXの修飾オリゴヌクレオチドの好ましい組は、配列番号 1 ~ 5 (およびそれらの相補体)に対応するオリゴマーの組を連続して重ね合わせるものである。前述のオリゴマーは少なくとも 1 つの CpG、TpG または CpA ジヌクレオチドを含むのが好ましい。これらの好ましい組に含まれているのは、配列番号 1 1 ~ 1 5 に対応する好ましいオリゴマーである。

#### 【0045】

本発明による特に好ましいオリゴヌクレオチド又はオリゴマーは、CpG ジヌクレオチド (または対応する変換された TpG 又は CpA ジヌクレオチドの) 配列のシトシンがオリゴヌクレオチドの中の 1/3 の中にあるものである; すなわち、例えばオリゴヌクレオチドが、長さが 13 塩基で、CpG、TpG または CpA ジヌクレオチドが 5' 末端から 5 ~ 9 番目のヌクレオチド内にあるものである。

10

#### 【0046】

オリゴヌクレオチドの活性、安定性または検出を高めるために、本発明のオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドを 1 つ以上の部分又は結合体に化学的にリンクさせることによって修飾することができる。そのような部分又は結合体は、例えば、米国特許第 5,514,758, 5,565,552, 5,567,810, 5,574,142, 5,585,481, 5,587,371, 5,597,696 及び 5,958,773 号に開示されているコレステロール、胆汁酸、チオエーテル、脂肪鎖、リン脂質、ポリアミン、ポリエチレングリコール (PEG)、パルミチル部分などの発色団、蛍光体、脂質を含む。また、プローブは特に好ましい対合特性を有する PNA (ペプチド核酸) の形で存在してもよい。従って、オリゴヌクレオチドは、ペプチド類などの他の追加された基を含んでもよく、ハイブリダイゼーションで引き起こされる分裂剤 (Krol et al., BioTechniques 6:958-976, 1988) やインターカレート剤を含んでもよい (Zon, Pharm. Res. 5:539-549, 1988)。この末端まで、オリゴヌクレオチドは別の分子、例えば、発色団、蛍光体、ペプチド、ハイブリダイゼーションで引き起こされる架橋剤、輸送剤、ハイブリダイゼーションで引き起こされる分裂剤などに抱合されてよい。

20

#### 【0047】

オリゴヌクレオチドは、また、少なくとも 1 つの当分野で既知の修飾糖および/又は塩基を含んでもよく、または修飾骨格又は非天然ヌクレオシド間結合を含んでもよい。

30

#### 【0048】

本発明によるオリゴマーは、配列番号 1 及び配列番号 1 又は配列番号 2 ~ 5 による前処理核酸及びそれらに相補的な配列内の対応する CG、TG 又は CA ジヌクレオチドに相補的な配列を含むゲノム配列の CpG ジヌクレオチドの各々の分析のための少なくとも 1 つのオリゴマーを含む、いわゆる「組」で通常使用される。当該遺伝子、配列番号 2 ~ 5 及び配列番号 1 の前処理版及びゲノム版の両方における遺伝子 EYA4、そのプロモーター、および調節エレメント内の CpG ジヌクレオチドの各々に対する少なくとも 1 つのオリゴマーを含む組が好ましい。しかしながら、経済的、又は、他のファクターのために、前述の配列内の CpG ジヌクレオチドの限られた選択を分析するのが好ましいかもしれないと予想されており、オリゴヌクレオチドの組の内容はそれなりに変更されるべきである。従って、本発明はさらに、前処理されたゲノム DNA (配列番号 2 ~ 5 及びそれに相補的な配列) 及びゲノム DNA (配列番号 1 及びそれに相補的な配列) 中のシトシンメチル化状態を検出するのに使用する少なくとも 3n の組 (オリゴヌクレオチド及び/又は PNA-オリゴマー) に関する。これらのプローブは、細胞増殖性疾患の遺伝的及び後生的なパラメータの診断及び/又は治療を可能にする。また、オリゴマーの組は、前処理されたゲノム DNA (配列番号 2 ~ 5、およびそれらに相補的な配列) 及びゲノム DNA (配列番号 1、およびそれに相補的な配列) 中の一塩基変異多型 (SNPs) を検出するのに使用されるかもしれない。

40

#### 【0049】

さらに、本発明は配列番号 1 ~ 5 及びそれに相補的な配列又は、その断片のうちの 1 つの DNA 配列を増幅するための、いわゆる「プライマーオリゴヌクレオチド」として使用す

50

ることができる少なくとも2つのオリゴヌクレオチドの組を利用できるようにする。

【0050】

本発明によるオリゴヌクレオチドの組の場合では、オリゴヌクレオチドの組の少なくとも1つ、より好ましくは全部を固相に結合するのが好ましい。

【0051】

本発明によれば、異なるオリゴヌクレオチド及び/又は、本発明によって利用可能にされるPNA-オリゴマー(いわゆる「アレイ」)のアレンジメントが、同様に固相に結合されるように存在するのが好ましい。異なるオリゴヌクレオチド-及び/又はPNA-オリゴマー配列のこのアレイは、それが固相に長方形の又は六角形の格子の形で配置されるという点で特徴付けることができる。固相の表面は、シリコン、ガラス、ポリスチレン、アルミニウム、鉄鋼、鉄、銅、ニッケル、銀、または金で構成するのが好ましい。しかし、ニトロセルロース、ペレットの形で存在できるナイロンなどのプラスチック又は樹脂マトリックスを使用してもよい。

10

【0052】

従って、本発明のさらなる内容は細胞増殖性疾患に関する分析のための担体材料に固定されるアレイを製造するための方法であり、その方法では本発明による少なくとも1つのオリゴマーを固相と結合させる。そのようなアレイを製造するための方法には、例えば、固体相化学と光官能性保護基による米国特許第5,744,305号が知られている。

【0053】

本発明のさらなる内容は、細胞増殖性疾患の分析のためのDNAチップに関する。DNAチップでは、例えば米国特許第5,837,832号が知られている。

20

【0054】

本発明はさらに、検出、分別及び結腸細胞増殖性疾患を識別するために役に立つ物質組成物を提供する。当該組成物は、配列番号2~5で開示された核酸配列の断片の長さが18塩基対の少なくとも1つの核酸から成り、以下の群から選ぶ1つ以上の物質から成る：1~5 mMの塩化マグネシウム、100~500  $\mu$ MのdNTP、0.5~5単位のtaqポリメラーゼ、ウシ血清アルブミン、オリゴマー、特にオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸(PNA)オリゴマー、ここで当該オリゴマーは、各場合で、配列番号2~5の1つにより前処理されたゲノムDNA及びそれに相補的な配列に相補的であるか又は、適度に厳しい又は厳しい条件下でハイブリダイズする少なくとも9ヌクレオチドの長さを持つ少なくとも1つの塩基配列を含む。前述の組成物は水溶液中での前述の核酸の安定化に適切で前述の溶液中でのポリメラーゼベースの反応を可能にする緩衝液を含むのが好ましい。適当な緩衝剤は、当分野で知られており購入可能である。

30

【0055】

本発明はさらに、遺伝子EYA4、そのプロモーター、および調節エレメントの遺伝的及び/又は後生的パラメータを確かめるために分析評価を行うための方法を提供する。以下の方法に従った分析評価を遺伝子EYA4中のメチル化を検出するのに使用するのが最も好ましく、ここで当該メチル化された核酸は過剰のバックグラウンドDNAを含む溶液中に存在し、当該バックグラウンドDNAは検出するDNA濃度の100~1000倍存在する。前記方法は、少なくとも1つの試薬又は試薬群を用い前記被検者より得られた核酸試料への接触を含み、ここで当該試薬又は、試薬群は目標核酸中のメチル化されたCpGジヌクレオチドと及び非メチル化されたCpGジヌクレオチドを識別する。

40

【0056】

当該方法は以下の段階から成るのが好ましい：第1段階では、分析する組織試料を入手する。起源は適当な起源でよいが、組織学スライド、生検、パラフィン包埋組織、体液、血漿、血清、大便、尿、血液、及びそれらの組み合わせから成る群から試料源を選ぶのが好ましい。起源は、生検、体液、尿、又は血液であるのが好ましい。

【0057】

次に、DNAを試料から単離する。抽出は、洗剤の使用、音波処理、ガラスビーズとの攪拌など、当業者には標準的な手段で行ってよい。一度核酸を抽出したら、ゲノム二本鎖DN

50

Aを分析に使用する。

【0058】

この方法の第2段階では、ゲノムDNA試料は、5'位置でメチル化されていないシトシン塩基がウラシル、チミン、又はハイブリダイゼーション特性がシトシンと異なる別の塩基に変換されるように処理される。これは、本明細書では、「前処理」と理解されよう。

【0059】

ゲノムDNAの上記の処理は、亜硫酸水素塩(亜硫酸水素、二亜硫酸塩(disulfite))及びその後、非メチル化シトシン核酸塩基のウラシル又は塩基対形成特性がシトシンと異なる別の塩基への変換が起こるアルカリ加水分解により実行されるのが好ましい。分析するDNAをアガロースマトリックスに封入し、それによって、DNA(亜硫酸水素塩は一本鎖DNAとだけ反応する)の拡散と復元を防ぎ、すべての析出及び精製段階を速い透析で置き換える(Olek A, et al., A modified and improved method for bisulfite based cytosine methylation analysis, Nucleic Acids Res. 24:5064-6, 1996)。亜硫酸水素塩処理は、ラジカル補足剤又はDNA変性剤存在下で行うのがさらに好ましい。

【0060】

この方法の第3段階では、前処理されたDNA断片を増幅する。DNA源が血清由来のフリーなDNA、又はパラフィンから抽出されたDNAであれば、増幅断片の大きさは長さが100~200塩基対であることが特に好ましく、当該DNA源が細胞起源(例えば、組織、生検、細胞系)から抽出される場合には、増幅断片の大きさは長さが100~350塩基対であることが好ましい。当該増幅断片は少なくとも少なくとも3つのCpGジヌクレオチドを含む少なくとも1つの20塩基対の配列を含むのが特に好ましい。当該増幅は、本発明によるプライマーオリゴヌクレオチドの組、及び好ましくは熱安定性ポリメラーゼを用いて行う。同時に全く同じ反応容器でいくつかのDNA断片の増幅を行うことができ、この方法の1つの実施形態では、6以上の断片を同時に増幅するのが好ましい。通常、増幅は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を用いて行う。プライマーオリゴヌクレオチドの組は、配列が配列番号2~5の塩基配列及びそれに相補的な配列の少なくとも18塩基対長さの断片と逆相補、同一、又は厳しい又は非常に厳しい条件下でハイブリダイズする少なくとも2つのオリゴヌクレオチドを含む。

【0061】

この方法の別の実施形態では、配列番号2~5を含む核酸配列中の予め選択したCpG位置のメチル化状態はメチル化特異的プライマーオリゴヌクレオチドを用いて検出してよい。この手法(MSP)は、Hermanへの米国特許第6,265,171号に記載されている。亜硫酸水素塩処理DNAの増幅のためのメチル化状態特異的プライマーを用いることにより、メチル化核酸と非メチル化核酸間の識別が可能になる。MSPプライマー対は、亜硫酸水素塩処理CpGジヌクレオチドにハイブリダイズする少なくとも1つのプライマーを含む。従って、当該プライマーの配列は、少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含む。非メチル化DNAに特異的なMSPプライマーは、CpG内のC位の3'位にTを含む。従って、好ましくは、当該プライマーの塩基配列は、配列番号2~5による前処理核酸配列とハイブリダイズする長さが少なくとも18ヌクレオチドの配列及びそれに相補的な配列を含む必要がある。ここで、当該オリゴマーの塩基配列は、少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含む。本発明によるこの方法の実施形態では、MSPプライマーが2~4のCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含むことが特に好ましい。当該ジヌクレオチドがプライマーの3'側の半分の中にあるのがさらに好ましい。例えば、ここでプライマーは長さが18塩基であり、特定のジヌクレオチドが分子の3'端からの最初の9塩基の中にある。CpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドに加えて、当該プライマーは、さらに数個の亜硫酸水素塩変換塩基を含むこと(すなわち、シトシンがチミンに変えられ、またはハイブリダイズする鎖上で、グアニンはアデノシンに変えられる)がさらに好ましい。さらに好ましい実施形態では、当該プライマーは、シトシン又はグアニン塩基が2を越えないように設計する。

【0062】

この方法の1つの実施形態では、プライマーは、配列番号6~10からなる群から選ん

でよい。

【0063】

増幅によって得られる断片は、直接又は間接的に検出可能なラベルを保有できる。好ましいのは、蛍光ラベル、放射性核種、または質量分析計で検出可能な典型的な質量を有する脱着可能な分子断片の形でのラベルである。当該ラベルが質量ラベルである場合には、ラベルされた増幅物は単一の正又は負の実効電荷を有し、質量分析計で、より良く検出できることが好ましい。検出は、例えばマトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析法(MALDI)によって、又は電子スプレー質量分析法(ESI)を用いることにより実行され可視化されてよい。

【0064】

マトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析法(MALDI-TOF)は、生体分子の分析のための極めて効率的な開発産物である(Karas & Hillenkamp, Anal Chem., 60:2299-301, 1988)。検体は光吸収マトリックスに埋め込まれる。マトリックスは短いレーザーパルスによって蒸発させられ、その結果、断片化しないように検体分子を気相に輸送する。検体はマトリックス分子との衝突でイオン化される。印加電圧は、イオン類を無場飛行管の中に加速する。それらの異なる質量のため、イオン類は異なる速度で加速される。小さいイオン類は、大きいイオン類より早く検出器に到達する。MALDI-TOFスペクトロメトリーは、ペプチドとタンパク質の分析に適している。核酸の分析はいくらか難しい(Gut & Beck, Current Innovations and Future Trends, 1:147-57, 1995)。核酸分析に関する感度は、ペプチド類より約100倍低く、断片サイズが増加するのに反比例して低下する。さらに、負に多荷電した骨格を有する核酸に関しては、マトリックスによるイオン化過程はあまり効率的ではない。MALDI-TOFスペクトロメトリーでは、マトリックスの選択が極めて重要な役割を演じる。ペプチド類の脱着に関しては、非常により結晶化を起こす、いくつかの非常に効果的なマトリックスが発見された。現在、DNAのためのいくつかの敏感なマトリックスがあるが、ペプチドと核酸の間の感度の差は縮まっていない。しかし、感度のこの差は、ペプチドにより似るようにDNAを化学修飾することで縮めることができる。例えば、骨格の通常のりん酸エステル類をチオリン酸エステルで置換したチオリン酸塩核酸は、簡単なアルキル化化学を使用して電荷が中性のDNAに変換できる(Gut & Beck, Nucleic Acids Res. 23: 1367-73, 1995)。この修飾DNAへの電荷タグの結合は、MALDI-TOF感度をペプチド類に関して見つけられた感度と同じレベルまで高める。電荷タグ付けのさらなる利点は、未修飾の基質の検出を相当困難にする不純物に対する分析の安定性を高めることである。

【0065】

この方法の特に好ましい実施形態では、ブロッカーオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの種の存在下で段階3の増幅を実行する。そのようなブロッカーオリゴヌクレオチドの使用は、Yu et al., BioTechniques 23:714-720, 1997に説明されている。ブロッッキングオリゴヌクレオチドを使用すれば、核酸の亜集団の増幅の特異性を改良できる。核酸にハイブリダイズするブロッッキングプローブは、当該核酸のポリメラーゼ介在増幅を抑制又は阻止する。この方法の1つの実施形態では、ブロッッキングオリゴヌクレオチドは、バックグラウンドDNAにハイブリダイズするように設計される。この方法のさらなる実施形態では、当該オリゴヌクレオチドはメチル化された核酸と対照的に非メチル化核酸の増幅を阻止するか又は抑制するように、又は逆に設計される。

【0066】

ブロッッキングプローブオリゴヌクレオチドは、PCRプライマーと同時に亜硫酸水素塩処理核酸にハイブリダイズされる。核酸のPCR増幅は、ブロッッキングプローブに相補的な配列が存在するところで核酸の増幅が抑圧されるようにブロッッキングプローブの5'位置で終了される。プローブは、メチル化状態に特定であるように、亜硫酸水素塩処理核酸とハイブリダイズするように設計されてよい。例えば、非メチル化核酸の集団の中でのメチル化核酸の検出においては、問題の位置で非メチル化されている核酸の増幅の抑制は'CpG'と対照的に問題の位置で'TpG'を含むブロッッキングプローブの使用によって実行されるであ

10

20

30

40

50

ろう。この方法の1つの実施形態では、当該ブロッキングオリゴヌクレオチドの配列は、配列番号2～5から成り、好ましくは1以上のCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドからなる群から選択した、長さが少なくとも18塩基対の配列に相補的である又はそれと同一であるべきである。この方法の1つの実施形態では、当該オリゴヌクレオチドの配列を、配列番号15及び16並びにそれに相補的な配列から成る群から選ぶ。

#### 【0067】

ブロッカーオリゴヌクレオチドを使用するPCR法に関して、ポリメラーゼ介在増幅の効率的な中断には、ブロッカーオリゴヌクレオチドがポリメラーゼによって伸長されないことが必要である。3'-デオキシオリゴヌクレオチド又は3'位がフリーの水酸基以外で置換されたオリゴヌクレオチドであるブロッカーを用いてこれを達成するのが好ましい。例えば、3'-O-アセチルオリゴヌクレオチド類は、好ましい種類のブロッカー分子を代表している。

10

#### 【0068】

さらに、ブロッカーオリゴヌクレオチドのポリメラーゼ介在分解は、排除されなければならない。そのような排除は5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を欠くポリメラーゼを使用すること又は例えばブロッカー分子ヌクレアーゼ抵抗性を付与する5'-末端でのチオエート架橋を有する修飾ブロッカーオリゴヌクレオチドを使用することを含むのが好ましい。特殊適用では、ブロッカーのそのような5'修飾を必要としないかも知れない。例えば、もしブロッカーとプライマー結合部位が重なるなら、それによってプライマーの結合を排除し(例えば、過剰のブロッカーと)、ブロッカーオリゴヌクレオチドの分解は実質的に排除されるであろう。これはポリメラーゼがブロッカーに向かって、及びブロッカーを通して(5'-3'方向に)プライマーを伸ばさないからである - 通常ハイブリダイズしたブロッカーオリゴヌクレオチドの分解をもたらす過程。

20

#### 【0069】

本発明の目的のために、そして本明細書で実行する際に特に好ましいブロッカー/PCRの実施形態は、オリゴヌクレオチドをブロックするためのペプチド核酸(PNA)オリゴマーの使用を含む。そのようなPNAブロッカーオリゴマーはポリメラーゼによって分解されず、また伸長もされないのが理想的である。

#### 【0070】

この方法の実施形態ではブロッキングオリゴヌクレオチドの結合部位は、プライマーのそれと同じであるか、重なり、その結果、結合部位へのプライマーのハイブリダイゼーションを妨げる。この方法のさらなる好ましい実施形態では、2つ以上のそのようなブロッキングオリゴヌクレオチドを使用する。特に好ましい実施形態では、ブロッキングオリゴヌクレオチドの1つのハイブリダイゼーションは順方向のプライマーのハイブリダイゼーションを妨げ、プローブ(ブロッカー)オリゴヌクレオチドの別のもののハイブリダイゼーションは当該順方向のプライマーの増幅産物に結合する逆方向プライマーのハイブリダイゼーションを妨げる。

30

#### 【0071】

この方法の別の実施形態では、ブロッキングオリゴヌクレオチドは処理されたバックグラウンドDNAの逆及び順方向プライマー位置の間の場所にハイブリダイズし、その結果、プライマーオリゴヌクレオチドの伸張を妨げる。

40

#### 【0072】

ブロッキングオリゴヌクレオチドがプライマーの濃度の少なくとも5倍存在していることが特に好ましい。

#### 【0073】

この方法の第4段階では、処理の前のCpGジヌクレオチドのメチル化状態を確かめるために、この方法の第3段階の間に得られた増幅物を分析する。

#### 【0074】

MSP増幅及び/又はブロッキング用オリゴヌクレオチドによって増幅物が得られる実施形態では、増幅物の存在又は非存在自体が、その塩基配列によって、プライマー及び/又はブ

50

ロッキング用オリゴヌクレオチドによってカバーされるCpG位のメチル化状態を示す。ゲル電気泳動、配列決定、液体クロマトグラフィー、ハイブリダイゼーション、リアルタイムPCR分析またはそれらの組み合わせ等の（しかしこれらに限定されない）あらゆる可能な既知の分子生物学的方法を、この検出に使用してよい。この方法のこの段階はさらに、前の段階の質的コントロールとして働く。

#### 【0075】

この方法の第4段階では、標準的及びメチル化特異的PCRの両方によって得られる増幅物をさらに分析し、この方法の第1段階で単離されたゲノムDNAのCpGメチル化状態を決定する。これは、アレイ技術及びプローブベース技術並びに配列決定やテンプレート依存伸長などの方法によって実施してよいが、これらには限定されない。

10

#### 【0076】

この方法の1つの実施形態では、段階3で合成される増幅物を次に、オリゴヌクレオチド及び/又はPNAプローブのアレイ又は組とハイブリダイズさせる。この場合には、ハイブリダイゼーションは以下のように行う：ハイブリダイゼーションの間に使用されるプローブの組は、少なくとも2つのオリゴヌクレオチド又はPNA-オリゴマーから成るのが好ましい；この過程では、増幅物は、固相に予め結合させたオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするプローブとなる；ハイブリダイズしない断片を次に取り除く；当該オリゴヌクレオチドは、配列番号2～5の塩基配列の断片と逆相補的又は同一な少なくとも9ヌクレオチドの長さを有する少なくとも1つの塩基配列を含む；そして、その断片は、少なくとも1つのCpG、TpG又はCpAジヌクレオチドを含む。

20

#### 【0077】

好ましい実施形態では、当該ジヌクレオチドが、オリゴマーの中央の3分の1に存在する。例えば、当該ジヌクレオチドは13量体の5'末端から5～9番目のヌクレオチドであるのが好ましく、ここでオリゴマーは1つのCpGジヌクレオチドを含む。1つのオリゴヌクレオチドが、配列番号1内の各CpGジヌクレオチド、及び配列番号2～5内の同等な位置の分析のために存在する。また、当該オリゴヌクレオチドは、ペプチド核酸の形で存在してもよい。次に、ハイブリダイズしない増幅物を取り除く。ハイブリダイズした増幅物を検出する。この場合には、増幅物に付けられたラベルはオリゴヌクレオチド配列が位置する固相の各位置で識別可能であることが好ましい。

#### 【0078】

この方法のさらなる実施形態では、CpG位のゲノムメチル化状態は、PCR増幅プライマーと同時に亜硫酸水素塩処理DNAにハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブによって確かめられてよい（ここで当該プライマーはメチル化特異的でも標準的なものでよい）。

30

#### 【0079】

この方法の特に好ましい実施形態は、蛍光ベースリアルタイム定量的PCRの使用である（Heid et al., Genome Res. 6:986-994, 1996; 米国特許第6,331,393号も参照）。この方法を利用する2つの好ましい実施形態がある。TaqMan(商標)分析として知られる1つの実施形態では、二重標識蛍光オリゴヌクレオチドプローブを使う。TaqMan(商標)PCR反応は、TaqMan(商標)プローブと呼ばれ、順及び逆方向の増幅プライマーの間に位置するGpCリッチ配列にハイブリダイズするように設計された非伸長性探索オリゴヌクレオチドを使用する。TaqMan(商標)プローブはさらに、TaqMan(商標)オリゴヌクレオチドのヌクレオチド類に付けられたリンカ部分（例えば、フォスフォアミダイト類）に共有結合した蛍光「レポーター部分」及び「消光剤部分」を含む。ハイブリダイズされたプローブは、増幅反応のポリメラーゼによって置換・破壊され、その結果、蛍光が増大する。亜硫酸水素塩処理後の核酸内メチル化分析のためには、MethylLight分析として知られ、米国特許第6,331,393号（これによって本明細書に収録される）に記載されているように、そのプローブはメチル化特異的である必要がある。この技術の第2の好ましい実施形態は、二重プローブ技術（Lightcycler(登録商標)）であり、それぞれが供与性又は受容性の蛍光部分を有し、互いに接近する2つのプローブのハイブリダイゼーションが、増加又は蛍光増幅プライマーによ

40

50

って示される。これらの手法の両方は、亜硫酸水素塩処理DNAでの使用に、そしてさらに、CpGジヌクレオチド内のメチル化分析に適するように改変してよい。

【0080】

この方法のさらなる好ましい実施形態では、この方法の第4段階は、Gonzalga & Jones, Nucleic Acids Res. 25:2529-2531, 1997に記載のMS-SNuPEのようなテンプレート指示オリゴヌクレオチド伸長の使用を含む。当該実施形態では、Ms-SNuPEプライマーが配列番号2~5の群から選ぶ配列の1つ以上の長さが少なくとも9ヌクレオチド、好ましくは25ヌクレオチドを越えない配列と同一又は相補的であることが好ましい。

【0081】

この方法のさらなる実施形態では、この方法の第4段階には、この方法の第3段階で発生する増幅物の配列決定とその後の配列分析が含まれる(Sanger F., et al., Proc Natl Acad Sci USA 74:5463-5467, 1977)。

【0082】

発明のさらなる実施形態は、前処理の必要なしで、発明(配列番号1)によるゲノムDNAのメチル化状態の分析のための方法を提供する。

【0083】

そのようなさらなる実施形態の第1段階では、ゲノムDNA試料を組織又は細胞源から単離する。好ましくは、そのような単離源には細胞系、組織学的スライド標本、体液、又はパラフィン包埋組織が含まれる。抽出は、洗剤の使用、音波処理及びガラスビーズとの攪拌など当業者には標準的な手段で行って構わないが、これらには限定されない。核酸が抽出されれば、ゲノム二本鎖DNAを分析に使用する。

【0084】

好ましい実施形態では、処理の前にDNAを分割してもよく、これは現状技術で標準的な手段、特にメチル化感受性制限酵素で行ってよい。

【0085】

第2段階では、次に1以上のメチル化感受性制限酵素でそのDNAを消化する。制限部位におけるDNAの加水分解が特定のCpGジヌクレオチドのメチル化状態の情報を与えるように消化を行う。

【0086】

任意ではあるが好ましい実施形態である第3段階で、制限酵素断片を増幅する。これはポリメラーゼ連鎖反応を用いて行うのが好ましく、当該増幅物は、蛍光発色団ラベル、放射性核種及び質量ラベルのような上述の適当な検出可能なラベルを有してよい。

【0087】

最終段階では、増幅物を検出する。検出は、当分野で標準的な手段、例えば、ゲル電気泳動分析、ハイブリダイゼーション分析、PCR生成物内への検出可能なタグの取り込み、DNAアレイ分析、MALDIまたはESI分析で行ってよいが、これらには限定されない。

【0088】

本発明は、EYA4遺伝子及びそのプロモーター又は調節エレメント中の重要な遺伝的及び/又は後生的パラメータをマーカーとして使ってよい患者又は個人に不利な出来事の診断及び/又は予後を可能にする。本発明によって得られる当該パラメータは、もう1組の遺伝的及び/又は後生的なパラメータと比べてよく、それらの差は患者又は個人に不利な出来事の診断及び/又は予後のための基礎となる。

【0089】

特に本発明は、EYA4 CpGジヌクレオチド配列の特異なメチル化の測定に基づく診断的及び/又は予後的癌分析評価を提供する。そのような特異なメチル化を測定するために役に立つ好ましい遺伝子配列は、本明細書の配列番号1~5で表される。典型的には、そのような分析評価は試験組織からの組織試料を得て、対照試料に対して組織試料由来の本発明のEYA4特異的CpGジヌクレオチド配列の少なくとも1つのメチル化状態を測定するためのアッセイを実行し、それに基づいて診断又は予後をすることを伴う。

【0090】



特に好ましい実施形態では、例えば配列番号 11 ~ 15 に相当する代表的な好ましいオリゴマーを含む、配列番号 1 ~ 5 に基づく配列のような、発明のオリゴマー又はそれに基づくアレイ並びにそれに基づくキットは、EYA4特異的なCpGジヌクレオチドメチル化状態を評価するために使用され、癌及び/又は他の前立腺細胞の増殖疾患の診断及び/又は予後のために有用である。

【0091】

本発明はさらに、結腸細胞増殖性疾患の診断及び/又は療法のための診断薬及び/又は治療薬に関し、この診断用薬及び/又は治療薬は、配列番号 1 ~ 5 に基づく少なくとも1つのプライマー又はプローブが、可能ならば適当な添加物及び補助の薬剤と共にそれを製造するのに使用されるという点に特徴がある。1つの実施形態では、EYA4ポリペプチド又はその断片又は誘導体を、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

10

【0092】

別の実施形態では、EYA4を発現できるベクター又はその断片又は誘導体も、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

【0093】

別の実施形態では、EYA4に特異的な作用薬を、EYA4の活性を刺激するか、長引かせるのに使用してよく、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

【0094】

他の実施形態は、上記の治療用タンパク質又はベクターのどちらかを、他の適切な治療薬と組み合わせて投与してよい。組み合わせ療法での使用のための適切な医薬品の選択は、従来の製薬の原則に従い、当分野における通常の技術で行ってよい。治療薬の組み合わせは、大腸癌の治療又は予防に効果があるように相乗的に作用してよい。このアプローチを用いて、各薬剤をより少なく用い、不都合な副作用の可能性を低下させながら、治療効果を達成してよい。

20

【0095】

レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスまたはワクシニアウイルス由来の又は様々の細菌プラスミド由来の発現ベクターを、標的器官、組織又は細胞集団にヌクレオチド配列を送達するために用いてよい。

【0096】

本発明のさらなる実施形態は、薬学的に許容できる担体に関する医薬組成物の投与に関する。そのような医薬組成物は、EYA4又はEYA4の作用薬から成ってよい。その組成は、単独で又は安定剤のような他の少なくとも1つの薬剤と組み合わせて投与してよく、それは食塩水、緩衝食塩水、ブドウ糖、及び水等（しかしこれらには限定されない）の無菌で、生体適合性の薬学的担体注に混ぜて投与してよい。その組成物は、単独で、又は他の薬剤、薬又はホルモンと組み合わせて患者に投与してよい。

30

【0097】

この発明で利用される医薬組成物は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髓内、鞘内、心室内、経皮、皮下、腹膜内、鼻腔内、経腸、局所、舌下、又は直腸的手段等の種々の経路によって投与してよいが、これらに限定されない。

【0098】

活性成分の他に、これらの医薬組成物は、薬学的に使用することができ、活性物質を薬剤に調製し易くする賦形剤と助剤を含む適当な、薬学的に許容できる担体を含んでよい。製剤と投与のための技術に関する詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.)の最新版が参考になる。

40

【0099】

更に、本発明の別の側面は、例えば以下のものから成るキットである：亜硫酸水素塩含有試薬、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドであって、その配列が、いずれの場合においても、配列番号 1 ~ 5 の配列の18塩基長のセグメントに対応するか、これに対して相補的であるか、或いは、厳密な条件又は極めて厳密な条件下でハイブリダイズするもの。前記キットは、更に、説明した方法を実行及び評価するための説明書を含んでもよい。更に

50

好適な実施形態において、前記キットは、更に、CpG位置特異的メチル化分析を行うための標準的な試薬を備えてもよく、前記分析は、以下の手法のうち1つ以上を含む：MS-SNuPE、MSP、MethyLight<sup>TM</sup>、HeavyMethyl<sup>TM</sup>、COBRA、及び核酸配列決定。しかしながら、本発明に沿ったキットは、前述の構成要素の一部のみを含むことができる。

【0100】

COBRA分析の代表的な試薬（COBRAに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；制限酵素及び適切な緩衝剤と；遺伝子ハイブリダイゼーションオリゴと；対照ハイブリダイゼーションオリゴと；オリゴプローブ用キナーゼ標識キットと；放射性ヌクレオチドとを含むことができるが、これらに限定されない。加えて、亜硫酸水素塩変換試薬は、DNA変性緩衝剤と；スルホン化緩衝剤と；DNA回収試薬又はキット（沈殿、限外濾過、アフィニティカラム等）と；脱スルホン化緩衝剤と；DNA回収成分とを含むことができる。

10

【0101】

MethyLight（登録商標）分析の代表的な試薬（MethyLight（登録商標）に基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；TaqMan（登録商標）プローブと；最適化PCR緩衝剤と；デオキシヌクレオチドと；Taqポリメラーゼとを含むことができるが、これらに限定されない。

【0102】

MS-SNuPE分析の代表的な試薬（MS-SNuPEに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；最適化PCR緩衝剤と；デオキシヌクレオチドと；ゲル抽出キットと；陽性対照プライマーと；特異的遺伝子に関するMS-SNuPEプライマーと；反応緩衝剤（MS-SNuPE反应用）と；放射性ヌクレオチドとを含むことができるが、これらに限定されない。加えて、亜硫酸水素塩変換試薬は、DNA変性緩衝剤と；スルホン化緩衝剤と；DNA回収試薬又はキット（沈殿、限外濾過、アフィニティカラム等）と；脱スルホン化緩衝剤と；DNA回収成分とを含むことができる。

20

【0103】

MSP分析の代表的な試薬（MSPに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するメチル化及び非メチル化PCRプライマーと、最適化PCR緩衝剤と、デオキシヌクレオチドと、特異的プローブとを含むことができるが、これらに限定されない。

30

【0104】

（定義）

本発明において、「CpGアイランド」という用語は、（1）0.6を上回る「観測／予測比率」に対応するCpGジヌクレオチドの頻度を有し、（2）0.5を上回る「GC含有量」を有するという基準を満たすゲノムDNAの隣接領域を指す。CpGアイランドは、常にではないが、通常、約0.2～約1kbの長さである。

【0105】

本発明において、「メチル化状態」又は「メチル化状況」という用語は、DNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-メチルシトシン（「5-mCyt」）の存在又は欠失を指す。DNA配列内の1つ以上の特定のパリンδροームCpGメチル化部位（それぞれが2つのCpG CpGジヌクレオチド配列を有する）におけるメチル化状態は、「非メチル化」と、「完全メチル化」と、「ヘミメチル化」とを含む。

40

【0106】

本発明において、「ヘミメチル化」という用語は、パリンδροームCpGメチル化部位のメチル化状態で、パリンδροームCpGメチル化部位の2つのCpGジヌクレオチド配列のうち1つにおいて、単一のシトシンのみがメチル化されているものを指す（例えば、5'-CCMGG-3'（上鎖）、3'-GGCC-5'（下鎖））。

50

## 【0107】

本発明において、「高メチル化」という用語は、正常な対照DNA試料内の対応するCpGジヌクレオチドにおいて確認される5-mCytの量と比較して、試験DNA試料のDNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-mCytの存在の増加に対応する平均的なメチル化状態を指す。

## 【0108】

本発明において、「低メチル化」という用語は、正常な対照DNA試料内の対応するCpGジヌクレオチドにおいて確認される5-mCytの量と比較して、試験DNA試料のDNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-mCytの存在の減少に対応する平均的なメチル化状態を指す。

10

## 【0109】

本発明において、「マイクロアレイ」という用語は、広義には、この技術において認められているように、「DNAマイクロアレイ」及び「(複数の)DNAチップ」の両方を指し、この技術で認められた全ての固体支持体を包含し、これに対する核酸分子の付着又はその上での核酸の合成に関するあらゆる方法を包含する。

## 【0110】

「遺伝パラメータ」は、遺伝子及びその調節に更に必要となる配列の突然変異及び多型である。突然変異に指定されるものは、特に、挿入と、欠失と、点突然変異と、逆位と、多型とであり、特に好ましくは、SNP(一塩基変異多型)である。

## 【0111】

「後成的発現パラメータ」は、特に、シトシンメチル化である。その他の後成的発現パラメータには、例えば、ヒストンのアセチル化が含まれるが、しかしながら、これは説明した方法を使用して直接分析することはできないが、その後、DNAメチル化と相関する。

20

## 【0112】

本発明において、「亜硫酸水素塩試薬」という用語は、亜硫酸水素塩、二亜硫酸塩、亜硫酸水素、又はその組み合わせを含む試薬を指し、本明細書で開示するように、メチル化及び非メチル化CpGジヌクレオチド配列を識別するのに有用である。

## 【0113】

本発明において、「メチル化アッセイ」という用語は、DNAの配列内の1つ以上のCpGジヌクレオチド配列のメチル化状態を判定する任意のアッセイを指す。

30

## 【0114】

本発明において、「MS-AP-PCR」(メチル化感受性自由刺激ポリメラーゼ連鎖反応)は、CGが豊富なプライマーを使用したゲノムの大域的なスキャンを可能にし、CpGジヌクレオチドを含む可能性が最も高い領域に注目する、この技術で認められたテクノロジーを指し、Gonzalzo et al., Cancer Research 57:594-599, 1997において説明されている。

## 【0115】

本発明において、「MethyLight」という用語は、当該技術分野で認められた蛍光に基づくリアルタイムPCR手法を指し、Eads et al., Cancer Res. 59:2302-2306, 1999において説明されている。

## 【0116】

本発明において、「HeavyMethyl<sup>TM</sup>」アッセイという用語は、本明細書において実施されるその実施形態において、MethyLightアッセイのバリエーションであるHeavyMethyl<sup>TM</sup> MethyLightアッセイを指し、このMethyLightアッセイは、増幅プライマー間のCpG位置を対象とするメチル化特異的ブロッキングプローブと組み合わせたものである。

40

## 【0117】

「MS-SNuPE」(メチル化感受性単一ヌクレオチドプライマー伸長法)という用語は、Gonzalzo & Jones, Nucleic Acids Res. 25:2529-2531, 1997において説明される、この技術で認められたアッセイを指す。

## 【0118】

「MSP」(メチル化特異的PCR)という用語は、Herman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 50

USA 93:9821-9826, 1996及び米国特許第5,786,146号において説明される、この技術で認められたメチル化アッセイを指す。

【0119】

「COBRA」（結合亜硫酸水素塩制限分析）という用語は、Xiong & Laird, *Nucleic Acid Res.* 22:2532-2534, 1997において説明される、この技術で認められたメチル化アッセイを指す。

【0120】

「ハイブリダイゼーション」という用語は、二重構造の形成に至る、試料DNAにおけるワトソンクリック塩基対に従ったオリゴヌクレオチドの相補的配列との結合として理解される。

10

【0121】

「厳密なハイブリダイゼーション条件」とは、本明細書での定義において、 $5\times\text{SSC}/5\times\text{デンハルト溶液}/1.0\%\text{SDS}$ 内において68 でハイブリダイズすることと、 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%\text{SDS}$ において室温で洗浄することとを伴い、或いは、これに相当する、この技術で認められた条件を伴う（例えば、 $2.5\times\text{SSC}$ 緩衝液において60 でハイブリダイゼーションを実施し、その後、低緩衝剤濃度における37 での数回の洗浄ステップを行い、安定した状態を保つという条件）。適度に厳密な条件は、本明細書での定義において、 $3\times\text{SSC}$ において42 で洗浄することを含むことを伴い、或いは、これに相当する、この技術で認められた条件を伴う。塩濃度及び温度のパラメータは、プローブと標的核酸との間で最適な識別レベルを達成するために変化させることができる。こうした条件に関するガイダンスは、この技術において、例えば、Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, N.Y.及びAusubel et al. (eds.), 1995, *Current Protocols in Molecular Biology*, (John Wiley & Sons, N.Y.) at Unit 2.10によって入手できる。

20

【0122】

「バックグラウンドDNA」は、本明細書での使用において、結腸細胞以外のソースを起源とする任意の核酸を指す。

【0123】

次に、本発明について、以下の実施例と、配列と、図面とに基づいて、これに限定されることなく、更に詳細に説明する。配列プロトコル及び図面において、

30

配列番号1は、ヒト遺伝子EYA4の配列を示し、

配列番号2～5は、遺伝子EYA4の化学的に前処理された配列を示し、

配列番号6～10は、実施例において使用するプライマーの配列を示し、

配列番号11～15は、実施例において使用するプローブの配列番号を示す。

【0124】

図1は、実施例1及び2によるMSP-Methyl-LightアッセイとHeavyMethyl-Methyl-Lightアッセイとによって判定されたメチル化のレベルを示す。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。腫瘍試料は、白点により表され、正常な結腸組織試料は、黒点により表される。著しく高い度合いのメチル化は、健康な組織試料よりも腫瘍試料において観察された。t-試験を使用して測定された有意レベルは、 $p=0.00000312$  (MSP-ML、実施例1) 及び $p=0.000000326$  (HM-ML、実施例2) となった。

40

【0125】

図2は、実施例1による、腺癌に関するMSP-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示している。ROCは、診断試験の種々の潜在的カットポイントに関する、偽陽性率に対する真陽性率のプロットである。これは、選択されたカットポイントに依存する、感度と特異性との間でのトレードオフを示す（感度における任意の増加に特異性の減少が伴うことになる）。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる（面積が大きいほど良く、1が最適であり、無作為試験では、ROC曲線は0.5の面積を有する対角線上に存在することになる）。MSP-Methyl-LightアッセイのAUCは：0.94である。

【0126】

50

図3は、実施例2による、腺癌に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示している。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは：0.91である。

【0127】

図4は、実施例2による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定されたメチル化のレベルを示し、結腸試料の追加的な組を試験している（腺癌25、正常33、及び腺腫13）。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。線癌試料は、白い正方形により表され、正常な結腸組織試料は、黒い菱形により表される。著しく高い度合いのメチル化は、健康な組織試料よりも腫瘍試料において観察された。t - 試験を使用して測定された有意レベルは、0.00424となった。

10

【0128】

図5は、実施例2による、腺癌及び腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示している（試料の追加的な組）。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.81である。

【0129】

図6は、実施例2による、腺癌のみに関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示している（試料の追加的な組）。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.844である。

【0130】

図7は、実施例2による、腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示している（試料の追加的な組）。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.748である。

20

【0131】

図8は、実施例3による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定された、種々の腫瘍及び健康な組織におけるメチル化のレベルを示している。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。結腸癌試料以外では、二種類の乳癌組織のうち一方のみがメチル化されている。

【0132】

図9は、実施例3による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定された、種々の乳癌組織におけるメチル化のレベルを示している。一種類の組織のみがメチル化されている。

30

【0133】

図10は、実施例4による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定された、血清試料におけるメチル化のレベルを示している。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。

【実施例1】

【0134】

#### MSP-MethylLightアッセイを使用した結腸癌内のメチル化分析

DNAは、Qiagen（登録商標）抽出キットを使用して、33の結腸線癌試料と43の結腸の正常な隣接組織から抽出した。各試料からのDNAは、アガロースビーズ法（オレク他、1996）に従って、亜硫酸水素塩溶液（亜硫酸水素、二亜硫酸塩）を使用して処理した。この処理は、試料内のメチル化していない全てのシトシンがチミジンに変換されるように行う。一方、試料内の5-メチル化シトシンは修飾されずに残る。

40

【0135】

メチル化状態は、当該CpGアイランドとベータアクチン遺伝子からの対照断片（イーズ他、2001）とのために設計されたMSP-MethylLightアッセイにより判定した。このCpGアイランドアッセイは、プライマーとtaqmanスタイルプローブとの両方におけるCpG部位を対象とするが、対照遺伝子は対象にならない。この対照遺伝子は、全DNA濃度の尺度として使用され、CpGアイランドアッセイ（メチル化アッセイ）は、その部位でのメチル化レベルを判定する。

50

## 【0136】

方法：EYA4遺伝子CpGアイランドアッセイは、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

順方向プライマー：CGGAGGGTACGGAGATTACG（配列番号6）、

逆方向プライマー：CGACGACGCGCGAAA（配列番号7）、及び

プローブ：CGAAACCCTAAATATCCCGAATAACGCCG（配列番号12）。

対応する対照アッセイは、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

プライマー：TGGTGATGGAGGAGGTTTAGTAAGT（配列番号8）

プライマー：AACCAATAAAACCTACTCCTCCCTTAA（配列番号9）、及び

プローブ：ACCACCACCCAACACACAATAACAAACACA（配列番号13）。

10

## 【0137】

反応は、以下のアッセイ条件において、各DNA試料について三重にして実行した：

反応溶液：（900 nM プライマー、300 nM プローブ、3.5 mM 塩化マグネシウム、1単位のtaqポリメラーゼ、200 μM dNTPs、7 μlのDNA、最終反応体積20 μl）；

サイクリング条件：（95 10分間の後、95 15秒間及び60 1分間を50サイクル）。データは、既に文献において説明されているPMR計算を使用して分析した（イーズ他、2001）。

## 【0138】

結果：正常な試料の平均PMRは0.15で、標準偏差は0.18となった。腫瘍試料の平均PMRは17.98で、標準偏差は18.18となった。腫瘍試料と正常な試料との間でのメチル化レベルの全体的な差異は、t試験において有意である（ $p=0.00000312$ ）。この結果は、図1に表示されている。

20

## 【0139】

このアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）も判定した。ROCは、診断試験の種々の潜在的カットポイントに関する、偽陽性率に対する真陽性率のプロットである。これは、選択されたカットポイントに依存する、感度と特異性との間でのトレードオフを示す（感度における任意の増加に特異性の減少が伴うことになる）。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる（面積が大きいほど良く、1が最適であり、無作為試験では、ROC曲線は0.5の面積を有する対角線上に存在することになる、参考：J.P. Egan. Signal Detection Theory and ROC Analysis, Academic Press, New York, 1975）。MSP - MethyLight - LightアッセイのAUCは、0.94である（図2）。

30

## 【実施例2】

## 【0140】

HeavyMethyl MethyLightアッセイを使用して分析した結腸癌内のメチル化

同じDNA試料を使用して、HeavyMethylアッセイとも呼ばれる、HeavyMethyl MethyLight（又はHM MethyLight）アッセイにより、CpGアイランドのメチル化を分析した。メチル化状態は、当該CpGアイランドと上で説明したものと同一対照遺伝子アッセイとのために設計されたHM MethyLightアッセイにより判定した。このCpGアイランドアッセイは、プロッকারとtaqmanスタイルプローブとの両方におけるCpG部位を対象とするが、対照遺伝子は対象にならない。

40

## 【0141】

方法：CpGアイランドアッセイ（メチル化アッセイ）は、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

順方向プライマー：GGTGATTGTTTATTGTTATGGTTTG（配列番号10）

逆方向プライマー：CCCCTCAACCTAAAACTACAAC（配列番号11）

順方向プロッকার：GTTATGGTTTGTGATTTTGTGTGGG（配列番号15）

逆方向プロッকার：AAACTACAACCACTCAAATCAACCCA（配列番号16）

プローブ：AAAATTACGACGACGCCACCCGAAA（配列番号14）

## 【0142】

反応は、以下のアッセイ条件において、各DNA試料について、それぞれ三重にして実行

50

した。

反応溶液：(400 nM プライマー、400 nM プロープ、10 μMの両ブロッカー、3.5 mM 塩化マグネシウム、1× ABI taqman緩衝剤、1単位のABI TaqGoldポリメラーゼ、200 μM dNTPs、及び7 μlのDNA、最終反応体積20 μl)；

サイクリング条件：(95 10分間)、(95 15秒間、64 1分間(2サイクル))、(95 15秒間、62 1分間(2サイクル))、(95 15秒間、60 1分間(2サイクル))、及び(95 15秒間、58 1分間、60 40秒間(41サイクル))。

#### 【0143】

結果：正常な試料の平均PMRは1.12で、標準偏差は1.45となった。腫瘍試料の平均PMRは38.23で、標準偏差は33.22となった。腫瘍試料と正常な試料との間でのメチル化レベルの全体的な差異は、t試験において有意である(p=0.000000326)。この結果は、図1に表示されている。このアッセイのROC曲線も判定した。MSP-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.91である(図3)。

#### 【0144】

このアッセイでは、結腸試料の追加的な組を試験した(腺癌25、正常33、及び腺腫13)。この結果も、有意な差異を示した(図4)。ROCは、図5～7に表示されている。

#### 【実施例3】

#### 【0145】

HeavyMethyl-MethylLightアッセイでは、その他の組織集団に対しても試験を行った(図8)。結腸癌試料以外では、二種類の乳癌組織のうち一方のみがメチル化された。しかしながら、21の追加的な(病期の異なる)乳腫瘍の集団では、一種類のみがメチル化された(図9)。そのため、この標識は、結腸腫瘍試料に特異的である。全てのプライマー、プロープ、ブロッカー、及び反応条件は、結腸癌試料の分析(実施例2)に使用したものと同一とした。

#### 【実施例4】

#### 【0146】

リアルタイムPCRによって分析された12の結腸組織も、外科処置の前に取得されたペア血清を有した。Qiagen UltraSens(登録商標) DNA抽出キットを使用して、この血清1mLからDNAを抽出し、このDNA試料に亜硫酸塩で処理し、これらの試料に対してHeavyMethyl-MethylLightアッセイを実行した。対照遺伝子は、三種類の癌血清試料と三種類の正常な血清試料に関して増幅されていないため、これらのケースにおいては、試料の調製が正しく機能しなかったと結論できる。その他のケースでは、癌試料において、正常な試料よりも高いメチル化の証拠が存在した(図10)。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0147】

【図1】実施例1及び2によるMSP MethylLightアッセイとHeavyMethyl MethylLightアッセイとによって判定されたメチル化のレベルを示す。

【図2】実施例1による、腺癌に関するMSP-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示す。

【図3】実施例2による、腺癌に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示す。

【図4】実施例2による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定されたメチル化のレベルを示す。

【図5】実施例2による、腺癌及び腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示す。

【図6】実施例2による、腺癌のみに関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示す。

【図7】実施例2による、腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示す。

【図8】実施例3による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定された、種々

の腫瘍及び健康な組織におけるメチル化のレベルを示す。

【図 9】実施例 3 による、HeavyMethyl MethyLightアッセイによって判定された、種々の乳癌組織におけるメチル化のレベルを示す。

【図 10】実施例 4 による、HeavyMethyl MethyLightアッセイによって判定された、血清試料におけるメチル化のレベルを示す。

【配列表】

Sequence listing

<110> Epigenomics, AG

<120> Method and nucleic acids for the analysis of a colorectal cell  
proliferative disorders

10

<160> 15

<210> 1

<211> 29993

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 1

ctgggttttc	cottaaggtt	gctttttaaat	gaaattaaaa	caaaaatttat	gttttggatt	60
atgagctcct	agagcgcttt	gtttaatttg	acttatacaa	aattctaagc	caagacagtg	120
ccatgcacgt	ttgaaaaata	aacaaatagt	aaatggtaac	tgcagaggca	tccattcca	180
gaggagtttg	ttaagggaaat	tgctaataag	tgaatccttat	atttccactg	atttacccta	240
taaagtotta	tattttttat	ctccccactc	ctcccaaaac	acatcccttt	tcagactgag	300
ttgaacatgt	acaaatatct	tgagagcctg	actcatgtca	tgcaggggcc	actgggtgtt	360
ttgaatcact	tcaagaatct	ggcagcaggt	ctctgacttc	aatttccccc	atgtgtcttt	420
ctaggccctt	tgcgtttctc	ccactgttct	actttccctc	tcttcttcat	tgtctgtact	480
gtattgcaact	actgggctaa	tagatgctag	ggaagggtta	tgagtaaccg	gtacaatatt	540
tcaggaaagt	gattttgctt	ttaattgtgc	atttatgaat	tgtttgcatt	ttaccacaaa	600
taagatagta	agtaaaaaca	taataataac	atgaatttta	aaaagacgcc	tcaacttcag	660
agacttcaag	tatatatttag	acaagaaaaa	caataattaa	ataagcacag	aatttataaa	720
gtaatacctc	aaagtaaaat	ggacacaaca	ttttgttccg	gttatgaaaa	ggggaggctt	780
gaaaatatct	cttgggtgagc	ctgagggaca	tatggaatgt	aattctttta	accaatgttt	840
ctcaaaactgt	atgtgagata	atttttagtg	gtacatgaga	aataactttt	atttctacaa	900
tataggttcc	tttgcaagat	catcttctat	tcatggcggt	ttttattagt	tttccattta	960
tgggtgactat	aaaaaatgtc	ctttatcaga	ttaaacttat	taataaaaaa	agattattta	1020
aagatacata	ttaagtcaat	aataataggc	atatggctat	aattataaaa	gtgatattca	1080
atgtaaatgc	tggaataaag	gcctcattta	agcaaaacaat	acattttttg	ctttataacc	1140
ctaaaattct	gtttcctatg	ttaaacttat	ttcaaatgtg	tactgaaaat	tgacgtttta	1200
tctgacacct	agtggtgtcc	atgttaatat	atgtatatatt	aagacaacta	ttagaaggta	1260
gtaatatgaa	gtcaaaatac	taatatatta	tcctggattt	taaaaataat	ttctgtacat	1320
gtattcttat	ctagatgtac	aaaaaactat	gcaggagcaa	agtgaccttg	aaagcaaggt	1380
cagtgtaact	gaaaaatctg	actttagaag	ggtacaaaga	aacatgctaa	gaaaaccac	1440
cctatatatta	tggttaacaat	atgctaaaag	atgaattttt	attttattca	aatcatacat	1500
ctcccaacct	tattttgtag	tgaaactagc	acataatggt	ttatgcaaaa	atgaaattca	1560
aaatgttgtt	gccttttag	gacagtatta	aattcatcat	tgtacttaat	ccttacctga	1620
tatttgctat	agccacagaa	cattcttaga	cactatgatt	cacaaaacat	ttaaattgca	1680
tatttggctt	gtaatatatt	acataattta	aagaattact	attttcttga	ataccattaa	1740
tactaataat	agcatcacag	tgactaagag	tggacttaaa	taaaggctgg	cttgaaactc	1800
aggtctgcc	tttatttagc	agcttctaaa	aattctgagc	ccttagtttt	ctcacatgtg	1860
aaatggagaa	aataaatctg	caaaattaat	taaaatctgt	cattcatatt	tttctctcca	1920
gtgtatatta	actggcattc	ctcgtaggc	cagaatgtgc	tctcaacct	gctocaaatc	1980
cgctttgtgc	caacccact	gccagaacct	tttctacct	gagaaccaga	aaaggaaaca	2040
ttatgcctgg	caatgcctac	acctccaaa	ataaatctgc	aggaaagagc	acctagtaag	2100
tgtatgagag	agcaacgact	gcctttatca	ttttaaattt	acaacaccac	cttttctaga	2160
gcctcttaag	cattgtagat	aattccccac	tcattaaaaa	ataaattgta	accataagta	2220
ttcagggttg	atactgcttt	tgaattagac	agtgtcctaa	tcagttgcat	aagaccaacc	2280
taaagttag	gatgaaatct	ttttctgaa	cctttttcag	aacgtaactt	agtgaatata	2340
ttaaaactaa	actttctttg	aatgggagta	atttctacgg	attaatctgt	aatctcttag	2400
accacacota	aggtaatgta	gaggttggtg	tatcataggc	tttgtgatta	gagaccactg	2460
gatttgtctt	tggaaaagtc	actcatgatt	ctttgggctt	tggtttcttc	atcttttata	2520
cgggcttaat	aatgaccacc	gtagagttgt	catggaagtt	aaatgaactc	atgtaccata	2580
agtgaccaat	acaatgattg	acaactcagt	atttatcaat	aaattaaaaa	atttattatc	2640
aatatgacag	agaaggtgcc	gctaaaaatg	acaatagggt	tttggagag	gtgattaaat	2700
ggatgcacaaa	tttatggatt	gtttattccg	tctacctttg	ctgtgtcccc	tggttgtggc	2760
atacacacgt	gtgggtataa	aatcgtaaat	cctatgtagt	cgcgtagtag	atgcgcagaa	2820

20

30

40



ggcttagaca	cgaaatgtca	tttcagcaat	gtgcttagag	aagctctgac	gccgccttgg	2880
aagtaagtgc	ttgctgcctg	accttttggc	gtctgggacg	gatgcctata	cctgcaccca	2940
gcagcactgg	aaggggcccc	ggcccttgc	agcacagcct	atccccagac	cgcttagtcc	3000
ttcataacat	atatctccac	ggaaaaggtt	atttctccc	gtcagaaaaa	gcgccccagt	3060
ctggtctggg	ttgggtttta	tttcacgttg	ttgcaagtag	gcgaagtcce	ttctgtctcc	3120
tcctttgggg	taagtggaaa	ggagtccggc	agggggcccg	cagtggcctg	cacaggggaa	3180
ctgggtagcg	agagagttcc	aggcaattcc	gggggctgcc	ccacagaagc	aggtggggat	3240
cgacagtggc	tctccggccc	agggaggaga	gcgcggtcgc	gggtccctcc	cctcagcctg	3300
gaggctgcag	ccgctcgagt	cgcccccggg	gggggcgggg	tggggcgggc	gcggagggca	3360
cggagattac	ggcggcgcca	cccgggacat	ccagggcccc	gaggccctgg	gcggtcccca	3420
cgcgagatcg	caaaccatga	caataggcag	tcacccgagg	tcaaataaaa	acggagtggg	3480
tcccccgccg	gcgcgcgcgc	cccgctccc	tggcggcctc	ccccgaggcc	cccgcgcgcc	3540
tcacgagccc	gcagttagccg	gtggcgacgt	cgcccccgcc	ccacctccct	gcgcaagtgc	3600
gaggctgccc	gcagcgcggc	gcacgctccg	gccttcccg	gettcccgcc	aaaacttcca	3660
tcctgtccac	gtgaagtgtg	cgtgcctta	gagaggggga	aagagctgcg	ggaaaagccg	3720
gggagtgcag	actgcggcgg	ctgggcgcgc	tctctcattt	tcttttcttc	tcctttcccc	3780
cctgtcgag	tcgggagttt	tggctcctct	cctttccctc	tcctccctcg	agccggcttc	3840
tcctcccgcc	ccgcttctcc	cccgcttgtg	tacgtatttt	gttgtggggt	ggccgaaggg	3900
gatgtcctgt	tttcaccaga	ggcacagcgc	gaaggggaaa	cttcgcact	ggaaggaaag	3960
agaataaata	cttaattacg	gacgcactga	accgcggctg	ggacagacac	ttcgggaacc	4020
cagggcgagc	cgggcgcaga	ggtgagtgc	ccttctctcc	aaaccccgcc	ccagggtctc	4080
cgggggagcc	tgagttgaga	gaacccccaa	actttccggg	aaagtgcgcg	aggtcccgcc	4140
ggggagcccg	agcgtgggtg	actgaggagc	cgcagctgga	cgggtgcgtg	gcgcctgcgt	4200
ccccgggggg	cgttggaggt	ccgggtgccc	cacgcctgag	ggcccgggcc	gctcggaccg	4260
cagcgggtgt	ctctgcccta	gaagacgtcc	ccaagcccca	agggtcctct	ccgagcctgc	4320
ctgtcccttc	cggggctcgc	gcggagcctg	cgcgtaacgg	agttcatcca	gcagtccagc	4380
gcgcggcttc	tacctgcacc	ccgcctccac	ctggcagagg	cgcgagcacc	ggggtctccc	4440
ccacatcttt	cttatgacgt	gtattacttt	ctgatgaccc	cctagatggt	ccaggcgcca	4500
ggatgtgcac	ccagagtcc	tcggagggtc	acaggcgcc	gggttttccc	ggtgcgggtg	4560
gcgtgtgtac	tttaaaggct	cgcgttctaa	tctccaggca	ctgatcgggc	ttttcaactg	4620
cggcgatccc	actttaatag	tttttatgtg	gcgtggactg	aatgtctcct	gcagtttgcc	4680
agggctgggtg	aaattagagg	cgccttgtca	gagcagtcgc	gttcattggc	tcgagtacgc	4740
ggtgccatgg	aaggcttata	acttctccaa	aggaagggac	ctggctgggt	agagcaggtt	4800
tttctctcct	tccaagcctg	ctgggtctgg	ggaggcagtg	gaacttgaaa	tggctcggat	4860
tttttagcgtg	gtgaagcgag	gtttggaagt	agacgtgtgt	gtgcttgttt	tattctgcgc	4920
cgcacagcaa	cccgaaacttt	cgtttggtag	cacttgaaaag	agttttctcc	ctttgtttgc	4980
gagattctga	acagctcgga	gcgattaggg	aatttgcgga	ccgagtcggg	tggcagagct	5040
ggggcgaaaag	cagagagcgc	aatttaattt	ttgtcatctc	ttccctgctt	gggaggatag	5100
tgtttccctt	caccaccacc	cctctttctc	cttccataga	agacaacgga	tttgcgcctg	5160
gggtgagagt	gtgtgcggga	gagtgggtgtg	gagactgtcc	tctctcaccc	cgtctcctgc	5220
gcctctcccc	gccatccoga	gcgggcctag	agagtcattc	atgaatctta	acctgagggc	5280
aggggaggaa	gtgcaggtc	cctctgcctc	ttctgcgaag	gtgcagaata	gcgcccgggc	5340
gtgtgttttg	gttcagagc	agttccacgt	ggagcaactt	cgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	5400
tgtgtgtgtg	ttgtgtactt	gatctgtgag	gaggtaacag	gactctgggt	ttcaaaccca	5460
gtgggcggtt	ggccattagt	ttgctttcct	ggctgtcatt	acagacactt	ccaaaatctg	5520
atacctaaga	gaaccaacag	gttaggtttc	acattaaagg	ctcactacta	acagttttct	5580
ttctccctta	cccttttttg	cttggcaccc	tgggatcaac	gtaattgttg	gagcgaaata	5640
cacctctggg	aatatggcat	tttgttctc	ttctcatctg	tggccacttt	gtgaacccctc	5700
gggtgtttgt	cagtttcagt	gcgggctcct	gcgggattta	ggtgggagtc	ttaggagcgt	5760
ttaacaacccg	cgggctcccc	atcagcagct	tctgaagttt	cacttacacg	taggtgactg	5820
acaggattga	aagttgacga	tggttttttt	gtttgttgcg	ttgtttttgt	ttttaaaacc	5880
ttagggaagg	gattgtactt	gaattccttt	cccggtacg	gtttggtttt	aagcagaatc	5940
agtgcctttt	tttttttttt	tgtcttttaa	aatattattg	gcaagcttaa	acctgaagaa	6000
ccaaaaacta	gaggggggtg	ggagagaatc	cccccaaaaa	atatattgata	cgtgatacgg	6060
agcgttttag	gagactgcat	tcaaaagacat	ttgtgtattt	ttaaaaataa	cattatccca	6120
agaaacaaaa	agcagtagta	acaagagaca	gattgttttg	tgtggagcaa	gactgccaga	6180
atctgatttt	tatggcaaca	atatcgaaag	cagacataac	tacaccacac	tttattgtta	6240
taaaccgtaa	aaatagtttg	ttccacotga	ttaaaagtgg	taagtcatto	aaagttaaac	6300
ccgtatttag	gaatgactgt	acaagaatgt	taaaaccttt	gacagctaca	gctttgaaag	6360
caacataaatt	agattttgtg	aaaatgtctc	ctttctctga	ttattagtga	tatgtacttg	6420
tctttcataa	taagttaaagg	tctacaatca	atatggtttt	caaaagcctg	ttttcctttg	6480
taaatttctc	gaaaatagta	tgtttcaata	tttaaagacc	attgtaacta	ccggttggtt	6540
cacaattata	actaaaataa	gatttactca	gttgttttct	ttttattagt	atttgttgaa	6600

10

20

30

40

tattttgaaat	tgaattttctc	atttccaaaa	taaaacgtct	cacatatatg	tatgtactca	6660
caattaacac	ttcttttaag	tagtaggctt	aagtttttaa	atttttataa	tcttaagatt	6720
tgtataaaaa	ggagtgaattg	tataaaaagg	aataataatt	attaattggt	aagaaaaata	6780
gatgtgaaat	ttcagagggt	ttctagaagc	tggagaaaaa	aattgcatag	aagtttcttt	6840
tttgacgggt	gaotggcaga	tgaatttact	gtcatttttg	tataatttat	ttttttcttt	6900
taataaggct	ctttgggtta	aaaaaaaaaa	aggaaaaaca	agtactccat	ttctaagagt	6960
ttccttttta	tttatgttgt	actttggggg	gtaataaata	tttaccatag	cacgggaaat	7020
agagtatcca	attttcatgt	ttcagtctct	gttgcaagct	ctaaatgact	gatgtcgtgt	7080
ctaaaaatat	attttatatg	cttgatattt	cattttaaca	ttttatgcac	tggaaattaga	7140
tttttttagga	tttttagaaa	gatagaatga	cagaaaagac	atgactattg	ttataaaaaa	7200
ttagaatggt	aggaagttca	cattctaact	ttcaataaat	caaacttatt	ttgccccaca	7260
aaaactcaca	gtttttatac	agattttcaag	aagaggggtg	ataatctttt	tcactactta	7320
gttaagtgtt	aagtaattta	agaatgcaag	tatgtattat	gottttctcat	tatcattttt	7380
ttctgttagg	taaatgcaag	aacactggac	attctgtaaa	aacaggcccc	tctttataag	7440
gagttttatt	accatagttc	tgtattgcag	ctgotgatca	tatttcatgg	agctgttaaa	7500
gcacttaaaa	cctaaaaatta	ggtactgtct	ggttgtaaat	atttcagatc	acttatttta	7560
gaaataaata	gaaaagtgtg	ctatcaaaaag	taggagacgt	tttgaatcct	ctcattgaag	7620
agctgaacaa	acctctatca	aaacaccttc	ttcttttttc	agtgagaata	taactttgac	7680
agtttttttt	tctaaatgga	tattattctt	acatgtacta	aatgctaaac	tcttataacg	7740
tgcctccctg	tagagtatct	taaaactaatt	atattcagaa	atacagttgg	gggattttat	7800
tacaatgggt	actaggtgaa	ggaaatcaac	accaggggaa	tgggggtggc	ttgcagtgtg	7860
cctgtctctc	tcatgaattt	ttctgtctaa	actaagaaat	gacatgctgt	ttcaggcatt	7920
tgcctctggg	atgggtgaga	tgcaatatgt	gtaatgctgc	atcttatagt	tagatgtgtt	7980
ttaatgaagg	ggacactgca	tagtcattaa	atcatttttg	gagccaaact	tggcgtcatt	8040
tagcttgaac	ttaaagtggaa	gaaaatgaac	aagagttaca	cattcaaaaag	aagtacaagc	8100
aactttgatt	gotttttaaga	ggtttgaaga	ctttgtaaac	attactgtca	ctcaatattg	8160
cttgtggagc	tgtacattaa	tatatgtctt	ggtgatattg	catttttacgc	ttgaaatttg	8220
tcattcttag	tgtttctcca	tccatctttt	tattagttaa	gagatactga	aaatgaacac	8280
tactattctt	actcccttaa	cccctttcac	acctccagaa	aaagagatga	aactgattaa	8340
tttaaaatag	aaaccatttt	gtgttatcaa	aaccacattt	atatagtgat	ttgagacagt	8400
ttcagagagt	gcacctctga	gtctcaactg	aacctttttt	gtcattgaaa	ggtgctaatt	8460
gatcttaggg	taotgacaca	atagtatagt	ttgatatttg	aaacctttca	gagttgggtc	8520
ggcccttttc	ttaccttgag	atttcagtgc	atggatgatg	aagaaaagaca	ccattctaaa	8580
ataccagaaa	ttctcatttt	tttccaatat	gaaatgtttt	aatacagtat	gttcataatt	8640
ttaaagcttt	tatttacata	cagtaagtaa	atatttttta	acgtactttt	ggacagtagg	8700
agaaagacct	atatgtttct	tcgtgttaga	attttttagt	tttttttttt	ctgcacaggt	8760
agttttattt	ggtttataatt	tttaggcaaa	gtctgattcc	tattatcaca	tgaatatttt	8820
caaagtgaat	ttgcgttaaa	ccaatgtgga	atagcttttg	tatcaccaag	gcataatatta	8880
atgtagatgt	caaatatgag	agcatatttt	cttgagtata	tttatatcct	aaagtgtatt	8940
tttaaataaa	agtgggtcact	gtagtcttta	gataattaca	atttggctgt	cattattact	9000
ataatattaa	tcactatcac	catcataaca	tcatagctag	catttactca	ggaatttcgt	9060
gcaaaacact	gttttaagca	tttatatgga	ttagctaatt	ttaatctttc	taactatgcc	9120
gtaaattagg	tacttttgtt	attcctattt	tacagataag	gaagctgaga	ccagtcctg	9180
cagcacagtg	gagccaggat	cctaactccc	cagtatgagg	ccagcacctc	tatccttaag	9240
cgtgtgctgg	gctcttgctt	ccatcagtc	tataccacca	tttttaggtg	gtacctgaac	9300
atatttgttt	aataatactt	atattttatg	taaggataac	tagatattag	aaaaatttgt	9360
taaaatttgt	attaaacctg	taacttcatg	ggcaatattg	tttgagacaa	gaccaaacaa	9420
agtattgaag	tcaagaaaaa	aaaattaaat	atctgaagaa	acgtatttaag	taacagtga	9480
caagaatatg	gctaaataa	ccacagtc	gaaggctgga	cagcaaatga	ctgaatttgg	9540
agaaatgctg	tattttgtaa	tgttttccaa	ttatcaagaa	cttatgacca	gatcttttaa	9600
atattttaact	aacatgtgga	atcttctctt	gctcttcaag	cottatccaa	attgggttaa	9660
tgttatcaac	tttgtatttt	ctttgttttt	gtttttgtt	gttttaatgc	tggttttgaa	9720
tctcaaatct	gcacatttat	gttgaaccaa	ctaataaggc	ttgaagagtt	aaagagtga	9780
tgatggactt	ctggaggcag	gtttaaatta	taatggagct	goccatattt	tggaaataca	9840
ttcaatttat	ctggttatcg	catgtgtga	gttttctgta	ggtaaatact	tttgctgtta	9900
ataacctgtt	ttacaatttt	atagtatttt	tccactgaag	cagtggtttt	cattttttta	9960
tttacttata	taotcagcca	cggatccttt	catttaaatg	gaaactgatg	atatgccag	10020
tagagaaatg	tgccactgct	ctaggtgaag	caggatgtag	gtagcctgag	aatgactcac	10080
caacagtacc	ctctcacggt	ggccgcccgc	tctggagttc	tctctaagtg	tcttcaatgt	10140
atggaaactg	ctgcaaaaaa	attcaagtct	tctgacaaaa	ggggttaatt	cagagtacct	10200
gccctaacat	gttcatgtgg	catcactaaa	aaacagactg	tcagatacgg	taaaatatct	10260
cccagtggtg	catatcagca	gaaaggtgtg	tctactctcc	cttctataac	ttgagtatcc	10320
gtattaacca	gtcttcaaat	tcgatttagc	actgagaaaa	ttaaaactga	tcaaaatggt	10380

10

20

30

40

ccctgtgtgt	agttacaggt	ctgaatgagg	cacaaaggac	ttgtacctgc	aaaggttgac	10440
tttattaatt	agaacatctt	toctccttta	aagactgtaa	gaagaaacac	cagcagtgge	10500
ctaacttgac	atgacttttag	attttcacgt	aaatttattgc	tactattttct	gttatccttt	10560
ccccctttct	ttttaaaatg	aaaggacat	ttcttgtgaa	agactacaat	taaatcataa	10620
aaatttacat	tcatgtgcca	ttaagtttaa	ttctactcac	aaaagcaaca	gtacagagtt	10680
tgaatttcta	tcctaatca	agtagtgtta	ccacatacog	ggagggtcga	ttatgcacaa	10740
ggtcataat	acaattcaca	gacctctgca	tatacccaac	ggagtgtatct	attcattaca	10800
tttcacctct	gactttgaac	tcctaatgt	taaaagattt	gaaaagaacc	gaatgttctg	10860
attaagagat	tgaatatttc	taacttaatg	ttttcagtat	gttgaaagtg	atgatgactt	10920
gggggaatca	gcagatctct	acattaccta	attcttttct	cttacatttg	aatgcaaatg	10980
tatatccatg	tgcggttatg	actcaagtoa	ttcttgctaa	atttaatgac	gttgtaggtg	11040
aatcacattc	agatttcoct	ttgcagggtt	tccagtaatc	taaaacaatg	cttctagtag	11100
gtaacttaag	catgcaaac	tcaataaac	tgtaagaac	ggcaattcta	ctgttttatt	11160
ttgttttttt	ttttgtttgt	ttgtttttgc	attaaacttta	gttgataaga	tgatggtact	11220
gttatttttt	ttagtgtgact	catgaagaat	tttaatttag	gtctagtttt	ttccctaat	11280
tggtgacttt	agtttttaaa	ggtttcgttc	atgaaaaatg	ttagcaaatg	tggtggtact	11340
tggtaaatgc	ttgttaaatg	ctttttcoct	atcagtggtg	ctgaagactt	gcaaaattag	11400
agtgggatgg	atagatttct	tttctactct	gcattggctt	gaagactttg	gagcttttat	11460
tgtattctta	tatttttaca	taccattccc	aggaatattt	agagagagaa	tcattgtaac	11520
caaggtcaca	ggtctaattc	tcagggtatt	aaattagctt	taggtggaca	attgtcctat	11580
acacacttgt	togtattaat	gttgtcataa	caaatatagt	tataatatct	tgatgcctct	11640
cctggggggc	cattctggac	tgtgttgaag	ctgtctctaa	cactctctca	cgtccctaag	11700
atattcaacc	acattttgtc	atgattttta	tgagggtccct	cctggactta	aaattcotta	11760
aaaaatttgc	ctgctgccta	tagggcaaat	tccaaaattc	tctgcaggga	agataaccct	11820
tcatactgag	aaccttgctc	agggtgctct	tctcatctct	cactccccac	tcacaacaac	11880
tctcttttcc	agctgtatgg	aaaactgcag	ttctcaataa	caccttgga	atttcacttt	11940
catttctttg	tgcgtggaat	gctttttctc	tggaaaacat	cgcctctctc	cccctgcaa	12000
tatcttttct	actgcttttt	caataactta	ggtgcaaaat	gttagctcct	ctgataagtt	12060
cctctgacct	ccagagtctg	agttgaacgt	ttctttcttg	ttactcccaa	agcatccagc	12120
ttctacattt	aacatagccc	ttgccacatt	gaatgtaat	agattacatt	agtctaatac	12180
ctgctttaag	ctgagaattt	actggaagga	ttagctgtat	ttgtcatttc	tgtatcgcta	12240
atgcacagtg	cactgctgga	catatagtca	gtaggtagtt	gttatattcc	cattgaatga	12300
atgagttagg	gtactgggaa	tgagagcaga	gatttgtgaca	ctgaacatcc	cctccttgag	12360
actgggaaca	gtgagaaggg	cagtgtactat	tacaagggtg	gactacctca	ataacaacct	12420
cagggtggtt	tggtataaac	ccagtagaat	tgagctgtg	aatccaggct	taggttatat	12480
gtatgtatac	gtgaatgtag	aaatgtgttt	atttcttacc	actgggaagt	cagtgtatctg	12540
gtggataagc	caaggatcct	gaaatctct	ggagatacgg	taatttcata	gtacttgaaa	12600
tctgagagac	tcagtcttta	tagcacagtg	agtaagtga	aagaatatgg	gggctgggcg	12660
cgtgggtcca	cacttgtaat	cccagcactt	tgggaggccg	aggcggtatg	atcacctgaa	12720
gtcaggagtt	cgagaccagc	ctgacccaaa	tggcaaaacc	ccgtctctac	taaaaaatac	12780
aaaattagct	ggcggtgggt	gtgggcgcct	gtaatcccag	ctactcggga	ggctgaggca	12840
tgagaatcac	ttgaaccacg	aaggcagagg	ttgcagtga	ctgagattgc	accattgtcac	12900
tccagcctgg	acaacagagt	gagactccat	ctcaaaaata	aataaataaa	taaaaaggaa	12960
gaagaatatg	gagccaggca	cttgggttca	gacctcagct	ctaacattga	tgagtttgta	13020
acatcaaaaca	cattactgaa	acagattttg	cttcagtttc	tcattgtgta	cagaacatgc	13080
ctcatggggt	tctgatgaga	attcaatgag	taaatatatg	taaatatat	tagagttagt	13140
cttgatatga	gtatcagttg	ttattactat	gattgggtat	ctttcattag	attaccccca	13200
aatgttccag	agatatttag	agctgaaggt	cttttttggg	gggctatgga	ttgggtgacca	13260
taaatggagt	gtccagtagt	ccaagtataa	attagatact	gtgggtcatc	ttggcaaatc	13320
tgaggttgta	tttggagcct	taagagaaga	cactataggt	gctcaacagt	tggcattggc	13380
catttacgtt	gtgcagtaat	atttctttta	gtaaatattt	cgcatacag	taattctagat	13440
tgtttttagag	ctttaatctg	tgtggttcct	taactacttt	aagcaattat	aagcacgttg	13500
tataatggta	gtactttata	gccaatattt	aagtttcctc	agttgctttt	ttttcagccg	13560
taagggtacca	attatgagaa	tttgataaat	tttcaatagt	cagtgggcct	gatgaactca	13620
atgtaaaactt	tttaaaaggt	agctttacat	attgctatga	ttcttaacct	tagagagaca	13680
gtaggaggta	attagtacct	ctacttacag	aatttatcac	ttggattcag	atataatggc	13740
tatgtggcag	gatggggctg	aaggaaaaag	gaaagttaaa	atattaattg	tcaaggtctc	13800
atttttacag	cttgtctgga	actgctacca	ggtgtatctg	tatagtttta	aaaatgataa	13860
cgttgtagct	gaattcttca	gtatatttaa	ataagagttt	ttcaagctct	ggttattgac	13920
attttgggct	ggataattta	ttcaggggat	actgtcctgt	gcctggtagg	atgcttagtg	13980
gcacgtctgg	atgccaggga	ccctccctcc	cctggtaatg	atggtgtctc	cagacattgt	14040
cagggtgatct	ctgggagcaa	aattgcctct	tcttgagaac	ccataacctc	agcagatctt	14100
aatatcattt	gatatagtca	aaaaactccc	agggtctctg	ataagaggat	tgttctattt	14160

10

20

30

40

```

ccagtcgaagt gtggagaatc ctaatacctt cctcccaagt ttaaacaatga agtcaaacaa 14220
ttctcatttag tctgtgttga tagattaact ttgcacagag gggattttaca gatacgttc 14280
acacagattg accatctcca gcatattttc cttttctgga aataatatat gagtgggagt 14340
aacagaatac ctgagagaga gtatgtagga agtaaatatt tatttgaatc atctatgtgt 14400
cttttcttcc ggttatttgg cagtagatag ttgggattta tttttaaata atgaccattg 14460
cctttccatt tctgtgggta aatattcagt aataagaaac ttttatttta tttagtctgt 14520
agtgttagaa aaggttaaagt tactgataat caoaactgct gaagattaaa atacttagtg 14580
agttaaatta tttgtttgta atgagaaatt ttcaaaagaa ttatgtgtag ctttcagttg 14640
taaccacaag ttcaagatct tgagttaata acattttgtac agctagaaga aagtaaaaat 14700
aaatatatta catgtagatt ttgggttgaa ttcoaaaatt attctgaaat tttaagttct 14760
cattotatgg gtttgatgtt gaccaatata ttttatctat gaaatgatat ataattgatg 14820
taagtaaaat tgactgttgt ttgggcacca cctttacata atttaagcat atatgaaaca 14880
catttcaaaa atcacttgaa caaaatggga acaataatgt tcacataaag tgagagagga 14940
taacttttcc catatgagtt ttgggttgaa ttcoaaaatt attctgaaat atgaaacatt 15000
aatattataa atatatgatt agactaattt tcttaagagt tctaaacagt agataatttt 15060
tatcttatta gaaattgcaa agatacttga aattccacac ttatgcattg tctaatttag 15120
tggttgtact ttaattgtat taggtagata atcatggaag cagtcagact aacctggaga 15180
tttcacatca tttactaatt gatgcctaag taggcagggt agaggtactt gaaaacacac 15240
acacacacac acacacacac acacacacac actcactctc tctctctcac 15300
ttcctttgat ttgtgtttta attttgaat gtgtgcttag gtggcaaagg gctgcaaata 15360
cagcatactg tgtttgacca aaatattttt ctgtttccta ggtggagaag gacctgcat 15420
agtccttgt tagcagagag ataaagtggg tgctgggcaa ccaatgaca ggtggaggcc 15480
gttctcggg agtgttgagg agaatttgag acaggggttt aaatcacaga tagtggagga 15540
gagttctgct tcatcagtc acaggaagtc caaagaaggc acagcgaacc acaggtccat 15600
ccaggcactt tatgccagat attgaacggg aagcctagta gccctttagt tactggagaa 15660
cggccaaaaa cccagagggt ctatttttcc aaatgagcac ttctgggtt cataaatcaa 15720
ggaacccac agagtattca agtcacatat ctctttctc aggttgattc tttgtatagt 15780
gggtcctaata gtggttaagac ttactttatga acattttatt tcttataatg cgtcagtc 15840
cttcttttt tctcctggc atatttctcac cacccttacc ctccatggcc ccaactccct 15900
taacctactt gcctagtgtc cttttgtctc ctacctggac aaaataataa taataataat 15960
aatctactca tctttcaagg ctttagtcaa atgtcacctc ctctgtgaag ccttcttaa 16020
ggctcaggca gaattagttc ttttctctgt gtaataccat agcacttttt ttggactgtt 16080
aatataacag cagattgtgt ttgggctcat tgtatgtgtc tgtctcttag agagactatg 16140
aactcacaga ggggagagat catatctttt tccctccgta acctcaacac ctggagatgt 16200
taatggaaat taagtgactg cactattcca tgcatactt taaagggcat taggtcccaa 16260
accagacatc tgcaaggat gaatcctgtt aacttttttg aaaaactggt ctcttttgtc 16320
tgtgtctatg aaagtgtgtt tattgttat tttctactoc aactttatta aagcctcatt 16380
tgtaccaaag tattaactgat tttctagtgg aaaaacagg atgtccggcg tacatttgta 16440
ttttcaataa actgacattt aaaagacaga tttctogttg aggtttatgg tcttcaaat 16500
tctagttttc tccagaaaca gacctgac tctttgtttg ccttctgcta agatcgattt 16560
catgttattt tgaagaattt ttaacctca gaattataga tttcatttga gagaaagcat 16620
gttctgtatt gtttgtgtc aatgttgagg aatgtgagga ccaaaaatoc cagatgtatc 16680
tattaaaaat atactgggc ttttgtgag ggaattaca tcttttttt caggcacaat 16740
tgaggaagta aaaaaatttt gtttagttt tagtggtttg tttttaggca ttttccatc 16800
aaagatgagc aagacccttc aaaaaccacc aatttgctta tttagggggg aaagtcttc 16860
tatgtccaga aataacatta aatttaagatt attgtttcca atagtttcaa aaattgttgt 16920
tttattttct tgtatgagtc attttttagc atagtgcagt acatgattgc actacatcat 16980
gacaaagcat atttgcctg tgtttcagtg ggtcacttta tttatcagcg tcagatgatc 17040
agatcagaag agagatctag cctaaccctt ccattttgca gatgagatgt tgtattatgt 17100
gaccttaaga ccttaagtca tttactcaga acaaaaacaga aaaagagaac ttcagtctgg 17160
ggacacttca tgcctccaac tctacatctt accactttat ttttatttgt ttgtttctga 17220
tgaggagtgt agaattgttg aatcagacta cctttgtgtg tatccaggct ctgccactca 17280
tcagcgatgt gactttggtc atgtaatttt ctgagtggct gtaagccata gttccagcat 17340
gtgtacatgg ggaataataa cagtactcgc ctcatggagt tgaaggaaat aattgaattc 17400
atgcaggaaa gacatttggg tcagtgcctg gccactata aaagctcagg ttatagtttg 17460
aattgatatc ttggaataaa atgctgagtg tatttgatat tcagagaagg aaattcatgc 17520
tgctaaagca agtttttttt tttaatctgt tacttaaaaa atacaaataa gtcatacttt 17580
gtataacata ttaaaacaga gatgatagag gttacttttg agaggaaatga ccagaggag 17640
caagagagag gctttggaat gctgattatg tcttttatct tgggttgggt gctggctatg 17700
tgaaagtgtt tattcaataa aaattcatca gtgatcaact tttgatttat gtattttatt 17760
ttactgtgca tatgttatac tttcttaaaa agtttttaaa atacggatat atttaaaatg 17820
aaaagtggat ttactcattc ttattctctg caaatcagga taagttgtta tacttagatg 17880
tgcactcttt caggcatttt tttttctata tatgtgtaaa tgtaataact atgtgaggat 17940

```

10

20

30

40

gtaattttatt	ttcatttttac	atTTTTtaact	ccaataggat	catttgatttc	cttaaaaactt	18000
gcttttgatc	tgctgaatct	tgaatattttt	tccacatcag	tacatatagt	tttgggtgct	18060
tctattttaat	gtatgcagat	atttcataaat	ttcactgttc	ccctcttggt	gtatgtttac	18120
attgcttcca	tatttttact	attactaagt	atgttgcaact	gatgattttt	atgtctcttcc	18180
gtacatctgc	caaaaaatato	tgtagataaaa	actctagatg	caatatttaat	agataaaatat	18240
gtatgtgcat	tttccataga	aaataccaaa	atgctttttta	aaaagatttta	tgaatcttgc	18300
atcttttaagg	taattattctc	atctttctca	caaaaaccag	gtgcaaaaat	ttcaacttaa	18360
ttgaaccttg	taattatttg	tgctctgggt	aagaaaaatg	gttatagtag	taaatttcctt	18420
gaaactcata	tagtaatcgg	aatactccac	tatgattagg	ataaataatt	ctattaacga	18480
tatatattta	atatatacat	ataatttata	taattagttt	ctcacttaag	aataatttagt	18540
attcattttt	atgaatgcat	attatatttta	ottatggttc	gtaagcccaa	atgttaggaa	18600
gaaataaato	agtaatatia	tattcactac	atTTTTtttt	acttagtacc	atcaaatatt	18660
taccagaatt	attaggagaa	atggtttctaa	ctctcatgtg	attgggtgaga	acttatgagg	18720
aatgatata	tgttattcta	gtgaagagcct	actctgtgcc	aggcacagtt	ctaagcacct	18780
tacatatatt	acgatagctt	tttaacatag	agatgaaagg	tatagacatt	gtataagtaa	18840
taaatgacat	tactccattt	taaatgtgtt	gataaatatt	attatacatg	tcacaatato	18900
agttgtgtca	tatcaatgac	taattttataa	atctgtttact	tattataatc	tgtttaatgt	18960
ggaaataaaa	gttaatgcat	caaaatccag	aaaattgcta	ctcaaatgct	ggotaaagta	19020
actgataga	tacagtttta	aaatgaagta	tattaatcag	ttgattttgt	tgttcgattt	19080
ttatatgtag	aaaattctgt	ctccagaata	ttcagttctt	gtagtttttg	gttaagattt	19140
tgattaatct	tcaatggtta	tctagtgcct	ttaaaaagta	gtccaactca	gaatagctaa	19200
tgtattcctc	ttgcaattgaa	taaatatggc	tatcaatttt	tggtgggttt	tttttctctg	19260
agaatttco	gttattctaa	gggattcaat	aggacttaca	catataaaa	tgaaaattat	19320
attactatgg	ggaagctgct	ttgtgccttt	cagaaggaa	tctcttgcta	acttaagtac	19380
tgtatgtgtg	tagaatagct	aatattttcc	tcccaagaaa	tttcatgtat	gcagttaaaa	19440
cactcttaaa	ttgattaagg	atttgtttata	tatttccaga	agcaactcaag	agtactttta	19500
tggtttataag	agtagagtgc	attagaatgc	cagaaaocaa	tgaatacgc	agaggccttc	19560
aaaactgtgc	ccaacattcc	tgactttacc	atataaacat	gtggggttag	ctggaaaaac	19620
aaaacaactc	tccttccccc	aacgtagggtg	aggcctgtga	tgataaacact	tcaactggct	19680
tgaatattaa	tttgatactt	ttctgttaga	agtaattttt	attacttagc	aaatgaantg	19740
gagaggtaat	aaatatgact	gatatatttt	tcttgagtaa	agtattattt	tacatcagat	19800
togaccagtt	acgtttatcc	tttttgaaa	atgtattata	caaaactacca	cagtattttg	19860
cctattaatc	aggggaagcta	aaaaacgttt	tataaacggt	gaatcaaaac	tctcactgct	19920
gtgagggaat	taaatttcaa	gcaatatact	ccttttatag	ggtgagaaac	tgaagtatgg	19980
agaaattaca	aggttttccc	aaagctatac	actgagtcac	ggcagacata	gaaatctaca	20040
attctgtttg	cctgattcaa	tctgaaaactt	catgaaaact	aatttatcca	tttctgaca	20100
tgtgctttag	aggtatatatt	ccttattttgc	ttatttatgc	tctcattcat	tcattcatgc	20160
atgcatttat	gcactattga	ctattttatgc	actcattcac	tcattcatgc	attttaaaag	20220
aatcggtgtt	tttgatgat	acagtccttga	tttagggact	atgaatatcc	tgaattttata	20280
tatcttagat	atttcttcaa	agaaactcat	tgcatttttt	tcacgatcat	gaaaaagaaa	20340
tttagacatt	aagaaaacca	agctggattg	tccaagtgtg	ggccatagca	gtgtctatgg	20400
gcagcacctg	aagctaattc	aggagtgaat	ctagtttggt	caagtgtctg	aacaagaact	20460
tggtggaagc	cctggaggag	atgctggggg	catagagtgg	ggacgaggaa	aaaccatagc	20520
actcttagag	agtactgtaa	ggactagtat	ccacatctct	accacctgat	gtctttacat	20580
ttggttcagt	caagagagag	ggggcaaat	attctgcttc	tcattctgcc	atcttctga	20640
tttcagttct	cacgctttta	attctttttt	attgcatct	ttttcttact	agtttaacca	20700
gtattttccc	gcgctttctt	caccaaatcc	gtttctttcc	atcagcttgc	ggagttatat	20760
tttttgatcg	aactgctggg	gttacaagta	atttgaaatg	aggaaagtgt	ctagcaactt	20820
ccctcagtc	agtaccctgt	aacagagact	tcagagtacg	tagtgatgac	acctgccctc	20880
ctccccctct	atagagagtt	tagtgggcaa	cttttttggc	ttgttctctt	gttcttttct	20940
tgcaagccca	agacttagga	ctcagacttg	gtttctgctt	gtatggctct	ccatctcttc	21000
ccttggaaga	gttctttccc	gggggctttt	taggtccaa	agcatttgga	ccctggggag	21060
atgaacttgt	agattctaca	aagaacatcc	aagtaccagg	caaaccacat	cttctgttag	21120
cttaaacggt	agtctttttt	cccccttcaa	ttttactgaa	gaataattta	gtctccaaca	21180
aacaagcaaa	cagaacccta	gggtctttct	caaaggtgca	ttcttgctgc	tttgaagatt	21240
atcatcatta	atttctattt	cagctaattg	gttttctttt	acatttttat	ttgggtataa	21300
atgtgatact	ttgggtataa	ttaatgttga	tctatattaa	tacgtcaatt	tataattgag	21360
tgattttaaa	ataatgatgc	actatgacct	agtttatatc	tgccttccac	ttaatgcatt	21420
tcctaagcaa	ttatgctttt	gtggctgact	gaattccctt	ataattccct	gttgggaaac	21480
aaagattttt	ttttaaattg	aagaagtggg	cttggttaacc	aggggcaccg	tacttaactt	21540
gagagaaaaa	gattaggaat	gacaggaatg	acagcatact	cctaataatc	aacagcctgc	21600
catacatgtg	aaagcaggac	acatagcagg	gaagcataac	gttgagttga	ctcaaaacac	21660
caaatgtatt	tgatacat	ttttctgaat	tcttacaact	tcagcccttt	taaaggctct	21720

10

20

30

40

tggattttta	gaagctataa	gggcagtttt	tggtaaaggt	ggccctactt	ctaattcagt	21780
tacagagtca	gtggaatgat	ttttatattc	aaatgctaca	ggggaattta	ttgagaggaa	21840
aaaggggtact	caaaactttcc	tggtatgcctc	aatataaaaa	ctggatcaat	aaaatttcct	21900
caagtgtccc	aaatttaagg	aaagcaaaaa	goatcttatt	taattacatt	cttaattagt	21960
atccactata	gacacaaattc	aaatcagtaa	cttggcatta	gatgaatcag	atttattgcc	22020
atattatata	actctcatgt	ttactttgtt	gtgtttggga	cttctccctc	cccataataa	22080
agaatatgac	tcacaggtgt	cacaccttga	ttcotgagaa	attaatgtta	tagaaaaagt	22140
gttttgaaaag	atataaattgt	gattttgtta	ttgtttttgt	tgctattatt	ttcttttatg	22200
gggatgggca	cacacttcctt	gagatttacc	agattttacc	tgtagtccat	aaattatttc	22260
tttagatgta	totaatttgc	tgtttagttt	gtttcttgta	aaaaaattca	gtgaatatat	22320
ttttaaaaaac	atttttatgg	ttctcttcca	ggtttgtgtg	tatatatttt	tcgtgtgtgg	22380
cttttcaatt	ttatttctgt	ttctttttgt	tctgttttaa	gtatacctat	ctagtttttt	22440
ccacattgct	ctgtagtctc	acattcttag	attcctaatt	tggtgttgtg	gctactctct	22500
actgtgtttt	gtttctttat	gtagcttata	attttttttt	ttcttttgag	atggagtgtg	22560
gctctgttgc	ccaggcttga	gtgcagtggc	acgatcttgg	cttactgcaa	tctctgcctc	22620
ctgggttcag	gggattctcc	tgccctcagcc	tcccgaatag	ctgggatcac	aggtgcccac	22680
caccatgccc	agctaacttt	tgtattttta	gtagaaaagg	ggtttcgcca	tggttagccag	22740
gctggcctca	aaactctgac	ctcaagtgat	ctgcctgcct	gagcctccca	atgtgctggg	22800
attacaggca	ctgagccaccg	gtagtttata	gtagtttata	acttttggtg	gatttctctc	22860
ttagaaccct	ttgtactctg	tgtagcaatt	ttgcattccc	ctggagtcta	gggatttcaa	22920
acctctaggt	cagtctttat	tttattttat	ttttttgtct	tgaggtttcc	ataccacaga	22980
tgcagtaaac	atttagaatt	tacatcctgc	aaggctgaag	ttttgattta	tctcactcaa	23040
gaaattattt	tcttttatto	tcttcccaaa	ggctccatca	taggacaggc	ttctttgtctg	23100
aatctgatgg	tgggcccaggt	ttttctatcc	cccctccaat	aaatgtgaca	aaacttttag	23160
actccttcc	ctgtggattg	cctcttgcct	ttgcttctctg	cccctcgcca	taaaagaaga	23220
taatgacaac	aaaacgataa	caacacaaat	gtaaacgtac	cttttctctc	taacttttcc	23280
atatacatcaa	tttctcatga	attaaggtgt	gatacctgaa	agtcacattt	gccttatcag	23340
ttataatcoat	atagttccct	tgtcttattg	atgtatctct	catattatcc	ctcatatcca	23400
cttctccagg	cctttttcca	cccctatgta	gtctagattc	tcttggcttc	tcacttggag	23460
cgtcacagca	gcctttaagt	tgccacttaa	ctccacttct	tgttcatctt	gtttgtcaga	23520
aatctgaagt	agatgtgttg	ttgcaatgat	atcacatgtg	ccattctttg	ttttgggggt	23580
tttaaggctt	tttaaggttat	caaaaatttg	taataaccaa	ttgtcttaat	tgtattttgt	23640
acttattctc	ctgcttttgc	caacttaaaa	tgtcttaaca	tctgtttaat	actgaatgct	23700
gatgctttcc	tattcccttt	tctttcacat	gtccgtctat	aattgtttat	tgattataat	23760
agtctctcaa	cactaaaggc	accagtcaca	actttgatgt	tatacagaat	gacaaactaa	23820
aggtgacaaa	tgctaattgac	ttaatcgagg	agttgttcat	ttttacaagc	ttacctgagt	23880
tcagagaatt	ggtaaaaagc	tggtgacttt	tggtactat	ctaaaataaa	ttggtttaatg	23940
tagctcctgg	agatcagtg	ttagtataat	actcttagtt	gagcagggtt	aaaaataatt	24000
acatttgttt	aagttgcaga	tactactcta	ctgtacagca	aagaatgtta	aaatgtttta	24060
attcagtata	tgaagagcaa	aatataaaaa	caggttttct	tccactctca	ctagcaagca	24120
aagtgtgtctg	tatttttgaa	atatattttt	tgtttaatca	taacaaaata	taatacaaat	24180
gttattaaaa	gocctatttt	atggatgaag	acagtgaat	ttagagatat	taattagctt	24240
ttccaagatc	atacatttat	ccagtagtaa	aagcaagttt	tcacaagctg	atctatttta	24300
ttccagtcct	tatttggaa	cactaaactt	acattccctt	tagcaaaact	atcgttttca	24360
tttctagggt	ttcaagagtt	caatgctaaa	cttgggagat	ctattcttaa	attctctcaa	24420
agtgaacac	attttctcca	ggatgatcat	aaagtcatca	gatgtgtgtt	aagcaatata	24480
tatagtcata	tactcttgat	caaaaaagat	ttccaggtta	cacagaagag	agatttatgg	24540
ctgagaaaaa	ggcagattgc	ttctaagaaa	ggcttcaaat	atattctott	ctgacaggct	24600
acaggagagc	cagctagatg	aaccattaca	gtgtgtacaa	aatgctcagc	agaataattt	24660
ctcagtactg	gtagggaaga	gcaataggag	taacacaaga	gaaggaaa	tggtctgcag	24720
agtctgcctt	agtatccgta	ggggtgatga	ggttgcttgg	gctaagaatt	ctttcacatg	24780
tctccctggg	acaatttact	cagaattact	tctgtgtttt	ctaggctatc	taggcaacca	24840
tcaccaatta	gcaaacacag	acaaaataga	acaccttggt	tggacctgct	tgtcaaaaat	24900
caaatgatca	taattttata	ttccagggaag	acttgcctatc	aatgaactt	atgacaaatg	24960
acccaaatga	ttctcacaaa	gtagagcttg	ttgtaacttt	tagcatgaga	agtatgaacc	25020
ccattatcat	tttttaaaaa	ttttgagtta	aatggaccgt	tttgcaaggt	ccatgttcta	25080
tctttataga	cagctcaaaa	atagctcagc	atctagtttg	taggttggct	ccatttaagg	25140
agcttgaagt	caggcaaggt	gctcattact	attcatccag	atctgtttct	tggaacacct	25200
agctgttttt	cttttctacg	gccagggag	agagtcaggt	gcatagtcca	agaatgtgca	25260
tctccatgct	tctgaacagt	tggccataga	attggagcta	ggtgttcttt	tgccatttgg	25320
ctttctctct	tggcatgctt	cccgggtggt	tggagccagc	cagtgcctga	tccagcttca	25380
cagaccaggt	aatgaaattt	ggagggcaga	gtaggttaact	aggtacacaa	gaattgtaaa	25440
gcaatgcccc	tctggacagt	tgtacacaac	tataacttct	caataatgta	acaggaatat	25500

10

20

30

40

aaactgttag	acttccctata	ccattgcaat	ataaagaaga	taattgaagg	cogtgaagat	25560
agctcatgaa	atgcaaggaa	gaattggaca	actaagcaac	aggaagagca	gagaaacagt	25620
gagactttgg	gagtcacaag	atctgggtgc	ttaaattctg	ccaggacttt	cttgccatct	25680
tcatttttgc	tcctctttct	cggtcagttc	tcttctgtct	ttccctacag	accagctttt	25740
ttccacatgg	atatgaaacg	tttccaaagt	ttatatccta	ggggttttgc	caactgaagga	25800
ggactagcct	gatattttcc	cagactcata	tcctaaggaa	gatgaatcat	tagatccaag	25860
taattttcgtg	caactggaga	agacttgacg	accctaccta	atgggttaag	ctggatatgc	25920
atctgtggga	gggagatatg	ttttgtgggt	ataatacaca	tgcaagcaaa	ccttaatat	25980
gtacaagata	cgcttctgaa	aatttacttg	cagtttgaaa	atctggaagc	caaacagtag	26040
accaactgtt	gtgagtgtta	gaatttagtg	taatggcaot	ttctgtgacc	caggcaactc	26100
tgcataggca	gaaagattct	tgaaagcccc	accaggttg	gaaagggctc	gtgtcagagg	26160
tcagtgtggg	gactcttcag	gcacctgttt	cccatccca	agggtctgac	atggactgga	26220
acaaaagttt	tggcagctgc	aattttttaa	ttttttccca	agggtatcta	gggattttaa	26280
gcagtaggga	atgtactccc	ccactttccc	ttgttttccc	tttcaactga	gcaagaggca	26340
agtatatgcc	tcagccccgc	ttgtacctcc	acaggagact	catgtacagg	ttccgggctc	26400
tggtctcagg	acagtgtgag	gctgctgaca	gggagagaga	atggcgagaa	caatggaaca	26460
ggactgaggg	agaaggaaga	ggaatcgtcc	ccagaactac	tacttgggac	ggtggtccca	26520
gggagcaaaa	aacaccccctg	gagccccctc	aaggggccc	ttggcagagc	ggtactaccg	26580
ctagacactg	ccatggctgc	aggtaggact	gattaaagaa	tttctgattt	cttctgagga	26640
cagggtaaag	ctctgaattg	tttttagaga	ctgcattcag	atctatat	cggaaccatc	26700
actctggttg	cactgtgaac	ggtaacgtcc	agggagcagg	actggaggga	aggagaccat	26760
tacgtggctg	ttgtcctctg	ccaagcaggg	aacaatgatg	gcggaaacgc	tgtactggca	26820
gagaggagag	agaggaggga	tttggcgaa	ttttggaggt	attggtagga	cttggttaata	26880
tattgaatgt	ggagagcaaa	tgggcagggg	gtcagtga	aagcctaggt	gtttggcttt	26940
gatgactggc	tatgctgtgt	ccggttgtgt	acagaatcca	gaggttttag	gtttccatgt	27000
gcagcgtcgg	tcctcattcc	gcggcagcct	ggtgtggagt	tgagatgtgc	ccctccact	27060
ccatgttcac	gtttcttttag	ccagagcaaa	gcctgcctgg	acaacctagg	tttctttctt	27120
tcctttcttct	ttttctctag	agagagaggg	tctccgtctc	gtcacctaga	agaagtgcag	27180
tgctgtgac	atagctcact	gcagccttga	actcctggcc	tcaagtgatc	agaggattag	27240
gtgtacttct	ctacaaaact	ctcaaacctc	cttcagcctc	tcatttctta	agggacctta	27300
cagtctctcc	cccttggaag	gcggccatgt	gcctcattcc	atttctgaga	attgtcttaa	27360
aaacttatat	agaaacttgc	tattatgtat	ttaaatgaga	agaaatgttg	aatttgaat	27420
tctaattttc	taagacaaga	gtttgtagct	cgcttctagc	agagttaaag	aaaaagatat	27480
gatgaatggt	ctatatattg	aaaactgcag	aagaaataat	ctaatatgga	atgggtgagg	27540
ttgtctacagg	tgggtcaaaa	ataattgcgg	ttttgtctgt	tactttcagt	ggcaaaaacc	27600
gcaattgttt	ttgcacaaac	ctaataatac	tgtttgaaat	tcataatttt	tggtggaaca	27660
gtcttgagat	agagcgggaa	ctagattatt	ggctcataaa	acagcatgca	gttactgtta	27720
ttccttaate	ttatatcttt	attatgaggt	aatgcttctc	ttacttgatt	tggagaatgt	27780
tctcatcttt	ttctcatata	tttgtgaaa	ctaaatgtta	aaggaaattaa	cataacaacc	27840
attgctaaat	tatgatgtaa	aataatactg	tgtctgcaat	tagcctaggt	agttttactt	27900
ggttcaataa	tataaaatca	ctaggctcat	aataattttg	taccttagtg	tgattggcca	27960
agaaaaaaat	tcacgttacc	ataaaaagtc	aaaccaagta	acaattaatc	taaaattcaa	28020
ggaaatataa	agcaaaagtat	tatgttgtaa	catggaacat	taatgtaaat	aactccccaa	28080
cagttcatga	aatagattct	gaactggcag	ttgacaaaaga	aaggctagtt	ttggcttaat	28140
tcctctatgc	tcctaattct	ttcctgaagt	cttattttaat	ttcacttgcc	ttagcaacag	28200
tactctgaga	tgggtgtgca	tctggaaaat	tatcacttct	ttcctgacaa	tcagtatctt	28260
taatttaatt	cttacatatg	ctttctggaa	atattacatt	catactttga	tgacgtotta	28320
aaaataattt	caatgttaata	attatacatg	tgtgggtgag	aaattgtggt	cogtaaaaga	28380
tactttttaa	tcctaattgtc	tgtatttggg	aatgtgacct	catttggaaa	cagggtcttt	28440
gcaggtatga	tcaagttaaa	atgagatttt	actggattag	gatgggtcct	aatacaatga	28500
ctgttgact	taagaggaaa	atttgtacag	agacatacac	acacacaaaa	gaatgccatg	28560
taacgttagg	cacgggagaa	atcatgtgac	aatgaaggca	gagattggag	tgatgcatct	28620
atgagccaag	gatggccagc	aacccccaga	agctggggag	agacaaaagga	tgcttcccta	28680
ggatctccag	agcaagcata	aatctgccag	cacottgatt	taggaactct	ttcctccaga	28740
actgtgagaa	tagatttcag	ttctaagcoa	ccagtttgt	ggtactttgt	tataggagtc	28800
ctaggaaact	aatgcaacat	gctatgttgt	aaataaacag	tagttctaat	tggtataaat	28860
aataatttta	agtataattt	attattaggt	cagggtgagta	ggaaattgcc	tggtagacta	28920
attatcaatg	ttgtattttc	tgaaaagtta	aaatattccc	attcagtaaa	taatacttgt	28980
ctaaaagttt	ctatctgtat	tgtcctaaaa	caaagcaaaa	attaaaatgg	agtcagttat	29040
gtacctgaaa	aatgtgaaaa	aggaaaagaa	aatcttttag	gaaagatttt	tcctaaaaatg	29100
gctatacatt	tgagaaagaa	ttttaaaaact	taaatcatct	ggctgtttat	tccttttttt	29160
tgtttacatt	atcagataca	ttatgtatga	tttcaatacat	tatgtatgtt	acattcaatc	29220
aatattttatt	aaatacctaa	aatttgcctag	gccttgagct	aggtattgta	gataggtaaa	29280

10

20

30

40

```

taagacaaac attcccttcc cctaaagaga ttatttttggc atgaaattta atctgtagaa 29340
gaagtgaag aggccatttg cagagtctac catgaaaatt cattttccact atctgctgta 29400
gttttacctg atcctgtgaa accatttttag catcatttgg ttttactttg tgcttctgta 29460
ttatatgtga gaaaaataaaa tttaacttatt gcacagacaa cataaaatta attaaagtat 29520
gtgaaaccaa aatgttaatt gtttatcaaa ttttttttag tgtttcccat tcatcagtat 29580
ccaaatacat tcttagttgt gcatccatgt tagcataact aaaatgtggt gttotttatt 29640
tttcatctaa ttcacaatca acaatgttca cttttccact tttttttttt gagacagagt 29700
ctcactctgt cacacccagg ctggagtgca gtggcatgat cttggcacac tgcaacctcc 29760
gcctcctggg ttcaagcgat tctcctgcct cagcctcctg agtaattggg attacaggcg 29820
cccgcacaa tgcccggtta attttttcta ttttagtaga gacagggttt caccatgttg 29880
gtcaggctgg tctogaactc ctgacctcag gtgatccgcc caccctcggc toccaaagtg 29940
ctgggattac aggcattgaac caccacgcct ggccctcoat catttttata att 29993

```

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 29993

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

&lt;400&gt; 2

```

ttggtttttt ttttaaggtt gtttttaaat gaaattaaaa taaaaattat gttttggatt 60
atgagttttt agagcgtttt gtttaatttg atttatataa aatttaattg taagatagtg 120
ttatgtacgt ttgaaaaata aataaatagt aaatggtaat tgtagaggta ttttatttta 180
gaggagttgg ttaagggaat tgtaataaag tgaattttat atttttattg atttatttta 240
taaagtttta tattttttat ttttttattt tttttaaaat atattttttt tttagattgag 300
ttgaatatgt ataaatattt tgagagtttg atttatgtta ttaggggttt attggtgttt 360
ttgaattatt ttaagaattt ggtagtaggt ttttgatttt aatttttttt atgtgttttt 420
ttaggttttt tgcgtttttt ttattgtttt attttttttt ttttttttat tgtttgtatt 480
gtattgtatt attgggttaa tagatgttag ggaagggtaa tgagtaatcg gtataatatt 540
ttaggaaagt gatttgtttt ttaattgtgt atttatgaat tgtttgtatt ttattataaa 600
taagatagta agtaaaataa taaataatat atgaatttta aaaagacgtt ttaattttag 660
agattttaag tataattttag ataagaaaag taataattaa ataagtatag aatttaaaaa 720
gtaatatatt aaagtaaaat ggatataata ttttgtttcg gttatgaaaa ggggaggttt 780
gaaaatattt tttggtgagt ttgagggata tatggaatgt aattttttta attaatgttt 840
tttaaatgtt atgtgagata attttaggtg gtatatgaga aataattttt atttttataa 900
tataggtttt tttgtaagat tattttttat ttatggcggg ttttattagt tttttattta 960
tgggtgattat aaaaaatggt ttttattaga taaatttatt taataaaaaat agattatttta 1020
aagatatata ttaagttaat aatataggcg atatggttat aattataaaa gtgatattta 1080
atgtaaatgt tggaaataag gttttattta agtaaaatat atatttttgt ttttataatt 1140
ttaaaatttt gttttttatg ttaaatttat tttaaatgtg tattgaaaat tgacgtttta 1200
tttgatattt agtgggtgtt atgttaatat atgtatatat aagataatta ttgaaggta 1260
gtaatatgaa gttaaataat taatatatta ttttggattt taaaaataat ttttgtatat 1320
gtatttttat ttgatgtat aaaaaattat gtaggagtaa agtgattttg aaagtaaggt 1380
tagtgtaatt gaaaaatttg attttagaag ggtataaaga aatatgttaa gaaaatttat 1440
tttatattta tgtaataaat atgttaaggt atgaattttt atttttattt aattatatat 1500
tttttatttt tattttagg tgaaattagt atataatgtt ttatgttaaa atgaaattta 1560
aaatgttgtt gttttttgag gatagtatta aatttattat tgtatttaat ttttatatga 1620
tatttgttat agttatagaa tatttttaga tattatgatt tataaaatat ttaaattgta 1680
tatttggttt gtaatatatt atatatttaa aagaattatt atttttttga atattattaa 1740
tattaataat agtattatag tgattaagag tggattttaa taaagggttg tttgaaattt 1800
aggtttggtt tttattagta agttttttaa aattttgagt ttttagtttt tttatatgtg 1860
aaatggagaa aataaatttg taaaattaat taaatttgtt tatttatatt ttttttttta 1920
gtgtatatat attggtattt ttcgttaggt tagaatgtgt ttttaattat gttttaaatt 1980
cgttttgtgt taattttatt gttagaattt tttttatttt gagaattaga aaaggaaata 2040
ttatgttttg taatgtttat attttttaa ataaatttgt aggaagaat atttagtaag 2100
tgatgagagt agtaacgatt gtttttatta ttttaaatat ataattattt tttttttaga 2160
gttttttaag tattgtagat aattttttat ttattaaaa ataaattgta attataagta 2220
tttagggttg atattgtttt tgaattagat agtggtttata ttagtgtgat aagatttaatt 2280
taaagtagag gatgaaattt tttttttgaa ttttttttag aacgtaattt agtgaatata 2340
ttaaaattaa attttttttg aatgggagta attttttaagg attaatattg aatttttttag 2400

```

10

20

30

40



attatatatta	aggtaaatgta	gaggttgttg	tattataggt	tttgtgatta	gagattattg	2460
gattttgtttt	tggaanaagt	atattatgatt	ttttgggttt	tggttttttt	attttttata	2520
tccgttttaat	aatgattatc	gtagagttgt	tatggaagtt	aatgaatttt	atgtattata	2580
agtgtattaat	ataatgattg	atatttagtg	atattattaat	aaattaaaaat	atttattatt	2640
aatatgatag	agaaggtgtc	gttaaaatag	ataataggtt	tttgaagag	gtgattaaat	2700
ggatgtaaaa	tttatggatt	gtttatttcg	tttatttttg	tttgtgtttt	tggttgtggg	2760
atatatacgt	gtgggtataa	aatcgtaaat	tttatgtagt	cgcgtagtgt	atcgcgtaga	2820
ggtttagata	cgaaatgtta	ttttagtaat	gtgttttagag	aagttttgac	gtcgttttgg	2880
aagtaagtog	ttgttgtttg	atttttgggc	gtttgggacg	gatgtttata	tttgtattta	2940
gtagtattgg	aaggggtttt	ggtttttcgt	agtatagttt	attttttagat	cgttttagttt	3000
tttataaatat	atattttttac	ggaaaagggt	attttttttc	gttagaaaaa	gcgttttagt	3060
ttgggttggg	ttgggtttta	ttttacgttg	ttgtaagtag	gcgaagtttt	tttgtttttt	3120
ttttttgggg	taagtggaaa	ggagttcggg	aggggggttcg	tagtggtttg	tataggggaa	3180
ttgggttagcg	agagagtttt	aggtaaatttc	gggggttggt	ttatagaagt	aggtggggat	3240
cgatagtggg	ttttcgggtt	agggaggaga	gcgcgggtcgc	gggttttttt	tttttagttt	3300
gaggttgtag	tcgttcogagt	cgggttcgggt	gggggcgggg	tgggggcggc	gcggagggtta	3360
cggagattac	ggcggcggtta	ttcgggatat	ttagggtttc	gaggttttgg	gcggttttta	3420
cgcgagatcg	taaattattg	taaataggtag	ttattcggagg	ttaaataaaa	acggagtggg	3480
tttttcgcgc	gtcgtcgttt	ttcgcgtttt	tggcgggttt	tttcgaggtt	ttcggcgggt	3540
ttacgagttc	gtagtgtcgc	gtggcgacgt	cgttttcgtt	ttattttttt	gcgttaagtgc	3600
gaggttgtcg	gtagcgcggc	gtacgttttcg	gtcgttttcg	gttttcgcgt	aaaaattttt	3660
ttttgtttac	gtgaagttgt	cgtttgtttta	gagaggggga	aagagtttgcg	ggaaaagtcg	3720
gggagtgaacg	aattgcggcg	ttgggcgcgt	ttttttattt	tttttttttt	tttttttttt	3780
tttgtcgtag	ttcggagttt	tgggtttttt	tttttttttt	tttttttcgg	agtcgggttt	3840
ttttttcgtt	tcgttttttt	ttcgtttgtg	tacgttattt	gttgtggggt	ggtcgaaggg	3900
gatgttttgt	ttttattaga	ggtatagcgc	gaaggggaaa	tttcgatatt	ggaaggaaacg	3960
agaataaata	tttaattacg	gacgtattga	atcgcgggtt	ggatagatat	ttcgggaatt	4020
cgagggcgat	cgggcgcacga	ggtgagtgat	tttttttttt	aattttcggt	ttaggggttt	4080
cgggggagtt	tgagttgaga	gaatttttaa	attttttcggg	aaagtgcgcg	aggttttcgtc	4140
ggggacgtcg	agcgtttggg	attgaggacg	cgtagttgga	cgtgcgcgtg	gcgtttgcgt	4200
tttcgggggg	cgtttggagg	tcgggtgttt	tacgttttag	ggttcgggtc	gttcggatcg	4260
tagcgggtgt	ttttgtttta	gaagacgttt	ttaaagttta	agggtttttt	tcgagtttgt	4320
ttgttttttt	cggggtcggc	gcggagtttg	cgcgtaacgg	agttttattta	gtagtttagc	4380
gcgcgggttt	tatttgtatt	tcgtttttat	ttggtagagg	cgcgagtatc	gggttttttt	4440
ttatatattt	tttatgacgt	gtattatttt	ttgatgattt	tttagatggt	ttaggcgcga	4500
ggatgttgat	ttagagtttt	tcggagggtt	ataggcgttt	gggttttttt	ggtgtcgggt	4560
gcgtgtgtat	tttaaagggt	cgcgttttaa	tttttaggta	ttgatcgggt	tttttaattg	4620
cggcgatttt	attttaatat	tttttatgtg	gcgtggattg	aatgtttttt	gtagtttgtt	4680
agggtcggtg	aaatttagagg	cgttttggtta	gagtagtcgc	gtttattggt	tcgagtagcg	4740
ggtgttatgg	aaggtttata	atttttttaa	aggaagggat	ttggttgggt	agagtagggt	4800
tttttttttt	tttaagtttg	ttgggttttg	ggaggtatgt	gaattttgaa	tggttcggat	4860
tttttagcgtg	gtgaagcgag	gtttggaagt	agacgtgtgt	gtgtttgttt	tattttgcgt	4920
cgtatagtaa	ttcgaatttt	cgttttggtag	tatttgaaag	agtttttttt	ttttgtttgc	4980
gagattttga	atagttcgga	gcgattaggg	aatttgcgga	tcgagttcgg	tggttagagtt	5040
ggggcgaaaag	tagagagcgt	aattttaattt	ttgttatttt	ttttttgttt	gggaggatag	5100
tggttttttt	tattattatt	tttttttttt	ttttttatga	agataacgga	tttcggtttg	5160
gggtgagagt	gtgtgcggga	gagtggtgtg	gagattgttt	ttttttatcg	cgttttttgc	5220
gttttttttt	gttttttcga	gcgggttttag	agagttattt	atgaattttta	atttgagggt	5280
aggggaggaa	ggtgtagggt	tttttggttt	ttttgttaag	gtgtagaata	gcgttcgggc	5340
gtgtgttttg	gttttagagt	agttttacgt	ggagtaattt	cgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	5400
tgtgtgtgtg	tttgtgtattt	gatttgtgag	gaggtaatag	gattttgggt	tttaaattta	5460
gtgggtcgtt	ggttattagt	ttgttttttt	ggttgttatt	atagatatatt	ttaaaatttg	5520
atatttaaga	gaatttaata	gttaggtttt	atattaaggg	tttatattta	atagtttttt	5580
ttttttttta	tttttttttg	tttggtattt	tgggattaac	gtaattgttg	gagcgaaata	5640
tatttttttg	aatatgggat	ttttgttttt	tttttatttg	tggttatttt	gtgaattttc	5700
gggtgtttgt	tagtttttagt	gcgggttttt	gcgggattta	ggtgggagtt	ttaggagcgt	5760
ttataaatcg	cgggtttttt	attagtagtt	tttgaagttt	tatttatatcg	taggtgattg	5820
ataggattga	aagttgacga	tgggtttttt	gtttgttcgc	ttgtttttgt	ttttaaaatt	5880
ttagggaagg	gattgtattt	gaattttttt	ttcgggtacg	gtttgggttt	aagtagaatt	5940
agtgtttttt	tttttttttt	tggttttttaa	aatattattg	gtaagtttaa	atttgaagaa	6000
ttaaaaatta	gagggggtgg	ggagagaatt	tttttaaaaa	atatttgata	cgtgatacgg	6060
agcgttttag	gagattgtat	ttaaagatat	ttgtgtattt	ttaaaaataa	tattattttta	6120
agaaataaaa	agtagtagta	ataagagata	gattgttttg	tgtggagtaa	gattgttaga	6180

10

20

30

40

atttgatttt	tatggtaata	atatcgaaag	tagatataat	tatatattata	tttattgtta	6240
taaatcgtaa	aaatagtttg	ttttatttga	ttaaaagttg	taagttattt	aaagttaaat	6300
tcgtattttg	gaatgattgt	ataagaatgt	taaaattttt	gatagttata	gttttgaaag	6360
taataataat	agatttggtg	aaaatgtttt	tttttttga	ttattagtga	tatgtatttg	6420
ttttttataa	taagttaaag	tttataatta	atatggtttt	taaaagtttg	ttttttttg	6480
taaaattttt	gaaaaatgta	tgtttttaata	tttaaagatt	attgtaatta	tcgggtgggt	6540
tataattata	attaaaaata	gatttattta	gttggttttt	ttttattagt	atgtgtgaa	6600
tatttgaaat	tgaatttttt	attttttaaa	taaaacgttt	tatatatatg	tatgtattta	6660
taatttaata	tttttttaag	tagtaggttt	aagtttttaa	attttttaaa	ttttaagatt	6720
tgtataaaaa	ggagtgtatt	tataaaaaag	aataataatt	atlaattgtt	aagaaaaata	6780
gatgttgaat	tttagagggt	ttttagaagt	tggagaaaaa	aattgtatag	aagttttttt	6840
tttgacgggt	gattggtaga	tgagttattt	gttattttgt	tataatttat	ttttttttt	6900
taataaggtt	ttttgggtta	aaaaaaaaaa	aggaaaaata	agtattttat	ttttaagagt	6960
ttttttttta	tttatgttgt	attttgggtt	gtaataaaat	tttatatagt	tacgggaaat	7020
agagtattta	attttatgtt	tttagttttt	gttgtaagtt	ttaaatgatt	gatgtcgtgt	7080
ttaaaaatat	atltataitg	tttgataatt	tattttaata	ttttatgtat	tgggaattaga	7140
tttttttagga	tttttagaaa	gatagaatga	tagaaagacg	atgattattg	ttataaaaaa	7200
ttagaatgtt	aggaagttta	tattttaatt	tttaataaat	taaatttatt	ttgtttttata	7260
aaaattttata	gttttttatat	agatttttaag	aagaggggtg	ataatttttt	ttattattta	7320
gttaagtgtt	aagtaattta	agaatgtaag	tatgtattat	gtttttttat	tattattttt	7380
ttttgttagg	taaatgtaag	aatattggat	atlttgtaaa	aataggtttt	tttttataag	7440
gagtttattt	atttatagttt	tgtattgtag	ttgttgatta	tatttttatgg	agttgtttaa	7500
gtatttaaaa	tttaaaaatta	ggtattgttt	ggttgtaaat	atlttagatt	atlttatttaa	7560
gaaataaata	gaaaagtgtg	ttattaaaag	taggagacgt	tttgaatttt	tttattgaag	7620
agttgaataa	atlttttatta	aaatattttt	ttttttttt	agtgagaata	taattttgat	7680
agtttttttt	tttaaatgga	tattattttt	ataigtatta	aatgttaaat	ttttataacg	7740
tgtttttttg	tagagtattt	taaattaat	atatttagaa	atatagttgg	gggattttat	7800
tataatgggt	attaggtgaa	ggaatttaat	attaggggaa	tgggggtgga	ttgtagtgtat	7860
tttgtttttt	ttatgaattt	tttttgttta	attaagaaat	gatagtgtgt	tttaggtatt	7920
tgttttgagg	atgggtgaga	tgtaatatgt	gtaatgttgt	atlttatagt	tagatgtgtt	7980
ttaatgaagg	ggatattgtat	tagttattta	attatttttg	gagttaaatt	tggcggtatt	8040
tagtttgaat	ttaagtggaa	gaaaatgaat	aagagttata	tattttaaaag	aagtataagt	8100
aaattttgatt	gttttttaaga	gttttgaaag	ttttgttaat	attattgtta	tttaaatattg	8160
tttgtggagt	tgtatattaa	tatatgtttt	ggtgatattg	tattttacgt	ttgaaatttg	8220
ttattttttag	tgttttttta	tttatttttt	tattagtaaa	gagatattga	aaatgaatat	8280
tattattttt	atlttttttaa	ttttttttat	atlttttagaa	aaagagatga	aattgattaa	8340
tttaaaatag	aaattatttt	gtgttattta	aattatattt	atatagtgat	ttgagatagt	8400
tttagagagt	gtatttttga	gttttattgt	aatltttttt	gttattgaaa	ggtgttaatt	8460
gatttttaggg	tattgatata	atagtatagt	ttgatatttg	aaatttttta	gagttgggtt	8520
ggtttttttt	ttattttgag	atlttagtgt	atggatgatg	aagaaagata	ttatttttaa	8580
atattagaaa	tttttatttt	tttttaatat	gaaatgtttt	aatatagtat	gttttatatt	8640
ttaaagtttt	tattttatata	tagtaagtaa	atlttatttta	acgtattttt	ggatagtagg	8700
agaaagattt	atatgtttta	tcgtgttaga	atlttttagt	tttttttttt	ttgtatagggt	8760
agtttattta	ggttataaatt	tttaggttaa	gtttgatttt	tattattata	tgaatttttt	8820
taaagtgaat	ttgcgtttaa	ttaatgtgga	atagtttttg	tattattaag	gtatatatta	8880
atgtagatgt	taaatatgag	agtatatatt	tttgagtata	tttatatttt	aaagtgtatt	8940
tttaaaataaa	agtggttatt	gtagttttta	gataattata	atttggttgt	tattattatt	9000
ataatatata	ttattattat	tattataata	ttatagttag	tattttattt	ggaatttcgt	9060
gtaaaatatt	gttttaagta	tttatatgga	ttagttaatt	tttaattttt	taattatgtc	9120
gtaaattagg	tattttttgt	atlttttatt	tatagataag	gaagttgaga	tttagttatg	9180
tagtatagtg	gagtttaggt	tttaattttt	tagtatgagg	ttagtatttt	tattttttaag	9240
cgtgtgttgg	gtttttgttt	ttattagtta	tatatattta	tttttaggtg	gtattttgaat	9300
atltttgttt	aataatatatt	atatttttat	taaggataat	tagatattag	aaaaatttgt	9360
taaattttgt	attaaatttg	taatttttat	ggtaatattg	tttgagataa	gattaaataa	9420
agtattgaag	ttaaagaaaa	aaaattaat	atlttgagaa	acgtatttaag	taatagtga	9480
taagaatatg	gttttaataa	ttatagttat	gaaggttgga	tagtaaatga	ttgaatttgg	9540
agaaatgttg	tattttgtta	tgttttttaa	ttattaagaa	tttatgatta	gattttttta	9600
atattttaatt	aatatgtgga	atlttttttt	gtttttttaag	ttttatttaa	attggtttaa	9660
tgttatttaatt	tttgtatttt	ttttgttttt	gttttttgtt	gttttaattg	tggttttgaa	9720
tttttaaat	gtatatattt	gttgaaattaa	tttaataaggt	ttgaagagtt	aaagagtgta	9780
tgttggtatt	ttggaggtag	gttttaaat	taatggagtt	gttttatatt	tggaaatata	9840
tttaatttat	ttgggttatog	tatgtgtaag	gttttttgta	ggttaaatatt	tttgttgtta	9900
ataatttggt	ttataatttt	atagtatttt	tttattgaag	tagtggtttt	tattttttta	9960

10

20

30

40

tttatttata	tatttagtta	cggatttttt	tatttaaagt	gaaattgatg	atatgttttag	10020
tagagaaatg	tgttattgtt	ttaggtgaag	taggatgtag	gtagtgtgag	aatgatttat	10080
taatagtatt	tttttacggt	ggtcgtcgtt	tttggagttt	tttttaagt	tttttaagt	10140
atggaaattg	ttgtaaaaaa	atttaagttt	tttgataaaa	gggggttaatt	tagagtattt	10200
gttttaaatat	gtttatgtgg	tattattaaa	aaatagattg	ttagatacgg	taaaatattt	10260
tttagtgtga	tatatagta	gaaagggtgtg	tttatttttt	tttttataat	ttgagtattc	10320
gtattaatta	gttttttaaat	tcgatttagt	attgagaaaa	ttaaaattga	ttaaaatgtt	10380
ttttgtgtgt	agttataggt	ttgaatgagg	tataaaggat	ttgtatttgt	aaagggtgat	10440
tttattaatt	agaataattt	ttttttttta	aagattgtta	gaagaaatat	tagtagtggt	10500
tttaatttgat	atgatttttag	attttttacgt	aaattattgt	tattattttt	gttatttttt	10560
tttttttttt	tttttaaaatg	aaagggatat	ttttgtgaa	agattataat	taaattataa	10620
aaatttatat	ttatgtgtta	tttaagtttaa	ttttattttat	aaaagtaata	gtatagagtt	10680
tgaaatttta	tttttaatta	agtaggtgta	ttatatatcg	ggagggttta	ttatgtataa	10740
ggttatataat	ataatttata	gatttttgtta	tataatttaac	ggagtgtatt	atttattata	10800
ttttattttt	gattttgaat	tttttaagt	taaaagattt	gaaaagaatc	gaatgttttg	10860
attaagagat	tgaatatttt	taatttaaatg	tttttagtat	gttgaaagt	atgatgattt	10920
gggggaatta	gtagattttt	atattatttta	attttttttt	tttatatttg	aatgtaaaatg	10980
tatatattatg	tgcggttatg	atttaagttta	ttttgttta	atttaaatgac	gttgtaggtg	11040
aattatattt	agattttttt	ttgtaggttt	tttagtaatt	taaaataatg	tttttagtag	11100
gtaatttaag	tatgtaaat	tttaataaatt	tgtaagaac	ggtaatttta	ttgtttttatt	11160
ttgttttttt	ttttgtttgt	ttgtttttgt	atttaatttta	gttgataaga	tgatgggtatt	11220
gttatttttt	ttagttgatt	tatgaagaat	tttaatttag	gttttagttt	tttttttaaat	11280
tggtgatttt	agtttttaaa	ggtttcgttt	atgaaaatgg	ttagtaaagt	tggtgggtatt	11340
tggtaaatgt	ttgttaaatg	tttttttttt	attagtgttg	ttgaagattt	gtaaaatttag	11400
agtgggatgg	atagattttt	tttttatttt	gtatgggttt	gaagattttg	gagtttttat	11460
tgtattttta	tatttttata	tattattttt	aggaatat	agagagagaa	ttattgtaat	11520
taagggtata	ggtttaaat	ttaggtattt	aaattagttt	taggtggata	attgttttat	11580
atataattgt	tcgtatataat	gttgttataa	taaaataagt	tataatattt	tgatgttttt	11640
tttgggggtt	tattttggat	ttgtttgaag	ttgtttttta	tattttttta	cggttttaag	11700
atatttaaat	atatttgttt	atgattttta	tgagggtttt	tttggattta	aaatttttta	11760
aaaaatttgt	ttgttgttta	tagggtaaat	ttttaaattt	ttttagggga	agataatttt	11820
ttatataggag	aaatttgttt	aggttgtttt	ttttattttt	tattttttat	ttataataat	11880
tttttttttt	agttgtatgg	aaaattgtag	tttttaaat	tattttggat	attttttatt	11940
tatttttttg	tgctggaat	gttttttttt	tgaaaaatat	cggttttttt	tttttgtaaa	12000
tatttttttt	attgtttttt	taatatattaa	ggtgtaaaat	gttagttttt	ttgataagtt	12060
tttttgattt	ttagagtttg	agttgaacgt	tttttttttg	ttatttttaa	agtatttagt	12120
tttttatatt	aatatagttt	ttgttatatt	gaaatgtaat	agatttatatt	agttttaaat	12180
ttgttttaag	ttgagaattt	attggaagga	ttagtgtgat	ttgttatatt	tgtatcgtta	12240
atgtatagtg	tattgttggg	tatatagtta	gtaggtagtt	gttatatttt	tattgaatga	12300
atgagtagag	gtattgggaa	tgagagtaga	gatttgtgata	ttgaatattt	tttttttgag	12360
attgggaata	gtgagaagg	tagtgattat	tataagggtg	gattattttta	ataataattt	12420
tagggagttt	tggtataaat	ttagtagaat	tgtagttgtg	aatttaggtt	taggttatat	12480
gtatgtatac	tggaatgtag	aaatgtgttt	attttttatt	attgggaagt	tagtgatttg	12540
gtggataagt	taaggatttt	gaaaattttt	ggagatacgg	taattttata	gtatttgaaa	12600
tttgagagat	ttagttttta	tagtatagtg	agtaagtaga	aagaatatgg	gggttgggcg	12660
cgggtggtta	tatttgtaat	tttagtattt	tgggaggtcg	aggcggatgg	attatttgaa	12720
gttagggagtt	cgagatttagt	ttgattaaaa	tggtaaaatt	tcgtttttat	taaaaatata	12780
aaaattagtt	gggcgtggtg	gtgggcgttt	gtaatttttag	ttattcggga	ggttgaggta	12840
ggagaatttat	ttgaattttag	aaggtagagg	ttgtagttag	ttgagattgt	attattgtat	12900
tttagtttg	ataatagagt	gagattttat	tttaaaaaata	aataaataaa	taaaaggaa	12960
gaagaatatg	gagttaggta	tttgggttta	gatttttagt	ttaatattga	tgagtttgta	13020
atatttaata	tattattgaa	atagattttg	tttttagttt	ttatgtgtaa	tagaatatgt	13080
tttatggggt	tttgatgaga	atttaatgag	taaaatatatg	taaaatatatt	tagagtagtg	13140
tttgatatga	gtattagtgt	ttattattat	gattgggtat	tttttattag	attattttta	13200
aatgttttag	agatatattag	agttgaaggt	tttttttggg	gggttatgga	ttgggtgatta	13260
taaaatggagt	gttttagtagt	tttaagtata	attagatatt	gtgggttatt	ttggtaaat	13320
tgaggttgta	tttggagttt	taagagaaga	tattataggt	gtttaatagt	tggtattggg	13380
tattttacgtt	gtgtagtaaat	atttttttta	gtaaatattt	tcgtatatag	taatttagat	13440
tgtttttagag	tttttaatttg	tggtgttttt	taattatttt	aagtaattat	aagtacgttg	13500
tataatggta	gtattttata	gttaatatatt	aagttttttt	agttgttttt	tttttagtcg	13560
taagggtatta	attatgagaa	tttgtataat	ttttaaatag	tagtgggttt	gatgaattta	13620
atgtaaattt	tttaaaagg	agtttttat	attgttatga	tttttatttt	tagagagata	13680
gtagggagta	attagttatt	ttattttatag	aattttattat	ttggatttag	atataatgg	13740

10

20

30

40

tatgtggtag gatggggttg aaggaaaaag gaaagttaaa atattaattg ttaagggtttt 13800  
atattttatag tttgttttga attgttatta ggtgtatttg tatagtttta aaaaatgataa 13860  
cgttgtattt gaatttttta gtatatttaa ataagagttt ttaagttttt gggtattgat 13920  
atatttggtt ggataattta ttttaggggat attgttttgt gtttggtagg atgttttagtg 13980  
gtatcgttgg atgttaggga tttttttttt ttttgtaatg atgggtgtttt tagatattgt 14040  
taggtgatit tttggagtaa aattgttttt ttttgagaat ttataattta agtagattttt 14100  
aatattattt gatatagtta aaaaattttt aggggttttg ataagaggat tgtttttattt 14160  
ttagttaaag gtggagaatt ttaatatattt ttttttaagt ttaaatatga agttaaataa 14220  
ttttttattg tttgtgttga tagatttaatt ttgtatagag gggattttata gatacgtttt 14280  
atatagattg attattttta gtatattttt ttttttttga aataatataat gagggtggat 14340  
aatagaatat ttgagagaga gtatgtagga agtaaatatt tatttgaatt atttatgtgt 14400  
tttttttttc ggttattttgt tagtagatag tttggattta tttttaaata atgattattg 14460  
tttttttttt tttgtgggtg aatatttagt aataagaaat ttttatttta ttttagtttg 14520  
agtgttagaa aaggtaaaag tattgataat tataatttgt gaagattaaa atatttagtg 14580  
agttaaatta tttgttttga atgagaaatt tttaaaagaa ttatgtgtag tttttagtgt 14640  
taattataag ttttaagattt tgagttaata atatttgtat agttagaaga aagtaaaaaat 14700  
aaatatatta tatgtaaaaa tttttttttt tgaattttta gattttaaatt ttttaagtttt 14760  
tatttttattg gtttgatggt gattaatata ttttatttat gaaatgatat ataattgatg 14820  
taagtaaaat ttgtgtgtgt ttgggtatta tttttatata atttaagtat atatgaaata 14880  
tatttttaaa atttatttga taaaatggga ataataatgt ttatataaag tgagagagga 14940  
taattttttt tatatgagtt ttgggttgaa tttttaaatt attttgaaat atgaaatatt 15000  
aatattataa atatatgatt agattaattt ttttaagagt tttaaatagt agataatttt 15060  
tatttttatta gaaatttgaa agatatttga aattttatat ttatgtattg ttttaatttag 15120  
tggttgtatt ttaattgtat taggtagata attatggaag tagttagatt aatttggaga 15180  
ttttatatta tttattaatt gatgtttaag taggtagggt agaggattt gaaaatatat 15240  
atatatatat atatatatat atatatatat atatatatat attttatttt ttttttttt 15300  
ttttttttat ttgtgtttta attttgaaat gttgttttag gtgttaaagg gttgtaaata 15360  
tagtatattg ttgtttgatta aaatattttt ttgtttttta gttggagaga gattttgtat 15420  
agttttttgt tagtagagag ataaagtggg ttgttgggtaa tttaatgata ggtggagggtc 15480  
gttttcgggg agtgttgagg agaatttgag ataggggttt aaattataga tagtggagga 15540  
gagttttgtt ttattttatg ataggaagtt taaagaaggt atagcgaatt ataggtttat 15600  
ttaggttatt tatgttagat attgaacggg aagtttagta gtttttttagt tattggagaa 15660  
cggttaaaaa ttttagaggtt ttattttttt aaatgagtat tttttgggtt tataaattaa 15720  
ggaattttat agagtattta agttatatat tttttttttt aggttgattt tttgtatagt 15780  
gggtttttaa gtgtaagat ttatttatga atattttatt ttttataatg tcgttagtta 15840  
tttttttttt ttttttttgt atatttttat tattttttat ttttatggtt ttaatttttt 15900  
taattttatt ttttagtggt tttttgttgt ttatttggat aaaataataa taataaatat 15960  
aatttattta ttttttaagg ttttagttta atgttatttt ttttgtgaag ttttttttaa 16020  
ggtttaggta gaatttagtt ttttttttgt gtaatatatt agtatttttt ttggattgtt 16080  
aatataatag tagatttgtt tggggtttat tgtatgtgtt tgttttttag agagattatg 16140  
aattttatga ggggagagat tatatttttt ttttttcgta atttttaatat ttggagatgt 16200  
taatggaaat taagttagtt tattattttt tgtatatatt taaaggggat taggttttaa 16260  
attagatatt tgtaaaggat gaatttttgt aatttttttg aaaatttgtt ttttttttgt 16320  
tgtggttatg aaagtgtgtt tattgtttat tttttatttt aattttattt aagttttatt 16380  
tgtattaaag tattattgat ttttttagtg aaaaataggt atgttcggcg tatattggta 16440  
tttttaataa attgatattt aaaagataga tttttcgttg aggttttatg tttttataat 16500  
tttagttttt tttagaaata gatttttgatt ttttttgttg ttttttgtta agatcgattt 16560  
tatgttattt tgaagaattt ttaattttta gaattataga ttttatttga gagaaggtat 16620  
gttttgtatt tgttttgttt agtgttttaa aatgtgagga ttaaaaaatt tagatgtatt 16680  
tattaaaaat atacgtgggt ttttgttgag ggaaattata tttttttttt taggtataat 16740  
tgaggaaagta aaaaaatttt gtttagtttt tagtggtttg ttttttaggt ttttttatat 16800  
aaagatgagt aagatttttt aaaaattatt aatttgttta ttttaggggg aaagtttttt 16860  
tatgtttaga aataatatta aatttaagatt attgttttta atagttttta aaattgttgt 16920  
tttatttttt tgtatgagtt attttttagt atagtgtagt atatgattgt attatattat 16980  
gataaaagtat atttgttttg tgttttagtg ggttatttta tttattagcg tttagatgatt 17040  
agattagaag agagatttag ttttaatttt ttattttgta gatgagatgt tgtattatgt 17100  
gatttttaaga ttttaagtta tttattttag ataaaataga aaaagagaat tttatgtttg 17160  
ggatattttta tgtttttaat tttatatatt attattttat ttttatttgt ttgtttttga 17220  
tgaggagttg agaattgttg aattagatta tttttgtgtg tatttaggtt ttgtttttta 17280  
ttagcgatgt gattttgggt atgtaatttt ttgagtggtt gtaagttata gtttttagtat 17340  
gtgtatatgg ggaataataa tagtattcgt tttatggagt tgtaaggaat aattgaattt 17400  
atgtaggaaa gatatttggt ttagtgtttg gtttattata aaagtttagg ttatagtttg 17460  
aattgatatt ttggaataaa atgttgagtg tatttgatat tttagagaag aaattttatgt 17520

10

20

30

40

tgtaaagta	agttttttt	tttaatttgt	tatttaaaaa	atataaataa	gttatatttt	17580
gtataatata	ttaaaataga	gatgatagag	gttatttttg	agagggaatga	ttagagggag	17640
taagagagag	gtttttggaat	gttgattatg	ttttttattt	tggtttgggt	gttggttatg	17700
tgaaagtgtt	tatttaataa	aaattttatta	gtgattaatt	tttgatttat	gtattttatt	17760
ttattgtgta	tatgtttatat	tttttttaaa	agtttttaaaa	atacggatat	atttaaaagta	17820
aaaagtggat	ttattttattt	ttattttttg	taaaattagga	taagtgtgta	tattttagatg	17880
tgtatttttt	taggtattttt	tttttttata	tatgtgtaaa	tgtataaatt	atgtgaggat	17940
gtaatttatt	tttatttttat	atttttaatt	ttaataggat	tattgatttt	tttaaaattt	18000
gtttttgatt	tgttgaattt	tgaatttttt	tttatattag	tatatatagt	tttgggtgtt	18060
tttattttaat	gtatgtagat	attttataat	tttattgttt	tttttttggg	gtatgtttat	18120
attgttttta	tattttttatt	attatttaagt	atgttgtatt	gatgattttt	atgtttttttc	18180
gtatattttgt	taaaaatatt	tgtagataaa	atttttagatg	taataattaat	agataaataat	18240
gtatgtgtat	tttttataga	aaatatttaa	atgtttttta	aaaagattta	tgaattttgt	18300
ttttttaagg	taaatattttt	atttttttta	taaaaattag	gtgtaaaaat	tttaatttaa	18360
ttgaaattttg	taattattttg	tgtttttgggt	aagaaaaatg	gttatagtag	taaattttttt	18420
gaaattttata	tagtaaatogg	aataattttat	tatgatttagg	ataaaataatt	ttatttaacga	18480
tatatatttta	atatatatat	ataattttata	taatttagttt	tttattttaag	aatattttagt	18540
atttatttttt	atgaatgtat	atttatattta	tttatggttc	gtaagtttta	atgttaggaa	18600
gaaataaaatt	agtaaatatta	tattttattat	attttttttt	atttagtatt	attaaatatt	18660
tattagaatt	attaggagaa	atggtttttaa	tttttatgtg	attggtgaga	atttatgagg	18720
aatgatatat	tgtttatttta	gtaagagttt	attttgtgtt	aggatatagt	ttaagtatttt	18780
tatatatatt	acgatagttt	tttaatatag	agatgaaagg	tatagatatt	gtataagtaa	18840
taaatgatata	tatttttatta	taaatgtgtt	gataaatatt	attatatatg	ttataaatatt	18900
agttgtgttta	tatttaatgat	taattttata	atttgtttatt	tattataaatt	tgttttaattg	18960
ggaaataaaa	gttaattgtat	taaaattttag	aaaattgtta	tttaaatgtt	ggtttaaagta	19020
atttgataga	tatagttttta	aaatgaagta	tattaatttag	ttgattttgt	tgttcgattt	19080
ttatatgtag	aaaattttgt	ttttagaata	tttagttttt	gtagtttttg	gttaagatttt	19140
tgattaaattt	ttaaatgggta	tttagtgttt	ttaaaaagta	gttttaattta	gaatagttaa	19200
tgtattttttt	ttgtattgaa	taaatatggt	tattaattttt	tgtgggggtt	ttttttttgt	19260
agaattttttt	gttatttttaa	gggattttaat	aggattttata	tatatataaat	tgaataattat	19320
attatttatgg	ggaagtgtgt	tttgtgtttt	tagaagggaat	ttttttgtta	atttaagtat	19380
tgtatgtgtg	tagaatagtt	aatattttttt	ttttaagaaa	ttttatgtat	gtagttaaaa	19440
tattttttaaa	ttgatttaagg	atttggttata	tattttttaga	agtattttaag	agtatttttta	19500
tggttataag	agtagagtgt	attagaatgt	tagaaaattaa	tgaatacgtt	agagggttttt	19560
aaaattgtgt	ttaatattttt	tgatttttatt	atataaaatat	gtggggtagt	ttggaaaaat	19620
aaaataatttt	ttttttttttt	aacgtagggtg	aggtttgtga	tgataaatatt	tttaattgggt	19680
tgaatatttaa	tttgatatttt	ttttgtttaga	agtaattttt	attattttagt	aaatgaaatg	19740
gagaggtaaat	aaatatgatt	gataattttat	ttttgagtaa	agtattatttt	tatatattagat	19800
togatttagtt	attttttattt	tttttggaat	atgtatttata	taaattattta	tagtatttttg	19860
tttatttaatt	aggggaagtta	aaaaacgttt	tataaacgtt	gaatttaaaat	tttttattgtt	19920
gtgaggggaat	taaaatttttaa	gtaatatattt	tttttttatag	ggtgagaaat	tgaagtatgg	19980
agaaatttata	aggtttttttt	aaagtatatat	attgagttat	ggtagatata	gaaattttata	20040
attttggtttg	tttgattttaa	tttgaaatttt	tatgaaacgt	aatattattta	tttttttgata	20100
tgtgtttttag	aagtatatatt	ttttattttgt	ttattttatgt	ttttattttat	ttattttatgt	20160
atgtattttat	gtattatttga	ttattttatgt	atttattttat	ttattttatgt	atttttaaaag	20220
aatcggtgtt	tttgtatgat	atagtttttga	tttagggatt	atgaatatatt	tgaattttata	20280
tatttttagat	atttttttttaa	agaaattttat	tgtattttttt	ttacgatttat	gaaaaagaaa	20340
tttaagatatt	aagaaaattta	agttggattg	tttaagtgtg	ggttatagta	gtgtttatgg	20400
gtagtattttg	aagttaatttt	aggagtgaat	tttagttgtt	taagtgtttg	aataagaatt	20460
tggttgaagt	tttgaggagg	atgtttgggg	tatagagtgg	ggacgaggaa	aaattatagt	20520
attttttagag	agtattgttaa	ggatttagtat	ttatatatttt	attattttgat	gttttttatat	20580
tttggttttagt	taagagagag	gggttaaat	attttgtttt	ttatttttgtt	attttttttga	20640
tttttagtttt	tacgttttttaa	atttttttttt	atttgcgattt	ttttttttatt	agttttaatta	20700
gtatttttttc	gogtttttttt	tattaaatttc	gtttttttttt	attagttttgc	ggagtttatat	20760
ttttttgatcg	aattgtttggg	gttataagta	atttgaaatg	aggaaagtgt	ttagtaatttt	20820
tttttttagttt	agtatttttgt	aatagagatt	tttagagtacg	tagtgatgat	atttggttttt	20880
ttttttttttt	atagagagtt	tagtgggttaa	tttttttggg	ttgtttttttt	gtttttttttt	20940
tgtagttttta	agatttttagga	tttagattttg	gttttttgggt	gtatggttttt	ttatttttttt	21000
ttttgggaaga	gtttttttttc	gggggtttttt	taggttttaag	agtattttgga	tttttgggag	21060
atgaattttgt	agattttttata	aagaattattt	aagtatttagg	ttaaattatat	ttttttttag	21120
tttaaacgttt	agttttttttt	tttttttttaa	ttttattgaa	gaataatttta	gttttttaata	21180
aataagtaaa	tagaattttta	gggtttttttt	taaaggtgta	ttttttgttgt	tttgaagatt	21240
attattattta	attttttattt	tagttaatttg	gtttttttttt	atattttttat	ttgggtataa	21300

10

20

30

40

atgtgatatt ttggtatata ttaatgttga tttatattaa tacgttaatt tataattgag 21360  
tgatttaaaa ataatgatgt attatgattt agttttatatt ttttttttat ttaatgtatt 21420  
ttttaagtaa ttatgttttt gtggttgatt gaattttttt ataatttttt gttgggaaat 21480  
aaagattttt ttttaaatg aagaagtggg tttgttaatt aggggtatcg tatttaattt 21540  
gagagaaaaa gattaggaat gataggaatg atagtatatt tttaatattt aatagtttgt 21600  
tatatatgtg aaagtaggat atatagtagg gaagtataac gttgagttga tttaaaatat 21660  
taaagtattt tgatatatta ttttttgaat ttttataatt ttagtttttt taaagggtttt 21720  
tggattttta gaagttataa gggtagtttt tggtaaaagt ggttttattt ttaatttagt 21780  
tatagagtta gtggaatgat ttttatattt aaatgtttata ggggaattta ttgagaggaa 21840  
aaagggtatt taaatttttt tggatgtttt tttttgagaa attaatgtta aaaaattttt 21900  
taagtgtttt aaatttaagg aaagtaata gtattttatt taattatatt ttttaattagt 21960  
atttattata gatataattt aaattagtaa tttgttatta gatgaattag atttattgtt 22020  
atattatata atttttatgt ttatttttgt gtgtttggga tttttttttt tttataataa 22080  
agaattatgat ttataggtgt tatattttga tttttgagaa attaatgtta tagaaaagtt 22140  
gtttggaag atataattt gattttgtta ttgttttgtt tgttattatt ttttttatg 22200  
gggatgggta tatatttttt gagatttatt agatttattt tgtagtttat aaattatttt 22260  
tttagatgta tttaatttgt tgtttagttt gttttttgta aaaaaattta gtgaatatat 22320  
ttttaaaaaa atttttatgg tttttttttt gggttgtgtg tatatttttt tctgtgtgtg 22380  
tttttttaatt ttatttttgt tttttttgtg tttgttttaa gtatatttat ttagtttttt 22440  
ttatattgtt ttgtagtttt atatttttag attttttaatt tgttgtgtg gttatttttt 22500  
attgtgtttt gtttttttat gtagtttata attttttttt tttttttgag atggagttgt 22560  
gttttgtgtt ttaggttggga gtgtagttgt acgattttgg tttattgtaa tttttgtttt 22620  
ttgggtttag gcgatttttt tgttttagtt tttcgaatag ttgggattat aggtgtttat 22680  
tattattgtt agttaatttt tgtattttta ttttttgggt gggttcgtta tgttagttag 22740  
gttgggttta aatttttgat ttttaagtat ttgtttgttt gaggttttta atgtgttggg 22800  
attataggtta tgagttatcg tatttcgttt gtagtttata atttttgtgt gatttttttt 22860  
ttagaatttt ttgtattttg tggagtattt ttgtattttt ttggagtta gggattttta 22920  
attttttagt tagttttttat tttattttat tttttttgtt tgaggttttt atattataga 22980  
tgtagtataa atttagaatt tatattttgt aaggttgaag ttttgattta tttattttta 23040  
gaaattattt ttttttattt tttttttaa gggtttatta taggtaggtt tttttgtttg 23100  
aatttgatgg tgggtcgagt ttttttattt tttttttaa aaatgtgata aatttttttag 23160  
attttttttt ttgtggattg tttttgtttt ttgttttttt tttatcgtta taaaagaaga 23220  
taaigataat aaaaogataa taatataaat gtaacgtat tttttttttt taattttttt 23280  
atattattaa ttttttatga attaagggtt gatatttgaa agttatattt gttttattag 23340  
ttatatttat atagtttttt tgttttattg atgtattttt tatattattt tttatattta 23400  
tttttttagg ttttttttta ttttatgtta gtttagattt ttttggtttt ttatttggag 23460  
cgttatagta gtttttaagt tgttttttaa ttttatattt tgtttatttt gtttgttaga 23520  
aatttgaagt agatgtgttg ttgtaatgat attatatgtg ttattttttg ttttgggggt 23580  
tttaagggtt ttaaggttat taaaatattg taataattaa ttgttttaatt tgtattttgt 23640  
atttattttt ttgtttttgt taatttaaaa tgttttaata ttttgttaatt attgaattgt 23700  
gatgtttttt tatttttttt ttttttatat gttcgtttat aattgtttat tgattatatt 23760  
agttttttta ttttaagggt attagtata attttgatgt tatatagaat gataattaaa 23820  
agggtgataa tgttaatgat ttaatcgagg agttgtttat ttttataagt ttatttgagt 23880  
ttagagaatt ggtaaaagat tgggtatttt tgggtattat ttaaatataa ttggttaattg 23940  
tagtttttgg agattagtgg ttagtataat atttttagtt gaggtagggt aaaaataatt 24000  
atatttgttt aagttgtaga tattatttta ttgtatagta aagaatgtta aaatgtttta 24060  
attttagtata tgaagagtaa aatataaaaa taggtttttt tttattttta ttagtaagta 24120  
aagtggtttg tatttttgaa atatatattt tgtttaatta taataaaaata taatataaat 24180  
gttatttaaaa gttttatttt atggatgaag atagtatat tttagagatat taatttagttt 24240  
ttttaagatt atatatattt ttagtagtaa aagtaagttt ttataagttg atttatttta 24300  
tttttagttt tatttggaa tatttaattt atattttttt tagtaaaatt atcgtttata 24360  
tttttagggt ttttaagggt taatgttaaa tttgggagat ttatttttaa atttttttta 24420  
agtgtaatat atttttttta ggatgattat aaagttatta gatgtgtgtt aagtaatat 24480  
tatagttata tatttttgat taaaaaagat ttttaggtta tatagaagag agatttatgg 24540  
ttgagaaaaa ggtagattgt ttttaagaaa gggttttaaa atattttttt ttgatagggt 24600  
ataggagagt tagtttagatg aattattata gtgtgtataa aatgtttagt agaataattt 24660  
tttagtattg gttaggaaga gtaataggag taatataaga gaaggaaagt tggttttag 24720  
agtttgtttt agtattcgtg ggggtgatga ggttgtttgg gtttaagaatt tttttatatg 24780  
tttttttggg ataatttatt tagaattatt tttgtgtttt ttaggttatt taggttaatta 24840  
ttattaatta taaaatatag atattttgtt tggattttgt ttgttaaaaat 24900  
taaatgatta taattttataa ttttaggaag atttgttatt aaatgaattt atgataaatg 24960  
attttaaatga tttttataaa gtagagtttg ttgtaatttt tagtatgaga agtatgaatt 25020  
ttattattat tttttaaata ttttaggtta aatggatcgt tttgtaaagt ttatgtttta 25080

10

20

30

40

tttttataga	tagtttaaaa	atagtttagt	attagttttg	taggttgggt	ttattttaagg	25140
agtttgaagt	taggtaaggt	gtttattatt	atttattttag	atttgttttt	tggatatttt	25200
agttgttttt	tttttttacg	gttagggagg	agagttatgt	gtatagttta	agaatgtgta	25260
tttttatggt	tttgaatagt	tggttataga	attggagtta	ggtgtttttt	gtgttatagg	25320
tttttttttt	tggtatgttt	ttcgggtggt	tggagttagt	tagtgtttga	tttagtttta	25380
tagatttagt	aatgaaat	ggagggtaga	gtaggtaatt	aggtatataa	gaattgtaa	25440
gtaattgttta	tttgtagagt	tgattataat	tataattttt	taataatgta	ataggaatat	25500
aaattgttag	attttttata	ttattgtaat	ataaagaaga	taattgaagg	tcgtgaagat	25560
agtttatgaa	atgtaaggaa	gaattggata	attaagtaat	aggaagagta	gagaaatagt	25620
gagatttttg	gagttataag	atttgggtgt	ttaaattttg	ttaggatttt	tttgttattt	25680
ttatttttgt	tttttttttt	cgggttagtt	ttttttgttt	ttttttatag	attagttttt	25740
ttttatatgg	atatgaaacg	tttttaagtt	ttatatattta	gggtttttgt	tattgaagga	25800
ggatttagtt	gatatttttt	tagattttata	ttttaaggaa	gatgaattat	tagatttaag	25860
taatttcgtg	taattggaga	agattttag	atttttttta	atgggttaag	ttggatagt	25920
atttgtggga	gggagatatg	ttttgtgggt	ataatatata	tgtaaagtaa	ttttaatatt	25980
gtataagata	cgtttttgaa	aatttatttt	tagtttgaaa	atttggaagt	taaatagtag	26040
attaaattgt	gtgagtgtta	gaatttagtg	taatgggtatt	ttttgtgatt	taggttaatt	26100
tgtataggta	gaaagatttt	tgaagatttt	atttaggttg	gaaaggggtt	gtgttagagg	26160
ttatgagtg	gatttttttag	gtatttgggt	ttttattttt	aggtttgtat	atggattgga	26220
ataaaagttt	tggtagtgtt	aattttttaa	ttttttttta	agggatttta	gggatttaaa	26280
gtagtaggga	atgtattttt	ttattttttt	ttgttttttt	ttttattgta	gtaagaggta	26340
agtatagttt	ttagttttgt	ttgtattttt	ataggagatt	tatgtatagg	tttcgggttt	26400
tggttgttag	atagtgtgag	gttgttgata	gggogagaga	atggcgagaa	taatggaata	26460
ggattgaggg	agaaggagaa	ggaatcgttt	ttagaattat	tatttgggac	ggtggtttta	26520
gggagtaaaa	aatatttttt	gagttttttt	aaggggtttt	ttggttagagc	ggtattatcg	26580
ttagatattg	ttatggttgt	aggttaggatt	gattaaagaa	tttttgattt	tttttgagga	26640
tagggtaaa	ttttgaattg	tttttagaga	ttgtatttag	atttatattt	cggaaattatt	26700
attttgggtt	tatttgaac	ggtaacgttt	agggagtagg	attggaggga	aggagattat	26760
tacgtggttg	ttgtttttgt	ttaaagtagg	aataatgatg	gcggaacggt	tgtattggta	26820
gagaggagag	agaggaggga	tttggcgaat	ttttggagg	attggttagga	tttggttaata	26880
tattgaatgt	ggagagttaa	tgggttaggga	gttagtgata	aagtttaggt	gtttggtttt	26940
gatgatgtgt	tatgtttgtg	togggttgtg	atagaattta	gaggtttagc	gtttttatgt	27000
gtagcgtcgg	tttttatttc	gcggtagttt	ggtgtggagt	tgagatgtgt	tttttttatt	27060
ttatgtttac	gttttttttag	ttagagtaaa	gtatgttttg	ataatttagg	tttttttttt	27120
tttttttttt	tttttttttag	agagagaggg	ttttcgtttt	gttatattaga	agaagtgtag	27180
tgtcgtgatt	atagttttatt	gtagttttga	atttttgggt	ttaaagtatt	agaggattag	27240
gtgtattttt	ttataaaatt	tttaaaattt	tttttagtatt	ttattttttta	agggatttta	27300
tatttttttt	ttatttggag	cgtttatggt	gttttatttt	attttttgaga	attgttttta	27360
aatttttatat	agaaatttgt	tattatgtat	ttaaatgaga	agaaatgttg	aatttgtaat	27420
tttaatttttt	taagataaga	gtttttagtt	cgttttttagt	agagttaaa	aaaaagatat	27480
gatgaatggt	ttatatattg	aaaattgtag	aagaataaat	ttaatatgga	atgggtgagg	27540
ttgttatagg	tgggtgtaaa	ataattgcgg	tttttgttgt	tatttttagt	ggtataaaatc	27600
gtaattgttt	ttgtataaat	ttataaatat	tgtttgaaat	ttatatattt	tgggtggaata	27660
gttttgagat	agagcgggaa	ttagattatt	ggtttataaa	atagtatgta	gttattgtta	27720
tttttttaatt	ttatatattt	attatgaggt	aatgtttttt	ttatttgatt	tggagaaatgt	27780
tttttatttt	ttttttatata	tttgtgaaaa	ttaaatgtta	aaggaaattaa	tataataatt	27840
attgtttaaat	tatgatgtaa	aataaatatt	tgtttgtaat	tagtttaggt	agtttttatt	27900
ggtttaataa	tataaaatta	ttaggtttat	aatatttttag	tatttttagtg	tgattgggtta	27960
agaaaaaaat	ttacgttatt	ataaaaagtt	aaatttagta	ataaattaatt	taaatttttaa	28020
ggaaatataa	agtaaagtat	tatgttgtta	tatggaatat	taatgtaaat	aatttttttaa	28080
tagtttatga	aatagatttt	gaattggtag	ttgataaaga	aaggttagtt	ttggtttaaat	28140
tttttttatgt	tttaaatatt	tttttgaaat	tttatttaaat	tttatttgog	ttagtaaatag	28200
tatttttgaga	tgggtggtgta	tttggaataa	tattattttt	tttttgataa	ttagtatttt	28260
taattttaatt	tttatatatg	ttttttggaa	atatttatatt	tatatatttga	tgacgtttta	28320
aaaataaatt	taatgtaata	atttatatat	tgtggtgagt	aaatttgtgt	tcgtaaaaga	28380
tattttttaaa	ttttaatggt	tgtatttggg	aatgtgattt	tatttggaaa	taggggtttt	28440
gtaggtatga	ttaggttaaa	atgagatttt	attggatttag	gatgggtttt	aatataatga	28500
ttgttgtatt	taagaggaaa	atttgtatag	agatatatat	atatataaaa	gaatgttatg	28560
taacgttagg	tacggagaa	attatgtgat	aatgaaggta	gagattggag	tgatgtattt	28620
atgagtttaag	gatggttagt	aatttttaga	agttggggag	agataaaggga	tgttttttta	28680
ggattttttag	agtaagtata	aatttgttag	tattttgatt	taggattttt	ttttttttaga	28740
attgtgagaa	tagatttttag	ttttaagtta	tttagtttgt	ggtattttgt	tataggagtt	28800
ttaggaaatt	aatgtaatat	gttatgttgt	aaataaatag	tagttttta	tgggtataaat	28860

10

20

30

40

aataatTTTa	agtataTTTT	attattaggt	taggtgagta	ggaaattggt	tggttagatta	28920
attattaatg	ttgtatTTTT	tgaaaagtta	aaatattttt	atttagtaaa	taatatTTgt	28980
ttaaaagttt	ttatttTgat	tgTTTTaaaa	taaagtaaaa	attaaaatgg	agttagttat	29040
gtatttgaaa	aatgtgaaaa	aggaaaagaa	aatttttttag	gaaagattttt	ttttaaaatg	29100
gttatatat	tgagaaagaa	ttttaaaatt	taaaattattt	ggttgtttat	tttattttttt	29160
tgtttatatt	attagatata	ttatgtatga	ttttatatat	tatgtatggt	atatttaatt	29220
aatatttatt	aaatattttaa	aatttggttag	gttttgagtt	aggtaattgta	gataggtaaa	29280
taagataaat	atTTTTTTTT	tttaaagaga	ttattttggg	atgaaattta	atttgtagaa	29340
gaagtgaag	aggttatttg	tagagtttat	tatgaaaatt	tattttttatt	atttgttgta	29400
gttttatttg	atTTTTtgtaa	attatttttag	tattatttgg	ttttattttg	tgtttttgta	29460
ttatatTgga	gaaaaataaaa	tttattttatt	gtatagataa	tataaaatta	attaaaagtat	29520
gtgaaattaa	aaatgttaatt	gtttattttaa	tttttttttag	tgttttttat	ttatttagtat	29580
ttaaaatat	tttttagttgt	gtattttatgt	tagtataatt	aaaatgtggg	gttttttattt	29640
ttttattttaa	tttataaatta	ataatgttta	ttttttttatt	ttttttttttt	gagatagagt	29700
tttatttttgt	tatatTTtagg	ttggagtgtga	gtggatatgat	tttggatatat	tgtaatttttc	29760
gtttttttggg	tttaagcogat	ttttttgttt	tagtttttttg	agtaattggg	attataggog	29820
ttcgttatta	tgttcgttta	atTTTTtgta	tttttagtaga	gatagggttt	tattatgttg	29880
gttaggttg	tttcgaattt	ttgatttttag	gtgattcgtt	tatttcggtt	ttttaaagtg	29940
ttgggattat	aggtagtaaat	tattacgttt	ggttttttat	tattttttata	att	29993

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 29993

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

&lt;400&gt; 3

aattataaaa	atgatgaggg	gttaggcgtg	gtggtttatg	tttgtaattt	tagtattttg	60
ggaggtcgag	gtgggcggat	tatttgaggt	taggagttcg	agattagttt	gattaatatg	120
gtgaaatttt	gttttttatta	aaatataaaa	aatttagtcg	gtatggtggc	gggcgtttgt	180
aatttttaatt	atttaggagg	ttgaggtagg	agaatcgttt	gaatttagga	ggcggaggtt	240
gtagtgtggt	aagattatgt	tattgtattt	tagtttgggt	gtgatagagt	gagattttgt	300
tttaaaaaaa	aaaagtggaa	aagtgaatat	tggtgattgt	gaattagatg	aaaaataaag	360
aatattatat	tttagttatg	ttaatatgga	tgtataatta	agaatgtatt	tgatatttga	420
tgaattggga	atattaaaaa	aaatttgata	aataattata	tttttggttt	tatatatttt	480
aattaatttt	atggtgtttg	tgtataaagt	aaattttatt	ttttttaata	taatatagaa	540
gtataaagta	aaatttaaat	atgttaaaat	ggttttatag	gattaggtaa	aattatagta	600
gatagtgaag	atgaattttt	atggtagatt	ttgtaaatgg	ttttttttat	tttttttata	660
gattaaattt	tatgttataa	taattttttt	aggggaaggg	aatgtttggt	ttattttatt	720
atttataata	tttagtttaa	ggtttagtaa	attttaggta	tttaataaat	attgattgaa	780
tgtaatatat	ataatgtatg	aaattatata	taatgtattt	gataatgtaa	ataaaaaaat	840
ggaataaata	gttagatgat	ttaaagttta	aaattttttt	ttaaatgtat	agttatttta	900
ggaaaaattt	tttttaaaag	attttttttt	ttttttttat	atttttttagg	tatataattg	960
attttatttt	aatttttgtt	ttgttttagg	ataatataga	tagaaatttt	tagataagta	1020
ttattttatt	aatgggaata	ttttaatttt	ttagaaaata	taatatgtat	aattagttaa	1080
ttaggttaatt	ttttattttat	ttgatttaatt	aataaaaatat	attttaaaatt	attattttata	1140
tttaattagaa	ttattgttta	tttataatat	agtatgttgt	attagttttt	taggattttt	1200
ataataaagt	attataaatt	gggtgggtta	gaattgaaat	ttattttttat	agttttggag	1260
gaaagaagtt	ttaaatttaag	gtgttggttag	atttatgttt	gttttgagga	ttttagggaa	1320
gtattttttg	tttttttttta	gtttttgggg	gttgttggtt	atttttgggt	tatagatgta	1380
ttatttttaatt	ttttgttttt	attgtttatat	gatgtttttc	gtgttttaacg	ttatatggta	1440
ttttttttgtg	tgtgtgtatg	tttttgtata	aaattttttt	ttaaagtata	tagttattgt	1500
attaggattt	atttttaattt	agtataaattt	tatttttaatt	tgattatatt	tgtaagagatt	1560
ttgttttttaa	atgaggttat	attttttaaat	atagatatata	ggattttaaa	gtattttttta	1620
oggaatataa	tttattttatt	atatatgtat	aattattata	ttgaaatttat	ttttaagacg	1680
ttatttaagt	atgaatgtaa	tattttttaga	aagtatatgt	aagaatttaa	ttaaagatat	1740
tgattgtttg	gaaagaagtg	ataattttttt	agatgtatta	ttatttttaga	gtattgttgt	1800
taacgttaagt	gaaatttaaat	aagatttttag	gaaagataatt	ggagtataag	agaatttaagt	1860
taaaattagt	tttttttttgt	taattgttag	tttagaatttt	attttatgaa	ttgttgggga	1920
gttattttata	tttaattgttt	atgtttataat	ataatatttt	gtttttatatt	tttttgaaat	1980

10

20

30

40



ttagattaat	tggtatttgg	tttgattttt	tatggtaaog	tgaatttttt	ttttggttaa	2040
ttatattaag	gtattaaaat	attatgagtt	tagtgatttt	atattattga	attaagtaaa	2100
attatttagg	ttaattgtag	atatagtatt	attttatatt	ataatttagt	aatggttggt	2160
atgttaattt	ttttaaatatt	tagttttttat	aaatataatga	gaaaaagatg	agaatatttt	2220
ttaaattaaag	taagagaagt	attatttttat	aataaagata	taagattaag	gaataatagt	2280
aattgtatgt	tgttttatga	gttaataaatt	tagttttcgt	tttatttttaa	gattgtttta	2340
ttagaaaata	tgaatttttaa	atagtattat	taggtttgtg	taaaaaataat	tgcggttttt	2400
gttattgaaa	gtaatagtaa	aaatcgtaat	tatttttgta	ttattttagt	taattttatt	2460
tatttttatat	tagattatttt	tttttgtagt	ttttaatata	tagattatttt	attatatttt	2520
tttttttaatt	tttggttagaa	gcgagttata	aatttttggt	ttagaaaatt	agaattataa	2580
atttaaatatt	tttttttatt	taaatatata	atagtaagtt	tttatataaa	gtttttaagat	2640
aattttttaga	aatggaatga	ggtattatgg	cgctcgttag	gtgggagaga	ttgtaagggt	2700
ttttaaggaa	tgagatgttg	aggaggttt	gagaagtgtg	tagagaagta	tattttaattt	2760
tttgattatt	tgaggtttag	agtttaaggt	tgtagtgagt	tatgattacg	atattgtatt	2820
tttttttaggt	gatagagcgg	agattttttt	tttttagaga	aaagaaagaa	agaagaaaag	2880
aaatttaggt	tgtttaggta	tgttttgttt	tggttaaaga	aacgtgaata	tggagtggag	2940
ggggtatatt	ttaattttat	attaggttgt	cgcggaatga	ggatcgacgt	tgtatatgga	3000
aacgttaaat	ttttggattt	tgtatataat	cggtataggt	atagttagtt	attaaagtta	3060
aatatttagg	ttttggtatt	gattttttgt	ttatttgttt	tttatattta	atataattatt	3120
aagttttatt	aatattttta	aaagttcgtt	aaattttttt	tttttttttt	ttttgttagt	3180
ataggcgttt	cgttattatt	gttttttgtt	tggttaggag	taatagttac	gtaatgggtt	3240
tttttttttt	agttttgttt	tttggaogtt	atcgtttata	gtgtaattag	agtgatgggt	3300
tcgaaatata	gatttgaatg	tagtttttaa	aaataattta	gagttttatt	ttgttttttag	3360
aagaaattag	aaatttttta	attagtttta	tttgtagtta	tggtagtgtt	tagcggtagt	3420
atcgttttgt	taaaagggtt	tttgaagggg	tttttagggg	gttttttgtt	ttttgggatt	3480
atcgttttaa	gtagtagttt	tggggacgat	tttttttttt	tttttttttag	ttttgtttta	3540
ttgttttcgt	tatttttttcg	ttttgttagt	agtttttata	tgttttgtag	ttagagttcg	3600
ggatttgtat	atgagttttt	tgtgagggta	taagtagggt	tgagggttat	atttgttttt	3660
tggtgtagt	aaaaggaaaa	taagggaaag	tgggggagta	tattttttat	tgttttaaat	3720
ttttagatat	ttttgggaaa	agattttaaa	attgtagtgt	ttaaaatttt	tgtttttagt	3780
tatgtgtaga	ttttgggatg	gggaaatagg	tgtttgaaga	gtttttttta	tgatttttga	3840
tatagatttt	ttttaattttg	gggtgggggt	ttagaatttt	ttttgtttat	gtagagtgtg	3900
ttgggttata	gaaagtgtta	ttatatataa	ttttaatatt	tataatagtt	ggttttattgt	3960
ttggttttta	gatttttttaa	ttgtaagtaa	atttttagaa	gcgtattttg	tataatatta	4020
aggtttgttt	gtatgtgtat	tatatttata	aaatatattt	tttttttata	gatgtatatt	4080
tagtttaatt	tattaggtag	ggtttgaag	tttttttttag	ttgtaogaaa	ttatttggat	4140
ttaatgattt	atttttttta	ggatatgagt	ttgggaaaaat	attagggttag	ttttttttta	4200
gtggtaaaaat	ttttaggata	taaaatttgg	aaacgtttta	tatttatgtg	gaaaaaagtt	4260
ggtttgtagg	gaaagataga	agagaattga	tcgagaaaaga	ggagtaaaaa	tgaagatggg	4320
aagaaagtgt	tggtagaatt	taagtattta	gattttgtga	tttttaaagt	tttattgttt	4380
ttttgttttt	tttgtttgtt	agttgtttta	tttttttttg	tatttttatga	gttattttta	4440
cgttttttaa	ttattttttt	tatatgttaa	tggtatagga	agtttaatag	tttatatttt	4500
tgttatatta	ttgagaagtt	atagttgtga	ttaatgtttt	agatgggtat	tgttttataa	4560
tttttgtgta	tttagttatt	tattttgttt	tttaaaattt	attattgggt	ttgtgaagtt	4620
ggattaggta	ttggttgggt	ttaattattc	gggaagtatg	ttagagagga	aagtttaattg	4680
tataaagaat	atttagtttt	aatttttatg	ttaatgtttt	agagatatgg	agatgtatat	4740
ttttgggatta	tgtatatgat	tttttttttt	ggctgtagaa	aagaaaaata	gttgaggtgt	4800
tttaagaaata	gatttggatg	aatagtaatg	agtattttgt	ttgattttta	gttttttaaa	4860
tggagttaat	ttataaatta	gatgttgagt	tatttttag	ttgtttataa	agatagaata	4920
tggattttgt	aaaacgggtt	atttaattta	aaatgtttta	aaaatgataa	tgggggtttat	4980
attttttatg	ttaaaagtta	taataagttt	tattttgtga	gaattattttg	ggttattttg	5040
tataagttta	tttgatggta	agtttttttg	gaattataaa	ttatgattat	ttgatttttg	5100
ataagtaggt	ttaaataagg	tgttttattt	tgtttgtgtt	tgtttaattgg	tgatggttgt	5160
ttagatagtt	tagaaaatat	agaagtaatt	ttgagtgaat	tgtttttaggg	agatatgtga	5220
aagaattttt	agtttaagta	atttttattat	ttttacggat	attaaaggtag	atttttaga	5280
ttaatttttt	tttttttgtg	ttattttttat	tgtttttttt	tattagttat	gagaaattat	5340
tttgttgagt	attttgtata	tatttgaatg	gtttattttag	ttgggtttttt	tgtagtttgt	5400
tagaagagaa	tatatattga	gtttttttta	gaagtaattt	gttttttttt	tagttataaa	5460
tttttttttt	gtgtaatttg	gaaatttttt	ttgattaaga	gtatatgatt	atatatattg	5520
tttaatatat	atttgatgat	tttatgatta	ttttgaggaa	aatgtgttgt	attttgagag	5580
aatttaagaa	tagattttttt	aagttagta	ttgaattttt	gaaatttttag	aaatgtaaac	5640
gatagttttg	ttaaagggaa	tgtaagttta	gtgattttta	ataaagattg	gaataaaaata	5700
gattagtttg	tgaaaaattg	tttttattat	tggataaatg	tatgattttg	gaaaagttaa	5760

10

20

30

40

ttaatatattt	ttaatatattt	tgttttttatt	tataaaatag	ggttttttaat	aatatatttga	5820
ttatatatttg	ttatagattaa	ataaaaaata	tatttttaaaa	atatagatta	ttttgttttgt	5880
tagtgagagt	ggaagaaaat	ttgtttttat	attttgtttt	ttatatattg	aattaaaaata	5940
ttttaaatatt	ttttgtttga	tagtagagta	gtattttgtaa	tttaaaataaa	tgtaattattt	6000
tttaatttttg	tttaattaaag	agtatttatat	taattatttga	tttttaggag	ttatatattat	6060
taattataatt	tagatagtag	ttaaaaagtta	ttagttttttt	attaatttttt	tgaattttagg	6120
taagttttgta	aaaatgaata	atttttcgat	taagttattta	gtattttgta	tttttttagtt	6180
gtttttttgt	ataatatttaa	agttgtgatt	gggtgttttta	gtgttgagag	attgatataaa	6240
ttataaaaata	atttatagacg	gatatgtgaa	agaaaaggga	ataggaaaagt	attagtatttt	6300
agtatttaata	ggatgttaag	atatttttaag	ttggtaaaag	taggagaata	agtataaaaat	6360
ataattaaga	taattgggtta	ttataatatt	ttgataatttt	taaaagtttt	aaaatttttta	6420
aaataaagaa	tggtatatatg	gatattattg	taataatata	tttatttttag	attttttgata	6480
aataagatga	ataagaagtg	gagtttaagt	gtaatttttaa	ggttgtttgtg	acgtttttaag	6540
tgagaagtta	agagaatttta	gattgatattg	gggttgaaaa	aggtttggag	aagtggatat	6600
gagggataat	atgagagata	tatttaataag	ataaagggaat	tatatgaata	taattgataa	6660
ggtaaatgtg	attttttaggt	attataatttt	aattttatgag	aaattgatga	tatggaaaaag	6720
tttaagaggaa	aaggtagcgtt	tatatattgtg	ttgtttatcgt	tttgtttgta	ttatttttttt	6780
ttatggcgat	gggttaggaag	taaaagtaag	aggtaatttta	tagaggaagg	agtttaaaaa	6840
gtttgtttata	tttatgtgag	gggggataga	aaaattcggg	ttattatttag	attttagtaaa	6900
gaagttttgtt	ttatgatgga	gtttttggga	agagaataaaa	agaaaataat	tttttgagtg	6960
agataaaatta	aaatttttagt	tttgtaggat	gtaaattttta	aatgttttatt	gtattttgtgg	7020
tatggaaattt	ttaagataaaa	aaaaataaaat	aaaataaaga	ttgattttaga	ggtttgaaat	7080
tttttagattt	taggggaattg	tataaatgttt	ttatagagta	taaaagggttt	taagagagaa	7140
attttattaaa	agttataaaat	tataggcgag	gtgcgggtggt	ttatgtttgt	aatttttagta	7200
tattggggagg	tttaggttagg	tagattatttt	gaggttagga	gtttgaggtt	agtttggtta	7260
atatggcgaa	atttttttttt	tattaaaaaat	ataaaagtta	gttgggtatg	gtggtgggta	7320
tttgtgatttt	tagttattcgg	ggaggttgag	gtaggagaat	cgtttgaatt	taggaggtag	7380
agattgttagt	aagtttaagat	cgtgtttattg	tatttttagtt	tgggtaaatag	agtataatttt	7440
tatttttaaaa	agaaaaaaata	aattataagt	tataataaaga	aataaaatat	agtagagagt	7500
agttataata	ataaattagg	aatttaagaa	tgtgaaatta	tagagtaatg	tggaaaaaat	7560
tagataggta	tatttaaaat	agataataaaa	gaaatagaaa	taaaattgaa	aagttatata	7620
cgaaaaaaat	atatatataaa	atttggaaga	gaattataaaa	aatgtttttta	aaaatatattt	7680
tatttgaattt	ttttataaga	aataaaattaa	atagtaaat	agatatatttt	aaagaaataa	7740
tttatgaattt	ataaggtaaa	tttggtaaat	tttaagaagt	gtgtgttttat	ttttataaaa	7800
gaaaataatg	ataataaaaaa	taataataaaa	attataattta	tatttttttta	aaataattttt	7860
ttataatattt	aatttttttag	gaattaaagg	gtgatattttg	tgagtatat	tttttattat	7920
ggggaggggag	aagtttttaaa	tataataaag	taaaatatgag	agttatataa	tatggtataa	7980
aattttgattt	attttaattgt	aagttatttga	tttgaattgt	gtttatagt	aatattaatt	8040
aagaatgtaa	ttaaataaaga	tgttgtttgt	tttttttaaa	tttgggat	ttgaggaaat	8100
tttatttgatt	tagatttttta	attgaggtat	ttaggaaaagt	ttgagtattt	tttttttttt	8160
taataaaattt	ttttgtagta	tttgaatata	aaaattatttt	tattgatttt	gtaattgaaat	8220
tgaagtagg	gttatttttta	tttaaaaattg	tttttatagt	tttttaaaaaat	tttaagattt	8280
ttaaaagggt	tgaagttgta	agaatttaga	aaataatgta	ttaaatatat	ttggtgtttt	8340
gagtttaattt	aacgttatgt	ttttttgtta	tgtgtttttgt	ttttatatgt	atggtaggtt	8400
gttagatatt	aggagtatgt	tgttattttt	gttatttttta	attttttttt	tttaagttta	8460
gtacggtgtt	tttggttaat	aagatttat	ttttaatttta	aaaaaaaatt	tttgtttttt	8520
aatagggaat	tataaggga	tttagttagt	tataaaagta	taattgttta	ggaaatgtat	8580
taagtggag	gtagatataa	attaggttat	agtgtattat	tatttttaaa	ttatttaatt	8640
ataaattgac	gtattaatat	agattaatat	taatgtatat	taaagtatta	tatttatatt	8700
taataaaaaa	tgtaaaggaa	aattaatttag	ttgaaataga	aattaatgat	gataattttt	8760
aaagtagtaa	gaatgtattt	ttgagaaaga	tttttagggt	ttgtttgttt	gtttgttggg	8820
gattaaatta	tttttttagta	aaattgaagg	gggaaaaaag	attaaacgttt	aagttatagg	8880
aagatgtggt	ttgttttggt	tttggatgtt	ttttgtagaa	ttttataagtt	tatttttttag	8940
gggttttaaat	gttttttggt	ttaaaaagtt	ttcgggaaag	aatttttttta	aggggaagaga	9000
tgagaggtta	tataagtaga	aattaaagtt	gagtttttaag	ttttggggtt	gtaagaaaaag	9060
aataagagaa	taagtttaaaa	aagttgttta	ttaaaattttt	tatagaagggt	gaggagggtta	9120
gggtgttatta	ttacgtattt	tgaagttttt	gttatagggt	attggattga	gggaagttgt	9180
tagatattttt	ttttattttta	aattattttgt	aatttttagta	gttcgatttaa	aaaatataat	9240
ttcgttaagtt	gatggaaaga	aacgaatttg	gtgaagaaag	cgcgggaaaa	tatttggttaa	9300
attagtaaga	aaaagatcgt	aataaaaaag	aatttaaaagc	gtgagaattg	aaattaggaa	9360
gatggtagaa	tgagaagtag	aataaatttgt	tttttttttt	ttgattgaaat	taaatgtaaa	9420
gatattaggt	ggtagagatg	tggatatttag	tttttatagt	atttttttaag	agtgttatgg	9480
tttttttttcg	ttttttatttt	atgtttttagg	tattttttttt	agggttttag	tttaagttttt	9540

10

20

30

40

gtttaagtat	ttgaataaat	tagatatttatt	tttgaattag	ttttaggtgt	tgtttataga	9600
tattgttatg	gtttatatatt	ggataattta	gtttgggtttt	tttaagtgtt	taattttttt	9660
tttatgatog	tgaaaaaaat	gtaatgagtt	tttttggaaga	aatatttaag	atatataaat	9720
ttagaatatt	tatagttttt	aaattaagat	tgtatttatat	aaaaatatcg	atttttttaa	9780
aatgtatgaa	tgagtgaaatg	agtgataaaa	tagttaatag	tgataaaatg	tatgtatgaa	9840
tgaatgaatg	agagtataaa	taagtaataa	aggaaatata	tttttaaaagt	atatgttagg	9900
aaatggataa	attacgtttt	atgaagtttt	agattgaatt	aggtaaatag	aattgttagat	9960
ttttatgttt	gttatgattt	agtgtatagt	tttgggaaaa	ttttgtaatt	tttttatatt	10020
ttagtttttt	atttttataaa	aggagtatat	tgtttgaaat	tttaattttt	tatagtagtg	10080
agagttttga	tttaacgttt	ataaaacgtt	ttttagtttt	tttgattaat	aggtaaaaata	10140
ttgtggtagt	ttgtataata	tatttttttaa	aaaggataaa	ggtaattggg	cgaatttgat	10200
gtaaaaaat	attttatatta	agaaataaat	attagttata	tttatttttt	ttttatttta	10260
tttgtaagt	aataaaaaat	atttttaata	gaaaagtatt	aaatttaatat	tttaagttagt	10320
tgaagtgtta	ttatttatagg	ttttattttac	gttgggggaa	ggagagtgtg	tttgtttttt	10380
taggtttatt	tatatgtttt	tatggtaaaag	ttaggaaatgt	tgggtatagt	tttgaagggt	10440
tttagcgat	ttattgggtt	ttgggtatttt	aatgtatttt	atttttataa	ttataaaagt	10500
atttttgagt	gtttttggaa	atatataata	aatttttaat	taattttaaga	gtgttttaat	10560
tgtatatatg	aaattttttg	ggaggaaaaat	attagttatt	ttatatatat	atagtatttta	10620
agtttagtaag	agagtttttt	ttgaaaggta	taaagtagtt	tttttatagt	aataataattt	10680
ttagttttat	atgtgttaagt	tttattgaat	tttttagaat	aataggaaat	ttttaggaa	10740
aaaaaatttt	ataaaaaattg	atagtttatat	ttatttaatg	taagaggaaat	atatttagtta	10800
ttttgagttg	gatttattttt	taaaaggatt	agataaattat	tgaagattaa	ttaaaaattt	10860
aattaaaaat	tataagaatt	gaatattttg	gagatagaat	tttttatata	taaaaatcga	10920
ataataaaaat	taatttgatta	atatattttta	ttttaaaaat	gtattttatta	gattattttta	10980
gttagtatatt	gagtagtaaat	tttttggaatt	ttgatgtatt	aattttttatt	tttatatttaa	11040
atagatttata	ataagtaata	gatttatataa	ttagtatttg	atatgatata	attgatattg	11100
tgatattgtat	aataatatttt	attaatatat	ttataatgga	gtaatgttat	ttattatttta	11160
tataatgttt	atattttttta	tttttatgtt	aaaaagttat	cgtaatatat	gtaagggtgtt	11220
tagaattgtg	tttgggtatag	agtaggtttt	tattagaata	ataatatatt	atttttttata	11280
agttttttatt	aatttatatga	gagttagaat	tatttttttt	aataattttg	gtaaatattt	11340
gatgttatta	agtaaaaaaa	aatgtagtga	atataatatt	attgatttat	tttttttttaa	11400
tatttgggtt	tacgaattat	aagtaaatat	aatatgtatt	tataaaaaatg	aatatataaat	11460
attttttaagt	gagaaatttaa	ttatataaat	tatatgtata	tattaaatat	atatcgttta	11520
tagaattatt	tatttttaatt	atagtggagt	atttcgatta	ttatatgagt	tttaagggaat	11580
ttattattat	aattatttttt	tttaattaga	gtataaataa	ttataagggt	taattaaggt	11640
gaaatttttg	tatttgggtt	ttgtgagaaa	gatgagaata	ttatttttaaa	gatgtaagat	11700
ttataaattt	tttttaaaaag	tatttttggt	ttttttatgg	aaaatgtata	tatatatttta	11760
tttatttaata	ttgtattttag	agtttttatt	atagatatatt	ttggtagatg	tacgaagaga	11820
tataaaaaat	attagtgtaa	tatatattagt	aatagtaaaa	atatggaagt	aatgtaaat	11880
tatatataaga	ggggaatagt	gaaattatga	aatatattgta	tatatataaat	agaagtattt	11940
aaaatttat	gtattgatgt	ggaaaaatat	tttaagattta	gtagattaaa	agtaagtttt	12000
aaggaaatt	atgatttttt	tggagttaaa	aatgtaaaaat	gaaaaataaat	tatatatttta	12060
tatagttatt	atattttatat	atatatagaa	aaaaaaatgt	ttgaaaagat	gtatatttta	12120
gtataataat	ttatttttgat	ttgtagagaa	taagaatgag	taaatttatt	ttttatttta	12180
aatatattog	tattttttaaa	atttttttaag	aaagtataat	atatgtatag	taaaaataaaa	12240
tatatataat	aaaagttagat	tattgatgaa	tttttattga	ataaatattt	ttatatgatt	12300
agtaattaaa	tttaagataaa	agatataaatt	agtatttttaa	agtttttttt	ttgttttttt	12360
tgggtatttt	tttttaaaagt	aattttttatt	atttttgttt	taatatgtta	tataaaagtat	12420
gattttattg	tatttttttaa	gtaatagatt	aaaaaaataa	atttgtttta	gtagtatgaa	12480
tttttttttt	tgaatatatt	atatattttag	tattttattt	taagatatata	attttaaat	12540
taatttgagt	tttttatagt	ggtttaggtat	tgaatttaaat	gtttttttttg	tatgaatttta	12600
attatttttt	ataatttttat	gaggcgagta	ttgtttattat	tttttatgta	tatatgttgg	12660
aattatgggt	tatagttatt	tagaaaaatta	tatgattaaa	gttatatcgt	tgatgagtgg	12720
tagagtttgg	atatatatata	aggtagtttg	attttagtat	tttttaatttt	ttattagaaa	12780
taataataata	aaaataaaagt	ggtaagatgt	agagttggga	gtatgaagtg	tttttagtat	12840
gaagtttttt	ttttttgttt	gtttttgagt	aaatgattta	aggtttttaag	gttatataat	12900
ataaatattt	atttgtaaaa	tgggaagggtt	aggtttagatt	ttttttttga	tttgattatt	12960
tgaogttgat	aaataaagt	atttattgaa	atatagagta	aatatgtttt	gttatgatgt	13020
agtgtaaatta	tgtattgtat	tatgttaaaa	aatgatttat	ataagaaaat	aaaattataa	13080
tttttgaat	tattggaaat	aataatttta	attttaaggtt	atttttggat	ataggaagat	13140
tttttttttt	aaataaagtaa	attggtgggt	tttgaagggt	tttggtttatt	tttgtatgga	13200
aaatgtttta	aaataaaatta	ttaaaaatta	aataaaaattt	ttttattttt	tttaattgtgt	13260
ttgaaaaaaa	agatgttaatt	tttttttagta	aaaggttacg	tatatatttta	atagatatat	13320

10

20

30

40

ttgggatttt	tgggtttttat	attttgaaat	attgatataa	ataaatatag	aatatgtttt	13380
tttttaaatg	aaattttataa	ttttgagggt	taaaaatttt	ttaaaaataat	atgaaatoga	13440
tttttagtaga	aggtaatttaa	agagatttaag	gtttgttttt	ggagaaaatt	agaattatga	13500
agattataaaa	ttttaacgag	aaatttgttt	tttaaatggt	agttttattga	aaatattaat	13560
gtacgtcgga	tatttttggt	tttttattag	aaaatttagta	atattttggt	ataaatgagg	13620
ttttaaataa	gttgagtag	aaaataatta	ataaattagt	ttttatgatt	ataagtaaaa	13680
gagaattagt	tttttaaaaa	gttaatagga	tttttttttt	gtagatgttt	ggtttgggat	13740
ttaatgtttt	ttaaagatat	gtatggaata	gtgtagttat	ttaattttta	ttaatatttt	13800
taggtgttga	ggttaacggag	ggaaaaagat	atgatttttt	ttttttgtga	gtttatagtt	13860
tttttagaag	atagatatat	ataatgagtt	ttaatataat	ttggtgttat	attaatagtt	13920
taaaaaaagt	gttatggtat	tatatagaga	aaagaattaa	ttttgtttga	gttttaagga	13980
aggttttata	gaggaggtga	tatttgagtt	aagttttgaa	agatgagtag	attattatta	14040
ttattattat	tttgtttagg	taggtagtaa	aagagtatta	ggtaagtagg	ttaagggagt	14100
tggggttatg	gaggataaag	gtggtgagaa	tatgttaggg	agaaaaagg	aagtgattga	14160
cggatttata	agaaataaaa	tgtttataag	taagttttat	tatatagga	tttattatat	14220
aaagaattaa	tttgagaaag	gagatatgtg	atttgaatat	tttgtgggg	tttttgattt	14280
atgaatttag	gaagtgttta	tttgaaaaaa	tagaattttt	gggtttttgg	tcgtttttta	14340
gtaattaaag	ggttattagg	tttttcgttt	aataattggt	ataaagtgtt	tggatggatt	14400
tgtggttcgt	tgtgtttttt	ttggattttt	tgtttatgaa	tgaagtagaa	ttttttttta	14460
ttatttgtga	tttaaatttt	tgttttaaat	ttttcgtaat	atttttcgag	aacggttttt	14520
atttgttatt	gggttgttta	gtattttatt	tatttttttt	tttaataagga	gttatgtagg	14580
gttttttttt	attttagaaa	tagaaaaata	ttttggttaa	atatagtatg	ttgtatttgt	14640
agttttttgt	tattttaagta	tatattttaa	aattaaagta	taaattaaag	gaagtgagag	14700
agagagagtg	agtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtt	14760
tttaagtatt	tttattttgt	ttatttaggt	attaattagt	aaatgatgtg	aaatttttag	14820
gttagtttga	ttgtttttat	gattattttat	ttaatataat	taaagtataa	ttattaaatt	14880
agataatgta	taagtgtgga	attttaagta	tttttgtaat	ttttaataag	ataaaaaatta	14940
tttattgttt	agaattttta	agaaaaattag	tttaattata	tatttataat	attaatgttt	15000
tatattttag	aataattttg	aaatttaatt	taaaaattat	atgggaaaag	ttattttttt	15060
ttattttatg	tgaatattat	tgtttttatt	ttgtttaagt	gattttttgaa	atgtgtttta	15120
tatatgttta	aattatgtaa	gggtggtgtt	taaataatag	ttaaatttat	ttatattaat	15180
tatatattat	tttatagata	aaatgtattg	gttaatatta	aatttataga	atgagaattt	15240
aaaagtttgg	atttgagaat	ttataaaaaga	gagtttttat	atgtaatata	ttatttttta	15300
ttttttttta	gttgtataaa	tgttattaat	ttaagatttt	gaatttgtgg	ttataaattga	15360
aagttatata	taattttttt	gaaaattttt	tattataaat	aaataattta	atttattaag	15420
tatttttaatt	tttagtagtt	gtgattatta	gtaattttat	tttttttaat	attatagatt	15480
aaataaaaata	aaagtttttt	attattgaat	atttatttat	agaaatggaa	aggtaatggt	15540
tattatttta	aaataaaatt	aaattattta	ttgataaata	atcggaagaa	aagatataa	15600
gatgatttaa	ataaatattt	attttttata	tatttttttt	taggtatttt	gttattttta	15660
tttatatatt	attttttagaa	aaggaaaaata	tgttgagat	ggttaatttg	tgtgaagcgt	15720
atttgtaaa	tttttttgtg	taaagttaat	ttattaatat	agattaatga	gaattgtttg	15780
attttatgtt	taaatttggg	aggaagggtat	taggattttt	tatatattgat	tggaaataga	15840
ataaattttt	tatgtagagt	tttgggagtt	tttgattat	attaaatgat	attaagattt	15900
gttttaggtta	tgggttttta	agaagaggta	attttgttt	tagagattat	ttgataatgt	15960
ttggagatat	tattattatt	aggggaggga	gggtttttgg	tatttagcga	tgttattaag	16020
tattttatta	ggtataggat	agtatttttt	gaataaatta	tttagtttaa	aatgttaata	16080
attagagttt	gaaaaatttt	tattttaaata	tattgaagaa	tttaggtata	acgttattat	16140
tttttaaaatt	atatagatat	attttgtagt	agtttttagat	aagttgtaaa	aatgagattt	16200
tgataaattaa	tatttttaatt	tttttttttt	tttttagttt	attttgttat	atagttatta	16260
tatttgtaatt	taagtgtata	attttgtaag	tagaggattt	aattattttt	tattgttttt	16320
ttaaaggtaa	gaattatagt	aatatgtaaa	gttatttttt	aaaaagttta	tattgagttt	16380
attaggttta	ttgattattg	aaaatttatat	aaatttttat	aattggtatt	ttacggttga	16440
aaaaaaagta	attgaggaaa	tttaaatatt	ggttataaag	tattattatt	atataacgtg	16500
tttataaattg	tttaaaagtag	ttaaaggaatt	atatagatta	aagttttaaa	ataatttaga	16560
ttattgtatg	cggaaatatt	tattaaaaaga	aatattattg	tataacgtaa	atggttaatg	16620
ttaatgtttg	agtattttata	gtgttttttt	ttaaggtttt	aaatataatt	ttagatttgt	16680
taagatgatt	tatagtattt	aatttatatt	tggattattg	gatattttat	ttatggttat	16740
taattttatag	tttttttaaaa	aagattttta	gttttaaaaa	tttttggaa	atttgggggt	16800
aattttaatga	aagatatttta	attatagtaa	taataattga	tatttatatt	aagtattatt	16860
ttaaatata	ttatataatt	ttattttattg	aattttttat	agaattttat	gaggtatggt	16920
ttgttatata	tgagaaattg	aagtaaaaatt	tgttttagta	atgtgtttga	tgttataaat	16980
ttattaatgt	tagagttgag	gtttgaattt	aagtgtttgg	ttttatat	ttttttttt	17040
ttattttatt	atttattttt	gagatggagt	tttattttgt	tgtttagggt	ggagtgtaat	17100

10

20

30

40

ggtgtaattt tagtttattg taatttttgt tttttgggtt taagtgattt ttttgtttta 17160  
 gtttttcgag tagttgggat tatagggcgtt tattattacg ttttagttaat ttttgtattt 17220  
 ttagtagaga cggggttttg ttatttttggg taggttgggt tcgaattttt gatttttaggt 17280  
 gattttattcg tttcgggtttt tttaaagtgtt gggattataa gtgtgagtta tcgcgttttag 17340  
 tttttatatt ttttttattt atttattgtg ttataagaat tgagtttttt agattttaag 17400  
 tattatgaaa ttatcgtatt tttagagatt tttaggattt ttggtttatt tattagatta 17460  
 ttgatttttt agtgggtaaga aataaatata tttttatatt tacgtatata tatatataat 17520  
 ttaagtttgg atttatagtt gtaattttat tgggtttata ttaaaatttt ttgaggttgt 17580  
 tattgaggta gtttttattt gtaatagtta ttgttttttt tattgttttt agttttaagg 17640  
 aggggatgtt tagtgttata atttttgttt ttatttttag tatttttatt tattttatta 17700  
 atgggaatat aataattatt tattgattat atgttttagta gtgtattgtg tatttagcgt 17760  
 atagaaatga taaatatagt taattttttt agtaaatttt tagtttaag taggatttag 17820  
 attaatgtaa tttattatat tttaatgttg taagggttat gttaaatgta gaagttggat 17880  
 gttttgggag taataagaaa gaaacgttta ttttagattt tggagggttag aggaatttat 17940  
 tagaggagtt aatattttgt attttaagta ttgaaaaagt agtagaaaag atattttag 18000  
 ggggagaggg gcgatgtttt tttagagaaa agtattttac gtataaagaa atgaagtga 18060  
 aatgtttaag gtgtatttga gaattgtagt tttttatata gttggaaaag agagttgttg 18120  
 tgagtgggga gtgagagatg agaagagtaa ttttagtaag gtttttagta tgaagggtta 18180  
 ttttttttgt agagaatttt ggaatttgtt ttataggtag taggtaaatt ttttaaggaa 18240  
 ttttaagttt agggaggatt ttataaaaat tatgaataaa tgtggttgaa tattttagg 18300  
 acgtgagaga gtgttagaga tagttttaat atagtttaga atgggttttt aggagaggt 18360  
 ttaagatatt ataattatat ttgttatgat aatattaata cgaataagtg tgtataggat 18420  
 aattgtttat ttaaagttaa tttgaalatt tgaggattag atttgtgatt ttggttataa 18480  
 tgattttttt tttaaatatt tttgggaatg gtatgtaaaa atataagaat ataataaag 18540  
 ttttaaggtt tttaaagtta tgtagagtag aaaagaaatt tattttattt attttaattt 18600  
 tgtaagtttt tagtaatat gataaggaaa aagtatttaa taagtattta ttaagtattt 18660  
 ataattttgt taattatttt tatgaacgaa attttttaaa attaaagtta ataattaagg 18720  
 gaaaaaatta gatttaaat aaaatttttt atgagttaat taagaaaaat aatagtatta 18780  
 ttattttatt aattaaagtt aatgtaaaaa taaataaata aaaaaaaaaa taaaataaaa 18840  
 tagtagaatt gtcgtttttg ataggtttat tgaggtttgt atgtttaagt tttttattag 18900  
 aagtattgtt ttgattattt ggaattttg taaaaggaaa tttgaatgtg atttatttat 18960  
 aacgttatta aatttagtaa gaatgatttg gttataatc gtatatgaat atatatattg 19020  
 atttaaatgt aagagaaaag aattaggtta tgtagagatt tgttgatttt ttttaagttat 19080  
 tattattttt aatatattga aaatattaag ttagaaatat ttaatttttt aattagaata 19140  
 ttogggtttt tttaaatttt ttaattattg ggagtttaaa gtttagagggt aaatgtaatg 19200  
 aatagattat ttogttgggt atagttagag gttttgtaat tgtatatatg attttgtgta 19260  
 taatgagttt tttcgggtat tggtatatatt atttgattag gtagagaatt ttaaattttg 19320  
 tattgttgtt ttgtgagta gaattaaatt taatggtata tgaatgtaaa tttttatgat 19380  
 ttaattgtag ttttttataa gaaatgtttt tttttattta aaaagaaaag gggaaaggat 19440  
 aatagaaata gtagtaataa tttacgtgaa aatttaaggt tatgttaagt taggttattg 19500  
 ttggtgtttt tttttatagt ttttaagga ggaagatgt ttttaattat aaagttaatt 19560  
 tttgtaggta taagtttttt gtgttttatt tagatttgta attatatata ggaatattt 19620  
 tgattagttt taattttttt agtgttaaat ogaatttgaa gatttggtta tacggatatt 19680  
 taagttatag aaggagagat agatatattt ttttgttgat atgttatatt gggagatatt 19740  
 ttatcgtatt ttagattttg ttttttagtg atgttatatg aatatgttag ggtaggatt 19800  
 ttgaattaat tttttttgtt agaagatttg aatttttttg tagtagtttt tatatatattga 19860  
 agatatttag agagaatttt agaggcggcg gttatcgtga gagggatttg ttggtgagtt 19920  
 attttttaggt tatttatatt ttgttttatt tagagtatgt gtatatattt ttattgggt 19980  
 tattattagt ttttatttaa atgaaggat tcgtggttga gtatataagt aaataaaaaa 20040  
 atgaaaaata ttgttttagt ggaataatat tataaaattg taaaataggt tattaatagt 20100  
 aaaagtattt atttatagaa aattttatat atgcgataat tagataaatt gaatgtattt 20160  
 ttaaaatatg ggtagtttta ttataattta aatttgtttt tagaagttta ttatgtattt 20220  
 ttttaatttt taagttttat tagttgggtt aatataaatg tgtagatttg agatttaaaa 20280  
 ttagtattaa aataataaaa aataaaaaata aagaaaatat aaagttgata atatttaatt 20340  
 aatttggata aggtttgaag agtaaaggaa gattttatat gttagttaaa tatttaaaag 20400  
 atttgggttat aagtttttga taattgggaa atattataaa atatagtatt tttttaaatt 20460  
 tagttatttg ttgttttagt tttatgattg tgggtatttta ggttatattt ttgtttattg 20520  
 ttatttaata cgttttttta gatatttaat tttttttttt tgatttttaatt attttgtttg 20580  
 gttttgtttt aaataaatatt gtttatgaag ttataggttt aatataaaat ttaataaatt 20640  
 tttttaatat ttagttattt ttatataaaa tataagttat attaaaaaa aatgtttagg 20700  
 tattatttaa aaatgggtgt atatgattga tggaaagtaag agtttagtat acgtttaagg 20760  
 ataagggtgt tgggtttata ttggggagtt aggatttttg ttttattgtg ttgtatgatt 20820  
 gggtttttagt ttttttattt gtaaaatagg aataataaaa gtatttaatt tacggtatag 20880

10

20

30

40

ttaagaagat	taaaattagt	taatttatat	aatgtttta	aatagtgttt	tgtacgaaat	20940
ttttgagtaa	atggttagtta	tgatgttatg	atggtgatag	tgattaatat	tatagtaata	21000
atgatagtta	aattgtaatt	attttaagat	tatagtgtat	atttttat	aaaaatata	21060
tttaggatat	aaatatattt	aagaaaatat	gtttttatat	ttgatattta	tattaatata	21120
tgttttgggtg	atataaaagt	ttttttatat	tggttttaacg	taattttatt	ttgaaaatat	21180
ttatgtgata	ataggaatta	gattttgttt	aaaaattata	atttaaataa	attattttgtg	21240
tagaaaaaaa	aaaattaaaa	aatttttaata	cgatagaata	tatagggtttt	ttttttattg	21300
tttaaaagta	cgttaaaaata	aattttattta	ttgtatgtaa	ataaaagt	taaaaatatg	21360
aatatattgt	attaaaaat	tttatattgg	aaaaaaatga	gaatttttgg	tatttttagaa	21420
tggtgttttt	ttttttattt	tatgtattga	aatttttaggg	taagaaaagg	gttagattaa	21480
ttttgaaagg	tttttaaat	taaattatat	tattgtgtta	gtatttttaag	attaattagt	21540
attttttaaat	gataaaaaag	gtttatagtga	gatttagagg	tgtatttttt	gaaattgttt	21600
taaaattatta	tataaatgtg	gttttgataa	tataaaatgg	ttttttattt	aaatttaatta	21660
gtttttattt	tttttttggg	ggtgtgaaag	gggttagggg	agtaagaata	gtagtgttta	21720
tttttagtat	ttttttatta	ataaaaagat	ggatggagaa	atattaagaa	tgataaaattt	21780
taagcgtaaa	atgatataat	attaaagtat	atattaatgt	atagttttat	aagtaatat	21840
gagtgtatgt	aatgtttata	aagtttttaa	attttttaaa	agtaattaaa	gttgtttgta	21900
ttttttttga	atgtgtaatt	tttgtttatt	tttttttatt	taagttttaag	ttaaatgacg	21960
tttaagtttgg	tttttaaaat	gatttaattga	ttatgtagt	ttttttttat	taaaatatat	22020
tttaattataa	gatgtagtat	tatatataat	gtattttatt	tatttttagg	gtaaatgttt	22080
gaaatagtat	gttttttttt	agtttagtag	gaaaaattta	tgagagaagt	aggatatattg	22140
taatgttatt	ttattttttt	ggtgttgatt	ttttttattt	agtaattatt	gtaataaaat	22200
tttttaattg	tatttttgaa	tataattagt	ttaagataat	ttatagggag	gtacgttata	22260
agagtttagt	atttagtata	tgtaagaata	atattttatt	agaaaaagaa	attgttaaga	22320
tttatatttt	attgaaaaaa	gaagaaggtg	tttgataga	ggtttggtta	gttttttaat	22380
gagaggattt	aaaacgtttt	ttatttttga	tagtatattt	ttttatttat	tttttaata	22440
agtgtttga	aatattttata	attagatagt	atttaatttt	aggttttaag	tgtttttaata	22500
gttttaigaa	atagtattag	tagttgtaat	atagaattat	ggtgaataaa	ttttttataa	22560
agaggggttt	gtttttatag	aatgtttagt	gtttttgtat	ttatttaata	gaaaaaaatg	22620
ataatgagaa	agtataatat	atattttgat	ttttaaatta	tttaatat	aatagtag	22680
tgaaaaagat	tattattttt	ttttttgaaa	tttgtataaa	aattgtgagt	ttttgtggg	22740
taaaataagt	ttgattattt	gaaagttaga	atgtgaattt	tttaattttt	taatttttta	22800
taataaatagt	tatcgttttt	ttgtattttt	atttttttaa	aaatttttaa	aaattttaatt	22860
ttagtgtata	aaatgtttaa	atgaaatatt	aagtatatata	aatatatatt	tagatacga	22920
attagtattt	tagagtttgt	aatagagatt	gaaaatatga	aattggatat	tttatttttc	22980
gtggttatgt	aaaattttat	tatattttaa	agtataatat	aaataaaaag	gaaattttta	23040
gaaatggagt	tttttttttt	ttttaattta	aagagtttta	ttaaaagaaa	ttaaaagaaa	23100
aaaataaatt	atagtaaaat	gataagtaat	ttatttggtta	gttattcgtt	aaaaaagaaa	23160
tttttatgta	attttttttt	ttagttttta	gaaatttttt	gaaatttagt	atttattttt	23220
tttaataaatt	aataattatt	atattttttt	atataaattat	ttttttttat	ataaatttta	23280
agatttttaa	aattttaaaa	tttaagttta	ttattttaaa	gaagtgttaa	ttgtgagtat	23340
atataatata	gtgagacgtt	ttattttgga	aatgagaaat	tttaatttaa	atatttaata	23400
aatattaata	aaaagaaaa	aattgagtaa	attttatttt	agttataatt	gtgaattaat	23460
cgttagttat	aatggttttt	aaatattgaa	atataattatt	tttaggaaat	ttataaagga	23520
aaatagggtt	ttgaaaatta	tattgattgt	agattttttat	ttattatgaa	agataagtat	23580
atattattaa	taatttagaga	aaggagatat	ttttaataaa	tttaattatg	ttgtttttta	23640
agttgtagtt	gttaaaaggt	ttaatatttt	tgtatagtta	tttttaataa	cgggtttta	23700
tttgaatgat	ttataatttt	taattaggtg	gaataaatta	tttttacggt	ttataaata	23760
aatgtgggt	gtagttatgt	ttgttttcga	tattgttgtt	ataaaaaata	gattttggta	23820
gttttggttt	ataaaaaata	atltgttttt	tgttattatt	gtttttgttt	ttttgggata	23880
atgttatttt	taaaaaatata	taaagtgttt	tgaatgtagt	tttttaaaac	gtttcgtatt	23940
acgtattaaa	tattttttgg	ggggattttt	tttttatttt	tttttagttt	tgggtttttta	24000
ggtttaagtt	tgtttaataat	attttaaaag	ataaaaaaaa	aaaaaaagg	attgattttg	24060
tttaaaatta	aatcgtattc	gggaaaggaa	tttaagtata	attttttttt	taagggtttta	24120
aaaaataaaa	taacgtaata	aataaaaaaa	ttatcgttaa	tttttaattt	tgttagtatt	24180
ttacgtgtaa	gtgaaatttt	agaagttgtt	gatggggagt	tcgcggttgt	taaacgtttt	24240
taagattttt	attttaattt	cgtaggagtt	cgtattgaaa	ttgataaata	ttcaggggtt	24300
tataaagtgg	ttatagatga	gaagaggaat	aaaatgttat	attttagggag	gtgtattttcg	24360
ttttaataat	tacgttgatt	ttagggtgtt	aagttaaaag	gggttaaggga	gaaagaaaa	24420
tgtttaagtat	gagtttttaa	tgtgaaattt	aatttggttg	tttttttagg	tattagattt	24480
tggaagtgtt	tgtaatgata	gttaggaaag	taaattaatg	gttaacggtt	tattgggttt	24540
gaatattaga	gtttttgttat	ttttttatag	atthaagtata	taatatatat	atatatatat	24600
atatatatat	acgaagttgt	tttacgtgga	atgttttttg	aattaaaaa	tacgttcggg	24660

10

20

30

40

cggtatttttg tatttttggt gaaagggtag agggatttgt attttttttt tttgttttta 24720  
ggtaagatt tatgaatgat ttttttaggt cgttcgggat ggcggggaga ggcgtaggag 24780  
acgcggtgag agaggatagtt tttttatatta ttttttcogta tataattttta ttttaggcgt 24840  
aaattcgttg tttttatagg aaggagaaag aggggtggtg gtgaagggaa atattattttt 24900  
ttaagtagg gaagagatga taaaaattaa attcgtttt tttgttttcgt tttagttttg 24960  
ttatcggatt cggttcgtaa aittttttaat cgtttcagat tgtttagaat ttcgtaataa 25020  
aagggagaaa attttttttaa gtgttattaa acgaaagtcc ggggttgtgt ggcgcgtaga 25080  
ataaaataag tatatatacg tttattttta aatttcgttt tattacgtta aaaattcagag 25140  
ttatttttaag ttttatigtt ttttttagatt tagtaggttt ggaaggagag aaaaatttgt 25200  
ttatttttagt taggtttttt ttttttgaga agttataagt tttttatggt attcgttatt 25260  
cgagttaatg aacgcgattg ttttgataag gcgtttttta ttttatcgat tttggtaaat 25320  
tgtaggagat attttagttta cgttatataa aaattattaa agtgggatcg tcgtagtga 25380  
aaagttcgat tagtgttttg agattagaac gcgagttttt aaagtatata cgtattcggg 25440  
atcgggaaaag ttttagcggt tgtgattttt cgaaggattt tgggttagta ttttcgcgtt 25500  
tggattatttt aggggtttat tagaaaagtaa tatacgttat aagaaagatg tgggggagat 25560  
ttcgtatgttc gcgtttttgt taggtggagg cggggtgtag gtagaagtcg cgcgttggat 25620  
tgttgatga atttcgttac gcgtaggttt cgcgtcgatt tcggaaggga taggtaggtt 25680  
cggaaagggat ttttggggtt tggggacgtt ttttaggta gagagtatcg ttgcggttcg 25740  
agcgttcggt gtttttaggc gtgggttatt cgttttttaa gcgttttttcg gggacgtagg 25800  
cgtttacgta tcgttttagt gcgcgtttt agtatttagc gttcggcgtt ttcggcggag 25860  
tttcgcgtat tttttcggaa agtttggggg tttttttaat ttaggttttt tcgggagttt 25920  
tggggcgggg gttggaagaa ggggttattt atttcgtcgt tcggttcgtt tcgggttttc 25980  
gaagtgtttg ttttagtcgc ggttttagtc gttcgttaatt aagtatttat tttcgttttt 26040  
tttagtgtcg aagttttttt ttcgcgttgt gtttttggtg aaaataggat atttttttcg 26100  
gttattttat aataaatagc gtatataagc gggggagaag cggggcggag ggagaagtcg 26160  
gtttcgaggg ggaggaggaa aggagaggag ttaaaatttc ggattcgcgt aggggggaaa 26220  
ggagaagaaa agaaaatgag agagcgcgtt tagtcgtcgt agtcgttatt tttcgttttt 26280  
tttcgtagtt tttttttttt ttttaagta gcgataattt tacgtggata ggaaggaaat 26340  
tttcgcggga agtcgggaac ggtcggagcg tgcgtcgcgt tgcgttagt ttcgtatttg 26400  
cgtagggagg tggggcgggg gcgacgtcgt tatcgttat tgcgggttcg tgaggtcgtc 26460  
gggggttttc ggggaggtcg ttaggacgc gggggcggc ggcgcgcggg ggtattttt 26520  
cgtttttatt tgatttcggg tgattgttta ttgttatggt ttgcgatttc gcgtggggat 26580  
cgtttagggt ttcgggggtt tggatgttc ggggtggcgtc gtcgttaatt tcgtgttttt 26640  
cgcgtcgttt ttatttcgtt ttatttcggg tcgattcgag cgggtttagt ttttaggttg 26700  
aggggaggga ttcgcgatcg cgtttttttt tttgggtcgg agagtatttg tcgattttta 26760  
tttgtttttg tggggtagtt ttcggaattg tttggaattt tttcgttatt tagttttttt 26820  
gtgtaggtta ttgcgggtt tttgtcggat ttttttttat ttattttaag ggaggagata 26880  
gaagggtttt cgttttatgt taataacgtg aataaaaaat taatttagat tagattgggg 26940  
cgtttttttt gcaggaggga aatatttttt ttcgtggaga tatatgttat gaaggattaa 27000  
gcggtttggg gataggttgt gttgcgaagg gtttgggtt ttttttagtg tgttgggtgt 27060  
aggtataggt attcgtttta gacgttttaa ggttaggtag taacgattta tttttaaggg 27120  
ggcgttagag tttttttagg tatattgttg aaatgatatt tcgtgtttaa gttttttgog 27180  
ttgtatttac gcgatttat aggttttac attttatatt tatacgttg tatgttataa 27240  
ttaggggata tagtaaaagt agacggaata aataatttat aaattttgta tttatttaat 27300  
tatttttttt aaaaatttat tgtttatttt agcgttattt tttttgttat attgataata 27360  
aatgttttaa tttattgata aattattgag tgttaattat tgtattggtt atttatggta 27420  
tatgagttta ttttaatttt atgataattt tacggtggtt attattaagt cgtataaaaa 27480  
gatagggaaa tttaagttta aagaattatg agtgattttt ttaaagataa atttagtggt 27540  
ttttaattat aaagtttatg atataataat ttttatatta ttttaggtgt ggtttaagag 27600  
attatagatt aattcgtaga aattattttt atttaagaa agtttagttt taatatattt 27660  
attaagttac gttttgaaa aggttttagaa aaaagatttt attttttatt ttaggttggt 27720  
tttatgtaat tgatatgagt attgtttaat ttaaaagtag tatataattt gaattattat 27780  
ggttataaatt tattttttta tgagtgggga attatttata atgtttaaga ggttttagaa 27840  
aaggtggtgt tgtaaattta aaatgataaa ggtagtcgtt gttgttttta ttattttatt 27900  
ggtgtttttt tttgtagatt tattttggag ggtgtaggta ttggttaggta taatgttttt 27960  
ttttttggtt ttttaaggtag aaagggtttt ggtagtggtt ttggtataaa gcgattttgg 28020  
agtatggttg agagtatatt ttggtttaac gaggatggtt agttaatata tattggagag 28080  
aaaaatatga atggatagat ttaattaatt ttgtagattt atttttttta ttttatatgt 28140  
gagaaaatta aggggtttaga atttttagaa gtttgttaat aaatggtaga tttgagtttt 28200  
aagtttagtt ttattttaagt ttatttttag ttatttgtat gttattatta gtattaatgg 28260  
taatttagaaa aatagtaatt tttttaaata tgtaatatat tataagttaa atatgtaatt 28320  
taaatgtttt gtgaattata gtgtttaaga atgttttgtg gttatagtaa atattatgta 28380  
aggattaagt ataattgatg atttaattat gtttttaaaa ggtaataata ttttgaattt 28440

10

20

30

40

```

tatttttggtta taaaatatta tgtgttagtt ttattttataa ataaagggtgg gagatgtatg 28500
atltgaataa aataaaaaatt tatatttttag tatatttgta atataaatat aggggtgggtt 28560
tttttagtat gtttttttgt attttttttaa agtttagattt tttagtata ttgatttttgt 28620
ttttaagggtt attttgtttt tgtatagttt ttgttatatt tagataagaa tatatgtata 28680
gaaatttattt ttaaaatttta ggataaatata ttagtattttt gattttatat tattattttt 28740
taatagtgtt tttaaatata tatatattaa tatggatatt attagggtgtt agataaaacg 28800
ttaatttttta gtatatattt gaaataagtt taatatagga aatagaattt taggggttata 28860
aaggtaaaaa tgtattgttt gtttaaatga ggtttttattt ttagtattta tattgaatat 28920
tatttttata attatagtta tatcgtttat attattgatt taatatgtat ttttaataa 28980
tttttttttta ttaataaagt ttatttgata aaggataattt tttatagtta ttataaatgg 29040
aaaattaata aaattcgtta tgaatagaag atgatttttgt aaaggaattt atattgtaga 29100
aataaaagtt atttttttatg tattattttaa aattattttta tatatagttt gagaaatatt 29160
ggttttaaaga atttatattt atatgttttt taggtttattt aagagatatt ttttaagttt 29220
tttttttttat aatcggaaata aaatggttgtg ttttaatttat tttagaggtat ttttttttaa 29280
attttgtgtt tatttaatta ttgtttttttt tgtttaaaat atatttgaag tttttgaagt 29340
tgaggcggtt ttttaaaatt tatgtattat ttattgtttt attttattt ttatttgtgg 29400
taaaatgtaa ataatttata aatgtataat taaaaagtaa attatttttt tgaatatattg 29460
tatcggttat ttattatttt ttttttagtat ttattagttt agtagtgtaa tatagtatag 29520
ataatgaaga agagagggaa agtagaatag tgggagaaac gtaaaagggtt tagaaagata 29580
tatgggggaa attggaagtt gagattttgtt gtttagattt tgaagtgtat taaaaatatt 29640
agtgggtttt gtatgataag agtttaggtt ttagaatatt tgtatatgtt taatttagtt 29700
tgaaaaggga tgtgttttgg gaggagtggt gagataaaaa atataagatt ttatagggtta 29760
aattagtgga aatataagat ttattttatta gtaatttttt taatttaatt ttttggaatg 29820
ggatgttttt gtagtattta ttattatttt gtttattttt taaacgtgta tgggtattgtt 29880
ttggtattag attttgtata agttaaatta aataaagcgt tttaggagtt tataatttaa 29940
aatataattt ttgttttaaa ttatttttaa agtaatttta agggaaaaat tag 29993

```

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 29993

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

&lt;400&gt; 4

```

ttggtttttt ttttaagggtt gtttttaaat gaaattaaaa taaaaattat gttttggatt 60
atgagttttt agagtgtttt gtttaatttg atttatataa aatttaattg taagatagtg 120
ttatgtatgt ttgaaaaata aataaatagt aaatggtaat tgttagaggta ttttatttta 180
gaggagtgtg ttaagggaat tgtaataaag tgaattttat atttttattg atttatttta 240
taagttttta ttttttttat tttttttatt ttttttaaat atattttttt ttagattgag 300
ttgaatatgt ataaatattt tgagagtttg atttatgtta tgtagggttt attggtgttt 360
ttgaattatt ttaagaattt ggtagtaggt ttttgatttt aatttttttt atgtgttttt 420
ttaggttttt tgtgtttttt ttattgtttt attttttttt ttttttttat tgtttgtatt 480
gtattgtatt attgggttaa tagatgttag ggaagggtaa tgagtaattg gtataatatt 540
ttaggaaagt gatttggttt ttaattgtgt atttatgaat tgtttgtatt ttattataaa 600
taagatagta agtaaaataa taataaatat atgaatttta aaaagatgtt ttaatttttag 660
agatttttaag tatatttttag ataagaaaag taataattaa ataagtatag aatttaaaaa 720
gtaatatatt aaagtaaaatt ggatataata ttttgttttg gttatgaaaa ggggagggtt 780
gaaaaatatt tttggtgagt ttgagggata tatggaaagt aattttttta attaatgttt 840
tttaaatgtt atgtgagata attttaggtg gtatatgaga aataattttt atttttataa 900
tataggtttt tttgtaagat ttttttttat ttatggtggg ttttattagt tttttattta 960
tggtgtattt aaaaaatgtt ttttattaga taaattttat taataaaaaat agattatttta 1020
aagatatata ttaagttaat aatataggtg atatggttat aattataaaa gtgatattta 1080
atgtaaatgt tggaaataag gttttattta agtaaaata atatttttgt ttttataatt 1140
ttaaaatttt gttttttatg ttaaaattat tttaaatgtg tattgaaaat tgatgtttta 1200
tttgatattt agtgggtgtt atgttaatat atgtatatat aagataatta ttagaaggta 1260
gtaatatgaa gttaaataat taatatatta ttttggtatt taaaaataat ttttgtatat 1320
gtatttttat tttagatgtat aaaaaattat gtaggagtaa agtgattttg aaagtaagg 1380
tagtgtaatt gaaaaatttg attttagaag ggtataaaga aatatgttaa gaaaatttat 1440
tttatattta tgttaataat atgttaaagt atgaattttt atttttttta aatttatatat 1500
tttttatttt tattttagtg tgaaattagt atataaattt ttatgttaaa atgaaattta 1560

```

10

20

30

40



aaatgttgtt	gttttttgag	gatagtatta	aattttattat	tgtattttaat	ttttatatga	1620
tattttgttat	agtttatagaa	tattttttaga	tatttatgatt	tataaaatat	ttaaattgtta	1680
tattttggttt	gtaatatatt	atatattttaa	aagaattatt	attttttttga	atattatttaa	1740
tatttaataat	agtatttatag	tgatttaagag	tggattttaaa	taaagggttgg	tttgaaatttt	1800
agggtttgtta	tttatttagta	agttttttaa	aattttgagt	tttttagtttt	tttatatgtg	1860
aaatggagaa	aataaatttg	taaaattaat	taaatttggt	tatttatatt	tttttttttta	1920
gtgtatatta	attgggtattt	tttgttaggt	tagaatgtgt	ttttaattat	gttttaaaatt	1980
tgttttgtgt	taatttttatt	gttagaatttt	tttttattttt	gagaattaga	aaaggaaata	2040
ttatgttttg	taattgtttat	atttttttaa	ataaatttgt	aggaaagaat	atttagtaag	2100
tgatgagagt	agtaatgatt	gttttttatta	tttttaatttt	ataatattat	ttttttttaga	2160
gtttttttaag	tattgttagat	aatttttttat	ttattaaaaa	ataaattgta	attataagta	2220
tttaggggtt	atatgtttttt	tgaattagat	agtgtttata	ttagttgtat	aagattaatt	2280
ttaaagtagag	gatgaaatttt	ttttttttgaa	tttttttttag	aatgtaatttt	agtgaatata	2340
ttaaaatttaa	atttttttttg	aatgggagta	attttttatgg	attaatttgt	aatttttttag	2400
attatatattta	aggtaattgta	gagggttgtt	tatttataggt	tttgtgatta	gagattattg	2460
gattttgtttt	tggaaaagtt	atttatgatt	ttttgggttt	tgggttttttt	atttttttata	2520
ttggtttaatt	aatgattatt	gtagagttgt	tatggaagtt	aaatgaatttt	atgtattata	2580
agtgaattaat	ataatgattg	atatttagtg	atttattaat	aaattaaaaat	atttattatt	2640
aatatgatag	agaagggtgt	gttaaaaatag	ataatagggt	tttggagag	gtgattaaat	2700
ggatgtaaaa	tttatggatt	gtttatttttg	ttttatttttg	ttgtgttttt	tgggtgtggt	2760
atatatatgt	gtgggtataa	aattgtaaat	tttatgtagt	tgtgtagtgt	atgtgtagaa	2820
ggtttagata	tgaattgttta	tttttagtaat	gtgttttagag	aagtttttgat	gttgtttttg	2880
aagtaagttg	ttgttgttttg	attttttgggt	gtttgggatg	gatgtttata	tttgtattta	2940
gtagtattgg	aagggtttta	ggttttttgt	agtatagttt	attttttagat	tgttttagttt	3000
tttataaatat	atattttttat	ggaaaagggt	attttttttt	gttagaaaaa	gtgttttagt	3060
ttggtttggg	ttggtttttta	ttttatgttg	ttgtaagtag	gtgaagtttt	ttttgttttt	3120
tttttttggg	taagtggaaa	ggagtttgggt	aggggttgg	tagtgggttg	tataggggaa	3180
ttgggtagtg	agagagtttt	aggtaatttt	gggggttgtt	ttatagaagt	agggtgggat	3240
tgatagtgtt	tttttgggtt	agggaggaga	gtgtgggtgt	gggttttttt	tttttagttt	3300
gaggttttag	ttgttttagt	tgggttgggt	gggggtgggg	tgggggtggt	gtggagggtta	3360
tggagattat	ggtggtgtta	tttgggatat	ttagggtttt	gaggttttgg	gtggttttta	3420
tgtgagattg	taaatttatga	taataggtag	ttatttgagg	ttaaataaaa	atggagtggg	3480
tttttttgtg	gttgttgttt	tttgtgtttt	tgtgtgtttt	ttttgaggtt	tttgggtggt	3540
ttatgagttt	gtagtgtttg	gtggtgatgt	tgtttttgtt	ttattttttt	gtgtaagtgt	3600
gaggtttgtt	gtagtgtggt	gtatgttttg	gttgtttttg	gttttttgtgt	aaaattttta	3660
tttttgtttat	gtgaagttgt	tgtttgttta	gagaggggga	aagagtttgt	ggaaaagttg	3720
gggagtgtat	attgtgggtg	tttgggtgtg	ttttttattt	tttttttttt	tttttttttt	3780
tttgtttag	tttggagttt	tgggtttttt	tttttttttt	tttttttttg	agttgggttt	3840
tttttttgtt	ttgttttttt	tttgttttgt	tatgtttatt	gttgtggggt	ggttgaaggg	3900
gatgttttgt	ttttattaga	ggtatagtgt	gaaggggaaa	ttttgatatt	ggaagggaat	3960
agaataaata	tttaattatg	gatgtattga	attgtgggtg	ggatagatat	tttgggaatt	4020
tgaagtggtt	tgggtgatga	ggtgagtgt	tttttttttt	aattttttgt	ttagggtttt	4080
tgggggagtt	tgaagttgaga	gaatttttaa	atttttttgg	aaagtgtgtg	aggtttttgt	4140
ggggatgttg	agtgttgggt	attgaggatg	tgtagtggga	tgggtgtgtg	gtgttttgtgt	4200
ttttgggggg	tgtttggagg	ttgggtgttt	tatgttttag	ggtttgggtt	gtttggattg	4260
tagtgggtgt	ttttgttttta	gaagatgttt	ttaaagttta	agggtttttt	ttgagtttgt	4320
ttgttttttt	tgggttgggt	gtggagtttg	tgtgtaatgg	agtttattta	gtagttttagt	4380
gtgtgggttt	tatttgtatt	ttgtttttat	ttggtagagg	tgtgagtatt	ggggtttttt	4440
ttatatattt	tttatgatgt	gtattatttt	ttgatgattt	tttagatggt	ttagggtgtga	4500
ggatgttgat	tttagagtttt	ttggaggggt	ataggtgttt	gggttttttt	ggtgttgggt	4560
gtgtgtgtat	tttaaaagttt	tgtgttttta	tttttaggta	ttgattgggt	tttttaattg	4620
tgggtgattt	attttaatat	tttttatgtg	gtgtggattg	aatgtttttt	gtagttttgt	4680
aggggttgggt	aaatttagagg	tgttttgtaa	gagttagttgt	gtttattggt	ttgagttagtg	4740
ggtgttatgg	aagggtttata	atttttttta	aggaagggat	ttggttgggt	agagttaggtt	4800
tttttttttt	tttaagtttg	ttgggttttg	ggaggtagtg	gaatttgaaa	tggtttggat	4860
tttttagtgt	gtgaagttag	gtttggaagt	agatgtgtgt	gtgtttgttt	tatttttgtgt	4920
tgtatagtaa	tttgaatttt	tgtttggtag	tatttgaaag	agtttttttt	ttttgtttgt	4980
gagattttga	atagttttga	gtgattaggg	aatttgttga	ttgagtttgg	tggtagagtt	5040
gggggtgaaag	tagagagttgt	aatttaattt	ttgttatttt	ttttttgttt	gggaggatag	5100
tgtttttttt	tattattattt	tttttttttt	ttttttatga	agataaatga	tttgtgtttg	5160
gggtgagagt	gtgtgtggga	gagtggtgtg	gagattgttt	ttttttattg	tgttttttgt	5220
gttttttttt	gttatttttga	gtgggttttag	agagttattt	atgaattttta	atttgagggt	5280
agggggaggaa	ggtgttaggtt	tttttgtttt	ttttgttaag	gtgtagaata	gtgtttgggt	5340

10

20

30

40

gtgtgttttg	gttttagagt	agttttatgt	ggagtaattt	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	5400
tgtgtgtgtg	ttgtgtatatt	gattttgtgag	gaggtaatag	gatttttgg	tttaaattta	5460
gtgggttgtt	ggttattagt	ttgttttttt	ggttgttatt	atagatatatt	ttaaaatttg	5520
atatttaaga	gaattaatag	gttaggtttt	atattaaagg	tttatattta	atagtttttt	5580
ttttttttta	tttttttttg	tttggtattt	tgggattaat	gtaattgttg	gagtgaataa	5640
tatttttttg	aatatggtat	tttgtttttt	tttttatttg	tggttatttt	gtgaattttt	5700
gggtgtttgt	tagttttagt	gtgggttttt	gtgggattta	gggtgggagt	ttaggaggtg	5760
ttataaattg	tgggtttttt	attagtagtt	tttgaagttt	tattttatatg	taggtgattg	5820
ataggattga	aagttgatga	tgggtttttt	gtttgttgtg	ttgttttttg	ttttaaaatt	5880
ttagggaagg	gattgtattt	gaattttttt	tttgggtatg	gtttggtttt	aagtagaatt	5940
agtgtttttt	tttttttttt	tgttttttaa	aatattattg	gtaagtttaa	atttgaagaa	6000
ttaaaaatta	gaggggttgg	ggagagaatt	tttttaaaaa	atatttgata	tgtgatattg	6060
agtgttttag	gagattgtat	ttaaagatat	ttgtgtattt	ttaaaaataa	tattatttta	6120
agaaataaaa	agtagtagta	ataagagata	gattgttttg	tgtggagtga	gattgttaga	6180
atttgatttt	tatggtaata	atattgaaag	tagatataat	tatatattata	tttattgtta	6240
taaattgtaa	aaatagtttg	ttttatttga	ttaaaagttg	taagttattt	aaagttaaat	6300
ttgtatttag	gaatgattgt	ataagaatgt	taaaaatttt	gatagttata	gttttgaag	6360
taataataatt	agatttgttt	aaaaatgttt	ttttttttga	ttattagtga	tatgtatttg	6420
ttttttataa	taagttaaagg	tttataatta	atatgttttt	taaaagtttg	tttttttttg	6480
taaaattttt	gaaaaatagta	tgttttaata	tttaaaagatt	attgtaatta	ttggttgggt	6540
tataaattata	attaaaaataa	gattttattta	gttgtttttt	tttttattagt	atttgttgaa	6600
tatttgaatt	tgaatttttt	atttttaaaa	taaaatgttt	tatatatatg	tatgtattta	6660
taattataat	tttttttaag	tagtaggttt	aagtttttaa	atttttaaaa	ttttaagatt	6720
tgtataaaaa	ggagtgtattg	tataaaaaagg	aataataatt	attaattgtt	aagaaaaata	6780
gatgttgaat	tttagaggggt	ttttagaagt	tggagaaaaa	aattgtatag	aagttttttt	6840
tttgatgggt	gattgggtaga	tgagttattt	gttattttgt	tataaatttat	tttttttttt	6900
taataaggtt	ttttgggtta	aaaaaaaaaa	aggaaaaata	agtattttat	ttttaagagt	6960
ttttttttta	tttatgttgt	attttgggggt	gtaaataaat	tttatatagt	tatgggaaat	7020
agagtattta	attttatgtt	tttagttttt	gttgttaagt	ttaaatgatt	gatgttgtgt	7080
ttaaaaatat	atttatattg	tttgatattt	tatttttaata	ttttatgtat	tggaattaga	7140
tttttttagga	tttttagaaa	gatagaatga	tagaaagatg	atgattattg	ttataaaaaag	7200
ttagaatgtt	aggaagttta	tatttttaatt	tttaaaataa	taaatattat	ttgtttttata	7260
aaaaatttata	gttttttatat	agatttttaag	aagaggggtg	ataatttttt	ttattatttta	7320
gttaagtgtt	aagtaattta	agaatgtaag	tatgtattat	gtttttttat	tattattttt	7380
ttttgttagg	taaatgtaag	aatattggat	attttgtaaa	aatagggttt	tttttataag	7440
gagtttattt	atttatagtt	tgtattgtag	ttgttgatta	tatttttatgg	agttgttaaa	7500
gtattttaaa	tttaaaaatta	gggtattgttt	gggtgtaaat	atttttagatt	atttattttaa	7560
gaaataaata	gaaaagtgtg	ttattaaaag	taggagatgt	tttgaatttt	tttattgaag	7620
agttgaataa	atttttattta	aaatattttt	tttttttttt	agtgagaata	taattttgat	7680
agtttttttt	tttaaatgga	tattattttt	atatgtatta	aatgttaaat	ttttataatg	7740
tgtttttttg	tagagtattt	taaatttaatt	atatttagaa	atagatttgg	gggatttttat	7800
tataatgggt	atttaggtgaa	ggaaatttaatt	attagggtga	tgggggtgga	ttgtagtgtta	7860
tttgtttttt	ttatgaattt	tttttgttaa	attaagaaat	gatagtgtgt	tttaggtatt	7920
tgttttggag	atgggtgaga	tgtaatatgt	gtaatgttgt	atttttatagt	tagatgtgtt	7980
ttaatgaagg	ggatattgta	tagttattta	attatttttg	gagttaaatt	tggtgttatt	8040
tagtttgaat	ttaagtggaa	gaaaatgaat	aagagttata	tattttaaag	aagtataagt	8100
aaatttgatt	gttttttaaga	gggttgaaga	ttttgtaaat	attattgtta	tttaattattg	8160
tttgtggagt	tgtatattaa	tatatgtttt	gggtatatgt	tatttttatgt	ttgaaatttg	8220
ttatttttag	tgtttttttta	tttatttttt	tattagttaa	gagatatattg	aaatgaatat	8280
tattattttt	atttttttaa	ttttttttat	atttttagaa	aaagagatga	aattgattaa	8340
tttaaaatag	aaattatttt	gtgttattta	aattatattt	atagattgat	ttgagatagt	8400
tttagagagt	gtatttttga	gttttattgt	aatttttttt	gttattgaaa	gggtgttaatt	8460
gatttttaggg	tattgatata	atagtatagt	ttgatatttg	aaatttttta	gagttgggtt	8520
ggtttttttt	ttatttttgag	atttttagtgt	atggatgatg	aagaaagata	ttatttttaa	8580
atatttagaaa	tttttatttt	tttttaatat	gaaatgtttt	aatatagtat	gttttatatt	8640
ttaaagtttt	tatttatata	tagtaagtaa	atttatttta	atgtattttt	ggatagtagg	8700
agaaagattt	atatgtttta	ttgtgttaga	atttttttagt	tttttttttt	ttgtataggt	8760
agtttatttta	ggttataatt	tttaggtaaa	gtttgatttt	tattattata	tgaattatttt	8820
taaagtgaat	ttgtgttaaa	ttaatgtgga	atagtttttg	tattatttaag	gtatatatta	8880
atgtagatgt	taaatatgag	agtataattt	tttgagtata	tttatatttt	aaagtgtatt	8940
tttaaaataaa	agtggttatt	gtagttttta	gataattata	atttggttgt	tattattatt	9000
ataatatttaa	ttattatttat	tattataata	ttatagtttag	tatttatttta	ggaattttgt	9060
gtaaaatatt	gttttaagta	tttatatgga	ttagttaatt	tttaatttttt	taattatgtt	9120

10

20

30

40

gtaaattagg	tatTTTTgtt	atttttattt	tatagataag	gaagttgaga	tttagttatg	9180
tagtatagt	gagttaggat	tttaattttt	tagtatgagg	tttagtattt	tatttttaag	9240
tgtgtgttgg	gtttttgttt	ttatttagtta	tatatattta	tttttaggtg	gtatttgaat	9300
attttgtttt	aataatattt	atattttatg	taaggataat	tagatattag	aaaaatttgt	9360
taaattttgt	attaaatttg	taattttatg	ggtaaatattg	tttgagataa	gattaaataa	9420
agtattgaag	ttaaagaaaa	aaaattaaat	atttgaagaa	atgtattaa	taatagttaa	9480
taagaatatg	gttttaataa	ttatagttat	gaaggttgga	tagtaaatga	ttgaatttgg	9540
agaaatgttg	tattttgtaa	tgttttttaa	ttattaagaa	tttatgatta	gattttttta	9600
atattttaatt	aatatgttga	attttttttt	gttttttaag	ttttatttaa	attggttaaa	9660
tgtttataat	tttgtatttt	ttttgttttt	gtttttgttt	gtttttaagt	tggttttgaa	9720
tttttaattt	gtatatattt	gttgaattaa	tttaataagg	ttgaagagtt	aaagagtgt	9780
tgatggattt	ttggaggtag	gtttaaatta	taattgagtt	gttttatatt	tggaaatata	9840
tttaattttat	ttggtttatt	tatgtgtta	gtttttgtta	ggtaaatatt	tttgtttgta	9900
ataatttgtt	ttataatttt	atagtatttt	tttattgaag	tagtggtttt	tattttttta	9960
ttttatttata	tattttagtta	tggatttttt	tatttaaatg	gaaattgatg	atatgtttag	10020
tagagaaatg	tgttattgtt	ttaggtgaag	taggatgtag	gtagtttgag	aatgatttat	10080
taatagtatt	tttttatggt	ggttgttgtt	tttggagttt	tttttaagtg	tttttaattg	10140
atggaaattg	ttgtaaaaaa	atttaagttt	tttgataaaa	gggtttaa	tagagtattt	10200
gttttaaatat	gttttatgtg	tattatttaa	aaatagattg	ttagatatgg	taaaaatatt	10260
tttaagtgtg	tatttagtga	gaaagggtgt	tttatttttt	tttttataat	ttgagtattt	10320
gtatttaatta	gttttttaaat	ttgatttagt	attgagaaaa	ttaaaattga	ttaaaatgtt	10380
ttttgtgtgt	agtttataggt	ttgaatgagg	tataaaggat	ttgtatttgt	aaagggtgat	10440
tttatttaatt	agaatatttt	ttttttttta	aagattgtta	gaagaaatat	tagtagtggt	10500
tttaatttgat	atgatttttag	attttttatg	aaattattgt	tattattttt	gttatttttt	10560
tttttttttt	tttttaaaatg	aaagggtat	tttttgtgaa	agattataat	taaaattata	10620
aaatttatat	ttatgtgtta	tttaagtttaa	ttttttttat	aaaagtaata	gtatagagtt	10680
tgaattttta	tttttaatta	agtaggtgta	ttatatattg	ggagggttta	ttatgtataa	10740
ggttatataat	ataatttata	gattttttgta	tataattta	ggagtatttt	atttattata	10800
ttttatttttt	gatttttgaat	tttttaattg	taaaagattt	gaaaagaatt	gaatgttttg	10860
attaagagat	tgaatatttt	taatttaattg	tttttagtat	gttgaaagt	atgatgattt	10920
gggggaatta	gtagatttttt	atatttattta	attttttttt	tttatatttg	aatgtaaatg	10980
tatatattatg	tgtggttatg	atttaagttta	tttttgttaa	atttaattgat	gtttaggtg	11040
aattatattt	agattttttt	ttgtagggtt	tttagtaatt	taaaataatg	tttttagtag	11100
gtaatttaag	tatgttaaat	tttaataaat	tgttaagaat	ggttaatttt	ttgttttatt	11160
ttgttttttt	ttttgtttgt	ttgtttttgt	attaattttta	gttgataaga	tgatgggtatt	11220
gttatttttt	ttagttgatt	tatgaagaat	tttaattttag	gttttagttt	ttttttta	11280
tgttgatttt	agtttttttaa	ggtttttgtt	atgaaaaatg	ttagtaaaat	tgtgggtatt	11340
tggtaaatgt	ttgttaaatg	tttttttttt	attagtgttg	ttgaagattt	gtaaaattag	11400
agtggtatgg	atagattttt	tttttatttt	gtatgggttt	gaagattttg	gagtttttat	11460
tgtattttta	tattttttata	tattattttt	aggaatattt	agagagagaa	ttattgtaat	11520
taagggtata	ggttttaatt	ttaggtattt	aaattagttt	taggttgata	attgttttat	11580
atatatttgt	ttgtattta	gttgttataa	tataatattg	tataatattt	tgatgttttt	11640
tttgggggtt	tatttttggt	tgtgttgga	ttgtttttta	tattttttta	tgtttttta	11700
atattttaatt	atattttgtt	atgattttta	tgagggtttt	tttggattta	aaatttttta	11760
aaaaatttgt	ttgtttgtta	taggtttaa	tttaaaattt	ttttaggtga	agataaattt	11820
ttatatttgag	aattttgttt	aggtttgttt	ttttattttt	tattttttat	ttataataat	11880
tttttttttt	agttgtatgg	aaaattgtag	tttttaata	tatttttgat	attttttatt	11940
tatttttttt	tgtgttgaat	gttttttttt	tggaaaaat	tgtttttttt	tttttgtaaa	12000
tatttttttt	attgtttttt	taataatttaa	ggtgtaaaat	gttagttttt	ttgataagtt	12060
tttttgattt	ttagagtttg	agttgaatgt	tttttttttg	ttatttttaa	agtattttagt	12120
tttttatatt	aatatagttt	ttgttatatt	gaaatgta	agatttatatt	agtttaaat	12180
ttgttttaag	ttgagaattt	atttgaagga	ttagttgtat	ttgttatatt	tgtattgtta	12240
atgtatagt	tattgttga	tatatagtta	gtaggtagtt	gttatatttt	tattgaatga	12300
atgagtagag	gtatttggaa	tgagagtaga	gatttgtgata	ttgaatattt	tttttttgag	12360
atttgggaata	gtgagaagg	tagtgattat	tataagggtg	gattattttta	ataataattt	12420
tagggagatt	tgttataaat	ttagtagaat	tgttagttgt	aattttaggt	taggttatat	12480
gtatgtatat	gtgaatgtag	aaatgtgttt	attttttatt	atttgggaagt	tagtgatttg	12540
gtggataagt	taaggatttt	gaaaattttt	ggagatatgg	taattttata	gtatttgaaa	12600
tttgagagat	ttagttttta	tagtatagt	agtaagtaga	aagaatatgg	gggttgggtg	12660
tgggtgttta	tattttgta	tttagtattt	tgggaggttg	aggtggatgg	attatttgaa	12720
gttaggagtt	tgagatttag	ttgattaaaa	tggtaaaatt	ttgtttttat	taaaaatata	12780
aaaatttagtt	gggtgtgggt	gtgggtgttt	gtaatttttag	ttatttggga	gggttaggta	12840
ggagaattat	ttgaatttag	aaggtagagg	ttgtagttag	ttgagattgt	attattgtat	12900

10

20

30

40

tttagtttgg	ataatagagt	gagattttat	tttaaaaaata	aataaataaa	taaaaaggaa	12960
gaagaatatg	gagttaggta	tttgggttta	gatitttagtt	ttaatattga	tgagtttgta	13020
atattaaata	tattatttgaa	atagattttg	tttttagttt	ttatgtgtaa	tagaatatgt	13080
tttatggggt	tttgatgaga	atttaaatgag	taaatatatg	taaatatatt	tagagtagtg	13140
tttgatatga	tgatttagttg	ttattattat	gattgggtat	tttttattag	attattttta	13200
aatgttttag	agatatttag	agttgaaggt	tttttttggg	gggttatgga	ttggtgatta	13260
taaatggagt	gtttagtagt	ttaatgataa	attagataatt	gtgggttatt	ttggtaaatt	13320
tgaggttgta	tttggagttt	taagagaaga	tattataggt	gtttaatagt	tggtattggt	13380
tatttatggt	gtgtagtaat	atttttttta	gtaaatatatt	ttgtatatag	taatttagat	13440
tgtttttagag	ttttaatttg	tggtgttttt	taattatttt	aagtaattat	aagtaggttg	13500
tataatggta	gtattttata	gttaatatatt	aagtittttt	agttgttttt	tttttagttg	13560
taagggtatta	attatgagaa	tttgtataat	ttttaatagt	tagtgggttt	gatgaattta	13620
atgtaaat	tttaaaaggt	agttttatat	attgttatga	tttttatttt	tagagagata	13680
gtaggaggta	attagtagtt	ttatttatag	aattttattat	ttggatttag	atataatggt	13740
tatgtgttag	atgttaggga	aaggaaaaag	gaaagttaaa	atatttaattg	ttaagggtttt	13800
atttttatag	tttgtttgga	attgttatta	ggtgtatttg	tatagtttta	aaaatgataa	13860
tgttgtattt	gaatttttta	gtatatttta	ataagagttt	tttaagtttt	ggttattgat	13920
attttgggtt	ggataaattta	tttaggggat	attgttttgt	gtttggtagg	atgttttagtg	13980
gtattgttgg	atgttaggga	tttttttttt	tttggtaagt	atggtgtttt	tagatatgtt	14040
taggtgattt	ttgggagtaa	aattgttttt	ttttgagaat	ttataaattta	agtagatttt	14100
aatattattt	gatatagtta	aaaaattttt	agggttttgt	ataagaggat	tgttttattt	14160
ttagtttaagt	gtggagaatt	ttaatatttt	ttttttaagt	ttaaatatga	agttaaataa	14220
tttttattag	tttgtgttga	tagatttaatt	ttgtatatag	gggattttata	gatattgttt	14280
atagagattg	attatttttta	gtatatattt	tttttttggg	aataatatat	gagtgaggat	14340
aatagaatat	ttgagagaga	gtatgtagga	agtaaatatt	tatttgaatt	atttatgtgt	14400
tttttttttt	ggttattttgt	tagtagatag	tttggattta	tttttaaaata	atgattattg	14460
ttttttttatt	tttgtgggta	aatatttagt	aataagaaat	ttttatttta	tttagtttgt	14520
agtggttagaa	aaggtaaaagt	tattgataat	tataaattgtt	gaagattaaa	atatttagtg	14580
agttaaattta	tttgtttgta	atgagaaatt	tttaaaagaa	ttatgtgtag	tttttagttg	14640
taattataag	tttaagattt	tgagttaata	atatttgtat	agttagaaga	aagtaaaaat	14700
aaatatatta	tatgtaaaaa	tttttttttg	tgaaatttta	gatttaaaatt	tttaagtttt	14760
tatttttatgg	gtttgatggt	gattaatata	ttttatttat	gaaatgatat	ataattgatg	14820
taagtaaaatt	tgattgttgt	ttgggtatta	tttttatata	atttaagtat	atatgaaata	14880
tattttaaaa	attatttgaa	taaaatggga	ataataatgt	ttatataaag	tgagagagga	14940
taattttttt	tatatgagtt	ttgggttgaa	ttttaaaatt	attttgaaat	atgaaatatt	15000
aatattataa	atatatgatt	agatttaatt	ttttaagagt	tttaaatagt	agataatttt	15060
tatttttatta	gaaattgtaa	agatatttga	aattttatat	ttatgtattg	tttaatttag	15120
tggttgtatt	tttaattgtat	taggtagata	attatggaa	tagtttagatt	aatttggaga	15180
ttttatatta	ttttttaatt	gatgtttaag	taggtagggt	agaggtattt	gaaaatata	15240
atatatatata	atatatatata	atatatatata	atatatatata	atttattttt	ttttttttat	15300
tttttttgat	ttgtgtttta	attttgaaat	gtgtgttttag	gtggtaaaag	gttgtaaaata	15360
tagtatattg	tgtttgatta	aaatattttt	ttgtttttta	ggtggagaag	gattttgtat	15420
agttttttgt	tagtagagag	ataaagtggg	tgttgggtta	tttaatgata	ggtggagggt	15480
gtttttgggg	agtgttgtgg	agaatttgag	ataggggttt	aaattataga	tagtggagga	15540
gagttttggt	ttattttatg	ataggaagtt	taagaaggt	atagtgaatt	atagggttat	15600
ttaggtattt	tatgttagat	attgaatggg	aagtttagta	gttttttagt	tattggagaa	15660
tggttaaaaa	tttagagggt	ttattttttt	aaatgagtat	tttttgggtt	tataaaattaa	15720
ggaattttat	agagtattta	agttatatat	tttttttttt	aggttgattt	tttgtatagt	15780
gggttttaatt	gtggtaagat	ttatttatga	atattttatt	ttttataatg	ttgttagtta	15840
tttttttttt	tttttttggt	atatttttat	tatttttatt	ttttatgggt	tttaattttt	15900
taattttattt	gttttagtgt	tttttgttgt	ttatttggat	aaaataataa	taataataat	15960
aatttatttta	ttttttaagg	tttagtttaa	atgttatttt	ttttgtgaag	ttttttttta	16020
ggtttaggta	gaatttagtt	ttttttttgt	gtaatatatt	agtatttttt	ttggattgtt	16080
aatataatag	tagattgtgt	tggggtttat	tgtagtgtgt	tgtttttttag	agagattatg	16140
aatttataga	ggggagagat	tatatttttt	tttttttgta	attttaatat	ttggagatgt	16200
taatggaaat	taagtgtatt	tattatttta	tgatatattt	taaagggtat	taggttttaa	16260
attagatatt	tgtaaaggat	gaattttgtt	aattttttgg	aaaattgggt	tttttttggt	16320
tggtgttatg	aaagtgtgtt	tattgggtat	tttttatttt	aatttatttta	aagttttatt	16380
tgtattaaag	tattattgat	tttttagtgg	aaaaataggt	atgtttgggt	tatatgtgta	16440
tttttaataa	attgatattt	aaaagataga	ttttttgttg	aggtttatgg	tttttataat	16500
tttagttttt	tttagaaata	gatttttgatt	tttttgggtg	ttttttgtta	agattgtatt	16560
tatgttattt	tgaagaattt	ttaattttta	gaattataga	ttttatttga	gagaaagtat	16620
gttttgtatt	tgtttgtgtt	agtgttttaa	aatgtgagga	ttaaaaattt	tagatgtatt	16680

10

20

30

40

tattaaaaaat	atatgtgggtt	ttttgttgag	ggaaattata	tttttttttt	taggtataat	16740
tgaggaagta	aaaaaatltt	gttttagttt	tagtgggttg	tttttaggta	ttttttatat	16800
aaagatgagt	aagatttttt	aaaaattatt	aattgtttta	tttagggggg	aaagtttttt	16860
tatgttttaga	aataatatta	aattaagatt	attgttttta	atagttttta	aaattgtggt	16920
tttattttttt	tgtatgagtt	attttttagt	atagtgtagt	atatgattgt	attatatatt	16980
gataaagtat	atttgttttg	tgtttttagt	ggttatttta	tttattagt	ttagatgatt	17040
agattagaag	agagattttg	tttaattttt	ttatttttga	gatgagatgt	tgtattatgt	17100
gatttttaaga	ttttaagtta	tttattttaga	ataaaataga	aaaagagaat	tttatgtttg	17160
ggatattttta	tggtttttaat	tttatatttt	attattttat	ttttatttgt	ttgtttttga	17220
tgaggagttg	agaatgttgg	aatttagatta	ttttgtgtg	tatttaggtt	ttgttattta	17280
ttagtgtatgt	gattttgggt	atgtaatttt	ttgagtgggt	gtaagttata	gttttagtat	17340
gtgtatatgg	ggaataataa	tagtatttgt	tttatggagt	tgttaaggaat	aattgaattt	17400
atgtaggaaa	gatatttgggt	ttagtgtttg	gtttattata	aaagtttagg	ttatagtttg	17460
aattgataatt	ttggaataaa	atgttgagtg	tatttgatat	ttagagaagg	aaatttatgt	17520
tgttaaaagta	agtttttttt	tttaatttgt	tatttaaaaa	atataaataa	gttatatttt	17580
gtataatata	ttaaaataga	gatgatagag	gttatttttg	agaggaaatga	ttagagggag	17640
taagagagag	gtttttggaat	gttgattatg	ttttttattt	tggtttgggt	gttggttatg	17700
tgaaagtgtt	tattttaataa	aaattttatta	gtgattaatt	tttgattttat	gtatttttatt	17760
ttattgtgtta	tatgtttatat	tttttttaaaa	agtttttaaaa	atatggatat	atttaaaagta	17820
aaaagtggat	ttattttattt	ttattttttg	ttaaattagga	taagtgttta	tatttagatg	17880
tgtattttttt	taggtattttt	ttttttttata	tatgtgtaaa	tgttaataatt	atgtgaggat	17940
gtaattttatt	tttatttttat	attttttaatt	tttaattaggat	tattgattttt	tttaaaattt	18000
gttttttgatt	tggtgaattt	tgaattatttt	tttatatttag	tatatatagt	tttgggtgtt	18060
tttattttaat	gtatgttagat	atttttataat	tttatgtttt	tttttttggt	gtatgtttat	18120
attgtttttta	tattttttatt	attatttaagt	atgttgtatt	gatgattttt	atgttttttt	18180
gtatattttgt	taaaaatatt	tgtagataaaa	attttagatg	taattattaat	agataaaatat	18240
gtatgtgtat	tttttataga	aaatattttta	atgtttttta	aaaagatttta	tgaatttttgt	18300
atttttaagg	taattattttt	attttttttta	taaaaatttag	gtgtaaaaaat	tttaattttta	18360
ttgaatttttg	taattattttg	tggttttggtt	aagaaaaatg	gttatagtag	taaattttttt	18420
gaaattttata	tagtaattgg	aatatttttat	tatgattagg	ataaaataatt	ttattaatga	18480
tatatatttta	atatatatat	ataattttata	taatttagttt	tttattttaag	aatattttagt	18540
atttatttttt	atgaatgtat	atttatattta	tttatgggtt	gtaagtttta	atgttaggaa	18600
gaaataaaatt	agtaattatta	tattttattat	attttttttt	atttagtattt	attaaaattt	18660
tattagaatt	ataggagaa	atggtttttaa	tttttatgtg	attggtgaga	atttatgagg	18720
aatgatatat	tgttattttta	gtaagagttt	attttgtgtt	aggatatagtt	ttaagtattt	18780
tatatatatatt	atgatagttt	tttaatatag	agatgaaagg	tatagatatt	gtataagtaa	18840
taaaatgatat	tatttttatta	taaaatgtgtt	gataaatatt	attatatatg	ttataaatatt	18900
agttgtgttta	tatttaatgat	taattttataa	atttgttatt	tattataaatt	tgtttaattgt	18960
ggaaataaaaa	gttaatgtat	taaaattttag	aaaattgttta	tttaaatgtt	ggttaaagta	19020
atttgataga	tatagttttta	aaatgaagta	tattaatttag	ttgattttgt	tgtttgattt	19080
ttatatgttag	aaaattttgt	ttttagaata	tttagttttt	gtagtttttg	gttaagattt	19140
tgattaaattt	tttaagggtta	tttagtgttt	tttaaaaagta	gttttaattta	gaatagttaa	19200
tgtattttttt	ttgtattgaa	taaaataggt	tattaattttt	tgtgggggtt	ttttttttgt	19260
agaattttttt	gttatttttaa	gggattttaat	aggattttata	tatatataaat	tgaaaattat	19320
attatttatgg	ggaagtgtgt	ttgtgttttt	tagaaggaat	ttttttgtta	atttaagtat	19380
tgtatgtgtg	tagaatagtt	aatatttttt	ttttaagaaa	ttttatgtat	gtagttaaaa	19440
tattttttaaa	ttgatttaagg	atttgtttata	tattttttaga	agtattttaag	agtattttta	19500
tggtttataag	agtagagtgt	attagaatgt	tagaaaattaa	tgaatatgtt	agaggttttt	19560
aaaattgtgt	ttaatatttt	tgatttttatt	atataaatat	gtggggtagt	ttggaaaaat	19620
aaaataatttt	tttttttttt	aatgtagggt	aggttttgtga	tgataaatatt	tttaattggtt	19680
tgaatatttaa	tttgataattt	ttttgtttaga	agtaatttttt	attattttagt	aatgaaatg	19740
gagaggtaatt	aaatatgatt	gatattttatt	ttttgagtaa	agtattattt	tatattagat	19800
ttgatttagtt	atttttattt	tttttggaat	atgtattata	taaattatta	tagtattttg	19860
tttatttaatt	aggggaagtta	aaaaatgttt	tataaatgtt	gaattaaaaat	ttttatttgtt	19920
gtgagggaat	taaaattttta	gtaatatatt	ttttttatag	ggtgagaaat	tgaagtatgg	19980
agaaattata	aggttttttt	aaagtttatat	attgagttat	ggtagatata	gaaattttata	20040
attttgtttg	tttgattttta	tttgaaattt	tatgaaatgt	aattttattta	ttttttgata	20100
tgtgttttag	aagtataattt	ttttattttgt	ttattttatgt	ttttattttat	ttattttatgt	20160
atgtattttat	gtattatttga	ttattttatgt	atttattttat	ttattttatgt	atttttaaaag	20220
aatttggtgtt	tttgatagat	atagttttga	tttagggatt	atgaatatatt	tgaattttata	20280
tatttttagat	attttttttaa	agaaattttat	tgtattttttt	ttatgatttat	gaaaaagaaa	20340
ttagatattt	aagaaaattta	agttggattg	tttaagtgtg	ggttatagta	gtgttttatgg	20400
gtagtattttg	aagtttaattt	aggagtgaat	ttagtttgtt	taagtgtttg	aataagaatt	20460

10

20

30

40

tgggtgaagt	tttggaggag	atgtttgggg	tatagagtgg	ggatgaggaa	aaattatagt	20520
attttttagag	agtattgtaa	ggattagtat	ttatattttt	attatttgat	gtttttatat	20580
ttgggttagt	taagagagag	ggggtaaatt	attttgtttt	ttattttgtt	atttttttga	20640
tttttagtttt	tatgttttaa	attttttttt	attgtgattt	tttttttatt	agtttaatta	20700
gtattttttt	gtgttttttt	tattaaattt	gttttttttt	attagtttgt	ggagttatat	20760
tttttgattg	aattgttggg	gttataagta	atttgaaatg	aggaaagtgt	ttagtaattt	20820
tttttagttt	agtattttgt	aatagagatt	ttagagtatg	tagtgatgat	atttgttttt	20880
tttttttttt	atagagagtt	tagtgggtaa	tttttttggt	ttgttttttt	gttttttttt	20940
tgtagtttta	agatttttaga	tttagatttg	gttttttggt	gtatgggttt	ttattttttt	21000
tttttgaaga	gttttttttt	gggggttttt	taggtttaag	agtattttga	tttttgggag	21060
atgaatttgt	agatttttata	aagaatattt	aagtattagg	taaattatat	ttttttgtag	21120
tttaaatgtt	agtttttttt	ttttttttta	ttttattgaa	gaataattta	gtttttaata	21180
aataagtaaa	tagaatttta	gggttttttt	taaaggtgta	tttttgttgt	tttgaagatt	21240
attttattta	attttttattt	tagtttaattg	gttttttttt	atatttttat	ttgggtataa	21300
atgtgatatt	ttggatatata	ttaatgttga	tttatattaa	tatgttaatt	tataaattgag	21360
tgattttaaaa	ataatgatgt	attatgattt	agtttatatt	tgttttttat	ttaatgtatt	21420
ttttaagtaa	ttatgttttt	gtggttgatt	gaattttttt	ataatttttt	gttgggaaat	21480
aaagattttt	ttttaaattg	aagaagtggg	tttgttaatt	aggggtattg	tatttaattt	21540
gagagaaaaa	gatagggaat	gatagggaat	aatgtattat	tttaattatt	aatagtttgt	21600
tatatatgtg	aaagttaggat	atatagtagg	gaagtataat	gttgagttga	tttaaaatat	21660
taaatgtatt	tgatatatta	ttttttgaat	ttttataatt	ttagtttttt	taaaggtttt	21720
tggattttta	gaagttataa	gggtagtttt	tggtaaagggt	ggtttttatt	ttaattttagt	21780
tatagagtta	gtggaatgat	ttttatatatt	aaatgtttata	ggggaattta	ttgagaggaa	21840
aaagggtatt	ttaatttttt	tggatgtttt	aattaaaaat	ttggattaat	aaaatttttt	21900
taagtgtttt	aaatttaagg	aaagtaaaata	gtatttttatt	taatttatatt	tttaatttagt	21960
atttattata	gatataaatt	aaattagtaa	tttggtattta	gatgaattag	atttatttgtt	22020
atattatata	attttttatgt	ttatttttgt	gtgtttggga	tttttttttt	tttataataa	22080
agaattatgat	ttatagggtg	tataattttga	tttttgagaa	attaatgtta	tagaaaaagt	22140
gtttggaaag	atataattgt	gatttttgtta	ttgttttgtt	tgttattatt	tttttttatg	22200
gggatgggta	tatatittttt	gagattttatt	agattttatt	tgtagtttat	aaattatttt	22260
tttagatgta	tttaatttgt	tgtttagttt	gttttttgtta	aaaaaattta	gtgaatatat	22320
ttttaaaaaa	attttttatgg	ttttttttta	ggtttgtgtg	tatatittttt	ttgtgtgtgg	22380
ttttttaaatt	ttatttttgt	ttttttttgt	tttgttttaa	gtatatttat	ttagtttttt	22440
ttatatttgt	ttgtagtttt	atatttttag	atttttaatt	tgttgtgtgt	gttatttttt	22500
atttgtgttt	gtttttttat	gtagttttata	attttttttt	tttttttgag	atggagttgt	22560
gttttgttgt	ttaggttggg	gtgtagtggg	atgatttttg	tttattgtaa	tttttgtttt	22620
ttgggttttag	gtgatttttt	tgtttttagt	ttttgaatag	ttgggattat	aggtgtttat	22680
tattatgttt	agtttaattt	tgtaattttta	gtagaaaagg	ggtttttgtta	tgttagttag	22740
gttggtttta	aatttttgat	tttaagtgat	ttgttttgtt	gagtttttta	atgtgttggg	22800
attataggta	tgagttattg	tatttttgtt	gtagtttata	attttttggtg	gatttttttt	22860
ttagaatttt	ttgtattttg	tggagtaatt	ttgtattttt	ttggagttta	gggattttta	22920
attttttaggt	tagttttttat	ttatttttat	tttttttgtt	tgaggttttt	atattataga	22980
tgtagtaaat	attttagaatt	tatattttgt	aagggtgaag	ttttgattta	ttttatttaa	23040
gaaattattt	tttttttattt	tttttttaaa	gggttttatta	taggatagggt	ttttttgttg	23100
aatttgatgg	tgggttgagt	ttttttattt	tttttttaat	aaatgtgata	aatttttttag	23160
attttttttt	ttgiggattg	tttttttgtt	ttgttttttg	tttattgtta	taaaagaaga	23220
taatgataat	aaaaatgata	taatatataat	gtaaatgtat	tttttttttt	taattttttt	23280
atattattaa	tttttttatga	attaagggtgt	gatatttgaa	agtttatatt	gttttattag	23340
ttatatttat	atagtttttt	tgttttattg	atgtattttt	tatatatttt	tttatattta	23400
tttttttagg	ttttttttta	ttttatgtta	gttttagatt	ttttggtttt	ttatttggag	23460
tgttatagta	gttttttaagt	tgttattttta	ttttattttt	tgtttatttt	gtttgttaga	23520
aaattgaagt	agatgtgttg	ttgtaatgat	attatatgtg	ttattttttg	ttttgggggt	23580
tttaagggtt	ttaagggttat	taaaatattg	taataattaa	ttgttttaat	tgtattttgt	23640
atttattttt	ttgtttttgt	taatttaaaa	tgttttaata	ttttgttaat	attgaatgtt	23700
gatgtttttt	tatttttttt	ttttttatat	gtttgtttat	aattgtttat	tgatttatatt	23760
agttttttta	tattaaagggt	attagttata	attttgatgt	tatatagaat	gataattaaa	23820
agggtataaa	tgtaaatgat	tttaattgagg	agttgtttat	ttttataagt	ttatttgagt	23880
ttagagaatt	ggtaaaagat	tgggtatttt	tgggtatttat	ttaaatataa	ttgggttaatg	23940
tagttttttg	agattagtgg	ttagtataat	attttttagt	gagtaggggt	aaaaataatt	24000
atatttgttt	aagttgtaga	tattattttta	ttgtatagta	aagaatgtta	aaatgtttta	24060
attttagtata	tgaagagtaa	aatataaaaa	taggtttttt	tttattttta	ttagtaagta	24120
aagtggtttg	tattttttgaa	atatattttt	tgtttaatta	taataaaaata	taatatataat	24180
gttattaaaa	gtttttatttt	atggatgaag	atagtgatat	ttagagatat	taattagttt	24240

10

20

30

40

ttttaagatt	atatatttat	ttagtagtaa	aagtaagttt	ttataagttg	atttatttta	24300
tttttagttt	tatttggaa	tattaaattt	atattttttt	tagtaaaatt	attgtttata	24360
tttttagggt	tttaagagtt	taattgttaa	tttgggagat	ttatttttaa	atttttttaa	24420
agtgtaatat	atttttttta	ggatgattat	aaagtattta	gatgtgtgtt	aagtaatata	24480
tatagttata	tatttttgat	taaaaaagat	ttttaggtta	tatagaagag	agatttatgg	24540
ttgagaaaaa	ggtagattgt	ttttaagaaa	ggttttaaat	atattttttt	ttgatagggt	24600
ataggagagt	tagttagatg	aattattata	gtgtgtataa	aatgtttagt	agaataattt	24660
tttagtattg	gtagggaaga	gtaataggag	taataataaga	gaaggaaagt	tgggtttgtg	24720
agtttgtttt	agtatttgta	ggggtgatga	ggttggtttg	gttaagaatt	tttttatatg	24780
tttttttggg	ataattttat	tagaattatt	tttgtgtttt	tttgtaaat	taggttaatt	24840
ttattaatta	gtaaatatag	ataaaaataga	atattttgtt	tggattttgtt	tgttaaaaaa	24900
taaatgatta	taattttata	tttttaggaag	atttggttatt	aaatgaattt	atgataaatg	24960
atttaaatga	tttttataaa	gtagagtttg	ttgtaatttt	tagtatgaga	agtatgaatt	25020
tttttattat	tttttaaaata	ttttgagtta	aatggattgt	tttgtaaaagt	ttatgtttta	25080
tttttataga	tagtttataa	atagtttagt	atttagtttg	taggttgggt	ttatttaagg	25140
agtttgaagt	taggttaagg	gtttattatt	atttatttag	atttgttttt	tggatatttt	25200
agttgttttt	tttttttatg	gttagggagg	agagttatgt	gtatagttta	agaatgtgta	25260
tttttatggt	tttgaatagt	tgggtataga	attggagtta	ggtgtttttt	gtgttatagg	25320
tttttttttt	tggatgtttt	tttgggtggt	tggagttagt	tagtggtttga	tttagtttta	25380
tagatttagt	aatgaaattt	ggagggtaga	gtaggtaatt	aggtatataa	gaattgtaaa	25440
gtaattgttt	tttgatagtt	tgaattataat	tataattttt	taataatgta	atagggaat	25500
aaattgttag	attttttata	ttattgtaat	ataaagaaga	taattgaagg	ttgtgaagat	25560
agtttatgaa	atgtaaggaa	gaattggata	attaagtaat	aggaagagta	gagaaatagt	25620
gagattttgg	gagttataag	atttgggtgt	ttaaattttg	ttaggatttt	tttgttattt	25680
ttatttttgt	tttttttttt	tgggttagttt	ttttttgttt	ttttttatag	attagttttt	25740
tttttatatg	atatgaaatg	tttttaagtt	ttatatattta	ggggttttgt	tatttgaagg	25800
ggattagttt	gatatttttt	tagattttata	ttttaaggaa	gatgaattat	tagattttaag	25860
taatttttgt	taattggaga	agattttgtg	attttattta	atgggttaag	ttggatatgt	25920
atttgtggga	gggagatatg	ttttgtgggt	ataatatata	tgtaaagtaa	ttttaatatt	25980
gtataagata	tgtttttgaa	aaattatttg	tagtttgaaa	atttggaggt	taaatagtag	26040
attaattggt	gtgagtgtta	gaatttagtg	taatggattt	ttttgtgatt	taggttaatt	26100
tgtataggta	gaaagatttt	tgaaggtttt	atttaggttg	gaaagggttt	gtgttagagg	26160
ttatgagttg	gatttttttag	gtattttgtt	ttttatttta	aggtttgtat	atggattgga	26220
ataaaagt	tggtagttgt	aaatttttaa	ttttttttta	agggtattta	gggattttaa	26280
gtagtaggga	atgtattttt	ttattttttt	ttgttttttt	ttttattgta	gtaagaggta	26340
agtatagttt	ttagttttgt	ttgtattttt	ataggagatt	tatgtatagg	ttttgggttt	26400
tgggtgttag	atagtgtgag	gttggtgata	gggtgagaga	atggtgagaa	taatggaata	26460
ggattgaggg	agaagggaaga	ggaattgttt	ttagaattat	tatttgggat	ggtggtttta	26520
gggagtaaaa	aatatttttg	gagttttttt	aagggttttt	ttggttagagt	ggtattattg	26580
ttagatattg	ttatggttgt	aggtaggatt	gattaaagaa	tttttgattt	tttttgagga	26640
tagggtaaa	ttttgaattg	tttttagaga	ttgtatttag	atttatattt	tgggaattatt	26700
attttgtgtg	tatttgaatt	ggtagtaggt	attggaggga	aggagattat	aggagattat	26760
tatgtgggtg	ttgttttgtt	tttaagtggg	aataatgatg	gtggaatggt	tgtattggta	26820
gagaggagag	agaggaggga	tttgggtgaat	ttttggaggt	attggttagga	tttggtaata	26880
tattgaatgt	ggagagtaaa	tgggttaggga	gttagtgata	aagtttaggt	gtttggtttt	26940
gatgattggt	tatgttttgt	ttggttgtgt	atagaattta	gaggtttagt	gtttttatgt	27000
gtagtggttg	tttttatttt	gtggtagtgt	ggtgtggagt	tgagatgtgt	tttttttatt	27060
ttatgtttat	gttttttttag	ttagagtaaa	gtatgtttgg	ataatttagg	tttttttttt	27120
tttttttttt	tttttttttag	agagagaggg	tttttggttt	gttattttaga	agaagtgtag	27180
tgttgtgatt	atagtttatt	gtagttttga	atttttggtt	tttaagtgatt	agaggatttag	27240
gtgtattttt	ttataaattt	tttaaaattt	tttttagtatt	ttatttttta	agggaatttta	27300
tagttttttt	tatttgggatg	gtgttatggt	gttttatttt	atttttgaga	attgttttta	27360
aattttatat	agaaatttgt	tatttatgtat	ttaaatgaga	agaaatgttg	aatttgtaat	27420
tttaattttt	taagataaga	gtttgtagtt	tgttttttagt	agagttaaag	aaaaagatat	27480
gatgaatggt	ttatatattg	aaaattgtag	aagaaataat	ttaatatgga	atgggtgagg	27540
ttgttatagg	tgggtgaaaa	ataattgtgg	ttttgttgt	tatttttagt	ggtaaaaatt	27600
gtaattgttt	ttgtataaat	tttaataatat	tgtttgaaat	ttatattttt	tgggtggaata	27660
gttttgagat	agagtgggaa	ttagattatt	ggtttataaa	atagtatgta	gttattgtta	27720
ttttttaatt	ttatattttt	attatgaggt	aatgtttttt	ttatttgatt	tggagaatgt	27780
ttttattttt	tttttatata	tttgtgaaaa	ttaaatgtta	aaggaattaa	tataataatt	27840
attgtttaa	tattgatgtaa	aataatattg	tgtttgtaat	tagtttaggt	agttttattt	27900
ggtttaataa	tataaaatta	ttaggtttat	aatatttttag	tatttttagtg	tgtattggtta	27960
agaaaaaat	ttatgttatt	ataaaaagtt	aaattaaagta	ataattaatt	taaattttta	28020

10

20

30

40

```

ggaaatataa agtaaagtat tatgttgtaa tatggaatat taatgtaaat aatttttttaa 28080
tagtttatga aatagatttt gaattggtag ttgataaaga aagggttagtt ttgggtttaat 28140
ttttttatgt ttttaatttt tttttgaaat tttattttaat tttatttgtg ttagtaatatag 28200
tatttttgaga tgggtgtgta ttgggaaat tattattttt tttttgataa ttagtattttt 28260
taattttaatt tttatatatg ttttttgaa atatttatatt tatatttttga tgaatgtttta 28320
aaaataattt taatgtataa attatatatg tgtggtgagt aaattgtgtt ttgtaaaaga 28380
tatttttaaa ttttaattgt tgtattttgg aatgtgattt tatttggaaa taggggtttt 28440
gtaggtatga ttaagttaaa atgagatttt attggattag gatgggtttt aatataatga 28500
ttgttgtatt taagaggaaa atttgtatag agatatatat atatatataa gaatgttatg 28560
taatgttagg aatgtataat attatgtgat aatgaaggta gagattggag tgaatgtattt 28620
atgagttaag gatggttagt aattttttag agttggggag agataaagga tgttttttta 28680
ggatttttag agtaagtata aatttgttag tatttttgatt taggattttt tttttttaga 28740
attgtgagaa tagatttttag ttttaagtta tttagtttgt ggtattttgt tataggagtt 28800
ttaaggaaatt aatgtataat gttatgtgt aaataaatag tagttttaat tggatataaat 28860
aataatttta agtatatttt attattaggt taggtgagta ggaaattgtt tggtagatta 28920
attattaatg ttgtattttt tgaagagttt aaataatttt atttagtaaa taatatttgt 28980
ttaaaagttt ttatttgtat tgttttaaaa taaagtaaaa attaaaatgg agttagttat 29040
gtatttgaaa aatgtgaaaa aggaaagaaa aatttttttag gaaagatttt ttttaaaatg 29100
gttatatat tgaagaaagaa ttttaaaatt taaattattt gggtgtttat tttatttttt 29160
tgtttatatt attagatata ttatgtatga ttttatatat tatgtatgtt atatttaatt 29220
aatatttatt aaatatttta aatttgttag gttttgagtt aggtattgta gataggtaaa 29280
taagataaat attttttttt tttaaagaga ttatttttgt atgaaattta atttgtagaa 29340
gaagtgaag aggttatttg tagagtttat tatgaaaatt tatttttatt atttgttgta 29400
gtttttattg atttttgtga attatttttag tattatttgg ttttattttg tgtttttgta 29460
ttatatttga gaaaataaaa tttattttatt gtatagataa tataaaatta attaaagtat 29520
gtgaaattaa aaatgtaatt gtttattaaa ttttttttag tgttttttat ttattagtat 29580
ttaaatatat ttttagttgt gtatttatgt tagtataatt aaaatgtggt gtttttattt 29640
ttttatttaa tttataatta ataattgtta tttttttatt tttttttttt gagatagagt 29700
tttattttgt tatatttagg ttggagtgtg gtggtatgat tttggtatat tgtaattttt 29760
gttttttggg ttttaagtga tttttttgtt tagttttttg agtaattggg attatagggtg 29820
tttgttatta tgtttgttta attttttgta ttttagtaga gatagggttt tattatgttg 29880
gttaggttg ttttgaattt ttgatttttag gtgatttgtt tattttggtt ttttaagtg 29940
ttgggattat aggtatgaat tattatgttt ggttttttat tattttttata att 29993

```

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 29993

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

&lt;400&gt; 5

```

aattataaaa atgatgaggg gttaggtgtg gtggtttatg tttgtaattt tagtattttg 60
ggaggttgag gtgggtggat tatttgaggt taggagtttg agattagttt gattaatatg 120
gtgaaatttt gtttttatta aaatataaaa aattagtttg gtatggtggt ggggtgttgt 180
aattttaatt atttaggagg ttgaggttag agaattgttt gaatttagga ggtggaggtt 240
gtagtgtgtt aagattatgt taitgtattt tagtttggtt gtgatagagt gagattttgt 300
tttaaaaaaa aaaagtggaa aagtgaatat tgttgattgt gaatttagatg aaaaaataag 360
aatattatat tttagttatg ttaatatgga tgtataatta agaattgtatt tggatattga 420
tgaatgggaa atattaaaaa aaatttgata aataattata tttttgggtt tatatatattt 480
aattaaattt atgttgtttg tgaataaagt aaattttatt ttttttaata taatatagaa 540
gtataaagta aaattaaatg atgttaaaat ggttttatag gattaggtaa aattatagta 600
gatagtgaag atgaattttt atggtagatt ttgtaaatgg ttttttttat tttttttata 660
gattaaattt tatgttaaaa taattttttt aggggaaggg aatgtttgtt ttatttattt 720
atttataata ttttagttta ggtttagtaa attttaggta ttttaataat attgattgaa 780
tgtaatatat ataattgatg aaattatata taatgtattt gataatgtaa ataaaaaat 840
ggaataaata gtttagatgat ttaagtttta aaattttttt ttaaatgtat agttattttt 900
ggaaaaaatt tttttaaaag attttttttt ttttttttat attttttagg tatataattg 960
attttatttt aatttttgtt ttgttttagg ataatataga tagaaatttt tagataagta 1020
ttattttatt aatgggaata ttttaatttt ttagaaaata taatattgat aattagttaa 1080
ttaggttaatt ttttatttat ttgatttaat aataaaaat atttaaaatt attattttata 1140

```

10

20

30

40



ttaattagaa	ttattgttta	tttataatat	agtatgttgt	attagttttt	taggattttt	1200
ataataaagt	attataaatt	gggtgggttta	gaattgaaat	ttatttttat	agttttggag	1260
gaaagaagtt	ttaaattaag	gtgttggttag	atttatgttt	gttttgga	ttttagggaa	1320
gtattttttg	ttttttttta	gtttttgggg	gttgttggtt	atttttggtt	tatagatgta	1380
ttattttta	ttttgttttt	attgtttatat	gatgtttttt	gtgtttaatg	ttatatggta	1440
ttttttgtg	tgtgtgtatg	ttttgtata	aatttttttt	ttaagtataa	tagttattgt	1500
attaggattt	attttaattt	agtaaaattt	tatttttaatt	tgattatatt	tgtaaagatt	1560
ttgtttttta	atgaggttat	attttttaaat	atagatatta	ggatttaaaa	gtatttttta	1620
tggaatataa	tttattttatt	atatatgtat	aattattata	ttgaaattat	ttttaagatg	1680
ttattaaagt	atgaatgtaa	tatttttaga	aagtatatgt	aagaattaaa	ttaaagatat	1740
tgattgttag	gaaagaagt	ataatttttt	agatgtatta	ttatttttaga	gtattgttgt	1800
taatgtaagt	gaaattaaat	aagatttttag	gaaagatatt	ggagtataag	agaattaaagt	1860
taaaattagt	ttttttttgt	taattgttag	tttagaattt	attttatgaa	ttgttgggga	1920
gttattttata	ttaatgtttt	atgttataat	ataatatattt	gtttttatatt	tttttgaaat	1980
ttagattaat	tgttattttg	tttgattttt	tatggtaatg	tgaatttttt	ttttggttaa	2040
ttatatttaag	gtattaaaa	attatgagtt	tagtgatttt	atattattga	attaaagtaa	2100
attattttagg	ttaatgttag	atatagattt	attttatatt	ataatttagt	aatggttgtt	2160
atgttaattt	ttttaattt	tagtttttat	aaatatatga	gaaaaagatg	agaatttttt	2220
ttaaatttaag	taagagaagt	attattttat	aataaagata	taagatttaag	gaataatagt	2280
aattgtatgt	tgttttatga	gttaataatt	tagtttttgt	tttattttta	gattgtttta	2340
ttagaaaaa	tgaattttta	atagtattat	taggttttgt	taaaaaaat	tgtgtgtttt	2400
gttattgaaa	gtaatatgta	aaattgtaat	tatttttgtt	ttatttgtag	taattttatt	2460
tatttttata	tagatttatt	tttttgtagt	ttttaatat	tagatttatt	attatatattt	2520
ttttttta	ttgttagaa	gtgagttata	aattttttgt	ttagaaaatt	agaattataa	2580
atttaattt	tttttttatt	taaatatata	atagtaagtt	tttatataaa	gttttaagat	2640
aatttttaga	aatggaatga	ggtattatgg	tgttgttttag	gtgggagaga	ttgtaaggtt	2700
ttttaaggaa	tgagatgttg	aaggaggttt	gagaagtttg	tagagaagta	tatttaattt	2760
tttgattatt	tgaggttaag	agtttaaggt	tgtagttagt	tatgattatg	atattgtatt	2820
tttttttaggt	gatagagtgg	agattttttt	tttttagaga	aaagaaagaa	agaaagaaag	2880
aaatttaggt	tgttttaggt	tgttttgttt	tgggttaaga	aatgtgaata	tggagtggag	2940
ggggtatatt	ttaattttat	attaggttgt	tgtggaatga	ggattgatgt	tgtatatgga	3000
aatgtttaat	ttttggattt	tgtatataat	tgggtataggt	atagttagtt	attaaagtta	3060
aatatttagg	ttttgttatt	gattttttgt	ttatttgttt	tttatattta	atatattatt	3120
aagttttatt	aatattttta	aaagtttgtt	aaattttttt	tttttttttt	ttttgttagt	3180
ataggtgttt	tgttattatt	gtttttgttt	tgggttaggag	taatagtatt	gtaatgggtt	3240
tttttttttt	agttttgttt	tttggttgtt	attgtttata	gtgtaattag	agtgatgggt	3300
ttgaaatata	gatttgaatg	tagtttttta	aaataattta	gagttttatt	ttgttttttag	3360
aagaaatttag	aaatttttta	attagtttta	tttgtagtta	tggtagtgtt	tagtggtagt	3420
attgttttgt	taaaaggttt	tttgaagggg	tttttaggggt	gttttttgtt	ttttgggatt	3480
attgttttaa	gtagtgtttt	tggggatgat	tttttttttt	tttttttttag	ttttgtttta	3540
ttgttttgtt	tatttttttg	ttttgttagt	agttttatat	tgttttgtag	ttagagtttg	3600
ggatttgtat	atgagttttt	tgtgagggta	taagttaggt	tgagggttat	attttgtttt	3660
tgttgttagtg	aaaaggaaaa	taagggaag	tgggggagta	tatttttttat	tgttttaaat	3720
tttttagatat	ttttgggaaa	agattttaaaa	attgtagtgt	ttaaaaattt	tgttttagtt	3780
tatgtgtaga	ttttgggatg	gggaaatagg	tgtttgaaga	gtttttattt	tgatttttga	3840
tatagatttt	ttttaatttg	ggtgggggtt	ttagaatttt	ttttgtttat	gtagagttgt	3900
ttgggttata	gaaagtgtta	ttatattaaa	ttttaatttt	tataatagtt	ggtttattgt	3960
ttgggtttta	gatttttttaa	ttgtaagtaa	attttttagaa	gtgtattttg	tataatatta	4020
aggtttgttt	gtatgtgtat	tatatattata	aaatatattt	tttttttata	gatgtatatt	4080
tagtttaatt	tattaggttag	ggtttgttaag	tttttttttag	ttgtatgaaa	ttattttggat	4140
ttaatgattt	attttttttta	ggatatgagt	ttgggaaaaat	attaggttag	ttttttttta	4200
gtggtaaaat	tttttaggata	taaaaatttg	aaatgtttta	tatttatgtg	gaaaaaagtt	4260
ggtttgttagg	gaaagataga	agagaattga	ttgagaaaga	ggagtataaa	tgaagatgg	4320
aagaaagttt	tggtagaatt	taagtattta	gatttttgtga	tttttaaggt	tttattgttt	4380
ttttgttttt	ttgtttgttt	agttgtttta	tttttttttg	tatttttatga	gttattttta	4440
tgggttttaa	ttattttttt	tatatgttaa	tggatatagga	agtttaatag	tttatatttt	4500
tgttatatta	ttgagaagtt	atagtttgtga	tttaattgttt	agatgggtat	tgttttataa	4560
tttttgtgta	tttagtttatt	tattttgttt	tttaaatatt	attattgggt	ttgtgaagtt	4620
ggattaggtta	ttggttgtgt	tttaattttt	gggaagtatg	ttagagagga	aagttaatgg	4680
tataaagaat	attttagttt	aatttttatg	tttaattgttt	agagatatgg	agatgtatat	4740
tttttgatta	tgtatatgat	tttttttttt	ggttgtagaa	aagaaaaata	gttgaggtgt	4800
tttaagaaata	gattttggatg	aatagtaatg	agtattttgt	ttgattttta	gttttttttaa	4860
tggagtta	ttataaatta	gatgttgagt	tatttttttag	ttgtttataa	agatagaata	4920

10

20

30

40

tggaattttgt	aaaatgggtt	atttaattta	aaatgtttta	aaaatgataa	tggggtttat	4980
atltttttatg	ttaaaagtta	taataagttt	tatttttgtga	gaattatttg	ggttattttgt	5040
tataagttta	tttgatggta	agtttttttg	gaattataaa	ttatgattat	ttgattttttg	5100
ataagtaggt	ttaaataagg	tgtttttatt	tgttttgtgt	tgtaatttgg	tgatgggtgt	5160
ttagatagtt	tagaaaaatat	agaagtaatt	ttgagtgaat	tgtttttagg	agatatgtga	5220
aagaattttt	agtttaagta	atltttattat	ttttatggat	attaaggtag	atltttgtaga	5280
ttaatltttt	tttttttgtg	ttatlttttat	tglttttttt	tattagtatt	gagaaattat	5340
tttggttgagt	atltttgtata	tattgtaatg	gtttatlttag	ttgggttttt	tgtagtttgt	5400
tagaagagaa	tatatlttgaa	gtttttttta	gaagtaattt	gttttttttt	tagttataaa	5460
tttttttttt	gtgtaatttg	gaaatttttt	ttgattaaga	gtatatgatt	atatatatgt	5520
tttaatatat	atlttgatgat	tttatgatta	ttttgaggaa	aatgtgttgt	atlttgagag	5580
aattttaagaa	tagatltttt	aagtttttag	ttgaatlttt	gaaatlttag	aaatgtaaat	5640
gatagttttg	ttaaaggga	tgtaagttta	gtgatlttta	ataaagattg	gaataaaaata	5700
gattagtttg	tgaaaatttg	tttttattat	tggaataaat	tatgattttg	gaaaagttta	5760
ttaatatltt	taaaatattat	tgltttttatt	tataaaatag	ggltttttaat	aatatattgt	5820
tttatltttg	ttatgattaa	ataaaaaata	tattttaaaa	atatagatta	ttttgtttgt	5880
tagtgagagt	ggaagaaaaat	ttgtttttat	atltttgttt	ttatatattg	aattaaaaata	5940
ttttaatatt	ttttgttgta	tagtagagta	gtatlttgtaa	tttaaaaaaa	tgtaatttatt	6000
tttaattttg	tttaatttaag	agtatttatat	taattattga	tttttagggag	ttatattaat	6060
taattatatt	tagatagtag	ttaaaagtta	ttagtttttt	attaattttt	tgaatttagg	6120
taagtttgta	aaaatgaata	atlttttgat	taagttatta	gtatlttgta	tttttaggtt	6180
gttattttgt	ataatattaa	agttgtgatt	gggtgtttta	gtgttgagag	attgatataa	6240
tttaataata	attatagatg	gatatgtgaa	agaaaaggga	ataggaaagt	attagtattt	6300
agtatttaata	ggatgttaag	atatttttaag	ttggtaaaaag	taggagaata	agtataaaat	6360
ataattaaga	taattgggtta	ttataatatt	ttgataatlt	taaaagtttt	aaaattttta	6420
aaataaagaa	tggtatatgt	gatattattg	taataatata	tttatltttag	atlttttgata	6480
aataagatga	ataagaagtg	gagttaaagt	gtaatlttaaa	gggtgttgtg	atgttttaag	6540
tgagaagttta	agagaattta	gattgatatg	gggtggaaaa	agggtttggag	aagtggatat	6600
gagggataat	atgagagata	tattaataag	ataaagggaat	tatatgaata	taattgataa	6660
ggtaaatgtg	atlttttaggt	attatalttt	aatttatgag	aaattgtatg	tatggaaaag	6720
tttaaggagaa	aaggtatgtt	tataatltgt	ttgttattgt	tttgttgta	ttatlttttt	6780
ttatgggtgat	gggttaggaag	taaaagtaag	aggtaattta	tagaggaagg	agtttaaaaa	6840
gtttgtttata	tttattggag	gggggataga	aaaatlttgt	ttattattag	atlttagtaaa	6900
gaagtttgtt	ttatgatgga	gtttttggga	agagaataaa	agaaaataat	tttttgagtg	6960
agataaatta	aaatlttagt	ttttagggat	gtaaaatltta	aatgtttatt	gtatlttgtgg	7020
tatggaaaat	tttaagataaa	aaaataaaat	aaaataaaga	ttgatlttaga	ggtttgaaat	7080
tttttagattt	taggggaatg	taaaatltgt	ttatagagta	taaaagggtt	taagagagaa	7140
atlttataaaa	agttataaat	tataggtgag	gtgtgggtgt	ttatgtttgt	aatttttagta	7200
tattgggagg	tttaggtagg	tagattattt	gaggttagga	gtttgaggtt	agtttggtta	7260
atatggtgaa	atlttttttt	tattaaaaat	ataaaagtta	gttgggtatg	gtgggtggta	7320
tttgtgattt	tagttatttt	ggaggttgag	gtaggagaat	tglttgaaat	taggaggtag	7380
agattgtagt	aagtttaagt	tgtgttattg	tatttttagt	tggttaatat	agtataattt	7440
tatttttaaaa	agaaaaaaa	aattataagt	tataataaga	aataaaatat	agttagaggt	7500
agttataata	ataaattagg	aatttaagaa	tgtgaaatta	tagagtaatg	tggaaaaaat	7560
tagataggtta	tattttaaat	agataataaa	gaaatagaaa	taaaattgaa	aagttatata	7620
tgaaaaaaat	atatataata	atlttggaaga	gaattataaa	aatgttttta	aaaatatatt	7680
tattgaattt	ttttataaga	aataaaattaa	atagtaaaatt	agatatattt	aaagaaaata	7740
tttatgaatt	ataaggtaaa	tttggttaaat	tttaagaagt	gtgtgtttat	ttttataaaa	7800
gaaaataatg	ataataaaaa	taataataaa	attataattta	tattttttta	aataatlttt	7860
ttataatatt	aatlttttag	gaattaaagt	gtgatatttg	tgagtataat	tttttattat	7920
ggggaggggag	aagtttttaa	tataataaag	taaaatagag	agttatataa	tatggtaata	7980
aatlttgattt	atlttgaatt	aagttattga	tttgaattgt	gtttatagtg	aataattaat	8040
aagaatgtaa	ttaaataaga	tgttgtttgt	tttttttaaa	tttgggatat	ttgaggaaat	8100
tttatgtgatt	tagatltttta	attgaggtat	ttaggaaagt	ttgagtattt	tttttttttt	8160
taataaaattt	ttttgtagta	tttgaatata	aaaattattt	tattgatttt	gtaattgaat	8220
tagaagtagg	gttattttta	ttaaaaattg	tttttatagt	ttttaaaaat	ttaaagattt	8280
ttaaaagggt	tgaagttgta	agaatttaga	aaataatgta	ttaaatataat	ttgggtgttt	8340
gagtttaattt	aatgtttatg	ttttttgtta	tgtgttttgt	ttttatatgt	atggtaggtt	8400
gttagatattt	aggagtatgt	tgttattttt	gttattttta	atlttttttt	tttaagttaa	8460
gtatgggtgt	tttgggttaa	aagattattt	ttttaattta	aaaaaaaatt	tttgtttttt	8520
aataggggaat	tataagggaa	tttagttagt	tataaaagta	taattgtttta	ggaaatgtat	8580
taagtgggaag	gtagatataa	attaggttat	agtgatttat	tatttttaaa	ttatttaatt	8640
ataaattgat	gtattaatat	agattaatat	taattgtatat	taaagtatta	tatttatatt	8700

10

20

30

40

taaaataaaaa	tgtaaaaggaa	aattaattag	ttgaaataga	aattaatgat	gataatTTTT	8760
aaagtagtaa	gaatgtatTT	ttgagaaaaga	TTTTagggtt	ttgtttgttt	gtttgttgga	8820
gattaaatta	TTTTttagta	aaattgaagg	gggaaaaaag	attaatgttt	aagttatagg	8880
aagatgtggg	ttgttttgta	tttggatgtt	ttttgtagaa	tttataagtt	tatttttttag	8940
gggttttaaat	gttttttggt	ttaaaaagtt	tttgggaaag	aattttttta	agggaagaga	9000
tggagagtta	tataagtaga	aattaagttt	gagttttaag	ttttgggggt	gtaagaaaag	9060
aataagagaa	taagtttaaaa	aagttgttta	ttaaaatTTT	tatagaaggg	gaggagggtta	9120
ggtgttatta	ttatgtatTT	tgaagttttt	gttatagggt	attggattga	gggaagttgt	9180
tagatatTTT	TTTTatttta	aattatTTgt	aatttttagta	gtttgattaa	aaaatataat	9240
tttgttaagtt	gatggaaaga	aatgaatttg	gtgaagaaag	tgtgggaaaa	tatttggttaa	9300
attagtaaga	aaaagattgt	aataaaaaag	aatttaaaagt	gtgagaattg	aaattaggaa	9360
gatggtagaa	tgagaagtag	aataaattgt	TTTTTTTTTT	ttgattgaat	taaagttaaa	9420
gatattagggt	ggtagagatg	tggatattag	TTTTtatagt	atTTTTtaag	agtgttatgg	9480
TTTTTTTTTT	TTTTatttta	atgttttagg	tatttttttt	agggttttag	ttaaagttttt	9540
gtttaagtat	ttgaataaat	tagattttatt	tttgaattag	ttttagggtg	tgtttataga	9600
tattgttatg	gttttatatTT	ggataatTTa	gtttgggttt	tttaaatgtt	taattttttt	9660
tttatgattg	tgaaaaaaat	gtaatgagtt	tttttgaaga	aatattttaag	atatataaat	9720
ttagaataat	tatagtTTTT	aaattaaagt	tgtattatat	aaaaatattg	atTTTTttaa	9780
aatgtatgaa	tgagtataatg	agtgtataaa	tagttaaatg	tgtataaatg	tatgtatgaa	9840
tgaatgaatg	agagtataaa	taagtaaaaa	aggaaatata	TTTTtaaaag	atatgttagg	9900
aaatggataa	attatgtttt	atgaagttt	agattgaatt	aggtaaatag	aattgtagat	9960
TTTTatgttt	gttatgatTT	agtgtatagt	tttgggaaaa	ttttgttaatt	TTTTtatatt	10020
ttagtTTTTT	atTTTTataaa	aggagtatat	tgtttgaaat	ttaatTTTTT	tatagttagtg	10080
agagttttga	tttaaatgtt	ataaaaatgt	ttttagtttt	tttgattaat	aggtaaaaaa	10140
ttgtggtagt	ttgtataata	tatttttttaa	aaaggataaa	ggtaattggg	tgaatttgat	10200
gtaaaaataat	atTTTTatTTa	agaaataaat	attagttata	tttattatTT	TTTTatTTta	10260
ttgtttaagt	aataaaaaat	atTTTTtaata	gaaaagtatt	aaattaatat	ttaaagttagt	10320
tgaagtgtta	ttatttatagg	TTTTatttat	gttgggggaa	ggagagttgt	tttgtttttt	10380
taggttattt	tatatgtTTa	tatggtaaag	ttaggaatgt	tgggtatagt	tttgaagggt	10440
tttagtgtat	ttattgggtt	ttgggtatTT	aatgtatttt	atTTTTtata	ttataaaagt	10500
atTTTTtagt	gttttttgaa	atatataata	aattttttaat	taattttaaga	gtgtttttaat	10560
tgtatatatg	aaatTTTTttg	ggaggaaaat	attagttatt	ttatatatat	atagtattta	10620
agttagtaga	agagttTTTT	ttgaaaaggta	taaagtagtt	TTTTtatagt	aatataatTT	10680
ttagttttat	atgtgtaagt	tttattgaa	TTTTtagaat	aataggaaat	tttgtaggaa	10740
aaaaaatttt	ataaaaaattg	atagtatat	ttattttaatg	taaggaggaa	atattagtta	10800
TTTTgagttg	gattatTTTT	taaagggtatt	agataattat	tgaagattaa	ttaaaaattt	10860
aattaaaaat	tataagaattt	gaatattttg	gagatagaat	TTTTtatata	taaaaaattga	10920
ataataaaaat	taattgatta	atatattTTa	TTTTaaaaat	gtattttatta	gattattTTa	10980
gttagtatTT	gagtagtaat	TTTTtggtt	ttgatgtatt	aatttttatt	tttatattaa	11040
atagattata	ataagtaata	gatttatata	ttagttattg	atatgatata	attgatattg	11100
tgatatgtat	aataaatatt	atTaatatat	ttataatgga	gtaatgttat	ttattattta	11160
tataatgttt	atattttTTa	TTTTtatggt	aaaaagttat	tgtaatatat	gtaagggtgt	11220
tagaattgtg	tttgggtatg	agtaggtttt	tattagaata	ataatatatt	atTTTTtata	11280
agtttttatt	aatttatatga	gagttagaat	tatttttttt	aataatTTTg	gtaaatattt	11340
gatgggtatta	agtaaaaaaa	aatgtagtga	atataatatt	attgatTTat	TTTTTTTTta	11400
tattttgggt	tatgaattat	aagtaaaat	aatatgtatt	tataaaaaatg	aatattaaat	11460
atTTttaagt	gagaaattaa	ttatataaat	tatatgtata	tattaaatat	atattgttaa	11520
tagaattatt	tatttttaatt	atagtggagt	atTTtgatta	ttatatgagt	tttaagggaat	11580
ttattatttat	aattattttt	tttaatttaga	gtataaataa	ttataagggt	taattaaggt	11640
gaaatttttg	tattttggtt	ttgtgagaaa	gatgagaata	ttatttttaa	gatgtaagat	11700
ttataaaatt	TTTTaaaaag	tattttgggt	TTTTttatgg	aaaatgtata	tatatattta	11760
tttattaata	ttgtatttag	agtttttatt	atagatatTT	ttggtagatg	tatgaagaga	11820
tataaaaaat	attagtgtaa	tatatTTagt	aatagtaaaa	atatggaagt	aatgtaaata	11880
tatatTaaga	ggggaatagt	gaaattatga	aatatttgta	tatatTaaat	agaagtattt	11940
aaaaattatat	gtattgatgt	ggaaaaatat	ttaaagattta	gtagattaaa	agtaagtttt	12000
aagggaatta	atgatttttat	tggagttaaa	aatgtaaaa	gaaaaataat	tatatTTTTa	12060
tatagttatt	atattttatat	atatatatga	aaaaaaatgt	ttgaaaagat	gtatatTTaa	12120
gtataataat	ttatttttgat	ttgttagagaa	taagaatgag	taaaatttat	TTTTattTTa	12180
aatatatTTg	tattttttaaa	atTTTTtaag	aaagtataat	atatgtatag	taaaaaataa	12240
tataataaatt	aaaagttgat	tattgatgaa	TTTTttatga	ataaatattt	ttatatgatt	12300
agtaattaaa	ttaaagataaa	agatatataat	agtatttttaa	agtttttttt	ttgttttttt	12360
tgggtatttt	TTTTaaaagt	aatttttatt	atTTTTgttt	taatatgtta	tataaagtat	12420
gatttattttg	tatttttttaa	gtaatagatt	aaaaaaaata	atTTgtttta	gtagtatgaa	12480

10

20

30

40

tttttttttt	tgaatatttaa	atataatttag	tatttttattt	taagatatta	atttaaatta	12540
taatttgagt	ttttatagtg	ggttagggtat	tgaattaaat	gttttttttg	tatgaatttta	12600
attatttttt	ataattttat	gaggtgagta	ttgttattat	tttttatgta	tatatgttgg	12660
aattatgggt	tatagtttatt	tagaaaaatta	tatgattaaa	gttatattgt	tgatgagtg	12720
tagagtttgg	atatatatata	aggtagtttg	atttttagtat	ttttaatttt	ttattagaaa	12780
taataaata	aaaataaagt	ggtaagatgt	agagttggga	gtatgaagt	tttttagtat	12840
gaagtttttt	ttttttgttt	tgtttttgagt	aaatgattta	aggttttaag	gttatataat	12900
ataatatttt	atttgtaaaa	tggaagggtt	aggtttagatt	ttttttttga	tttgattatt	12960
tgatgttgat	aaataaagt	atttattgaa	atatagagta	aatatgtttt	gttatgatgt	13020
agtgttaatta	tgtattgtat	tatgttaaaa	aatgatttat	ataagaaaat	aaaattataa	13080
tttttgaaat	tattggaaat	aataattttt	atttaattgt	attttttgat	ataggaagat	13140
tttttttttt	aaataagtaa	attggtgggt	tttgaaagggt	tttggtttatt	tttgtagtga	13200
aaatgtttta	aaataaatta	ttaaaaatta	aataaaattt	ttttattttt	tttaattgtgt	13260
ttgaaaaaaa	agattgtaatt	tttttttagta	aaagggttat	tatattttta	atagatatat	13320
ttgggatttt	tgggtttttat	attttgaaat	attgatataa	ataaatatag	aatatgtttt	13380
tttttaaatg	aaattttataa	ttttgagggt	taaaaaattt	ttaaaaaat	atgaatttga	13440
tttttagtaga	aggtaatttaa	agagattaa	gtttgttttt	ggagaaaaat	agaattatga	13500
agattataaaa	tttttaagag	aaatttggtt	tttaaatgtt	agtittatga	aaatattaat	13560
gtatgttggg	tatatgttgtt	tttttattag	aaaatttagta	atatttttgt	ataaatgagg	13620
tttttaataa	gttgagtag	aaaataatta	ataaattagt	ttttatgatt	ataagtaaaa	13680
gagaattagt	tttttaaaaa	gttaatagga	ttttattttt	gtagatgttt	ggtttgggat	13740
ttaatgtttt	ttaaagatat	gtatggaata	gtgtagttaa	tttaattttt	tttaattttt	13800
taggtgttga	ggttatggag	ggaaaaagat	atgatttttt	ttttttgtga	gtttatagtt	13860
tttttagaag	atagatatata	ataatgagtt	tttaataaat	ttgttgttat	attaatagtt	13920
taaaaaaagt	gttatggtat	tatatagaga	aaagaattaa	ttttgtttga	gttttaagga	13980
agggtttata	gaggaggtga	tatttgagtt	aagttttgaa	agatgagtag	attattatta	14040
ttattattat	ttgttttagg	taggtagtaa	aagagtatta	ggtaagtagg	ttaaggaggt	14100
tggtgttatg	gaggataaag	gtgtgagaa	tatgttaggg	agaaaaagg	aagtgtattga	14160
tggtattata	agaaataaaa	tgtttataag	taagttttat	tatattagga	tttattatat	14220
aaagaattaa	tttgagaaag	gagatatgtg	atttgaatat	ttgtgggggt	tttttgattt	14280
atgaatttag	gaagtgttta	tttgaaaaaa	tagaattttt	gggtttttgg	ttgtttttta	14340
gtaatttaaag	ggttatttagg	ttttttgttt	aatatttggt	ataaagtgtt	tggtatggatt	14400
tgtggtttgt	ttgtgttttt	ttggattttt	gttttatgaa	tgaagtagaa	ttttttttta	14460
ttattttgtga	tttaaaatttt	tgttttaaat	tttttgtaat	attttttgag	aatgggtttt	14520
atttgtttatt	gggttggtta	gtattttattt	tatttttttg	tttaataagga	gttatgtagg	14580
gttttttttt	attttaggaa	tagaaaaata	ttttggttaa	atatagtag	ttgtatttgt	14640
agttttttgt	tattttaagta	tatattttaa	aatataagta	taaaataaag	gaagtgtgag	14700
agagagagtg	agtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtt	14760
tttaagtatt	tttattttgt	ttatttaggt	attaattagt	aaatgatgtg	aaatttttag	14820
gttagtttga	ttgtttttat	gattattttat	tttaataaat	taaagtataa	ttattaaatt	14880
agataatgta	taagtgttga	attttaagta	tttttgtaat	ttttaataag	ataaaaaatta	14940
ttattttgtt	agaaattttt	agaaaaattag	tttaattata	tatttataat	attaatgttt	15000
tatattttag	aataattttg	aaatttaatt	taaaatttat	atgggaaaag	ttattttttt	15060
ttattttatg	tgaatattat	tgtttttatt	ttgttttaagt	gattttttgaa	atgtgtttta	15120
tatatgttta	aatttatgtaa	gggtggtgtt	taaaataatag	ttaaatttat	ttatattaat	15180
tatatattat	tttatagata	aaatgtattg	gttaabatta	aatttataga	atgagaattt	15240
aaaagtttgg	atttgagaat	ttataaaaaga	gagtttttat	atgtaataata	tttattttta	15300
ttttttttta	gttgataaaa	tgttattaat	tttaagatttt	gaattttgtg	ttataaattga	15360
aagttatata	taattttttt	gaaaattttt	tattataaat	aaataattta	attttattaag	15420
tatttttaatt	tttagtagtt	gtgattatta	gtaattttat	tttttttaat	attatagatt	15480
aaataaaaata	aaagtttttt	attattgaaat	atttattttat	agaaatggaa	aggtaattgt	15540
tattattttta	aaataaattt	aaatttttta	ttgataaata	attggaagaa	aagatatata	15600
gatgattttta	ataaatattt	atttttttata	tatttttttt	taggtatttt	gttattttta	15660
tttatatatt	attttttagaa	aaggaaaaata	tggtggagat	ggtttaattt	tgtgaagtgt	15720
atttgtaaaat	tttttttggt	taaagttta	ttattaatat	agattaatga	gaattgtttg	15780
attttatgtt	taaaatttgg	aggaagggtat	taggattttt	tatatattgat	tggaaataga	15840
ataatttttt	tatgtagagt	tttgggagtt	ttttgattat	attaaatgat	attaagattt	15900
gttttaggtta	tgggtttttta	agaagaggta	attttgtttt	tagagatttat	ttgataatgt	15960
ttggagatat	tattattatt	aggggaggga	gggttttttg	tatttagtga	tgttatttaag	16020
tattttatta	ggtaggagat	agtatttttt	gaataaaatta	tttagtttaa	aatgttaata	16080
attagagttt	gaaaaatttt	tatttaataa	tattgaagaa	tttaggtata	atgttattat	16140
ttttaaaatt	atatagatat	atttggtagt	agtttttagat	aagttgtaaa	aatgagattt	16200
tgataaattaa	tatttttaatt	tttttttttt	tttttagttt	attttgttat	atagttatta	16260

10

20

30

40

tatttgaatt	taagtataa	attttgtaag	tagaggatt	aattattttt	tattgttttt	16320
ttaaaggtaa	gaattatagt	aatatgtaaa	gttatttttt	aaaaagttaa	tattgagttt	16380
attagggtta	ttgattattg	aaaattatat	aaattttttat	aattggtatt	ttatggttga	16440
aaaaaaagta	attgaggaaa	tttaaattatt	ggtataaaag	tattattatt	atataatgtg	16500
tttataattg	tttaaagttag	ttaaaggaatt	atatagatta	aagtttttaa	ataatttaga	16560
ttattgtatg	tggaaatatt	tattaaaaga	aatattattg	tataatgtaa	atggttaatg	16620
ttaatgtttg	agtatttata	gtgttttttt	ttaaaggtttt	aaatataaatt	ttagatttgt	16680
taagatgatt	tatagtattt	aattttatatt	tggattattg	gatattttat	ttatggttat	16740
taattttatag	tttttttaaaa	aagatttttta	gttttaata	tttttggaa	atttgggggt	16800
aatttaataga	aagatatttta	attatagttaa	taataattga	tattttatatt	aagtattatt	16860
ttaaatatat	ttatatatat	ttattttattg	aatttttatt	agaattttat	gaggtatgtt	16920
ttgttatata	tgagaaattg	aagtaaaatt	tgttttagta	atgtgtttga	tgtttataaat	16980
ttattaatgt	tagagttgag	gtttgaattt	aagtgttttg	ttttatattt	tttttttttt	17040
ttattttattt	tttttttttt	gagatggagt	ttatttttgt	tgtttagggt	ggagtgtaat	17100
ggtgtaat	tagttttattg	taatttttgt	tttttgggtt	taagtgtatt	ttttgtttta	17160
gttttttgag	tagttgggat	tatagggtgt	tattattatg	tttagttaat	ttttgtattt	17220
ttagtagaga	tgggtttttg	ttatttttgt	taggttgggt	ttgaattttt	gatttttaggt	17280
gattttattt	tttttgggtt	ttaaagtgtt	gggtattata	gtgtgagtta	ttgtgtttag	17340
ttttttattt	tttttttttt	atttattgtg	ttataagaat	tgagtttttt	agattttaag	17400
tattatgaaa	ttattgtatt	tttagagatt	tttaggattt	ttggtttatt	tatttagatta	17460
ttgatttttt	agtgttaaga	aataaatata	tttttatatt	tatgtatata	tatatataat	17520
ttaggttttg	atttatagtt	gtaattttat	tgggtttata	ttaaaatttt	ttgaggttgt	17580
tattgaggta	gttttttttt	gtaatagtta	ttgttttttt	tattgttttt	agttttaagg	17640
aggggatgtt	tagtgtttata	atttttgttt	ttatttttag	tatttttatt	tattttatta	17700
atgggaatat	aataattatt	tattgattat	atgttttagta	gtgtattgtg	tatttagtgat	17760
atagaaatga	taaatatagt	taattttttt	agttaaatttt	tagttttaag	taggatttag	17820
attaatgtaa	tttattatat	tttaattgtg	taagggttat	gttaaatgta	gaagttggat	17880
gtttttggag	taataagaaa	gaaatgttta	atttagattt	tggaggttag	aggaatttat	17940
tagaggagtt	aatattttgt	atttttaagta	ttgaaaaagt	agtagaaaag	atattttag	18000
ggggagaggg	gtgatgtttt	ttagagaaaa	agtattttat	gtataaagaa	atgaagtggg	18060
aatgtttaag	gtgtattttg	gaattgtagt	tttttatata	gttggaaaag	agagttgttg	18120
tgagtgggga	gtgagagagt	agaagagtaa	tttgagtaag	gttttttagta	tgaagggtta	18180
ttttttttgt	agagaatttt	ggaatttgtt	ttataggtag	taggttaaatt	ttttaaggaa	18240
ttttaagttt	aggagggatt	ttataaaaa	tatgaataaa	tgtggttgaa	tatttttaggg	18300
atgtgagaga	gtgttagaga	tagttttta	atagtttaga	atgggttttt	aggagaggta	18360
ttagatattt	ataattatat	ttgttatgat	aatattaata	tgaataagtg	tgtataggat	18420
aatgttttat	ttaaagttaa	tttgaatttt	tgaggattag	atttgtgatt	ttggttataa	18480
tgattttttt	tttaaatatt	tttgggaatg	gtatgtaaaa	atataagaat	ataataaaa	18540
ttttaaagtt	tttaagttta	tgttagagtag	aaaagaaatt	tattttattt	attttaattt	18600
tgttaagttt	tagtaattatt	gataaggaaa	aagtatttaa	taagtattta	tttaagtattt	18660
ataaattttg	taattatttt	tatgaatgaa	atttttaaaa	attaaagtta	ataattaagg	18720
gaaaaaatta	gttttaaaatt	aaaatttttt	atgagttta	taagaaaaat	aatagtatta	18780
ttatttttatt	aatttaaagtt	aatgtaaaaa	taaaataata	aaaaaaaaa	taaaataaaa	18840
tagtagaatt	gttgtttttg	ataggtttat	tgaggtttgt	atgtttaagt	tattttattag	18900
aagtatttgt	ttagattatt	ggaaaatttg	taaaaggaaa	tttgaatgtg	atttatttat	18960
aatgtttatta	aatttagtaa	gaatgatttg	agttataatt	gtatatgaat	atatatttgt	19020
attttaaatt	aagagaaaa	aatttaggtaa	tgtagagatt	tgttgatttt	tttaagttat	19080
tatttttttt	aatatattga	aaatattaag	ttagaaatat	tttaattttt	aattagaata	19140
tttgggtttt	tttaaaatttt	tttaatttag	ggagtttaaa	gttagagggtg	aaatgtaatg	19200
aatagattat	tttgttgggt	atatgtagag	gtttgtgaat	tgtatatatg	attttgtgta	19260
taatgagttt	ttttgggtatg	tggatatattt	atttgattag	ggatagaatt	ttaaattttg	19320
tattgttgtt	tttgtgagta	gaattaaatt	taattgtata	tgaatgtaaa	tttttatgat	19380
tttaattgtag	ttttttataa	gaaatgtttt	ttttatttta	aaaagaaagg	gggaaaggat	19440
aatagaaata	gtagtaataa	tttatgtgaa	aattttaaagt	tatgttaaagt	taggttattg	19500
ttgggtgttt	tttttatagt	ttttaaagga	ggaaagatgt	tttaattaat	aaagttaatt	19560
ttgttaggta	taagtgtttt	gtgttttatt	tagatttgta	attatatata	gggaatattt	19620
tgatttagttt	taattttttt	agtgttaaat	tgaatttgaa	gattggttaa	tatggatatt	19680
taagttatag	aaggagagag	agatatattt	ttttgttgat	atgttatatt	gggagatatt	19740
ttatttgtatt	tgatagtttg	tttttttagtg	atgttatatg	aatatgttag	ggtaggtatt	19800
ttgaattaat	tttttttgtt	agaagatttg	aatttttttg	tagtagtttt	tatatattga	19860
agatatattag	agagaatttt	agaggtggtg	gttatttgtga	gaggggtattg	ttgtgagtt	19920
attttttaggt	tattttatatt	ttgtttttatt	tagagtagtg	gtatatattt	ttattgggtta	19980
tattatttagt	ttttatttta	atgaaaggat	ttgtggttga	gtatataagt	aaataaaaaa	20040

10

20

30

40

atgaaaatta	ttgttttagt	ggaaaaatat	tataaaattg	taaaataggt	tattaatagt	20100
aaaagtattt	attttatagaa	aatttttatat	atgtgataat	tagataaatt	gaatgtattt	20160
ttaaaatatg	ggtagtttta	ttataatttta	aatttggttt	tagaagttta	ttatgtattt	20220
tttaattttt	taagttttat	tagttggttt	aataataaatg	tgtagatttg	agatttaaaa	20280
ttagtattaa	taataataaaa	aataaaaaata	aagaaaaatat	aaagttgata	atatttaatt	20340
aatttggata	aggtttgaag	agtaaaggaa	gatttttatat	gttagttaaa	tattttaaag	20400
atttgggttat	aagtttttga	taatttggaa	atattataaaa	atatagtatt	tttttaaat	20460
tagttatttg	ttgttttagt	tttatgattg	tggttattta	ggttatattt	ttgtttattg	20520
ttatttaata	tgttttttta	gatatttaaat	tttttttttt	tgattttaat	attttgtttg	20580
gttttggttt	aaataatatt	gtttatgaag	ttataggttt	aatataaaat	ttaataaatt	20640
tttttaatat	ttagtatttt	ttatataaaa	tataagtatt	attaaaaata	aatgttttagg	20700
tattatttta	aaatgggtgt	atatgattga	tggaaagtaag	agtttagtat	atgtttaagg	20760
ataaggggtg	tggtttttata	ttggggagtt	aggatttttg	ttttattgtg	ttgtatgatt	20820
gggttttagt	tttttttatt	gtaaaaatag	aataataaaa	gtattttaatt	tatggtatag	20880
ttagaagat	taaaattagt	taattttatat	aaatgtttta	aatagtgttt	tgtatgaaat	20940
ttttgagtaa	atgtttagtta	tgatgttatg	atgggtgatag	tgatttaatat	tatagtataa	21000
atgatagttta	aattgttaatt	atttaagat	tatagtgtat	attttttatt	aaaaatatat	21060
tttaggatat	aaatatattt	aagaaaaatat	gtttttatat	ttgatattta	tatttaataa	21120
tgttttgggtg	atatataaagt	tatttttatat	tggtttaagt	taatttttatt	ttgaaaaat	21180
ttatgtgata	ataggaatta	gattttgttt	aaaaattata	atttaataa	attattttgtg	21240
tagaaaaaaa	aaaattaaaa	aatttttaata	tgatagaata	tatagggttt	ttttttattg	21300
tttaaaagta	tgttaaaaata	aattttattta	ttgtatgtaa	ataaaagttt	taaaaatatg	21360
aatatatattg	attaaaaatat	tttatatttg	aaaaaaatga	gaatttttgg	tatttttagaa	21420
tgggtgtttt	ttttattatt	tatgtattga	aatttttaggg	taagaaaagg	gttagattaa	21480
ttttgaaagg	ttttaaatat	taaattatat	tattgtgtta	gtatttttaag	attaattagt	21540
attttttta	gataaaaaag	gttatagtga	gatttagagg	tgtatttttt	gaaattgttt	21600
taaattatta	tataaatgtg	gttttgataa	tataaaaagg	ttttttttt	aaatttaatta	21660
gttttttttt	tttttttggg	gggtgtgaaag	gggttagggg	agtaagaata	gtagtgttta	21720
tttttagtat	ttttttatta	ataaaaagat	ggatggagaa	atattaagaa	tgataaattt	21780
taagtgtaaa	atgatataatt	attaaagtat	atatttaagt	atagttttat	aagttaattt	21840
gagtgatagt	aatgtttata	aagtttttta	atttttttaa	agtaattaaa	gttgtttgta	21900
tttttttttg	atgtgttaatt	tttgtttatt	tttttttatt	taagttttaag	ttaaatgatg	21960
tttaagtttgg	tttttttaaat	gatttaattga	ttatgtagt	ttttttttat	taaaaatat	22020
tttaattata	gatgtagtat	tatatataatt	gtattttatt	tatttttagg	gtaaatgttt	22080
gaaatagtat	gttatttttt	agtttagtag	gaaaaattta	tgagagaagt	aggtatattg	22140
taagtgtatt	ttattttttt	gggtgtgatt	tttttttatt	agtaattatt	gtaataaaat	22200
tttttaattg	tattttttgaa	tataattagt	tttaagatatt	ttataggag	gtatgtttata	22260
agagttagt	atttagtata	tgtaagaata	atattttatt	agaaaaagaa	attgtttaaga	22320
ttatatatttt	attgaaaaaa	gaagaagggtg	ttttgataga	ggtttgttta	gttttttaatt	22380
gagaggattt	aaaatgtttt	ttatttttga	tagtatattt	ttttatttat	tttttaata	22440
agtgtattga	aatattttata	attagatagt	atttaatttt	aggtttttaag	tgtttttaata	22500
gttttatgaa	aatatgattag	tagttgtaatt	atagaatttat	ggtagaataaa	ttttttataa	22560
agaggggttt	gtttttatag	aatgttttagt	gtttttgtat	ttattttaata	gaaaaaaatg	22620
ataatgagaa	agtataatat	atatttgtat	tttttaaat	tttaattttt	aatgaagtag	22680
tgaaaaagat	tattattttt	ttttttgaaa	tttgtataaa	aattgtgagt	ttttgtgggg	22740
taaaaataagt	ttgattatttt	gaaagtttaga	atgtgaatttt	tttaattttt	taattttttta	22800
taataatagt	tattgttttt	ttgttatttt	atttttttaa	aaatttttaa	aaattttaatt	22860
ttagtgtata	aaatgttaaa	atgaaatatt	aagtttatata	aatatatattt	tagatatgat	22920
attagttatt	tagagtttgt	aatagagatt	gaaaaatga	aattggatat	tttatttttt	22980
gtgggttatgt	aaaattttatt	tatattttta	agtataatat	aaataaaaaag	gaaattttta	23040
gaaatggagt	atttggtttt	tttttttttt	tttttaattta	aagagtttta	ttaaaagaaa	23100
aaaataaatt	atagtaaaat	gataagtaatt	ttattttgta	gttattttgtt	aaaaaagaaa	23160
tttttatgta	attttttttt	ttagtttttta	gaaatttttt	gaaatttagt	atttattttt	23220
tttaataaatt	aataattttt	attttttttt	atataatttat	ttttttttat	ataaattttta	23280
agatttttaaa	aatttttaaaa	tttaagttta	ttattttaaaa	gaagtgttaa	ttgtgagtat	23340
atatatatat	gtgagatggt	ttatttttga	aatgagaaat	tttaattttta	atattttaata	23400
aatattaata	aaaagaaaat	aattgagtaa	attttttttt	agttataaatt	gtgaattaat	23460
tggtagttat	aatgggtttt	aaatattgaa	atatatttatt	tttaggaaat	ttataaagga	23520
aaatagggtt	ttgaaaatta	tattgattgt	agattttttat	ttattatgaa	agataagtat	23580
atattattaa	taattagaga	aaggagatat	ttttaataaa	tttaattatg	ttgtttttta	23640
agttgtagtt	gttaaaaggt	ttaatatttt	tgtatagtta	tttttaata	tgggttttaatt	23700
tttgaatgat	ttataatttt	taattaggtg	gaataaatta	tttttatggg	ttataataat	23760
aaatgtgggt	gtagtttatgt	ttgtttttga	tattgtttgt	ataaaaaatta	gatttttggt	23820

10

20

30

40

gtttttgtttt atataaaata atttgttttt tgttattatt gttttttgtt ttttgggata 23880  
atgttattttt taaaaatata taaatgtttt tgaatgtagt tttttaaaaat gttttgtatt 23940  
atgtattaaa ttttttttgg ggggattttt tttttatttt ttttagtttt tggtttttta 24000  
ggtttaagtt tgttaataat attttaaaag ataaaaaaa aaaaaaagg attgattttg 24060  
tttaaaatta aattgtattt gggaaaggaa tttaagtata attttttttt taaggtttta 24120  
aaaataaaaa taatgtaata aataaaaaaa ttattgttaa tttttaattt tgttagttat 24180  
ttatgtgtaa gtgaattttt agaagttgtt gatggggagt ttgtgggtgt taaaatgtttt 24240  
taagattttt atttaaaatt tgtaggagtt tgtattgaaa ttgataaata tttgagggtt 24300  
tataaaagtt ttatagatga gaagaggaat aaaatgttat attttaggag gtgtattttg 24360  
ttttaataat tatgttgatt ttagggtgtt aagttaaaaag gggtaaggga gaaagaaaaat 24420  
tgttaagtat gagtttttaa tgtgaaattt aatltgttgg ttttttttag tattagattt 24480  
tggaagtgtt tgttaatgata gttaggaaaag taaattaatg gttaatgggt tattgggttt 24540  
gaatattaga gttttgttat ttttttatag attaagtata taatatatat atatatatat 24600  
atatatatat atgaagttgt tttatgtgga attgttttgg aattaaaaata tatgtttggg 24660  
tgttattttt tatttttggt gaaagggtag agggatttgt attttttttt tttgttttta 24720  
ggtttaagatt tatgaatgat tttttagggt tgtttgggat ggtggggaga ggtgtaggag 24780  
atgtggtgag agaggatagt ttttatatta tttttttgta tatattttta ttttaggtgt 24840  
aaattttgtt tttttatagg aaggagaaag aggggtggtg gtgaaggga atattatttt 24900  
tttaagtagg gaagagatga taaaaattaa attgtgtttt ttgtttttgt ttttagtttt 24960  
ttattggatt tggtttgtaa attttttaatt tgttttgagt tgtttagaat tttgtaaata 25020  
aaggggaaaa attttttttaa gtgttattaa atgaaagttt ggttgtttgt gtggtgtaga 25080  
ataaaataag tatatatatg tttattttta aatlttgttt tattatgtta aaaatttgag 25140  
ttatttttaag ttttattgtt ttttttagatt tagtagtttt ggaaggagag aaaaatttgt 25200  
ttatttttag taggtttttt tttttggaga agttataagt tttttatggt atttgttatt 25260  
tgagttaatg aatgtgattt ttttgataag gtgtttttta ttttattgat tttggtaaat 25320  
tgtaggagat atttagttta tgttatataa aaattattaa agtgggattg ttgtagtga 25380  
aaagtttgat tagtgtttgg agattagaat gtgagttttt aaagtatata tgtatttggg 25440  
attgggaaag ttttagttgt tgtgattttt tgaaggattt tgggttagta tttttgtgtt 25500  
tggattattt agggggttat tagaaagtaa tatatgttat aagaaagatg tgggggagat 25560  
tttgatgttt gtgtttttgt taggtggagg tgggggttag gtagaagttg tgtgttggat 25620  
tgttggatga attttgttat gttaggtttt tgtgttgatt ttggaaggga taggtagggt 25680  
tggaagggat ttttggggtt tggggatgtt ttttagggta gagagtattg ttgtggttt 25740  
agtggtttgg ttttttaggt gtgggttatt tggtttttaa gtgtttttt gggatgtagg 25800  
tgtttatgta ttgtttagtt gtgtgttttt agtatttagt gtttgggtgt tttggtggag 25860  
ttttgtgtat ttttttggaa agtttggggg tttttttaat ttagggtttt ttgggagttt 25920  
tgggggtggg gttggaagaa ggggttattt atlttgttgt ttggtttgtt ttgggttttt 25980  
gaagtgtttt ttttagttgt gttttagtgt gtttgaatt aagtatttat ttttgttttt 26040  
tttagtgtt aagttttttt tttgtgttgt gtttttgggt aaaataggat attttttttt 26100  
gttattttat aataaatagt gtatataagt gggggagaag tggggtggag ggagaagttg 26160  
gttttgagg ggaggaggaa aggagaggag ttaaaatttt ggatttgtat aggggggaaa 26220  
ggagaagaaa agaaaatgag agagtgtgtt tagttgttgt agttgttatt ttttggtttt 26280  
ttttgtagtt tttttttttt ttttaaggta gtgataaatt tatgtggata ggaaggagat 26340  
tttgtgtgga agttgggaat ggttggagt gtgtgttgtt tgttggtagt tttgtatttt 26400  
tgtaggagg tggggtggg gtgatgttgt tattgtttat tgtgggtttg tgaggttgtt 26460  
gggggtttt ggggaggtt ttagggatgt ggggggtgtt ggtgtgtggg ggattttatt 26520  
tgtttttatt tgattttggg tgattgttta ttgtlatggt ttgtgatttt gtgtgggat 26580  
tgttttaggt tttggggttt tggatgtttt ggggtgtgtt gttgtaattt ttgtgttttt 26640  
tgtgtttttt ttatttttgt tttakttggg ttgatttgag tggttgtagt ttttaggttt 26700  
aggggaggga tttgtgattt tttttttttt tttgggttgg agagtattt ttgattttta 26760  
tttgtttttt tggggtagtt tttggaattt tttggaattt ttttgttatt tagttttttt 26820  
tgttaggtta ttgtgggttt tttgttggat ttttttttat ttatttttaag ggaggagata 26880  
gaagggtatt tgtttatttt taataatgtt aaataaaaaa taatttagat tagattggg 26940  
tgtttttttt gatgggagg aatatttttt ttttggaga tatatgttat gaaggattaa 27000  
gtgggttgg gataggttgt gtttgaagg gtttgggttt ttttttagtt tgttgggtgt 27060  
aggatatagg atttgtttta gatgtttaaa ggttaggtag taatgattta tttttaagg 27120  
ggtgttagag ttttttttag tatattgttt aaatgatatt ttgtgtttta gttttttgt 27180  
tatgtattat gtgattatat aggatttatg attttatatt tatatgtgtg tatgttataa 27240  
ttaggggata tagtaaagg agatggaata aataatttat aaattttgta tttatttaat 27300  
tatttttttt aaaaatttat tgtttatttt agtggattt tttttgttat attgataata 27360  
aatgttttaa tttattgata aattattgag tgttaattat tgtattgggt atttatggt 27420  
tatgagttta ttttaatttt atgataattt tatggtggtt attattaagt tggataaaaa 27480  
gatgaggaaa tttaagttta aagaattatg agtgattttt ttaaagataa atttagtgt 27540  
ttttaattat aaagtttatg atataataat ttttatatta ttttaggtgt ggtttaagag 27600

10

20

30

40

```

attatagatt aattttaga aattattttt atttaaagaa agtttagttt taatatattt 27660
attaagttat gttttgaaaa aggttttagaa aaaagatttt attttttatt ttaggttggt 27720
tttatgtaaat tgatatgagt attgtttaat ttaaaagtag tattaatttt gaatatattt 27780
ggttataaatt tatttttttaa tgagtgggga attatttata atgtttaaga ggttttagaa 27840
aaaggtggtgt tgtaaattta ggtagttgtt gttgttttta ttattttattg 27900
gggtgtttttt tttgttagatt tattttggag ggtgtaggta ttgttaggta taatgttttt 27960
tttttttggtt ttttaaggtag aaagggtttt ggtagtgggg ttggtataaa gtggatttgg 28020
agtatggttg agagtatatt ttggtttaat gaggaatgtt agttaatata tattggagag 28080
aaaaatatga atggatagat ttaattaat ttgttagatt atttttttta ttttatatgt 28140
gagaaaatta aggttttaga atttttagaa gtttgttaat aaatggtaga tttgagtttt 28200
aagtttagttt ttattttaagt ttatttttag ttattgtgat gttattatta gtattaatgg 28260
tatttagaaa aatagtaatt tttttaaata tgtaatatat tataagttaa atatgtaatt 28320
taaattgttt gtgaattata gtgtttaaga atgttttggt gttatagtaa atattatgta 28380
aggattaaatg ataatgatga atttaatat gtttttaaaa gtaataata ttttgaattt 28440
tatttttggtt taaaaatatta tgtgttagtt ttatttataa ataaaggtgg gagatgtatg 28500
atttgaataa aataaaaaatt tatatttttag tatattgtta atataaatat aggttgggtt 28560
tttttagtat gtttttttgt atttttttaa agtttagatt tttagttata ttgattttgt 28620
ttttaagggtt attttgtttt ttgtatagtt ttgttatatt tagataagaa tatatgtata 28680
gaaatttatt ttaaaattta ggataatata ttagtattt gattttatat tattattttt 28740
taatagtgtt tttaaatata tatatattaa tatggatatt attaggtgtt agataaaatg 28800
ttaattttta gtatatattt gaaataagtt taatatagga aatagaattt tagggttata 28860
aaggtaaaaa tgtattgttt gtttaaatga ggttttatt ttagtattta tattgaatat 28920
tattttttata attatagtta tattgtttat attattgatt taatatgtat ttttaaatata 28980
tttattttta ttaaaataagt ttatttgata aaggatattt tttatagtta ttataaatgg 29040
aaaattaata aaatttggtt tgaatagaag atgattttgt aaaggaattt atattgtaga 29100
aataaaaagtt attttttatg tattatttaa aattatttta tatatagttt gagaaatatt 29160
ggttttaaga attatatttt atatgttttt taggtttatt aagagatatt ttttaagtttt 29220
ttttttttat aattggaata aaatgttggt ttttaatttat tttaggtat tatttttttaa 29280
attttgtgtt ttttaatta ttgttttttt tgttttaaat atatttgaag tttttgaagt 29340
tgaggtgttt ttttaaaatt tatgtattat ttattgtttt attttattat ttatttgttg 29400
taaaatgtaa ataatttata aatgtataat taaaaagtaa attatttttt tgaatatattg 29460
tattgtttat ttattatttt ttttagtat ttattagttt agtagttaa tatagtatag 29520
ataatgaaga agagagggaa agtagaatag tgggagaaat gtaaagggtt tagaaagata 29580
tatgggggaa attgaagtta gagatttgtt gtttagattt tgaagtgatt taaaaatatt 29640
agtgggtttt gtatgatatg agttaggttt ttagaatatt tgtatatgtt taatttagtt 29700
tgaaaaggga tgtgttttgg gagagtggtt gagataaaaa atataagatt ttatagggta 29760
aattagtgga aatataagat ttatttatta gtaatttttt taattaattt ttttggaatg 29820
ggatgttttt gtagtattta ttattatttt gtttattttt taaatgtgta tggatttatt 29880
ttggtattag attttgtata agttaaatata aataaaggtt tttaggagtt tataatttaa 29940
aatataatatt ttgttttaatt tttattttaa agtaatttta agggaaaaat tag 29993

```

```

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> PRIMER

```

```

<400> 6

```

```

cggagggtac ggagattacg

```

20

```

<210> 7
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> PRIMER

```

```

<400> 7

```

10

20

30

40



cgacgacgcg cgaaa	15	
<210> 8		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> PRIMER		
<400> 8		
tggtgatgga ggaggtttag taagt	25	
<210> 9		10
<211> 25		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> PRIMER		
<400> 9		
ggtgattggt tattgttatg gtttg	25	
<210> 10		
<211> 23		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		20
<220>		
<223> PRIMER		
<400> 10		
ccctcaacc taaaaactac aac	23	
<210> 11		
<211> 29		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> PROBE		30
<400> 11		
cgaaaccccta aatatcccg ataacgcg	29	
<210> 12		
<211> 30		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> PROBE		
<400> 12		
accaccaccc aacacacaat aacaaacaca	30	40
<210> 13		

<211> 25  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> PROBE

<400> 13

aaaattacga cgacgccacc cgaaa

25

<210> 14  
<211> 25  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

10

<220>  
<223> BLOCKER

<400> 14

gttatggttt gtgattttgt gtggg

25

<210> 15  
<211> 26  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> BLOCKER

20

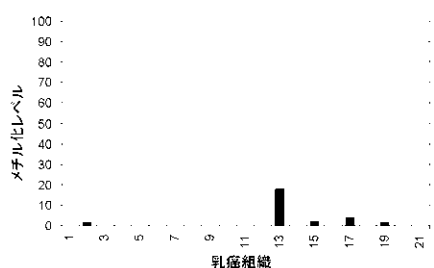
<400> 15

aaactacaac cactcaaatc aaccga

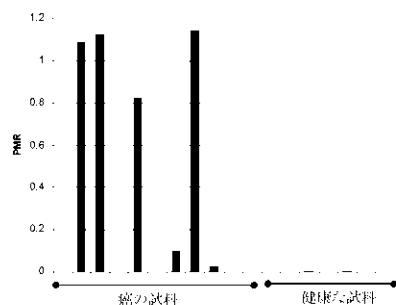
26



【図 9】



【図 10】



## 【手続補正書】

【提出日】平成16年12月9日(2004.12.9)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

結腸直腸癌は、男女の癌による死亡の4番目の主な原因である。5年生存率は、すべてのステージで61%であり、この病気の治療には、早期発見が効果的である。すべての結腸直腸癌の95%までが、種々に分化した進行度の腺癌である。

【背景技術】

【0002】

散発性大腸癌は、正常な結腸上皮から腺腫への病理的变化から始まり他段階課程で発達し、浸潤癌へ連続的に進行する。結腸腺腫の進行割合は、現在、それらの組織学的な外観、部位、拡散程度、および腸管併発の程度に基づいて予測される。例えば、管型良性腺腫が悪性腫瘍に進行することはめったにないが、絨毛状良性腺腫は直径が2cm以上であれば、かなり悪性の可能性がある。

【0003】

良性増殖性病変から悪性新生物までの進行の間、いくつかの遺伝的および後成的変化が起こることが知られている。APC遺伝子の体細胞性突然変異は、結腸直腸腺腫および癌の75~80%における最も早期の事象の1つのように思われる。K-RASの活性化は、悪性表現型に向かう進行における重要な段階であると考えられる。連続して、他の癌遺伝子の突然変

異および腫瘍抑制遺伝子の不活性化に至る変化が蓄積する。

【0004】

CpGアイランド内の異常なDNAメチル化は、遺伝子類の広域スペクトルの廃棄または過発現に至るヒトの癌における最も早期で最も一般的な変化の1つである。さらに、異常なメチル化は、いくつかの腫瘍に関する遺伝子のイントロンおよびコード部分におけるCpGが多い調節エレメントで起こることが示された。腫瘍抑制遺伝子の特異的過メチル化と比べて、DNAの全般的な低メチル化が、腫瘍細胞で観察され得る。全般的なメチル化のこの低下は、初期、明白な腫瘍形成・発達のずっと前に検出し得る。また、低メチル化と増加する遺伝子発現間の相関関係は、多くの癌遺伝子で報告されている。大腸癌では、異常なDNAメチル化は最も際立った変化の1つを構成し、p14ARF, p16INK4a, THBS1, MINT2, およびMINT31のような多くの癌抑制遺伝子およびhMLH1のようなDNAミスマッチ修復遺伝子の不活性化する。

【0005】

結腸直腸癌の分子進化では、DNAメチル化のエラーは2つの特徴的な役割を果たすと提案されている。正常な結腸の粘膜細胞では、メチル化のエラーは、時間の関数として、または、これらの細胞を腫瘍性変化に前処理する時間依存的な事象として蓄積する。例えば、いくつかの座の過メチル化は、腺腫、特に、細管絨毛状および絨毛状亜型で既に存在することを示すことができた。後の段階では、CpGアイランドの増加するDNAメチル化はいわゆるCpGアイランドメチレーター表現型(CIMP)によって影響される腫瘍の部分集合で重要な役割を果たす。ほとんどのCIMP(+)腫瘍(すべての散发性結直腸癌の約15%を構成する)が、hMLH1プロモーターおよび他のDNAミスマッチ修復遺伝子の過メチル化によるマイクロサテライトの不安定性(MIN)によって特徴付けられる。対照的に、CIMP(-)大腸癌は、より古典的な遺伝子不安定性経路(CIN)に沿ってp53変異と染色体変化が高率で発達する。

【0006】

しかし、分子亜型は、分子変化に関して頻度を変えることを示しているだけではない。マイクロサテライトの不安定性または染色体異常型のどちらかの存在によれば、大腸癌を2つのクラスに分類することができ、これらは重要な臨床的差異を示す。ほとんどすべてのMIN腫瘍が近位結腸(上行と横行)に発症するが、CIN腫瘍の70%は遠位結腸と直腸に存在する。これは結腸の種々の部分での種々の発癌物質の種々の分布のためであるとされている。近位結腸に行き渡っている発癌物質を構成するメチル化発癌物質はMIN癌の病原性である役目を果たすことが提案された。他方、CIN腫瘍は、結腸と直腸の遠位末端により頻繁に現れる、より頻繁に付加物を形成する発癌物質によって引き起こされると考えられている。そのうえ、MIN腫瘍は、CIN表現型の腫瘍より予後が良く、助剤化学療法によりよく反応する。

【0007】

大腸癌の分化と早期発見のためのマーカーの識別は現在の研究の主要な目標である。

【0008】

EYA4は、脊椎動物のEya(目無し)の遺伝子ファミリー、すなわち正常な胚形成の発生を確実にするために保存された調節階層構造において他の蛋白質類と相互作用する4つの転写活性化因子のグループの最も最近同定された遺伝子である。EYA4の遺伝子は、6q22.3にマップされ、640アミノ酸のタンパク質をコードする。EYA4の構造はEYA1-3によって確立された原型に一致し、eya-相同領域(eyaHR; または、eyaドメインまたはeya相同ドメイン1と呼ばれる)と呼ばれる高く保存された271アミノ酸のC末端と、より分岐しているプロリンセリントレオニン(PST)リッチ(34-41%)トランスアクチベーションドメインをN末端に含む(Borsani G, et al., EYA4, a novel vertebrate gene related to Drosophila eyes absent. Hum Mol Genet 1999 Jan;8(1):11-23(非特許文献1))。EYA蛋白質類は早期胎児発生の間、SIXとDACH蛋白質ファミリーのメンバーと相互作用する。EYA4の遺伝子における突然変異は、DFNA10座で後舌進行性常染色体優性聴力欠損の原因となる(Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Morton CC, Ryan AF, Van Camp G, Smith RJ: Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause

late-onset deafness at the DFNA10 locus. *Hum Mol Genet* 2001 Feb 1;10(3):195-200 (非特許文献2) その他の文献)。EYA4遺伝子のシトシン位置のメチル化と癌との関係はまだ確立されていない。

【0009】

5-メチルシトシンは真核生物細胞のDNAで最も頻繁に起きる共有結合性塩基修飾である。例えば、それは転写調節、遺伝子刷込、および腫瘍形成である役割を果たす。したがって、遺伝情報の構成要素としての5-メチルシトシンの同定はかなり興味深い。しかし、5-メチルシトシンはシトシンと同じ塩基対形成をするので、配列決定によって5-メチルシトシンの位置を決定することはできない。そのうえ、5-メチルシトシンによって運ばれる後成的情報はPCR増幅の間に完全に失われる。

【0010】

DNAの5-メチルシトシンを分析するための比較的新しくて現在最も頻繁に使用される方法は、シトシンと亜硫酸水素塩との特異的反応に基づき、シトシンは、その後のアルカリ性の加水分解で、塩基対形成がチミジンに対応するウラシルに変換される。しかし、5-メチルシトシンは、これらの条件下では修飾されずに残る。その結果、元のDNAは、元来ハイブリダイゼーション形成によってはシトシンと区別できないメチルシトシンを、例えば、増幅およびハイブリダイゼーション形成または配列決定によって、「通常の」分子生物学的手法を用いて、残存するシトシンだけを検出できるような方法で変換される。これらの手法のすべては、現在完全に利用することができる塩基対形成に基づく。感度に関しては、従来技術はアガロースマトリックスで分析されるべきDNAを封入し、その結果、DNA(亜硫酸水素塩は一本鎖DNAと反応するだけである)の拡散と復元を防いで、すべての析出と精製段階を速い透析に置き換える方法によって定義される(Olek A, Oswald J, Walter J. A modified and improved method for bisulphite based cytosine methylation analysis. *Nucleic Acids Res.* 1996 Dec 15;24(24):5064-6 (非特許文献3))。この方法を用いれば、個々の細胞を分析することができ、このことは、この方法の可能性を示す。しかしながら、現在、最大、約3,000塩基対の長さの個々の領域だけが分析されているに過ぎず、何千回もの可能なメチル化事象に関する細胞の網羅的解析は可能ではない。しかし、この方法では少ない試料由来の極めて小さい断片を確実に分析することはできない。これらは、拡散を保護しても、マトリックスを通して失われる。

【0011】

5-メチルシトシンを検出する他の既知の方法の概観は次の総説から得られるであろう: Rein, T., DePamphilis, M. L., Zorbas, H., *Nucleic Acids Res.* 1998, 26, 2255 (非特許文献4)。

【0012】

これまで、わずかな例外(e.g., Zeschnigk M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. *Eur J Hum Genet.* 1997 Mar-Apr;5(2):94-8 (非特許文献5))を除いて、亜硫酸水素塩手法が研究で使用されるに過ぎない。しかし既知遺伝子の短い特定の断片は、いつも亜硫酸水素塩処理の後で増幅され完全に配列決定され(Olek A, Walter J. The pre-implantation ontogeny of the H19 methylation imprint. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):275-6 (非特許文献6))、あるいは、個々のシトシン位置がプライマー伸長法反応 (Gonzalvo ML, Jones PA. Rapid quantitation of methylation differences at specific sites using methylation-sensitive single nucleotide primer extension (Ms-SNuPE). *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2529-31 (非特許文献7), WO 95/00669 (特許文献1))によって、または酵素的消化(Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay. *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2532-4 (非特許文献8))により検出される。さらに、また、ハイブリダイゼーションによる検出も説明されている(Olek 他, WO 99/28498 (特許文献2))。

【0013】

個々の遺伝子におけるメチル化検出のための亜硫酸水素塩手法の使用を扱うその他の出版物は以下の通りである：Grigg G, Clark S. Sequencing 5-methylcytosine residues in genomic DNA. *Bioessays*. 1994 Jun;16(6):431-6, 431 (非特許文献 9)；Zeschnick M, Schmitz B, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Doerfler W. Imprinted segments in the human genome: different DNA methylation patterns in the Prader-Willi/Angelman syndrome region as determined by the genomic sequencing method. *Hum Mol Genet*. 1997 Mar;6(3):387-95 (非特許文献 10)；Feil R, Charlton J, Bird AP, Walter J, Reik W. Methylation analysis on individual chromosomes: improved protocol for bisulphite genomic sequencing. *Nucleic Acids Res*. 1994 Feb 25;22(4):695-6 (非特許文献 11)；Martin V, Ribieras S, Song-Wang X, Rio MC, Dante R. Genomic sequencing indicates a correlation between DNA hypomethylation in the 5' region of the pS2 gene and its expression in human breast cancer cell lines. *Gene*. 1995 May 19;157(1-2):261-4 (非特許文献 12)；WO 97/46705 (特許文献 3) and WO 95/15373 (特許文献 4)。

#### 【 0 0 1 4 】

オリゴマーアレイ製造における従来技術の概観は、1999年1月に発行された *Nature Genetics* (*Nature Genetics* 補足、21巻、1999年1月)の特集号 (非特許文献 13) とその引用文献から集めることができる。

#### 【 0 0 1 5 】

固定化DNAアレイのスキャンには、蛍光ラベルプローブがしばしば使用される。特異的プローブの5'-OHへのCy3とCy5染料の単純な付着は蛍光ラベルに特に適している。ハイブリダイズしたプローブの蛍光の検出は例えば、共焦点顕微鏡を用いて行ってもよい。多くの他のもの以外に、Cy3とCy5染料が利用可能である。

#### 【 0 0 1 6 】

マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法 (MALDI-TOF) は生体分子の分析に極めて効率的である。(Karas M, Hillenkamp F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. *Anal Chem*. 1988 Oct 15;60(20):2299-301 (非特許文献 14))。検体は光吸収マトリックスに包埋される。マトリックスは短いレーザーパルスによって蒸発させられ、断片化しないように、検体分子が気相に輸送される。検体はマトリックス分子との衝突でイオン化される。印加電圧はイオン類を無場飛行チューブの中に加速する。それらの異なる質量のため、イオン類は異なる速度で加速される。より小さいイオンは、より大きいイオンより早く検出器に達する。

#### 【 0 0 1 7 】

MALDI-TOF質量分析はペプチドとタンパク質の分析に非常に適している。核酸の分析はいくらか困難である (Gut I G, Beck S. DNA and Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry. *Current Innovations and Future Trends*. 1995, 1; 147-57 (非特許文献 15))。核酸への感度はペプチド類より約100倍悪く、断片サイズが増加するのに比例して低下する。多重に負に荷電した骨格を有する核酸に関しては、マトリックスによるイオン化過程はあまり効率的ではない。MALDI-TOF質量分析では、マトリックスの選択が極めて重要な役割を果たす。ペプチド類の脱着に関しては、非常によい結晶化を起こすいくつかの非常に効率的なマトリックスが見出された。現在、DNAのための高感度なマトリックスがいくつかあるが、感度は低下していない。感度の差は、ペプチドと同様になるように化学的にDNAを修飾することによって減少させることができる。簡単なアルキル化化学を使用することで、骨格の普通のりん酸エステル類がチオリン酸エステルで置換されるチオリン酸塩核酸を中性電荷のDNAに変換することができる (Gut I G, Beck S. A procedure for selective DNA alkylation and detection by mass spectrometry. *Nucleic Acids Res*. 1995 Apr 25;23(8):1367-73 (非特許文献 16))。この修飾化DNAへの電荷タグの結合は、ペプチド類に関して見出されるのと同じレベルへ感度増加をもたらす。電荷標識付けのさらなる利点は、修飾されていない基質の検出をさらに困難にする不純物に対する分析の安定性を増加させることである。

## 【 0 0 1 8 】

遺伝子DNAは、細胞、組織または他の測定用試料のDNAから標準的な方法を用いて得られる。この標準的な方法は、Sambrook, Fritsch and Maniatis eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989 (非特許文献 1 7) のような文献で見出すことができる。

## 【 0 0 1 9 】

## 【 特許文献 1 】

WO 95/00669

## 【 特許文献 2 】

WO 99/28498

## 【 特許文献 3 】

WO 97/46705

## 【 特許文献 4 】

WO 95/15373

## 【 非特許文献 1 】

Borsani G, et al., EYA4, a novel vertebrate gene related to Drosophila eyes absent. Hum Mol Genet 1999 Jan;8(1):11-23

## 【 非特許文献 2 】

Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Morton CC, Ryan AF, Van Camp G, Smith RJ: Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause late-onset deafness at the DFNA10 locus. Hum Mol Genet 2001 Feb 1;10(3):195-200

## 【 非特許文献 3 】

Olek A, Oswald J, Walter J. A modified and improved method for bisulphite based cytosine methylation analysis. Nucleic Acids Res. 1996 Dec 15;24(24):5064-6)

## 【 非特許文献 4 】

Rein, T., DePamphilis, M. L., Zorbas, H., Nucleic Acids Res. 1998, 26, 2255

## 【 非特許文献 5 】

Zeschnigk M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. Eur J Hum Genet. 1997 Mar-Apr;5(2):94-8

## 【 非特許文献 6 】

Olek A, Walter J. The pre-implantation ontogeny of the H19 methylation imprint. Nat Genet. 1997 Nov;17(3):275-6)

## 【 非特許文献 7 】

Gonzalvo ML, Jones PA. Rapid quantitation of methylation differences at specific sites using methylation-sensitive single nucleotide primer extension (Ms-SNuPE). Nucleic Acids Res. 1997 Jun 15;25(12):2529-31,

## 【 非特許文献 8 】

Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay. Nucleic Acids Res. 1997 Jun 15;25(12):2532-4

## 【 非特許文献 9 】

Grigg G, Clark S. Sequencing 5-methylcytosine residues in genomic DNA. Bioessays. 1994 Jun;16(6):431-6, 431

## 【 非特許文献 1 0 】

Zeschnigk M, Schmitz B, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Doerfler W. Imprinted segments in the human genome: different DNA methylation patterns in the Prader-Willi/Angelman syndrome region as determined by the genomic sequencing method. Hum Mol Genet. 1997 Mar;6(3):387-95

## 【 非特許文献 1 1 】

Feil R, Charlton J, Bird AP, Walter J, Reik W. Methylation analysis on individual



l chromosomes: improved protocol for bisulphite genomic sequencing. Nucleic Acids Res. 1994 Feb 25;22(4):695-6

【非特許文献 1 2】

Martin V, Ribieras S, Song-Wang X, Rio MC, Dante R. Genomic sequencing indicates a correlation between DNA hypomethylation in the 5' region of the pS2 gene and its expression in human breast cancer cell lines. Gene. 1995 May 19;157(1-2):261-4

【非特許文献 1 3】

1999年1月に発行されたNature Genetics (Nature Genetics補足、21巻、1999年1月)の特集号

【非特許文献 1 4】

Karas M, Hillenkamp F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. Anal Chem. 1988 Oct 15;60(20):2299-301

【非特許文献 1 5】

Gut I G, Beck S. DNA and Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry. Current Innovations and Future Trends. 1995, 1; 147-57

【非特許文献 1 6】

Gut IG, Beck S. A procedure for selective DNA alkylation and detection by mass spectrometry. Nucleic Acids Res. 1995 Apr 25;23(8):1367-73

【非特許文献 1 7】

Sambrook, Fritsch and Maniatis eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989

【発明の開示】

【0020】

(説明)

本発明は、細胞増殖性疾患の検出のための新規な方法を開示している。本発明は、結腸細胞増殖性疾患のマーカーとしての遺伝子EYA4およびそのプロモーターおよび調節エレメントを開示している。さらに詳しくは、開示されている事項は、種々のクラスの結腸細胞増殖性疾患を見分け、結腸細胞増殖性疾患を他の組織から発生する細胞増殖性疾患と区別し、当該遺伝子が結腸細胞増殖性疾患の検出に適用可能であることを示している。

【0021】

発明の1つの局面では開示された事柄は前述の遺伝子の中でメチル化の分析に有用な新しい核酸配列を提供し、他の局面では遺伝子と遺伝子産物の新しい用途、結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、識別するための方法、分析評価、およびキット、その治療法、診断方法を提供する。

【0022】

1つの実施態様では、この方法は結腸細胞増殖性疾患の分化、検出、および区別のためのマーカーとしての遺伝子EYA4の使用を開示している。遺伝子の前述の使用は遺伝子の発現の分析によって、mRNA発現分析が蛋白質発現分析によって可能になるであろう。しかしながら、発明の最も好ましい実施態様では、結腸細胞増殖性疾患の検出、差別化、および区別は遺伝子EYA4およびそのプロモーターまたは調節エレメントのメチル化状態の分析によって可能となる。

【0023】

大腸癌検出システムでEYA4をコードするmRNAの存在を検出するために、試料を患者から入手する。試料は、組織生検試料か血液、血漿、血清または同様の試料でよい。試料は、それに含まれる核酸を抽出するために処理してよい。試料由来の核酸はゲル電気泳動か他の分離技術にかけられる。検出には、プローブとなるDNA配列と試料の核酸、特にmRNAとを接触させハイブリッド二本鎖を形成することが含まれる。ハイブリダイゼーションの厳密さは、ハイブリダイゼーションと洗浄手順の間の、温度、イオン強度、時間とホルムアミドの濃度などの多くの因子によって決定される。これらの因子は、例えば、Sambrook他

に概説されている(Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d ed., 1989)。得られる二本鎖の検出は通常、標識プローブを用いて行う。あるいは、プローブはラベルされていないかもしれないが、しかし、直接または間接的にラベルされるリガンドとの特異的な結合によって検出可能であろう。標識化プローブとリガンドのための適当なラベルと方法は、当分野で知られている既知の方法(例えば、ニックトランスレーションかキナーゼ処理)が含まれてもよい、例えば、放射性のラベル、ビオチン、蛍光基、化学発光基(例えば、ジオキセタン類、特に誘起されたジオキセタン類)、酵素、抗体、および同様のものを含んでいる。

#### 【0024】

EYA4をコードするmRNAの試料中での検出感度を増加させるためには、EYA4をコードするmRNAから転写されるcDNAを増幅するのに逆転写/重合連鎖反応のテクニックを使用することができる。逆転写/ポリメラーゼ連鎖反応の方法は当分野でよく知られている(例えば、上記Watson and Flemingを参照)。

#### 【0025】

逆転写/PCR法は、以下のように実施することができる。細胞内総RNAは、例えば、標準のグアニジウムイソチオシアネート法によって単離され、そして、全RNAは逆転写される。逆転写法には、逆転写酵素と3'末端プライマーを使用し、RNAのテンプレート上でのDNA合成が含まれる。通常、プライマーはオリゴ(dT)配列を含む。このようにして作り出されるcDNAは、PCR法とEYA4特異的プライマーを用いて増幅される(Belyavsky et al, Nucl Ac id Res 17:2919-2932, 1989; Krug and Berger, Methods in Enzymology, Academic Press, N.Y., Vol.152, pp. 316-325, 1987、引用文献に含まれる)。

#### 【0026】

本発明は、生物試料を検査することにより、大腸癌疾病状態を検出する際に使用するためのキットとして、いくつかの実施形態で記述されうる。代表的なキットは、上述の選択的にEYA4 mRNAにハイブリダイズする1つ以上の核酸セグメントと1つ以上の核酸セグメントのそれぞれのための容器を含んでよい。ある実施形態では、核酸セグメントは単一のチューブの中に結合されてよい。また、さらなる実施形態では、核酸セグメントは目標mRNAを増幅するための1組のプライマーを含んでよい。また、そのようなキットはハイブリダイゼーション、増幅または検出反応のためのどんな緩衝剤、溶液、溶媒、酵素、ヌクレオチド、または他の成分も含んでよい。好ましいキット成分は、逆転写PCR、in situハイブリダイゼーション、ノーザン分析、および/又はRPAのための試薬を含んでよい。

#### 【0027】

本発明はさらに、患者から入手される試料中のポリペプチド、EYA4の存在を検出する方法を提供する。蛋白質を検出するために当分野で知られているどんな方法も使用することができる。そのような方法には、免疫拡散法、免疫電気泳動、免疫化学的方法、バインダーリガンド分析評価、免疫組織化学法、凝集、および補体分析評価が含まれるが、これらには限定されない(例えば、Basic and Clinical Immunology, Sites and Terr, eds., Appleton & Lange, Norwalk, Conn. pp 217-262, 1991を参照、引用文献に含まれる)。好ましいのは、EYA4のエピトープ(類)と抗体類を反応させて、標識EYA4タンパク質かその派生物と拮抗的に置き換わるものを含むバインダーリガンド免疫アッセイ法である。

#### 【0028】

本発明の実施形態には、EYA4の遺伝子によってコードされるポリペプチドに特異的な抗体類の使用が含まれる。そのような抗体類は、患者の大腸疾病マーカー発現レベルを正常な個人における同じマーカーの発現と比べることによって疾病状態を検出する際に診断と予後適用に役立ちうる。ある実施形態では、抗原としてEYA4ポリペプチドを用いてモノクローナルまたはポリクローナル抗体の生産を引き起こすことができる。そのような抗体類は、今度は、ヒトの病気の状態のためのマーカーとして発現蛋白質を検出するのに使用されうる。患者の末梢血か前立腺組織試料中に存在するそのような蛋白質類のレベルは、従来の方法によって定量してよい。抗体蛋白質結合は、当分野で知られている蛍光の、または、放射性のリガンドでの標識化などのさまざまな手段によって、検出され、定量されて

よい。発明はさらに上記の手順を実行するためのキットを含み、そのようなキットには、EYA4ポリペプチドに特異的な抗体類が含まれる。

【0029】

多数の拮抗的、非拮抗的タンパク結合イムノアッセイが、当分野でよく知られている。そのような分析評価で使われる抗体類は、例えば凝集試験で使用されるようにラベルされなくてもよいし、さまざまな分析法での使用のためにラベルされてもよい。使用可能なラベルには、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学蛍光剤、酵素基質、コファクタ、酵素阻害剤、粒子、染料、放射標識免疫検定法(RIA)、エンザイムイムノアッセイ、例えば、酵素結合イムノソーベントアッセイ(ELISA)、蛍光免疫法における使用のための同様のものが含まれる。EYA4またはそのエピトープに対するポリクローナルまたはモノクローナル抗体を、当分野で知られている多くの方法のどれかによって、イムノアッセイで使用するのために作ることができる。ある蛋白質に対する抗体を調製するための1つの方法は、その蛋白質のアミノ酸配列の全てまたは一部を選択して調製し、適当な動物、通常、ウサギまたはマウスにそれを注射することである(Milstein and Kohler Nature 256:495-497, 1975; Gutfre and Milstein, Methods in Enzymology: Immunochemical Techniques 73:1-46, Langone and Banatis eds., Academic Press, 1981、引用文献に含まれている)。EYA4またはそのエピトープの調製のための方法には、化学合成、組換えDNA技術、生物試料からの単離が含まれるが、これらに限定されない。

【0030】

体液試料から大腸癌を検出するのに使用されるマーカーが現在ないので、本発明はかなりの改善を到達技術水準の上に提供する。結腸細胞増殖性疾患を検出し診断するのに使用される現在の方法には、大腸鏡検査、S字鏡検査、および便潜血大腸癌検査がある。これらの方法と比べて、開示された発明は、大腸鏡検査よりはるかに低侵略的で、S字鏡検査およびFOBTと少なくとも同程度に高感度である。文献における、これらのマーカーのこれまでの記述と比べて、本発明は高感度分析技術を使用する有利な組み合わせのため感度と特異性に関して重要な利点を提供する。

【0031】

配列番号1とそれに相補的な配列によるゲノム配列内のCpGジヌクレオチドのメチル化状態の分析で本発明の目的を達成することができる。配列番号1は、遺伝子EYA4及びそのプロモーターおよび調節エレメントを開示し、前述の断片には疾病特異的メチル化パターンを示すCpGジヌクレオチドが含まれる。遺伝子EYA4、そのプロモーター、および調節エレメントのメチル化パターンはこれまで、細胞増殖性疾患に関しては分析されていない。遺伝暗号の縮重のため、配列番号1で特定される配列は、EYA4によってコードされるものの生物活性を有するポリペプチドをコードする遺伝子のプロモーター領域の上流のすべての実質的に同様の、および同等な配列を含むと解釈すべきである。

【0032】

方法の好ましい実施形態では、発明の目的は配列番号2~5の1つによる少なくとも18塩基の長さの配列を含む核酸とそれに相補的な配列の分析で達成される。

【0033】

配列番号2~5は、配列番号1の核酸の改変体を提供し、ここで前述の配列の変換は独特であり以下の配列番号1とは異なった配列を持つ核酸の合成をもたらす(下の表1も参照):配列番号1、EYA4遺伝子のセンスDNA鎖、そのプロモーター、および調節エレメント;配列番号2、変換された配列番号1、ここで「C」または「T」、しかし「cp.」は「cp.」のまま(すなわち、配列番号1に関してcpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化され、従って変換されない場合に対応する);配列番号3、配列番号1の相補鎖、ここでは「C」から「T」しかし「cp.」は「cp.」のまま(すなわち、配列番号1の相補鎖(アンチセンス鎖)に関してcpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化され、従って変換されない場合に対応する);配列番号4、変換された配列番号1、ここで「cp.」ジヌクレオチド配列の残基を含むすべての「C」残基で「C」から「T」(すなわち、配列番号1に関して、cpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化されてい

い場合に対応する)；配列番号5、配列番号1の相補鎖、ここで、CpGジヌクレオチド配列の残基を含むすべての「C」残基について「C」から「T」（すなわち、配列番号1の相補鎖(アンチセンス鎖)についてCpGジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化されていない場合に対応する)。

【0034】

【表1】

表1. 配列番号1～5の説明

配列番号	配列番号1との関係	シトシン塩基変換の性質
配列番号1	センス鎖(プロモーターと調節エレメントを含むEYA4遺伝子)	なし；無処理配列
配列番号2	変換されたセンス鎖	「C」から「T」、しかしCpGはCpGのまま(CpGのすべてのC残基がメチル化される)
配列番号3	変換されたアンチセンス鎖	「C」から「T」、しかしCpGはCpGのまま(CpGのすべてのC残基がメチル化される)
配列番号4	変換されたセンス鎖	C残基のすべてについて「C」から「T」(CpGのどのC残基もメチル化されない)
配列番号5	変換されたアンチセンス鎖	C残基のすべてについて「C」から「T」(CpGのどのC残基もメチル化されない)

【0035】

配列番号1～5の核酸配列および分子は、これまでほとんど、結腸細胞増殖性疾患の確認法とは関係も関連もなかった。

【0036】

本発明は、さらに配列番号2～5による前処理DNA中のシトシンのメチル化状態を検出するためのオリゴヌクレオチドまたはオリゴマーを開示する。前述のオリゴヌクレオチドまたはオリゴマーは適度に厳しいか又は厳しい条件(本明細書において上で定義したように)のもとで配列番号2～5および/または、それに相補的な配列により、前処理した核酸配列へハイブリダイズする少なくとも9ヌクレオチドの長さを有する核酸配列を含む。

【0037】

したがって、本発明は適度に厳しい、および/または、厳しいハイブリダイゼーション条件下で配列番号2～5の配列の全てまたは部分、または、その相補体とハイブリダイズする核酸分子(例えば、オリゴヌクレオチドおよびペプチド核酸(PNA)分子(PNA-オリゴマー))を含む。ハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分の長さは、通常少なくとも9、15、20、25、30または35ヌクレオチドである。しかしながら、より長い分子は、発明上の有用性を有し、本発明の範囲の中にある。

【0038】

本発明のハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分は、配列番号2～5の配列、またはその一部、またはその相補体と少なくとも95%、または少なくとも98%、または100%同じであるのが好ましい。

【0039】

本明細書に記載のタイプのハイブリダイゼーション用核酸は、例えば、プライマー(例えば、PCRプライマー)が診断的および/または予後徴候的プローブ又はプライマーとして使用することができる。核酸試料へのオリゴヌクレオチドプローブのハイブリダイゼーションを厳しい条件下で実行し、プローブは標的配列と100%同じであるのが好ましい。核酸の二本鎖、または、ハイブリッドの安定性は融点かTmとして表され、それは、プローブが

目標のDNAから解離する温度である。この融点は、必要な厳しさの条件を定義するのに使用される。

#### 【0040】

同じであるというよりもむしろ配列番号1 (EYA41対立遺伝子変異型やSNPsなどの)の対応する配列と関連していて実質的に同じである標的配列において、相同のハイブリダイゼーションだけが特定の塩濃度(例えば、SSCかSSPE)で起こる最低温度を最初に確立することが有用である。次に、 $T_m$ が1 下がるのはミスマッチ1%の結果であると仮定して、ハイブリダイゼーション反応における、最終的な洗浄温度をそれに伴って下げる(例えば、プローブと95%を越える同一性を持っている配列を探すなら、最終的な洗浄温度を5 下げる)。実際には、1%のミスマッチ当たりの $T_m$ の変化は0.5 と1.5 の間である。

#### 【0041】

例えば配列番号1のポリヌクレオチド位置で示すように、長さX(ヌクレオチドで)の発明のオリゴヌクレオチドに関する例は長さXの連続して重なっているオリゴヌクレオチドの組に対応するものを含んでおり、それぞれ連続して重なる組(与えられたX値に対応する)の中のオリゴヌクレオチドはヌクレオチド位置からZオリゴヌクレオチドの有限集合であると定義される：

nから(n + (X-1));

ここでn=1, 2, 3,... (Y-(X-1));

ここでYは配列番号1の長さ(ヌクレオチド又は塩基対)に等しい;

ここでXはその組(例えば、連続して重なる20量体の1組ではX=20)における、それぞれのオリゴヌクレオチドの共通の長さ(ヌクレオチドにおける)に等しい;

そして、ここで長さYの与えられた配列番号に関する長さXの連続して重なるオリゴマーの数(Z)はY-(X-1)に等しい。例えば、配列番号1のセンス又はアンチセンスの組のどちらかに関してはZ=2,785-19=2,766。ここでX=20。

#### 【0042】

その組を少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドから成るそれらのオリゴマーに制限するのが好ましい。

#### 【0043】

本発明は、配列番号2~5(センス及びアンチセンス)のそれぞれに関して多重の連続して重なる組のオリゴヌクレオチド又は長さXの修飾オリゴヌクレオチドを含み、ここで例えばX= 9, 10, 17, 20, 22, 23, 25, 27, 30又は 35ヌクレオチド。

#### 【0044】

本発明によるオリゴヌクレオチド又はオリゴマーは、配列番号1に対応するゲノム配列の遺伝的及び後生的なパラメータを確かめるために有効な手段を構成する。そのようなオリゴヌクレオチド又は長さXの修飾オリゴヌクレオチドの好ましい組は、配列番号1~5(およびそれらの相補体)に対応するオリゴマーの組を連続して重ね合わせるものである。前述のオリゴマーは少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含むのが好ましい。これらの好ましい組に含まれているのは、配列番号1 1~15に対応する好ましいオリゴマーである。

#### 【0045】

本発明による特に好ましいオリゴヌクレオチド又はオリゴマーは、CpGジヌクレオチド(または対応する変換されたTpG又はCpAジヌクレオチドの)配列のシトシンがオリゴヌクレオチドの中の1/3の中にあるものである; すなわち、例えばオリゴヌクレオチドが、長さが13塩基で、CpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドが5'末端から5~9番目のヌクレオチド内にあるものである。

#### 【0046】

オリゴヌクレオチドの活性、安定性または検出を高めるために、本発明のオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドを1つ以上の部分又は結合体に化学的にリンクさせることによって修飾することができる。そのような部分又は結合体は、例えば、米国特許第5,514,758, 5,565,552, 5,567,810, 5,574,142, 5,585,481, 5,587,371, 5,597,696及び5,958

,773号に開示されているコレステロール、胆汁酸、チオエーテル、脂肪鎖、リン脂質、ポリアミン、ポリエチレングリコール(PEG)、パルミチル部分などの発色団、蛍光体、脂質を含む。また、プローブは特に好ましい対合特性を有するPNA(ペプチド核酸)の形で存在してもよい。従って、オリゴヌクレオチドは、ペプチド類などの他の追加された基を含んでもよく、ハイブリダイゼーションで引き起こされる分裂剤(Krol et al., BioTechniques 6:958-976, 1988)やインターカレート剤を含んでもよい(Zon, Pharm. Res. 5:539-549, 1988)。この末端まで、オリゴヌクレオチドは別の分子、例えば、発色団、蛍光体、ペプチド、ハイブリダイゼーションで引き起こされる架橋剤、輸送剤、ハイブリダイゼーションで引き起こされる分裂剤などに抱合されてよい。

【0047】

オリゴヌクレオチドは、また、少なくとも1つの当分野で既知の修飾糖および/又は塩基を含んでもよく、または修飾骨格又は非天然ヌクレオシド間結合を含んでもよい。

【0048】

本発明によるオリゴマーは、配列番号1及び配列番号1又は配列番号2～5による前処理核酸及びそれらに相補的な配列内の対応するCG、TG又はCAジヌクレオチドに相補的な配列を含むゲノム配列のCpGジヌクレオチドの各々の分析のための少なくとも1つのオリゴマーを含む、いわゆる「組」で通常使用される。当該遺伝子、配列番号2～5及び配列番号1の前処理版及びゲノム版の両方における遺伝子EYA4、そのプロモーター、および調節エレメント内のCpGジヌクレオチドの各々に対する少なくとも1つのオリゴマーを含む組が好ましい。しかしながら、経済的、又は、他のファクターのために、前述の配列内のCpGジヌクレオチドの限られた選択を分析するのが好ましいかもしれないと予想されており、オリゴヌクレオチドの組の内容はそれなりに変更されるべきである。従って、本発明はさらに、前処理されたゲノムDNA(配列番号2～5及びそれに相補的な配列)及びゲノムDNA(配列番号1及びそれに相補的な配列)中のシトシンメチル化状態を検出するのに使用する少なくとも3nの組(オリゴヌクレオチド及び/又はPNA-オリゴマー)に関する。これらのプローブは、細胞増殖性疾患の遺伝的及び後生的なパラメータの診断及び/又は治療を可能にする。また、オリゴマーの組は、前処理されたゲノムDNA(配列番号2～5、およびそれらに相補的な配列)及びゲノムDNA(配列番号1、およびそれに相補的な配列)中の一塩基変異多型(SNPs)を検出するのに使用されるかもしれない。

【0049】

さらに、本発明は配列番号1～5及びそれに相補的な配列又は、その断片のうちの1つのDNA配列を増幅するための、いわゆる「プライマーオリゴヌクレオチド」として使用することができる少なくとも2つのオリゴヌクレオチドの組を利用できるようにする。

【0050】

本発明によるオリゴヌクレオチドの組の場合では、オリゴヌクレオチドの組の少なくとも1つ、より好ましくは全部を固相に結合するのが好ましい。

【0051】

本発明によれば、異なるオリゴヌクレオチド及び/又は、本発明によって利用可能にされるPNA-オリゴマー(いわゆる「アレイ」)のアレンジメントが、同様に固相に結合されるように存在するのが好ましい。異なるオリゴヌクレオチド-及び/又はPNA-オリゴマー配列のこのアレイは、それが固相に長方形の又は六角形の格子の形で配置されるという点で特徴付けることができる。固相の表面は、シリコン、ガラス、ポリスチレン、アルミニウム、鉄鋼、鉄、銅、ニッケル、銀、または金で構成するのが好ましい。しかし、ニトロセルロース、ペレットの形で存在できるナイロンなどのプラスチック又は樹脂マトリックスを使用してもよい。

【0052】

従って、本発明のさらなる内容は細胞増殖性疾患に関する分析のための担体材料に固定されるアレイを製造するための方法であり、その方法では本発明による少なくとも1つのオリゴマーを固相と結合させる。そのようなアレイを製造するための方法には、例えば、固体相化学と光官能性保護基による米国特許第5,744,305号が知られている。

## 【 0 0 5 3 】

本発明のさらなる内容は、細胞増殖性疾患の分析のためのDNAチップに関する。DNAチップでは、例えば米国特許第5,837,832号が知られている。

## 【 0 0 5 4 】

本発明はさらに、検出、分別及び結腸細胞増殖性疾患を識別するために役に立つ物質組成物を提供する。当該組成物は、配列番号2～5で開示された核酸配列の断片の長さが18塩基対の少なくとも1つの核酸から成り、以下の群から選ぶ1つ以上の物質から成る：1～5 mMの塩化マグネシウム、100～500  $\mu$ MのdNTP、0.5～5単位のtaqポリメラーゼ、ウシ血清アルブミン、オリゴマー、特にオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸(PNA)オリゴマー、ここで当該オリゴマーは、各場合で、配列番号2～5の1つにより前処理されたゲノムDNA及びそれに相補的な配列に相補的であるか又は、適度に厳しい又は厳しい条件下でハイブリダイズする少なくとも9ヌクレオチドの長さを持つ少なくとも1つの塩基配列を含む。前述の組成物は水溶液中での前述の核酸の安定化に適切で前述の溶液中でのポリメラーゼベースの反応を可能にする緩衝液を含むのが好ましい。適当な緩衝剤は、当分野で知られており購入可能である。

## 【 0 0 5 5 】

本発明はさらに、遺伝子EYA4、そのプロモーター、および調節エレメントの遺伝的及び/又は後生的パラメータを確かめるために分析評価を行うための方法を提供する。以下の方法に従った分析評価を遺伝子EYA4中のメチル化を検出するのに使用するのが最も好ましく、ここで当該メチル化された核酸は過剰のバックグラウンドDNAを含む溶液中に存在し、当該バックグラウンドDNAは検出するDNA濃度の100～1000倍存在する。前記方法は、少なくとも1つの試薬又は試薬群を用い前記被検者より得られた核酸試料への接触を含み、ここで当該試薬又は、試薬群は目標核酸中のメチル化されたCpGジヌクレオチドと及び非メチル化されたCpGジヌクレオチドを識別する。

## 【 0 0 5 6 】

当該方法は以下の段階から成るのが好ましい：第1段階では、分析する組織試料を入手する。起源は適当な起源でよいが、組織学スライド、生検、パラフィン包埋組織、体液、血漿、血清、大便、尿、血液、及びそれらの組み合わせから成る群から試料源を選ぶのが好ましい。起源は、生検、体液、尿、又は血液であるのが好ましい。

## 【 0 0 5 7 】

次に、DNAを試料から単離する。抽出は、洗剤の使用、音波処理、ガラスビーズとの攪拌など、当業者には標準的な手段で行ってよい。一度核酸を抽出したら、ゲノム二本鎖DNAを分析に使用する。

## 【 0 0 5 8 】

この方法の第2段階では、ゲノムDNA試料は、5'位置でメチル化されていないシトシン塩基がウラシル、チミン、又はハイブリダイゼーション特性がシトシンと異なる別の塩基に変換されるように処理される。これは、本明細書では、「前処理」と理解されよう。

## 【 0 0 5 9 】

ゲノムDNAの上記の処理は、亜硫酸水素塩(亜硫酸水素、二亜硫酸塩(disulfite))及びその後、非メチル化シトシン核酸塩基のウラシル又は塩基対形成特性がシトシンと異なる別の塩基への変換が起こるアルカリ加水分解により実行されるのが好ましい。分析するDNAをアガロースマトリックスに封入し、それによって、DNA(亜硫酸水素塩は一本鎖DNAとだけ反応する)の拡散と復元を防ぎ、すべての析出及び精製段階を速い透析で置き換える(Ok et al., A modified and improved method for bisulfite based cytosine methylation analysis, Nucleic Acids Res. 24:5064-6, 1996)。亜硫酸水素塩処理は、ラジカル補足剤又はDNA変性剤存在下で行うのがさらに好ましい。

## 【 0 0 6 0 】

この方法の第3段階では、前処理されたDNA断片を増幅する。DNA源が血清由来のフリーなDNA、又はパラフィンから抽出されたDNAであれば、増幅断片の大きさは長さが100～200塩基対であることが特に好ましく、当該DNA源が細胞起源(例えば、組織、生検、細胞系)

から抽出される場合には、増幅断片の大きさは長さが100～350塩基対であることが好ましい。当該増幅断片は少なくとも少なくとも3つのCpGジヌクレオチドを含む少なくとも1つの20塩基対の配列を含むのが特に好ましい。当該増幅は、本発明によるプライマーオリゴヌクレオチドの組、及び好ましくは熱安定性ポリメラーゼを用いて行う。同時に全く同じ反応容器でいくつかのDNA断片の増幅を行うことができ、この方法の1つの実施形態では、6以上の断片を同時に増幅するのが好ましい。通常、増幅は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を用いて行う。プライマーオリゴヌクレオチドの組は、配列が配列番号2～5の塩基配列及びそれに相補的な配列の少なくとも18塩基対長さの断片と逆相補、同一、又は厳しい又は非常に厳しい条件下でハイブリダイズする少なくとも2つのオリゴヌクレオチドを含む。

#### 【0061】

この方法の別の実施形態では、配列番号2～5を含む核酸配列中の予め選択したCpG位置のメチル化状態はメチル化特異的プライマーオリゴヌクレオチドを用いて検出してよい。この手法(MSP)は、Hermanへの米国特許第6,265,171号に記載されている。亜硫酸水素塩処理DNAの増幅のためのメチル化状態特異的プライマーを用いることにより、メチル化核酸と非メチル化核酸間の識別が可能になる。MSPプライマー対は、亜硫酸水素塩処理CpGジヌクレオチドにハイブリダイズする少なくとも1つのプライマーを含む。従って、当該プライマーの配列は、少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含む。非メチル化DNAに特異的なMSPプライマーは、CpG内のC位の3'位にTを含む。従って、好ましくは、当該プライマーの塩基配列は、配列番号2～5による前処理核酸配列とハイブリダイズする長さが少なくとも18ヌクレオチドの配列及びそれに相補的な配列を含む必要がある。ここで、当該オリゴマーの塩基配列は、少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含む。本発明によるこの方法の実施形態では、MSPプライマーが2～4のCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含むことが特に好ましい。当該ジヌクレオチドがプライマーの3'側の半分の中にあるのがさらに好ましい。例えば、ここでプライマーは長さが18塩基であり、特定のジヌクレオチドが分子の3'端からの最初の9塩基の中にある。CpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドに加えて、当該プライマーは、さらに数個の亜硫酸水素塩変換塩基を含むこと(すなわち、シトシンがチミンに変えられ、またはハイブリダイズする鎖上で、グアニンはアデノシンに変えられる)がさらに好ましい。さらに好ましい実施形態では、当該プライマーは、シトシン又はグアニン塩基が2を越えないように設計する。

#### 【0062】

この方法の1つの実施形態では、プライマーは、配列番号6～10からなる群から選んでよい。

#### 【0063】

増幅によって得られる断片は、直接又は間接的に検出可能なラベルを保有できる。好ましいのは、蛍光ラベル、放射性核種、または質量分析計で検出可能な典型的な質量を有する脱着可能な分子断片の形でラベルである。当該ラベルが質量ラベルである場合には、ラベルされた増幅物は単一の正又は負の実効電荷を有し、質量分析計で、より良く検出できることが好ましい。検出は、例えばマトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析法(MALDI)によって、又は電子スプレー質量分析法(ESI)を用いることにより実行され可視化されてよい。

#### 【0064】

マトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析法(MALDI-TOF)は、生体分子の分析のための極めて効率的な開発産物である(Karas & Hillenkamp, Anal Chem., 60:2299-301, 1988)。検体は光吸収マトリックスに埋め込まれる。マトリックスは短いレーザーパルスによって蒸発させられ、その結果、断片化しないように検体分子を気相に輸送する。検体はマトリックス分子との衝突でイオン化される。印加電圧は、イオン類を無場飛行管の中に加速する。それらの異なる質量のため、イオン類は異なる速度で加速される。小さいイオン類は、大きいイオン類より早く検出器に到達する。MALDI-TOFスペクトロメトリーは、ペプチドとタンパク質の分析に適している。核酸の分析はいくらか難しい(Gut & Beck, Curre



nt Innovations and Future Trends, 1:147-57, 1995)。核酸分析に関する感度は、ペプチド類より約100倍低く、断片サイズが増加するのに反比例して低下する。さらに、負に多荷電した骨格を有する核酸に関しては、マトリックスによるイオン化過程はあまり効率的ではない。MALDI-TOFスペクトロメトリーでは、マトリックスの選択が極めて重要な役割を演じる。ペプチド類の脱着に関しては、非常によい結晶化を起こす、いくつかの非常に効果的なマトリックスが発見された。現在、DNAのためのいくつかの敏感なマトリックスがあるが、ペプチドと核酸の間の感度の差は縮まっていない。しかし、感度のこの差は、ペプチドにより似るようにDNAを化学修飾することで縮めることができる。例えば、骨格の通常のりん酸エステル類をチオリン酸エステルで置換したチオリン酸塩核酸は、簡単なアルキル化化学を使用して電荷が中性のDNAに変換できる(Gut & Beck, Nucleic Acids Res. 23: 1367-73, 1995)。この修飾DNAへの電荷タグの結合は、MALDI-TOF感度をペプチド類に関して見つけれられた感度と同じレベルまで高める。電荷タグ付けのさらなる利点は、未修飾の基質の検出を相当困難にする不純物に対する分析の安定性を高めることである。

#### 【0065】

この方法の特に好ましい実施形態では、ブロッカーオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの種の存在下で段階3の増幅を実行する。そのようなブロッカーオリゴヌクレオチドの使用は、Yu et al., BioTechniques 23:714-720, 1997に説明されている。ブロッキングオリゴヌクレオチドを使用すれば、核酸の垂集団の増幅の特異性を改良できる。核酸にハイブリダイズするブロッキングプローブは、当該核酸のポリメラーゼ介在増幅を抑制又は阻止する。この方法の1つの実施形態では、ブロッキングオリゴヌクレオチドは、バックグラウンドDNAにハイブリダイズするように設計される。この方法のさらなる実施形態では、当該オリゴヌクレオチドはメチル化された核酸と対照的に非メチル化核酸の増幅を阻止するか又は抑制するように、又は逆に設計される。

#### 【0066】

ブロッキングプローブオリゴヌクレオチドは、PCRプライマーと同時に亜硫酸水素塩処理核酸にハイブリダイズされる。核酸のPCR増幅は、ブロッキングプローブに相補的な配列が存在するところで核酸の増幅が抑圧されるようにブロッキングプローブの5'位置で終了される。プローブは、メチル化状態に特定であるように、亜硫酸水素塩処理核酸とハイブリダイズするように設計されてよい。例えば、非メチル化核酸の集団の中でのメチル化核酸の検出においては、問題の位置で非メチル化されている核酸の増幅の抑制は'CpG'と対照的に問題の位置で'TpG'を含むブロッキングプローブの使用によって実行されるであろう。この方法の1つの実施形態では、当該ブロッキングオリゴヌクレオチドの配列は、配列番号2～5から成り、好ましくは1以上のCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドからなる群から選択した、長さが少なくとも18塩基対の配列に相補的である又はそれと同一であるべきである。この方法の1つの実施形態では、当該オリゴヌクレオチドの配列を、配列番号15及び16並びにそれに相補的な配列から成る群から選ぶ。

#### 【0067】

ブロッカーオリゴヌクレオチドを使用するPCR法に関して、ポリメラーゼ介在増幅の効率的な中断には、ブロッカーオリゴヌクレオチドがポリメラーゼによって伸長されないことが必要である。3'-デオキシオリゴヌクレオチド又は3'位がフリーの水酸基以外で置換されたオリゴヌクレオチドであるブロッカーを用いてこれを達成するのが好ましい。例えば、3'-O-アセチルオリゴヌクレオチド類は、好ましい種類のブロッカー分子を代表している。

#### 【0068】

さらに、ブロッカーオリゴヌクレオチドのポリメラーゼ介在分解は、排除されなければならない。そのような排除は5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を欠くポリメラーゼを使用すること又は例えばブロッカー分子ヌクレアーゼ抵抗性を付与する5'-末端でのチオエート架橋を有する修飾ブロッカーオリゴヌクレオチドを使用することを含むのが好ましい。特殊適用では、ブロッカーのそのような5'修飾を必要としないかも知れない。例えば、もし

ブロッカーとプライマー結合部位が重なるなら、それによってプライマーの結合を排除し(例えば、過剰のブロッカーと)、ブロッカーオリゴヌクレオチドの分解は実質的に排除されるであろう。これはポリメラーゼがブロッカーに向かって、及びブロッカーを通して(5'-3'方向に)プライマーを伸ばさないからである - 通常ハイブリダイズしたブロッカーオリゴヌクレオチドの分解をもたらす過程。

【0069】

本発明の目的のために、そして本明細書で実行する際に特に好ましいブロッカー/PCRの実施形態は、オリゴヌクレオチドをブロックするためのペプチド核酸(PNA)オリゴマーの使用を含む。そのようなPNAブロッカーオリゴマーはポリメラーゼによって分解されず、また伸長もされないのが理想的である。

【0070】

この方法の実施形態ではブロッキングオリゴヌクレオチドの結合部位は、プライマーのそれと同じであるか、重なり、その結果、結合部位へのプライマーのハイブリダイゼーションを妨げる。この方法のさらなる好ましい実施形態では、2つ以上のそのようなブロッキングオリゴヌクレオチドを使用する。特に好ましい実施形態では、ブロッキングオリゴヌクレオチドの1つのハイブリダイゼーションは順方向のプライマーのハイブリダイゼーションを妨げ、プローブ(ブロッカー)オリゴヌクレオチドの別のもののハイブリダイゼーションは当該順方向のプライマーの増幅産物に結合する逆方向プライマーのハイブリダイゼーションを妨げる。

【0071】

この方法の別の実施形態では、ブロッキングオリゴヌクレオチドは処理されたバックグラウンドDNAの逆及び順方向プライマー位置の間の場所にハイブリダイズし、その結果、プライマーオリゴヌクレオチドの伸張を妨げる。

【0072】

ブロッキングオリゴヌクレオチドがプライマーの濃度の少なくとも5倍存在していることが特に好ましい。

【0073】

この方法の第4段階では、処理の前のCpGジヌクレオチドのメチル化状態を確かめるために、この方法の第3段階の間に得られた増幅物を分析する。

【0074】

MSP増幅及び/又はブロッキング用オリゴヌクレオチドによって増幅物が得られる実施形態では、増幅物の存在又は非存在自体が、その塩基配列によって、プライマー及び/又はブロッキング用オリゴヌクレオチドによってカバーされるCpG位のメチル化状態を示す。ゲル電気泳動、配列決定、液体クロマトグラフィー、ハイブリダイゼーション、リアルタイムPCR分析またはそれらの組み合わせ等の(しかしこれらに限定されない)あらゆる可能な既知の分子生物学的方法を、この検出に使用してよい。この方法のこの段階はさらに、前の段階の質的コントロールとして働く。

【0075】

この方法の第4段階では、標準的及びメチル化特異的PCRの両方によって得られる増幅物をさらに分析し、この方法の第1段階で単離されたゲノムDNAのCpGメチル化状態を決定する。これは、アレイ技術及びプローブベース技術並びに配列決定やテンプレート依存伸長などの方法によって実施してよいが、これらには限定されない。

【0076】

この方法の1つの実施形態では、段階3で合成される増幅物を次に、オリゴヌクレオチド及び/又はPNAプローブのアレイ又は組とハイブリダイズさせる。この場合には、ハイブリダイゼーションは以下のように行う：ハイブリダイゼーションの間に使用されるプローブの組は、少なくとも2つのオリゴヌクレオチド又はPNA-オリゴマーから成るのが好ましい；この過程では、増幅物は、固相に予め結合させたオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするプローブとなる；ハイブリダイズしない断片を次に取り除く；当該オリゴヌクレオチドは、配列番号2～5の塩基配列の断片と逆相補的又は同一な少なくとも9ヌクレオチ

ドの長さを有する少なくとも1つの塩基配列を含む；そして、その断片は、少なくとも1つのCpG、TpG又はCpAジヌクレオチドを含む。

【0077】

好ましい実施形態では、当該ジヌクレオチドが、オリゴマーの中央の3分の1に存在する。例えば、当該ジヌクレオチドは13量体の5'末端から5～9番目のヌクレオチドであるのが好ましく、ここでオリゴマーは1つのCpGジヌクレオチドを含む。1つのオリゴヌクレオチドが、配列番号1内の各CpGジヌクレオチド、及び配列番号2～5内の同等な位置の分析のために存在する。また、当該オリゴヌクレオチドは、ペプチド核酸の形で存在してもよい。次に、ハイブリダイズしない増幅物を取り除く。ハイブリダイズした増幅物を検出する。この場合には、増幅物に付けられたラベルはオリゴヌクレオチド配列が位置する固相の各位置で識別可能であることが好ましい。

【0078】

この方法のさらなる実施形態では、CpG位のゲノムメチル化状態は、PCR増幅プライマーと同時に亜硫酸水素塩処理DNAにハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブによって確かめられてよい(ここで当該プライマーはメチル化特異的でも標準的なものでもよい)。

【0079】

この方法の特に好ましい実施形態は、蛍光ベースリアルタイム定量的PCRの使用である(Heid et al., *Genome Res.* 6:986-994, 1996; 米国特許第6,331,393号も参照)。この方法を利用する2つの好ましい実施形態がある。TaqMan(商標)分析として知られる1つの実施形態では、二重標識蛍光オリゴヌクレオチドプローブを使う。TaqMan(商標)PCR反応は、TaqMan(商標)プローブと呼ばれ、順及び逆方向の増幅プライマーの間に位置するGpCリッチ配列にハイブリダイズするように設計された非伸長性探索オリゴヌクレオチドを使用する。TaqMan(商標)プローブはさらに、TaqMan(商標)オリゴヌクレオチドのヌクレオチド類に付けられたリンカ部分(例えば、フォスフォアミダイト類)に共有結合した蛍光「レポーター部分」及び「消光剤部分」を含む。ハイブリダイズされたプローブは、増幅反応のポリメラーゼによって置換・破壊され、その結果、蛍光が増大する。亜硫酸水素塩処理後の核酸内メチル化分析のためには、MethylLight分析として知られ、米国特許第6,331,393号(これによって本明細書に収録される)に記載されているように、そのプローブはメチル化特異的である必要がある。この技術の第2の好ましい実施形態は、二重プローブ技術(Lightcycler(登録商標))であり、それぞれが供与性又は受容性の蛍光部分を有し、互いに接近する2つのプローブのハイブリダイゼーションが、増加又は蛍光増幅プライマーによって示される。これらの手法の両方は、亜硫酸水素塩処理DNAでの使用に、そしてさらに、CpGジヌクレオチド内のメチル化分析に適するように改変してよい。

【0080】

この方法のさらなる好ましい実施形態では、この方法の第4段階は、Gonzalga & Jones, *Nucleic Acids Res.* 25:2529-2531, 1997に記載のMS-SNuPEのようなテンプレート指示オリゴヌクレオチド伸長の使用を含む。当該実施形態では、Ms-SNuPEプライマーが配列番号2～5の群から選ぶ配列の1つ以上の長さが少なくとも9ヌクレオチド、好ましくは25ヌクレオチドを越えない配列と同一又は相補的であることが好ましい。

【0081】

この方法のさらなる実施形態では、この方法の第4段階には、この方法の第3段階で発生する増幅物の配列決定とその後の配列分析が含まれる(Sanger F., et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 74:5463-5467, 1977)。

【0082】

発明のさらなる実施形態は、前処理の必要なしで、発明(配列番号1)によるゲノムDNAのメチル化状態の分析のための方法を提供する。

【0083】

そのようなさらなる実施形態の第1段階では、ゲノムDNA試料を組織又は細胞源から単離する。好ましくは、そのような単離源には細胞系、組織学的スライド標本、体液、又は

パラフィン包埋組織が含まれる。抽出は、洗剤の使用、音波処理及びガラスビーズとの攪拌など当業者には標準的な手段で行って構わないが、これらには限定されない。核酸が抽出されれば、ゲノム二本鎖DNAを分析に使用する。

【0084】

好ましい実施形態では、処理の前にDNAを分割してもよく、これは現状技術で標準的な手段、特にメチル化感受性制限酵素で行ってよい。

【0085】

第2段階では、次に1以上のメチル化感受性制限酵素でそのDNAを消化する。制限部位におけるDNAの加水分解が特定のCpGジヌクレオチドのメチル化状態の情報を与えるように消化を行う。

【0086】

任意ではあるが好ましい実施形態である第3段階で、制限酵素断片を増幅する。これはポリメラーゼ連鎖反応を用いて行うのが好ましく、当該増幅物は、蛍光発色団ラベル、放射性核種及び質量ラベルのような上述の適当な検出可能なラベルを有してよい。

【0087】

最終段階では、増幅物を検出する。検出は、当分野で標準的な手段、例えば、ゲル電気泳動分析、ハイブリダイゼーション分析、PCR生成物内への検出可能なタグの取り込み、DNAアレイ分析、MALDIまたはESI分析で行ってよいが、これらには限定されない。

【0088】

本発明は、EYA4遺伝子及びそのプロモーター又は調節エレメント中の重要な遺伝的及び/又は後生的パラメータをマーカーとして使ってよい患者又は個人に不利な出来事の診断及び/又は予後を可能にする。本発明によって得られる当該パラメータは、もう1組の遺伝的及び/又は後生的なパラメータと比べてよく、それらの差は患者又は個人に不利な出来事の診断及び/又は予後のための基礎となる。

【0089】

特に本発明は、EYA4 CpGジヌクレオチド配列の特異なメチル化の測定に基づく診断的及び/又は予後的癌分析評価を提供する。そのような特異なメチル化を測定するために役に立つ好ましい遺伝子配列は、本明細書の配列番号1～5で表される。典型的には、そのような分析評価は試験組織からの組織試料を得て、対照試料に対して組織試料由来の本発明のEYA4特異的CpGジヌクレオチド配列の少なくとも1つのメチル化状態を測定するためのアッセイを実行し、それに基づいて診断又は予後をすることを伴う。

【0090】

特に好ましい実施形態では、例えば配列番号11～15に相当する代表的な好ましいオリゴマーを含む、配列番号1～5に基づく配列のような、発明のオリゴマー又はそれに基づくアレイ並びにそれに基づくキットは、EYA4特異的なCpGジヌクレオチドメチル化状態を評価するために使用され、癌及び/又は他の前立腺細胞の増殖疾患の診断及び/又は予後のために有用である。

【0091】

本発明はさらに、結腸細胞増殖性疾患の診断及び/又は療法のための診断薬及び/又は治療薬に関し、この診断用薬及び/又は治療薬は、配列番号1～5に基づく少なくとも1つのプライマー又はプローブが、可能ならば適当な添加物及び補助の薬剤と共にそれを製造するのに使用されるという点に特徴がある。1つの実施形態では、EYA4ポリペプチド又はその断片又は誘導体を、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

【0092】

別の実施形態では、EYA4を発現できるベクター又はその断片又は誘導体も、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

【0093】

別の実施形態では、EYA4に特異的な作用薬を、EYA4の活性を刺激するか、長引かせるのに使用してよく、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

【0094】

他の実施形態は、上記の治療用タンパク質又はベクターのどちらかを、他の適切な治療薬と組み合わせて投与してよい。組み合わせ療法での使用のための適切な医薬品の選択は、従来の製薬の原則に従い、当分野における通常の技術で行ってよい。治療薬の組み合わせは、大腸癌の治療又は予防に効果があるように相乗的に作用してよい。このアプローチを用いて、各薬剤をより少なく用い、不都合な副作用の可能性を低下させながら、治療効果を達成してよい。

【0095】

レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスまたはワクシニアウイルス由来の又は様々の細菌プラスミド由来の発現ベクターを、標的器官、組織又は細胞集団にヌクレオチド配列を送達するために用いてよい。

【0096】

本発明のさらなる実施形態は、薬学的に許容できる担体に関する医薬組成物の投与に関する。そのような医薬組成物は、EYA4又はEYA4の作用薬から成ってよい。その組成は、単独で又は安定剤のような他の少なくとも1つの薬剤と組み合わせて投与してよく、それは食塩水、緩衝食塩水、ブドウ糖、及び水等（しかしこれらには限定されない）の無菌で、生体適合性の薬学的担体注に混ぜて投与してよい。その組成物は、単独で、又は他の薬剤、薬又はホルモンと組み合わせて患者に投与してよい。

【0097】

この発明で利用される医薬組成物は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、鞘内、心室内、経皮、皮下、腹膜内、鼻腔内、経腸、局所、舌下、又は直腸的手段等の種々の経路によって投与してよいが、これらに限定されない。

【0098】

活性成分の他に、これらの医薬組成物は、薬学的に使用することができ、活性物質を薬剤に調製し易くする賦形剤と助剤を含む適当な、薬学的に許容できる担体を含んでよい。製剤と投与のための技術に関する詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.)の最新版が参考になる。

【0099】

更に、本発明の別の側面は、例えば以下のものから成るキットである：亜硫酸水素塩含有試薬、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドであって、その配列が、いずれの場合においても、配列番号1～5の配列の18塩基長のセグメントに対応するか、これに対して相補的であるか、或いは、厳密な条件又は極めて厳密な条件下でハイブリダイズするもの。前記キットは、更に、説明した方法を実行及び評価するための説明書を含んでもよい。更に好適な実施形態において、前記キットは、更に、CpG位置特異的メチル化分析を行うための標準的な試薬を備えてもよく、前記分析は、以下の手法のうち1つ以上を含む：MS-SNuPE、MSP、MethyLight<sup>TM</sup>、HeavyMethyl<sup>TM</sup>、COBRA、及び核酸配列決定。しかしながら、本発明に沿ったキットは、前述の構成要素の一部のみを含むことができる。

【0100】

COBRA分析の代表的な試薬（COBRAに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；制限酵素及び適切な緩衝剤と；遺伝子ハイブリダイゼーションオリゴと；対照ハイブリダイゼーションオリゴと；オリゴプローブ用キナーゼ標識キットと；放射性ヌクレオチドとを含むことができるが、これらに限定されない。加えて、亜硫酸水素塩変換試薬は、DNA変性緩衝剤と；スルホン化緩衝剤と；DNA回収試薬又はキット（沈殿、限外濾過、アフィニティカラム等）と；脱スルホン化緩衝剤と；DNA回収成分とを含むことができる。

【0101】

MethyLight（登録商標）分析の代表的な試薬（MethyLight（登録商標）に基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；TaqMan（登録商標）プローブと；最適化PCR緩衝剤と；デオキシヌクレオチドと；Taqポリメラーゼとを含むことができるが、これら

に限定されない。

【0102】

MS-SNuPE分析の代表的な試薬（MS-SNuPEに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；最適化PCR緩衝剤と；デオキシヌクレオチドと；ゲル抽出キットと；陽性対照プライマーと；特異的遺伝子に関するMS-SNuPEプライマーと；反応緩衝剤（MS-SNuPE反作用）と；放射性ヌクレオチドとを含むことができるが、これらに限定されない。加えて、亜硫酸水素塩変換試薬は、DNA変性緩衝剤と；スルホン化緩衝剤と；DNA回収試薬又はキット（沈殿、限外濾過、アフィニティカラム等）と；脱スルホン化緩衝剤と；DNA回収成分とを含むことができる。

【0103】

MSP分析の代表的な試薬（MSPに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するメチル化及び非メチル化PCRプライマーと、最適化PCR緩衝剤と、デオキシヌクレオチドと、特異的プローブとを含むことができるが、これらに限定されない。

【0104】

（定義）

本発明において、「CpGアイランド」という用語は、（1）0.6を上回る「観測／予測比率」に対応するCpGジヌクレオチドの頻度を有し、（2）0.5を上回る「GC含有量」を有するという基準を満たすゲノムDNAの隣接領域を指す。CpGアイランドは、常にではないが、通常、約0.2～約1kbの長さである。

【0105】

本発明において、「メチル化状態」又は「メチル化状況」という用語は、DNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-メチルシトシン（「5-mCyt」）の存在又は欠失を指す。DNA配列内の1つ以上の特定のパリンドロームCpGメチル化部位（それぞれが2つのCpGジヌクレオチド配列を有する）におけるメチル化状態は、「非メチル化」と、「完全メチル化」と、「ヘミメチル化」とを含む。

【0106】

本発明において、「ヘミメチル化」という用語は、パリンドロームCpGメチル化部位のメチル化状態で、パリンドロームCpGメチル化部位の2つのCpGジヌクレオチド配列のうち1つにおいて、単一のシトシンのみがメチル化されているものを指す（例えば、5'-CCMGG-3'（上鎖）、3'-GGCC-5'（下鎖））。

【0107】

本発明において、「高メチル化」という用語は、正常な対照DNA試料内の対応するCpGジヌクレオチドにおいて確認される5-mCytの量と比較して、試験DNA試料のDNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-mCytの存在の増加に対応する平均的なメチル化状態を指す。

【0108】

本発明において、「低メチル化」という用語は、正常な対照DNA試料内の対応するCpGジヌクレオチドにおいて確認される5-mCytの量と比較して、試験DNA試料のDNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-mCytの存在の減少に対応する平均的なメチル化状態を指す。

【0109】

本発明において、「マイクロアレイ」という用語は、広義には、この技術において認められているように、「DNAマイクロアレイ」及び「（複数の）DNAチップ」の両方を指し、この技術で認められた全ての固体支持体を包含し、これに対する核酸分子の付着又はその上での核酸の合成に関するあらゆる方法を包含する。

【0110】

「遺伝パラメータ」は、遺伝子及びその調節に更に必要となる配列の突然変異及び多型である。突然変異に指定されるものは、特に、挿入と、欠失と、点突然変異と、逆位と、

多型とであり、特に好ましくは、SNP（一塩基変異多型）である。

【0111】

「後成的発現パラメータ」は、特に、シトシンメチル化である。その他の後成的発現パラメータには、例えば、ヒストンのアセチル化が含まれるが、しかしながら、これは説明した方法を使用して直接分析することはできないが、その後、DNAメチル化と相関する。

【0112】

本発明において、「亜硫酸水素塩試薬」という用語は、亜硫酸水素塩、二亜硫酸塩、亜硫酸水素、又はその組み合わせを含む試薬を指し、本明細書で開示するように、メチル化及び非メチル化CpGジヌクレオチド配列を識別するのに有用である。

【0113】

本発明において、「メチル化アッセイ」という用語は、DNAの配列内の1つ以上のCpGジヌクレオチド配列のメチル化状態を判定する任意のアッセイを指す。

【0114】

本発明において、「MS-AP-PCR」（メチル化感受性自由刺激ポリメラーゼ連鎖反応）は、CGが豊富なプライマーを使用したゲノムの大域的なスキャンを可能にし、CpGジヌクレオチドを含む可能性が最も高い領域に注目する、この技術で認められたテクノロジーを指し、Gonzalvo et al., Cancer Research 57:594-599, 1997において説明されている。

【0115】

本発明において、「MethyLight」という用語は、当該技術分野で認められた蛍光に基づくリアルタイムPCR手法を指し、Eads et al., Cancer Res. 59:2302-2306, 1999において説明されている。

【0116】

本発明において、「HeavyMethyl<sup>TM</sup>」アッセイという用語は、本明細書において実施されるその実施形態において、MethylLightアッセイのバリエーションであるHeavyMethyl<sup>TM</sup> MethylLightアッセイを指し、このMethylLightアッセイは、増幅プライマー間のCpG位置を対象とするメチル化特異的ブロッキングプローブと組み合わせたものである。

【0117】

「MS-SNuPE」（メチル化感受性単一ヌクレオチドプライマー伸長法）という用語は、Gonzalvo & Jones, Nucleic Acids Res. 25:2529-2531, 1997において説明される、この技術で認められたアッセイを指す。

【0118】

「MSP」（メチル化特異的PCR）という用語は、Herman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:9821-9826, 1996及び米国特許第5,786,146号において説明される、この技術で認められたメチル化アッセイを指す。

【0119】

「COBRA」（結合亜硫酸水素塩制限分析）という用語は、Xiong & Laird, Nucleic Acid Res. 22:2532-2534, 1997において説明される、この技術で認められたメチル化アッセイを指す。

【0120】

「ハイブリダイゼーション」という用語は、二重構造の形成に至る、試料DNAにおけるワトソンクリック塩基対に従ったオリゴヌクレオチドの相補的配列との結合として理解される。

【0121】

「厳密なハイブリダイゼーション条件」とは、本明細書での定義において、5×SSC/5×デンハルト溶液/1.0% SDS内において68℃でハイブリダイズすることと、0.2×SSC/0.1% SDSにおいて室温で洗浄することとを伴い、或いは、これに相当する、この技術で認められた条件を伴う（例えば、2.5×SSC緩衝液において60℃でハイブリダイゼーションを実施し、その後、低緩衝剤濃度における37℃での数回の洗浄ステップを行い、安定した状態を保つという条件）。適度に厳密な条件は、本明細書での定義において、3×SSCにおいて42℃で洗浄することを含むことを伴い、或いは、これに相当する、この技術で認められた条

件を伴う。塩濃度及び温度のパラメータは、プローブと標的核酸との間で最適な識別レベルを達成するために変化させることができる。こうした条件に関するガイダンスは、この技術において、例えば、Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, N.Y.及びAusubel et al. (eds.), 1995, Current Protocols in Molecular Biology, (John Wiley & Sons, N.Y.) at Unit 2.10によって入手できる。

【0122】

「バックグラウンドDNA」は、本明細書での使用において、結腸細胞以外のソースを起源とする任意の核酸を指す。

【0123】

次に、本発明について、以下の実施例と、配列と、図面とに基づいて、これに限定されることなく、更に詳細に説明する。配列プロトコル及び図面において、

配列番号1は、ヒト遺伝子EYA4の配列を示し、

配列番号2～5は、遺伝子EYA4の化学的に前処理された配列を示し、

配列番号6～10は、実施例において使用するプライマーの配列を示し、

配列番号11～15は、実施例において使用するプローブの配列番号を示す。

【0124】

図1は、実施例1及び2によるMSP MethyLightアッセイとHeavyMethyl MethyLightアッセイとによって判定されたメチル化のレベルを示す。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。腫瘍試料は、白点により表され、正常な結腸組織試料は、黒点により表される。著しく高い度合いのメチル化は、健康な組織試料よりも腫瘍試料において観察された。t-試験を使用して測定された有意レベルは、 $p=0.00000312$  (MSP-ML、実施例1) 及び $p=0.000000326$  (HM-ML、実施例2) となった。

【0125】

図2は、実施例1による、腺癌に関するMSP-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示している。ROCは、診断試験の種々の潜在的カットポイントに関する、偽陽性率に対する真陽性率のプロットである。これは、選択されたカットポイントに依存する、感度と特異性との間でのトレードオフを示す(感度における任意の増加に特異性の減少が伴うことになる)。ROC曲線の下面積(AUC)は、診断試験の精度の尺度となる(面積が大きいほど良く、1が最適であり、無作為試験では、ROC曲線は0.5の面積を有する対角線上に存在することになる)。MSP-Methyl-LightアッセイのAUCは: 0.94である。

【0126】

図3は、実施例2による、腺癌に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示している。ROC曲線の下面積(AUC)は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは: 0.91である。

【0127】

図4は、実施例2による、HeavyMethyl MethyLightアッセイによって判定されたメチル化のレベルを示し、結腸試料の追加的な組を試験している(腺癌25、正常33、及び腺腫13)。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。線癌試料は、白い正方形により表され、正常な結腸組織試料は、黒い菱形により表される。著しく高い度合いのメチル化は、健康な組織試料よりも腫瘍試料において観察された。t-試験を使用して測定された有意レベルは、0.00424となった。

【0128】

図5は、実施例2による、腺癌及び腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示している(試料の追加的な組)。ROC曲線の下面積(AUC)は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.81である。

【0129】

図6は、実施例2による、腺癌のみに関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示している(試料の追加的な組)。ROC曲線の下面積(AUC)は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.844である。



## 【 0 1 3 0 】

図 7 は、実施例 2 による、腺腫に関する HM-Methyl-Light アッセイの受診者動作特性曲線（ROC 曲線）を示している（試料の追加的な組）。ROC 曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-Light アッセイの AUC は、0.748 である。

## 【 0 1 3 1 】

図 8 は、実施例 3 による、HeavyMethyl MethylLight アッセイによって判定された、種々の腫瘍及び健康な組織におけるメチル化のレベルを示している。Y 軸線は、調査した EYA4 遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。結腸癌試料以外では、二種類の乳癌組織のうち一方のみがメチル化されている。

## 【 0 1 3 2 】

図 9 は、実施例 3 による、HeavyMethyl MethylLight アッセイによって判定された、種々の乳癌組織におけるメチル化のレベルを示している。一種類の組織のみがメチル化されている。

## 【 0 1 3 3 】

図 10 は、実施例 4 による、HeavyMethyl MethylLight アッセイによって判定された、血清試料におけるメチル化のレベルを示している。Y 軸線は、調査した EYA4 遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。

## 【 実施例 1 】

## 【 0 1 3 4 】

MSP-MethylLight アッセイを使用した結腸癌内のメチル化分析

DNA は、Qiagen（登録商標）抽出キットを使用して、33 の結腸線癌試料と 43 の結腸の正常な隣接組織から抽出した。各試料からの DNA は、アガロースビーズ法（オレク他、1996）に従って、亜硫酸水素塩溶液（亜硫酸水素、二亜硫酸塩）を使用して処理した。この処理は、試料内のメチル化していない全てのシトシンがチミジンに変換されるように行う。一方、試料内の 5-メチル化シトシンは修飾されずに残る。

## 【 0 1 3 5 】

メチル化状態は、当該 CpG アイランドとベータアクチン遺伝子からの対照断片（イーズ他、2001）とのために設計された MSP-MethylLight アッセイにより判定した。この CpG アイランドアッセイは、プライマーと taqman スタイルプローブとの両方における CpG 部位を対象とするが、対照遺伝子は対象にならない。この対照遺伝子は、全 DNA 濃度の尺度として使用され、CpG アイランドアッセイ（メチル化アッセイ）は、その部位でのメチル化レベルを判定する。

## 【 0 1 3 6 】

方法：EYA4 遺伝子 CpG アイランドアッセイは、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

順方向プライマー：CGGAGGGTACGGAGATTACG（配列番号 6）、

逆方向プライマー：CGACGACGCGCGAAA（配列番号 7）、及び

プローブ：CGAAACCCTAAATATCCCGAATAACGCCG（配列番号 12）。

対応する対照アッセイは、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

プライマー：TGGTGATGGAGGAGTTTAGTAAGT（配列番号 8）

プライマー：AACCAATAAAACCTACTCCTCCCTTAA（配列番号 9）、及び

プローブ：ACCACCACCAACACACAATAACAAACACA（配列番号 13）。

## 【 0 1 3 7 】

反応は、以下のアッセイ条件において、各 DNA 試料について三重にして実行した：

反応溶液：（900 nM プライマー、300 nM プローブ、3.5 mM 塩化マグネシウム、1 単位の taq ポリメラーゼ、200 μM dNTPs、7 μl の DNA、最終反応体積 20 μl）；

サイクリング条件：（95 10 分間の後、95 15 秒間及び 60 1 分間を 50 サイクル）。データは、既に文献において説明されている PMR 計算を使用して分析した（イーズ他、2001）。

## 【 0 1 3 8 】

結果：正常な試料の平均PMRは0.15で、標準偏差は0.18となった。腫瘍試料の平均PMRは17.98で、標準偏差は18.18となった。腫瘍試料と正常な試料との間でのメチル化レベルの全体的な差異は、t 試験において有意である ( $p=0.00000312$ )。この結果は、図 1 に表示されている。

#### 【0139】

このアッセイの受診者動作特性曲線 (ROC 曲線) も判定した。ROC は、診断試験の種々の潜在的カットポイントに関する、偽陽性率に対する真陽性率のプロットである。これは、選択されたカットポイントに依存する、感度と特異性との間でのトレードオフを示す (感度における任意の増加に特異性の減少が伴うことになる)。ROC 曲線の下面積 (AUC) は、診断試験の精度の尺度となる (面積が大きいほど良く、1 が最適であり、無作為試験では、ROC 曲線は 0.5 の面積を有する対角線上に存在することになる、参考：J.P. Egan. Signal Detection Theory and ROC Analysis, Academic Press, New York, 1975)。MSP - Methyl - Light アッセイの AUC は、0.94 である (図 2)。

#### 【実施例 2】

#### 【0140】

HeavyMethyl MethylLight アッセイを使用して分析した結腸癌内のメチル化

同じ DNA 試料を使用して、HeavyMethyl アッセイとも呼ばれる、HeavyMethyl MethylLight (又は HM MethylLight) アッセイにより、CpG アイランドのメチル化を分析した。メチル化状態は、当該 CpG アイランドと上で説明したものと同一対照遺伝子アッセイとのために設計された HM MethylLight アッセイにより判定した。この CpG アイランドアッセイは、プロッカーと taqman スタイルプローブとの両方における CpG 部位を対象とするが、対照遺伝子は対象にならない。

#### 【0141】

方法：CpG アイランドアッセイ (メチル化アッセイ) は、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

順方向プライマー：GGTGATTGTTTATTGTTATGGTTTG (配列番号 10)

逆方向プライマー：CCCCTCAACCTAAAACTACAAC (配列番号 11)

順方向プロッカー：GTTATGGTTTGTGATTTTGTGTGGG (配列番号 15)

逆方向プロッカー：AAACTACAACCACTCAAATCAACCCA (配列番号 16)

プローブ：AAAATTACGACGACGCCACCCGAAA (配列番号 14)

#### 【0142】

反応は、以下のアッセイ条件において、各 DNA 試料について、それぞれ三重にして実行した。

反応溶液：(400 nM プライマー、400 nM プローブ、10  $\mu$ M の両プロッカー、3.5 mM 塩化マグネシウム、1 $\times$  ABI taqman 緩衝剤、1 単位の ABI TaqGold ポリメラーゼ、200  $\mu$ M dNTPs、及び 7  $\mu$ l の DNA、最終反応体積 20  $\mu$ l)；

サイクリング条件：(95 10 分間)、(95 15 秒間、64 1 分間 (2 サイクル))、(95 15 秒間、62 1 分間 (2 サイクル))、(95 15 秒間、60 1 分間 (2 サイクル))、及び (95 15 秒間、58 1 分間、60 40 秒間 (41 サイクル))。

#### 【0143】

結果：正常な試料の平均PMRは1.12で、標準偏差は1.45となった。腫瘍試料の平均PMRは38.23で、標準偏差は33.22となった。腫瘍試料と正常な試料との間でのメチル化レベルの全体的な差異は、t 試験において有意である ( $p=0.000000326$ )。この結果は、図 1 に表示されている。このアッセイの ROC 曲線も判定した。MSP-Methyl-Light アッセイの AUC は、0.91 である (図 3)。

#### 【0144】

このアッセイでは、結腸試料の追加的な組を試験した (腺癌 25、正常 33、及び腺腫 13)。この結果も、有意な差異を示した (図 4)。ROC は、図 5 ~ 7 に表示されている。

#### 【実施例 3】

#### 【0145】

HeavyMethyl-MethyLightアッセイでは、その他の組織集団に対しても試験を行った（図8）。結腸癌試料以外では、二種類の乳癌組織のうち一方のみがメチル化された。しかしながら、21の追加的な（病期の異なる）乳腫瘍の集団では、一種類のみがメチル化された（図9）。そのため、この標識は、結腸腫瘍試料に特異的である。全てのプライマー、プローブ、ブロッカー、及び反応条件は、結腸癌試料の分析（実施例2）に使用したのと同じとした。

【実施例4】

【0146】

リアルタイムPCRによって分析された12の結腸組織も、外科処置の前に取得されたペア血清を有した。Qiagen UltraSens（登録商標）DNA抽出キットを使用して、この血清1mLからDNAを抽出し、このDNA試料に亜硫酸塩で処理し、これらの試料に対してHeavyMethyl-MethyLightアッセイを実行した。対照遺伝子は、三種類の癌血清試料と三種類の正常な血清試料に関して増幅されていないため、これらのケースにおいては、試料の調製が正しく機能しなかったと結論できる。その他のケースでは、癌試料において、正常な試料よりも高いメチル化の証拠が存在した（図10）。

【図面の簡単な説明】

【0147】

【図1】実施例1及び2によるMSP MethyLightアッセイとHeavyMethyl MethyLightアッセイとによって判定されたメチル化のレベルを示す。

【図2】実施例1による、腺癌に関するMSP-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示す。

【図3】実施例2による、腺癌に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示す。

【図4】実施例2による、HeavyMethyl MethyLightアッセイによって判定されたメチル化のレベルを示す。

【図5】実施例2による、腺癌及び腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示す。

【図6】実施例2による、腺癌のみに関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示す。

【図7】実施例2による、腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示す。

【図8】実施例3による、HeavyMethyl MethyLightアッセイによって判定された、種々の腫瘍及び健康な組織におけるメチル化のレベルを示す。

【図9】実施例3による、HeavyMethyl MethyLightアッセイによって判定された、種々の乳癌組織におけるメチル化のレベルを示す。

【図10】実施例4による、HeavyMethyl MethyLightアッセイによって判定された、血清試料におけるメチル化のレベルを示す。

【配列表】

## Sequence listing

&lt;110&gt; Epigenomics AG

&lt;120&gt; Method and nucleic acids for the analysis of a colorectal cell proliferative disorders

&lt;160&gt; 15

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 29993

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;400&gt; 1

```

ctgggttttc ccttaagggt gcitttaaat gaaattaaaa caaaaattat gttttggatt 60
atgagctect agagcgcttt gtttaatttg actatataca aatclaatgc caagacagtg 120
ccatgcacgt ttgaaaaata aacaataatg aaatggtaac tgcagaggca tcccatcca 180
gaggagtggg ttaagggaaat tgctaataag tgaatcttat atttccactg atttacccta 240
taaagltctta tattttttat cccccactc ctcccaaac acaatccctt tcagactgag 300
ttgaacaagt acaaatatic tgagagcccg actcaatgca tgcaggggccc actgggtgtt 360
ttgaatcact tcaagaactt ggcagcaggt ctctgacttc aatttcccc atgtgtcttt 420
ctaggccctt tgcgtttctc ccactgttct acttccctc tcttcttcat tgcgtgtact 480
gtatggcact atggggctaa tagatgctag ggaagggtaa tgagtaaccg gtacaataat 540
tcaggaaagt gatttgcctt ttaattgtgc atttaagaa tgtttgcatt ttaccacaaa 600
taagatagta agtaaaacaa taaataatac atgaatttta aaaagacgcc tcaacttcag 660
agacttcaag tatattttag acaagaaaag caataattaa ataagcacag aatttaaaaa 720
gtaataccct aaagtaaat ggacacaaca ttgtgtccg gttatgaaa ggggaggctt 780
gaaaatatct ctgggtgagc ctgagggaca tatggaatgt aattctttta accaatgttt 840
ctcaaatgtt atgtgagata attttagggt gtacatgaga aataactttt atttctacaa 900
tatagggttc ttgcaagat catcttctat tcatggcggg ttttattagt ttccatttta 960
tggtgactat aaaaaatgtc cttatcaga taaacttatt taataaaaaat agattattta 1020
aagatacata ttaagtaaat aatataggcg atatggctat aattataaaa gtgatatcca 1080
atgtaaatgc tggaaaataag gcctcattta agcaaacaa acatttttgc cttataaacc 1140
ctaaaattct gtttcctatg ttaaacctta ttcaaatgtg tactgaaaat tgacgtttta 1200
tctgacacct agtgggtgtc atgttaatat atgtatatat aagacaacta ttagaaggta 1260
gtaatatgaa gtcaaaatc taaatatata tccgtgattt taaaaataat ttctgtacat 1320
gtattcttat ctagatgtac aaaaacttat gcaggagcaa agtgaccttg aaagcaaggt 1380
cagtgtactt gaaaaatctg actttagaag ggtacaaaaga aacatgctaa gaaaaccac 1440
cctatattta ttttaacaat atgtataagt atgaattttt attttattca aatcatatc 1500
ctcccacctt tatgtttagg tgaacttagc acataatgtt ttatgccaaa atgaaatcca 1560
aaatgttgtt gccctttgag gacagtatta aattcatcat tgtacttaat cttacatga 1620
tatttgcctt agccacagaa cttctttaga cactatgatt cacaaaacat ttaaatgca 1680
tatttggctt gtaatatatt acatatttta aagaattact attttctga ataccattaa 1740
tactaataat agcatcacag tgaactagag tggacttaaa taaaggcttg cttgaaactc 1800
aggcttgcca ttatttagca agcttctaaa aattctgagc ctttagtttt ctacatgtg 1860
aaatggagaa aataaatctg caaaattaat taaatctgtc cattcatatt ttctcttcca 1920
gtgtatatla actggcaatc ctgcttaggc cagaatgtgc tctcaacctt gctccaaatc 1980
cgctttgtgc caaccctact gccagaacct ttcttacctt gagaaccaga aaaggaaaca 2040
ttatgccctg caatgccctc accctccaaa ataaatctgc aggaagaac acccagtaag 2100
tgatgagagc agcaacgact gccctttatc tttaaaattt acaacaccac ctttctaga 2160
gcctcttaag catgttagat aattccccca tcaataaaaa ataaatgta accataagta 2220
ttcagggttg atactgtctt tgaattagac agtgcctata tcagttgcat aagaccaacc 2280
taaagttagg gatgaaactt tttttctgaa ctttttctag aacgttaactt agtgaatata 2340
ttaaaactaa actttctttg aatgggagta atttctacgg attaatctgt aatctcttag 2400
accacacctt aggtaatgta gagggtgttg tatcataggg ttgttgatta gagaccactg 2460
gatttgtctt tggaaaagtc actcatgatt ctttgggctt tggtttcttc atcttttata 2520
ccggtttaat aatgaccacc gtagagtgtt catgggaagt aaatgaactc atgtaccata 2580
agtgaccaat acaatgatg acactcagtg attatcaat aaattaaaa acattattatc 2640
aataigcagc agaagggtgc gctaaaaatg acaatagggt ttgggaagag gtgattaaat 2700
ggatgcacaa ttatgggatt gtttatccg tctaccttgg ctgtgtcccc tgggtgtggc 2760
atacacacgt gtgggtataa aatcgtlaaa cctatgtatg cgcgtagtgc atgcgcagaa 2820
ggcttagaca cgaatgtcga tttagcaaat gtgccttaga aagctctgac gccgccttgg 2880
aagtaagtct ttgtctgctt acccttgggc gtcgtggagc gatgcctata cctgcacca 2940
gcagcactgg aaggggcccc gcccttctgc agcacagctt atccccagac cgtttagctc 3000
ttcataacat atacttccac ggaaaagggt atttctctcc gtcagaaaaa gcgccccagt 3060
ctgtcttggg ttgggtttta ttctacgttg ttgcaagtag gcgaagtccc ttctgtctcc 3120
tcccctgggg taagtggaaa ggagtcgggc agggggcccc cagtggcctg cacaggggaa 3180
ctgggttagcg agagagttcc aggcatttcc gggggctgcc ccacagaagc aggtggggat 3240
cgacagttgc tctccggccc agggaggaga gcgcggttgc ggggtcccct cctcagcctg 3300
gaggctgcag ccgtctgagt cggcccgggt gggggcgggg tggggcgggc gcggagggca 3360
cggagattac ggcggcgcca cccgggacat ccaggggccc gaggcccttg gcggtcccca 3420
cgcgagatcg caaacalga caataggcag tcacccgagg tcaaataaaa acggagtggg 3480
tccccgcgc gcccgcgccc cccggttccc lggcggcttc ccccgaggcc cccggcgccc 3540
tcacgagccc gcagtagccg gtggcgacgt cgcccccgcc ccacctccct gcgcaagtgc 3600

```

gaggtcgcgc	gcagcgcgc	gcacgcctccg	gccgttcccg	gttccgcgc	aaaacticca	3660
tcctgtccac	glgaagltgt	cgttgcctta	gagaggggga	aagagcgcgc	ggaaaagccg	3720
gggaagtcac	acigcggcg	cigggcgcg	tcctcattt	tccttcttc	tccttccccc	3780
ccgtcgcag	tcggaggtt	tggtccctt	cccttcttc	tccttcttc	agccggcttc	3840
tccttccgc	cgccttctc	ccgccttct	lacgtattt	gttctgggt	ggccgaagg	3900
gaigtccgt	tttaccaga	ggcacagcgc	gaaggggaaa	citcgacact	ggaagggaac	3960
agaataaata	cttaattac	gacgcactga	accgcggctg	ggacagacac	ttcgggaacc	4020
cagaggggac	cgggcgacga	ggtagtgac	cccttcttc	aaccccgcc	ccagggttc	4080
cgggggagcc	tgagttaga	gaacccccaa	acitccggg	aaagtgcgc	aggctccgc	4140
ggggacccg	agcgttggg	actgaggacg	cgcagctgga	cgttgcgtg	ggccttgcg	4200
ccccggggg	cgttggagg	ccgggtgcc	cagccctgag	ggccggggc	gctcggaccg	4260
cagcgttgt	ctcgtccct	gaagacgttc	ccaagcccca	agggtccct	ccgagccgc	4320
ctgtccctt	cgggttgcg	gcggagccg	cgcgtaacg	agttcacta	gcagtcagc	4380
gcgcggctt	taccgtacc	ccgcctccac	cgttcagagg	cgcgagcact	gggttctccc	4440
ccacatctt	cttatgact	gtattactt	cgtatgacc	cttataggt	ccaggcgcga	4500
ggatgtgac	ccagagctc	tcggagggtc	acaggccct	gggttctcc	ggttccgggt	4560
gcgtgtgtg	tttaagggt	cgcgttctaa	tcctcaggca	ctgatcggg	tttcaactg	4620
cggcgatccc	actttaaag	tttttatgt	gcgttgacg	aatgtctct	gcagtgtgc	4680
agggtcggg	aaattagagg	cgccttctga	gagcagtcg	gttcatlgt	tcgagttagc	4740
ggtgccatg	aaggcttata	acttctccaa	aggaaggag	cgttctggg	agagcaggt	4800
tttctctct	tccaagctg	ctgggtctg	ggaggcagtg	gaacttgaag	tggtcctggt	4860
ttttagcgt	glgaagcag	gtttggaagt	agacgtgtg	gtgttctgt	tattctgcg	4920
cgcacagcaa	cccgaactt	cgtttgttag	cacttgaag	agtttcttc	cttctgttc	4980
gagattctga	acagctcga	gcgattagg	aatltgcga	ccgagtcgg	tgccagagct	5040
ggggcgaaag	cagagagcg	aatltaatl	ttgtcactc	ttccctgct	gggaggatag	5100
tgttctctt	caccaccac	cttcttctc	cttcttctg	agacaacga	tttgcgcct	5160
gggtgagagt	gtgtcggga	gagtggtgt	gagactgtc	tccttaccg	cgttctctg	5220
gccttctccc	gccatcccg	gcgggcttag	agagtcatt	atgaactta	acctgagggc	5280
aggggagga	ggicagggt	cttctccaa	gttcgaga	gttcgaga	gcggccgggc	5340
gtgtgtgtg	tttccagag	agttccact	ggagcaact	cgtgtgtgt	gtgtgtgtg	5400
gtgtgtgtg	ttgtgtact	gactgtgtg	gaggtaacg	gactgtgtg	ttcaaaccca	5460
gtggccgtt	ggcatttag	ttgttctct	ggctgtcat	acagacact	ccaaaactg	5520
atacctaga	gaaccaacg	gttaggttc	acattaagg	ctcactact	acagtctct	5580
tttctctta	cccccttgg	cttggcacc	tggtatcaac	gtaattgtg	gagcgaaata	5640
cacctcttg	aatatggca	ttgttctct	tttctctct	tggtccact	gtgaaccct	5700
gggtgttgt	cagtttact	gcgggtctct	gcgggattta	gggtgggag	ttaggagcgt	5760
ttacaaccc	gggtctccc	atcagcagc	tcgaaggtt	cacttacac	taggtgtact	5820
acaggattga	aagtttagca	tggtttttt	gtttgttgc	ttgttttgt	ttttaaacc	5880
ttagggaagg	gattgtact	gaattctct	cccgggtacg	gtttgtttt	aagcagaatc	5940
agtgccttt	ttttttttt	tttctttta	aatattatg	gcaagctta	acctgaagaa	6000
ccaaaaacta	gagggggtg	ggagagaatc	cccccaaaa	atatttgata	cgttatagc	6060
agcgttttag	gagactgcat	tcaaagacat	ttgtgtatt	ttaaaaata	cattatccca	6120
agaaacaaaa	agcagtagta	acaagagaca	gattgtttg	ttgtgagca	gactgccaga	6180
atctgatttt	tatggcaaca	atatcgaag	cagacataac	tacaccaca	ttattgtta	6240
taaacctgaa	aaatagttg	ttccacctga	ttaaaagtt	taagtcatt	aaagttaaac	6300
ccgtatttag	gaatgactgt	acaagaagt	taaaacctt	gacagctaca	gctttgaaag	6360
caacataatt	agatttgtt	aaaatgtct	cttctctga	ttattagtga	ttgtacttt	6420
tccttctata	taagttaaag	tcataacta	ataaggttt	caaaagcct	tttctcttg	6480
taaatctct	gaaaatagta	ttttcaata	tttaaagacc	attgtacta	ccggttgggt	6540
cacaattata	actaaaata	gatttacta	gttttttct	ttttattagt	attttgtgaa	6600
tatttgaatt	tgaaattct	atttccaaa	taaaacgtc	cacatataat	ttgtacttca	6660
caattaacac	ttcttttaag	tagtaggct	aagtttttaa	atttttaaaa	ttttaaagat	6720
tgataaaaa	ggagtgatg	tataaaaag	ataataatt	attaatgtt	aagaaaaata	6780
gatgttgaat	ttcagagggt	ttctagaagc	tgagaaaaa	aatgtcatag	aagtttcttt	6840
tttgacgggt	gactggcaga	tgagttactt	gtcattttgc	tataatttat	tttttcttt	6900
taataaggct	ctttgggtta	aaaaaaaaca	agtaactcat	ttctaagagt	ttttaaagat	6960
ttccttttta	tttatgtgt	actttgggt	gtaaataaat	tttcatagc	caggggaaat	7020
agagtatcca	atttcatgt	ttcagctct	gttgcaagc	ctaaatgact	gatgtcgtgt	7080
ctaaaaatat	atttataatg	cttgatat	catttlaaca	tttatgtac	tggaattaga	7140
tttttttaga	tttttagaaa	gatagaatga	cagaaagacg	atgactattg	ttataaaaag	7200
ttagaatgtt	aggaagtta	catttcaact	ttcaaaat	caaactatt	ttgcccaca	7260
aaaactcaca	gtttttatc	agatttcaag	aagaggggtg	ataatcttt	ttactactta	7320
gttaaggtt	aagtaattta	agaatgcaag	tatgtattat	gctttctcat	tatcattttt	7380
ttctgttagg	taaatgcaag	aacactggac	attctgtaaa	aacaggcccc	ttttataaag	7440
gagtttatt	accatagttc	tgatttgac	ctgctgata	tatttctagg	agctgtttaa	7500
gcacttaaaa	cttaaaatta	ggttactgtc	ggttgtaaa	atttcagatc	acttatttta	7560
gaaataaata	gaaaagtgtg	ctatcaaaag	taggagacgt	tttgaatctt	ctcatgtgaag	7620
agctgaacaa	accttataca	aaacaccttc	ttcttttttc	agtgagaata	taactctgac	7680
agtttcttt	tttaaatgtc	tatttctt	acattgtact	aatgtctaac	tttataaacg	7740
tgcttctctg	tagagtact	taactaatt	ataatcagaa	atacagttgg	gggattttat	7800
tacaatggtt	actagggtgaa	ggaatcaac	accaggggaa	tggttggtgca	ttgcagtgtta	7860
ccgtcttct	ttatgaattt	ttctgtctaa	actaagaaat	gacatgtctg	ttcaggcatt	7920
tgccctggag	atgggtgaga	tgcaataatg	glaatgtctg	atcttattag	tagatgtgtt	7980
ttatgaagg	ggacacgtca	tagtcattaa	atcatttttg	gagccaaact	tggtctcatt	8040
tagcttgaac	ttatgtgaa	gaaaatgaac	aagagttaca	cattcaaaag	aagtacaagc	8100
aactttgatt	gcttttaaga	ggtttgaaga	ctttgtaaac	attactgtca	ctcaatattg	8160

ctltgtggagc tglacattaa tataatgttt ggtgatatgt catitttacgc ttgaaatttg 8220  
 tcatlcttag tgltttccca tccatctttt tatlagttaa gagatactga aaatgaacac 8280  
 tactattctt acttccccaa cccctttcac accctcagaa aaagagatga aactgattaa 8340  
 tttaaaatag aaacattttt gttttatcaa aaccacattt atatagtgat ttgagacagt 8400  
 ttccagagag gtacccctcga gtctcacgtt aacctttttt gtcattgaaa gggtgctaat 8460  
 gatctttaggg tactgacaca ataglatagt ttgatatttg aaacctttca gagttggctt 8520  
 ggcccttttc ttacccctgag atttcagtcg atggaatgat aagaaagaca ccattctaaa 8580  
 ataccagaaa ttctcatitt ttccaatat gaaatgtttt aatcacgtat gtctcatitt 8640  
 ttaaagcttt tatttacata cagtaagtaa atttatitta acgtactitt ggacagtagg 8700  
 agaaagacct atatgttcta tctgtttaga attttttagt tttttttttt ctgcacagggt 8760  
 agtttatitta ggttataatt tttaggcaaa gtctgattcc tatattcaca tgaatatitt 8820  
 caaagtgaag ttgcgtttaa ccaatgttga atagcttttg tatcaccag gcataatatta 8880  
 atgtagatgt caaatatgag agcatatttt cttagatata ttatatactt aaagtgtatt 8940  
 tttaataaaa agtggctact gtatgtctta gataattaca atttggctgt cattatitact 9000  
 ataatattaa tcatatcac catcataaca tcatagctag cattttacca ggaatttctg 9060  
 gcaaacacct gtttttaagca ttatattgga ttacttaatt tlaacttctt taactatgcc 9120  
 gtaaatlagg tactttttgt attcttattt tacagataag gaagctgaga cccagtcagt 9180  
 cagcacagtg gagccaggat cctaacctcc cagtatgagg ccagcaccct tatctttaag 9240  
 cgtgtgtctgg gtcttctgtt ccatcagtc aataccacca tttttagggt gtacctgaac 9300  
 attttgtttt aataacttt atattttatg taaggataac tagatattag aaaaatttgt 9360  
 taaattttgt attaaacctg taacttcatg ggcaattttg tttagagcaa gaccaaacaa 9420  
 agtatigaag tcaaaagaaa aaaattaaat atctgaagaa acgtatttaag taacagtga 9480  
 caagataatg gcttaataaa ccacagtcac gaaggtctga cagcaaatga ctgaatttgg 9540  
 agaaatgctg tttttgttaa tgtttcccaa ttatcaagaa ctatagacca gatcttttaa 9600  
 atatttaact aacatgtgga atcttctttt gtctttcaag ccttatccaa attggtttaa 9660  
 tgtttatcaac ttgtttttt ctltgttttt gttttttgtt gtttttaatgc tggttttgaa 9720  
 tctcaaatct gcacatttat gttgaaccaa ctataaaggc ttgaagagtt aaagagtgca 9780  
 tgalggactt ctggaggcag gtttaaatat taatggagct gcccatattt tggaaalaca 9840  
 tcaattttat ctggtttatg catgtgtaag gttttctgta ggtaaatatc ttgtctgta 9900  
 ataacctgtt ttacaatttt atagtatttt tccactgaag cagtgttttt cattttttta 9960  
 ttactttata tactcagcca cggatctttt catttaaatg gaaacigatg atatgcccag 10020  
 tagagaaatg tgcacatgct ctagggtgaag caggatgtag gtatgcttag aatgactcac 10080  
 caacagtacc ctctcacggt ggccgcccgc tctggagttc tctctaagtg tcttcaatgt 10140  
 aiggaaactg ctgcaaaaaa attcaagttt tctgacaaaa ggggttaatt cagagtacct 10200  
 gccctaacal gtltcatgtg catcactaaa aaacagactg tcagatcagg taaaatactt 10260  
 cccagtgtag calatcagca gaaagggttg tctacttccc ctltatatac ttgagtatcc 10320  
 gtatttaacca gtcttcaaat tcatatttag actgagaaaa ttaaaactga tcaaaatgtt 10380  
 cccgttgtgt agttacaggt ctgaatgagg cacaaggac ttgtacctgc aaaggttgac 10440  
 ttatttaatt agaaactctt tcttctttta aagactgtaa gaagaaacac cagcagttggc 10500  
 ctaacttgac atgactttag attttcacgt aaattatgc tactatttct gttatctttt 10560  
 ccccccttct ttttaaaatg aaagggacat ttcttgttaa agactacaat taaatcataa 10620  
 aaaaattacat tcatgtacca ttaagtttaa ttctactcac aaaagcaaca gtacagagtt 10680  
 lgaatttcta tccctatca agtaggtgta ccacataccg ggagggtcta ttatgcacaa 10740  
 gggtcalatat acaattcaca gacctctgca tataccaac ggagtgtatc attcattaca 10800  
 ttccacctct gactttgaac tccctaatgt taaaagattt gaaaagaacc gaatgttctg 10860  
 attaaagagat tgaattttc taacttaalg ttltcagtat gttgaaagt atgatgactt 10920  
 ggggggaatca gcagactct acattacctt attcttttct cttaactttg aalgcaaatg 10980  
 tatattcatg tgcgtttatg actcaagtca ttctgtctaa atttaatgac gttgtagggt 11040  
 aatcacattc agatttctt ttgcaggttt tccagtaate taaaacaatg ctctctagtag 11100  
 gtaacttaag catgcaaac tcaataaac tgtcaagaac ggcaattcta ctgttttatt 11160  
 ttgttttttt ttgttttgt ttgtttttge attaacitta gttgataaga tgatgttact 11220  
 gttatttttc tttagttgact catgaagaal tttaatttag tcttagtttt ttcccttaat 11280  
 tgtttgacttt agttttttaa ggtttctgtc atgaaaatgg tttagcaaagt ttgtgggtact 11340  
 tggtaaatgc ttgttaaatg ctlttttctt atcagttgtg ctgaagactt gcaaaatttag 11400  
 agttgggaagg atagattttt ttctactctt gcatggcttt gaagactttg gagcttttat 11460  
 tglatttcta tatttttaca taccattccc aggaattatt agagagagaa tcatgttaac 11520  
 caaggltaca ggtctaatcc tcaggtatcc aaattagctt taggtggaca attgtcttat 11580  
 acacacttgt tctatttaat gttgtcataa caaatatagt tataatatct tgaatgctct 11640  
 cctggggggcc catcttggtg tgtgttgaag ctgtctctaa cactctctca cgtcccctag 11700  
 atattcaacc acattgttgc atgattttta ttaggtcccc cctggactta aaattcttta 11760  
 aaaaatttgc ctgctgtctta tagggcaaat tccaaaatc tctgcaggga agataacctt 11820  
 tcatactgag aaccttgcct aggttgcctt tctcatctct cactccccac tcacaacaac 11880  
 tctcttttcc agctgtatgg aaaactgcag ttctcaaat cactttggac atttccactt 11940  
 cattttcttg tgcgttgaat gctttttctc tggaaaacat cgtccctctc cccctgcaaa 12000  
 tatcttttct actgtttttt caatatttaa ggtgcaaaat gttagctctt ctgataagtt 12060  
 cctctgaact ccagagcttg agttgaacgt ttctttcttg ttacttccaa agcatccagc 12120  
 ttctacattt aacatagccc ttgcccacat gaaatgtlaa agattacatt agtctaaatc 12180  
 ctgttttaag ctgagaattt actggaagga ttagctgtat ttgtcatttc tglatcgtta 12240  
 atgcacagtg cactgttggg catatagctc ttaggttagtt gttatattcc cattgaaatga 12300  
 atgagtagag gtacttggga ttgagacaga gatltgaca ctgaacatcc cctctttgag 12360  
 actggaagaa gtgagaaggg cagtactat tacaagggtg gaclaccta ataacacct 12420  
 caggagattt tggatataac ccagtagaat tgcagctgtg aatccaggct taggttatat 12480  
 glatgtatc gtgaatgtag aaatgtgtt atttcttacc actggaaggt cagtatctg 12540  
 gttgataagc caaggactct gaaaactct ggagatcagg taatttata gtacttgaaa 12600  
 tctgagagac tcagttctta tagcacagtg agtaagtaga aagaataggt gggctgggctg 12660  
 cgttggctca cacttgtaat cccagcactt tgggaggccc aggcggatgg atcactgaa 12720

gtcaggagtt cgagaccagc ctgacccaaa tggcaaaacc ccgtctctac taaaaataca 12780  
 aaaaatagct gggcggtggg gggggcgct gtaatccag ctactcggga ggctgaggca 12840  
 ggagaatcac ttgaaccag aaggcagagg ttgcagtgag ctgagattgc accattgcac 12900  
 tccagcctgg acaacagagt gagactccat ctcaaaaata aataaataaa taaaaaggaa 12960  
 gaagaaatag gagccaggca ctggggttca gacctcagct ctacattiga tgaatttga 13020  
 acatcaaaaca callactiga acagattttg cticagtttc tcatgtgtaa cagaacatgc 13080  
 ctatgggggt tctgatgaga attcaattag taaatataat taaatataat tagagtatgc 13140  
 ctgataatga gtatcatttg ttattactat gatgggtat ctctcattag attaccccca 13200  
 aatgttccag agatatttag agctgaagggt ctttttggg gggctatgga ttggtagcca 13260  
 taaaaggagt gtccagtagt ccaagtataa attagatact gtgggtcaltc ttggcaaatc 13320  
 tgaggttgta ttggagccct taagagaaga cactataggt gctcaacagt tggcattggc 13380  
 catctacgtt gtgcaglaa atctcttita glaaaatatt ccgcatacag taatctagat 13440  
 tgttttagag cttaaatctg ttggtttctt taactacttt aagcaattat aagcacgttg 13500  
 tataatggta gtactttata gccaatattt aagtttcttc agttgctttt ttctcagccg 13560  
 taaggtagca attatgagaa ttgtataat ttcaatagt cagtgggcct gatgaacica 13620  
 atgtaaacct ttlaaaaggt agctttacat attgctatga ttcttacct tagagagaca 13680  
 gtaggaggta attagtagct ctacttacag aattatcac ttggattcag atataatggc 13740  
 tatgtggcag gatggggctg aaggaaaaag gaaagttaaa atattaatgt tcaaggcttc 13800  
 atttttacag ctgtcttggg actgctacca ggtgtactgt tatagtttta aaaaatataa 13860  
 cgttgtacct gaattcttca gtatatttaa ataagagttt tcaagctct ggttattgac 13920  
 attttgggct ggataattta ttacggggat actgctctgt gccgtgtagg atgcttagtg 13980  
 gcatcgctgg atgccaggga cctctcttcc cctggtaatg atgggtcttc cagacatgt 14040  
 caggtagctt ctggggagcaa aattgcctct tcttgagaac ccataacctt agcagatctt 14100  
 aatatcatit galatagtea aaaaacttcc agggctctgc ataagaggat tgttctattt 14160  
 ccagtaagtt gtggagagt ctlaalacct cctcccaagt ttaaacatga agtcaacaa 14220  
 ttctcattag tctgtgttga tagattaaat ttgcacagag gggatttaca galactcttc 14280  
 acacagattg accatctcca gcataatttc ctittctgga aataatata tagtgggagt 14340  
 aacagaatag ctgagagaga gtatgttaga agtaaatatt tatttgaatc atctatgtgt 14400  
 cttttcttcc ggttatttgt cagttagatg ttggatttta tttttaaata atgaccttg 14460  
 cttttccatt ctgttgggta aatatctagt aataagaaac ttttatttta tttagctgt 14520  
 agtgttagaa aaggtaaagt tactgataat cacaactgct gaagattaaa atacttagtg 14580  
 agttaaatta ttgtttgta atgagaaatt ttcaaaagaa ttatgttag ctctcattg 14640  
 taaccacaag ttcaagatct tgatttata acatttgtac agctagaaga aagtaaaaa 14700  
 aaaaatatta catgtaaaaa ctctcttttg tgaattctca gtcccaacct tttaagtct 14760  
 cattctatgg gtttgtgtt gaccaataca ttlatctat gaaatgatat ataatgtatg 14820  
 taagtaaaat tgaattgtt ttgggcacca cctttacata atttaagcat atatgaaca 14880  
 catttcaaaa atcacttgaa caaaatggga acaataatgt tcacataaag tgagagagga 14940  
 taacttttcc catatgagt ttgggttgaa ttcaaaatt attctgaaat atgaacatt 15000  
 aatatataa atalatgatt agactaattt tcttaagagt tctaaacagt agataattt 15060  
 tatcttatta gaaattgcaa agatacttga aattccacac ttatgcattg tctaattag 15120  
 tggttgtact ttaattgtat taggttagata atcatggaag cagtcagact aacctggaga 15180  
 ttccacatca ttactaatit gatgccaaag taggcagggt agaggtaatt gaaaacacac 15240  
 acacacacac acacacacac acacacacac actcactctc tctctctcac 15300  
 ttccittgat ttgtcttita attttgaat gtgtgcttag ttggcaaagg gctgcaata 15360  
 cagcatatct tttttgacca aaataatttt ctgtttccta ggtggagaag gaccttcat 15420  
 agctccittg tagcagagag ataaatggg ttctgggcaa ccaatgaca ggtggaggcc 15480  
 gttctggggg agttttggg agaatttgag acagggtttt aaatcacaga tagtggagga 15540  
 gattctgct tcatctagg acaggaagtc caaagaagtc acagcgaacc acaggtccat 15600  
 ccaggcactt tatgccagat attgaacggg aagcctagta gccctttatg tactggagaa 15660  
 cggccaaaaa ccagagagtt ctatttttcc aatatgacac ttcttgggtt calaaatcaa 15720  
 ggaaccccaac agagtattca agtcacatat ctcttttctc aggtttgatt ttgtatagt 15780  
 gggctctaat ttggtaagac ttactatga acattttatt tcttataatg ccgtcagtca 15840  
 ctctcttttt tctctctggc atattctcac cacccttate ctccatggcc ccaactccct 15900  
 taacctactt gcttagtgt ctittgtctc ctacctggac aaaaataata taataataat 15960  
 aatctactca tctttcaagg cttagctcaa atgtcacct ctctgtgaag ccttctttaa 16020  
 ggctcaggca gaatttagtt ttctctgtg taaatccat agcacttttt ttggactgtt 16080  
 aatataacag cagatttgtt tggggctcat tgtatgtgt tgtctcttag agagactatg 16140  
 aatcacaga ggggagagat catacttttt tccctccgta acctcaacac ctggagaagt 16200  
 taatggaaat taagttagct cactattcca tgcatactt taaagggcat taggtcccaa 16260  
 accagacatc tgcaaaaggt gaattctgtt aacttttttg aaaaactggt ctcttttgt 16320  
 tgtgggtatg aaagctgggt tattggttat ttctacttcc aacttattta aagcctcat 16380  
 tgtaccaaag tattactgat ttcttagtgg aaaaacaggt atgtccggcg tacatttgta 16440  
 ttttcaataa actgacattt aaaagacaga ttctctgttg aggtttatgg tcttcataat 16500  
 tctagtttct tccagaacaa gacctgact tctttgttg ctctctgcta agatcattt 16560  
 catgttattt tgaagaattt ttaaccttca gaattataga ttacatttga gagaaagcat 16620  
 gttctgtatt tttttgtgt agtttttcaa aatgttagga ccaaaaatcc cagatgtatc 16680  
 tattaaaaat atacttgccc ttgtcttag ggaatttaca tctttttttt caggcacaa 16740  
 tgaggaagta aaaaaatttt gtttagtttt tagtggtttg tttttaggca ttctccatac 16800  
 aaagatgagc aagacccttc aaaaaccacc aatttgctta tttagggggg aaagtcttcc 16860  
 tatgtccaga aataacattt aatttagatt attgtttcca atagtttcaa aaattgtgt 16920  
 ttatatttct tglatgagtc attttttagc atagtgcagt acatgattgc actacatcat 16980  
 gacaagcat attgtctctg ttgttcagt ggtaacttta ttatcagcg tcagatgatc 17040  
 agatcagaag agagatctag cctaacctt ccaatttgca gatgagatgt tglattatgt 17100  
 gaccttaaga ccttaagta ttactcaga acaaaacaga aaaagagaac ttactgtcgg 17160  
 ggacacttca tgcctccaac tctacatctt accactttat ttttattgti ttgtttctga 17220  
 tgaggagtgt agaattgctg aatcagacta ctttgtgtg tatccaggct ctgccactca 17280

tcagcgatgt gactttggc algtaatttt ctgagtggt gtaagccala gticcagcat 17340  
 ggtacatgg ggaataataa cagtactcgc ctaaggagt tgaaggaat aattgaattc 17400  
 atgcaggaaa gacatttggg tccagtgccg gccactata aaagctcagg ttatagtttg 17460  
 aattgataic ttggaataaa atgctgagtg tatiigalat tcagagaagg aaattcatgc 17520  
 tgciaaagca agtttttttt ttttaactgt tacttaaaaa atacaaataa gtcatacttt 17580  
 gtataacata ttaaaacaga gatgatagag gttaacttllg agaggaaatga ccagagggag 17640  
 caagagagag gctttggaat gcigtattalgc tcttttatct tggtttgggt gctggicattg 17700  
 tgaagtgtt tatcaataa aaattcatca gtgatcaact ttgatitlat gtattitatt 17760  
 ttactgtgca tatgtttatc ttctttaaaa agttttaaaa atacggalat atttaaagta 17820  
 aaaagtggat ttactcatc ttattctctg caaatcagga taagtigtla tacttagatg 17880  
 tgcacttttt caggcatitt tttttctata tatgtgtaaa tglataaact atgtgaggat 17940  
 gtaattttat ttacttttac attttttaact ccaataggat catgatttc cttaaaactt 18000  
 gcitttgate tgcigaatct tgaataattt tccacatcag tacatatagt ttgggtgct 18060  
 tctattitaa gtatgcagat atttcatat ttcactgttc cctcttggg tgaigtittac 18120  
 atgtcttcca tttttttact attactaagt atgttgcact gatgatitit atgtctcttc 18180  
 gtacatctgc caaaaatc tgtagataaa actctagatg caatattaat agataaata 18240  
 gtatgtgcat ttccataga aaataccaaa atgcitttta aaaagattta tgaatcttgc 18300  
 atctttaagg taatatctc atctttctca caaaaaccag gtgcaaaaat tcaacttaa 18360  
 ttgaaccttg taattatttg tgccttgggt aagaaaaalg gttatagtag taaattccit 18420  
 gaaactcata tagtaalcgg aatactccac taigattagg ataaataat ctattaacga 18480  
 tataatttta atatatcat ataatittata taattagttt ctactttaag aatatttagt 18540  
 attcatitit atgaatgcat attatattta ctatgttgc gtaagcccaa atgttaggaa 18600  
 gaaataaalc agtaataat ttttacttac attttttttt acttagtacc atcaaatatt 18660  
 taccagaatt ataggagaa atggttctaa ctctcatgig attggtgaga acttatagg 18720  
 aatgatatal tttatttcta gtaagagcct actctgtgcc aggcacagtt ciaagcactt 18780  
 tacatatatt acgatagctt tttaacatag agaigaaagg tatagacatt gtataagtaa 18840  
 taaatgacat tactccatta taaatgtgt gataaataat attalacatg tcacaatac 18900  
 agtttgttca tatcaatgac taatttataa atctgttact tattataatc tgtttaatgt 18960  
 ggaaataaaa gttaatgcat caaaatccag aaaattgcta ctcaaatgct ggctaaagta 19020  
 atctgataga tactatttta aaatgaagta tatatacag ttgattttgt tgttcgattt 19080  
 ttatagttag aaaattctgt ctccagaata ttcagttctt gtagtttttg gttlaagattt 19140  
 tgaatattct tcaatgttga tctatgtcct ttaaaaaagta gtccaactca gaatagctaa 19200  
 tgaattcttc ttgcatllga taaatattgc tatcaatttt tgtgggtttt tttttctgc 19260  
 agaatttctt gttatttcta gggatttcaat aggacttaca calataaaaac tgaataattat 19320  
 attactatgg ggaagctgct ttgtgccitt cagaaggaac tctcttgcta acttaagtac 19380  
 tgaatgtgt tagaatagct aatatitttc tcccaagaaa ttctatgtat gcagttaaaa 19440  
 cactcttaaa ttgatttaagg atttgttata ttttccaga agcactcaag agtactttta 19500  
 tggttataag atlagagtg attagaatgc cagaaccaca tgaatagct agaggccttc 19560  
 aaaactlgc ccaacttacc tgcatttacc atataaactat gtggggtagc ctggaaaaac 19620  
 aaaacaactc tcttccccc aacgtagggt aggccttga tgaataacat tcaactggct 19680  
 tgaataltta ttgtatact ttctgtttaga agtaattttt attacttagc aaatgaaatg 19740  
 gagaggtat aaatatgcat gatattttat tcttagttaa agtattttt tacatcagat 19800  
 tgcaccagtt accitttacc tttttggaaa atgtattata caaactacca cagtattttg 19860  
 cctatttaac aggaagcta aaaaacgttt tataaacgtt gaalcaaac tctcactgct 19920  
 gtgagggaat taaatttcaa gcaatatact ccttttatag ggtgagaac tgaagtatgg 19980  
 agaaattaca aggttttccc aaagctatc actgagtcac ggcagacata gaaatctaca 20040  
 attctgtttg cctgatttcaa tctgaactt catgaacgtt aatttatcca ttcttgaca 20100  
 tgtgttttag aagtatattt cctttatgct ttattttatgc tctcattcat tcatfcatgc 20160  
 atgcatltat gcactatiga ctattttatgc actcattcac tcatfcatgc attttaaaag 20220  
 aatcggtgtt ttgtatgat acagcttllga tttagggact atgaatattc tgaatttata 20280  
 tatcttagat atttcttcaa agaaactcat tgcatttttt tccagatcat gaaaaagaaa 20340  
 ttaagacatt aagaanaacca agctggattg tccaagtgtg ggccatagca gtgtctatgg 20400  
 gcagcacttg aagctaatc aggaatgaat ctagtittgt caagtcttg aacaagaact 20460  
 tggctgaagc cctggaggag atgcttgggg catagagtgg ggacgaggaa aaacatagc 20520  
 actcttagag agtactgtaa ggaclaglat ccacatctct accaccgat gtctttacat 20580  
 tgggttcagt caagagagag ggggcaaat attctgcttc tcaatttgc atcttctga 20640  
 ttctagttct cacgttttaa attctttttt attgcatct tttcttact agtttaacca 20700  
 gttatttccc gcctttctt caccaaattc gtcttttcc atcagcttgc ggagtattat 20760  
 ttttgatecg aacgtctggg gttacaagta atttgaatg aggaagtgt ctatgaactt 20820  
 cctctagtc agtaccgtt aacagagact tcagagtacg tagtgatgac acctgccctc 20880  
 ctcccttct atagagatt tagtgggcaa ctlltttggc ttgttctct gtcttttct 20940  
 tgcagcccca agacttagga ctgagacttg gtttctgctt gtatggctct ccactcttc 21000  
 ccttgaaga gtcttttccc gggggttttt taggtccaag agcatitgga cccctgggag 21060  
 atgaacttgt agattctaca aagaacatcc aagtaaccag caaaccacat ctctctgiag 21120  
 cttaaacgtt agcttttttt ccccttcaa tttactgaa gaataattta gtctccaaca 21180  
 aacaagcaaa cagaacccta gggcttttct caaaggtgca ttcttgcctg ttgaagatt 21240  
 atcatcatta atttctattt cagctaatig gttttctttt acatttttat ttgggtataa 21300  
 atgtatact ttgtatata ttaatgttga tctatatata tacttcaatt tataattgag 21360  
 tgaattaaaa ataatgagc acatgacct agtttatate tgccttccac ttaatgcatt 21420  
 tcttaagcaa ttaigtltt gtggctgact gaattccctt ataatccct gtgggaaac 21480  
 aaagattttt ttttaaatg aagaagtgtt ctgttaacc aggggcaccg tacttaactt 21540  
 gagagaaaaa gattaggaat gacaggaatg acagcatat cctaatatct aacagcctgc 21600  
 catacatgtg aaagcaggac acatagcagg gaagcataac gttgagtga ctcaaacac 21660  
 caaatgtatt tgaatactta ttttctgaat tcttacaact ttagcccttt taaaggctt 21720  
 tggattttta gaagctataa gggcagtttt tggtaaaggt ggcccttact cttaattcagt 21780  
 tacagagtca gtggaatgat ttttatttcc aaatgctaca ggggaattta ttgagaggaa 21840



aaagggtact caaactticc tggatgcctc aattaaaaat ctggatcaat aaaatttccct 21900  
 caagtgtccc aaatttaagg aaagcaaaac gcatcttatt taattacatt cttatattagt 21960  
 attcactata gacacaaatt aaatcagtaa ctggcatia gatgaatcag atttatigcc 22020  
 atattatata actctcatgt tiactttgtt gtttttggga ctctccctc cccataataa 22080  
 agaataatgac tcacaggigt cacaccttga ttcttgagaa attaatgtta tagaaaagtt 22140  
 gtittggaaaag atataaattgt gattttgtta ttgtttttgt tgtcattatt ttcttttatg 22200  
 gggatgggca caacttctt gagatttacc agattttacc ttttttttgc aaattatttc 22260  
 ttttagatga tctaatttgc ttgttagttt gttttttgta aaaaaattca tgaataatai 22320  
 ttttaaaaaac attttttatgg ttctcttcca ggtttgtgtg tataattttt tctgtgtgtg 22380  
 cttttcaatt ttattttctgt ttctttttgt tctgttttaa gtatacctat ctagtttttt 22440  
 ccacattgtc ctgtatttcc acattcttag attcttaatt tttttttgtg gctactctct 22500  
 actgtttttt gtttttttat gtacttata attttttttt tcttttttgc atggagtgtt 22560  
 gctctgttgc ccaggcttga gttcagttgc acgattctgg ctacttcaa tctctgtctc 22620  
 ctgggttccag gctatttccc tgcctcagcc tcccgaatag ctgggatcac aggtgtcccac 22680  
 caccatgccc agctaacctt ttttttttta gtagaaaagg ggttttgcga ttttagccag 22740  
 gctggcctca ttctcttgc ctaaatgtac ctccctgctt gaggcttcca atgtgtgtgg 22800  
 attacaggca ttagccaccg cacttgcctt gtagtttata actttgtgtg gatttctctc 22860  
 ttagaacctt ttgtactctg tggagcaatt ttgcattccc ctggagtcta gggatttcaa 22920  
 acctctaggt cagtttttat ttatttttat tttttttgtt ttaggtttcc ataccacaga 22980  
 tgcagtaaac atttagaatt tacaacctgc aaggctgaag ttttatttta tctcacicaa 23040  
 gaaattattt tctttttatc ttctccaaa ggttccatca taggacaggc ttctttgtct 23100  
 aatctgatgg tgggctgagt ttctctatcc cccctccaat aaatgtgaca aactttttag 23160  
 actcttctct ctgttgattg cctcttctgt ttgttctctg cccatgcca taaaagaaga 23220  
 taatgacaac aaaaagataa caacacaaat gtaaacgtac ctttctctct taacttttc 23280  
 atatcatcaa ttctctatg attaaagttg galacctga agtcacattt gctttatcag 23340  
 ttatattcat atagtctctt tttttttatg atgtatctct catattatcc ctcatatcca 23400  
 ctctctcagg cttttttcca cccatgtca gtttagattc tctgtgtctc tctattggag 23460  
 cgttcacagca gcttttaagt tgcacattaa ctccacttct ttttctattt gtttttcaga 23520  
 aatctgaagt agatgtgtg ttgcaatgat atcacaatgt ccatctttgt ttttgggggt 23580  
 ttttaggctt ttaaggttat caaaattatg taataaccaa ttgtcttaatt tttttttgt 23640  
 acttattctc ctgttttgc caacttaaaa ttttttaaca tctgtttaat actgaatgtc 23700  
 gatgttttcc ttttctcttt tttttcact gtccgtctat aattgtttat ttttttatc 23760  
 agtctctcaa cactaaaggc accagtcaaa actttgaagt tttacagaat gacaactaaa 23820  
 aggtgacaaa tgcataatgac tttaactgagg agttgttcat ttttacaagc ttacttgagt 23880  
 tcagagaatt ggttaaaagac tgggtacttt tggctactat cttaaatata ttgtttatg 23940  
 tagcttcttg agatcagttg tttagtataa actcttagtt gaggcagggt aaaaataatt 24000  
 acattgtttt aattgtcaga tactactcta ctgtacagca aagaatttta aattgtttta 24060  
 attcagata tgaagagcaa aatataaaaa caggttttct tccacttcca ctgacaaaga 24120  
 aagtgttctg taattttgaa atattttttt ttttttaata taacaaaata taatacaaat 24180  
 gttattaaaa gccctatttt atggaatga acagtataat tttagagata taatttagctt 24240  
 ttccaagatc atacatttat ccagttagta aagcaagttt tcacaagctg atctatttta 24300  
 ttccagtttt ttttttgaat cactaaactt acatttcttt tagcaaaact atcgtttaca 24360  
 tttctagggt ttcaaggatt caatgtcaaa ctgtggagat ctattcttaa attcttcaa 24420  
 agtgcacac attttctcca ggtatgataa aaagtatca gatgtgtgtt aagcaatata 24480  
 tatagtcata tactcttgat caaaaagat ttccaggtta cacagaagag agattttaagg 24540  
 ctgagaaaaa ggcagattgc ttctaagaaa ggtttcaaat atattctctt ctgacaggct 24600  
 acaggagagc cagctgaagt aacatttaca gtgtgtcaaa aatgtctcag agaataattt 24660  
 ctacttactg gtagggaga gcaataggag taacacaaga gaaggaaagt tggcttgcag 24720  
 agtctgcttt agtatccgta ggggttagta ggttgccttg gctaaagaat ctctcactg 24780  
 tctccctggg acaatttact cagaattact tctgttttt ctaggctatc taggcaacca 24840  
 tcaccaatta gcaaacacag acaaaaataga acacttgtt tggacctgt tttcaaaaat 24900  
 caaatgatca taattttata ttccaggaag acttgcctat aaatgaactt atgacaaatg 24960  
 acccaaatga ttctcacaac gttagagctt ttgttaactt tagcatgaga agtatgaacc 25020  
 ccaattatcat tttttaaaaa ttttgagtta aatggacctt ttgtcaaat ccatgttcta 25080  
 tctttataga cagctcaaaa atagctcagc atctagtgt taggttggct ccaatttaagg 25140  
 agcttgaagt caggcaaggt gctcattact attcatccag atctgtttct tggacacctc 25200  
 agctgttttt ctcttctacg gccaggagg agagtcatgt gcatagttca agaattgtca 25260  
 tctccatgtc tctgaacagt tggccataga atggagctta ggtgttcttt gtgcaattg 25320  
 ctcttctctc tggcatgttt cccgggtgtt tggagccagc cagtgcttga tccagcttca 25380  
 cagaccagat aatgaatttt ggagggcaga gtaggttaact aggtacacaa gaattgtaaa 25440  
 gcaatgtcca tctggacagt ttagtacaac taataactt caataatgta acaggatata 25500  
 aaactgttag acttcttata ccatgtcaat ataaagaaga taattgaagg ccgtgaagat 25560  
 agctcatgaa atgcaaggaa gaatttgaca actaagcaac aggaagagca gagaacagat 25620  
 gagactttgg gactcacaag acttgggtgc ttaaatctgt ccaggacttt ctgtccatct 25680  
 tcaatttgc tctctttctt cgttcagttc tcttctgtct tttcttacc accagctttt 25740  
 ttccacatgg atatgaacg ttccaagt ttatattctta ggggttttgc cactgaagga 25800  
 ggactagcct gatattttcc cagactcata tcttaaggaa gatgaatcat tagatccaag 25860  
 taatttctgt caactggaga agacttgcag accttacct atgggttaag ctggatatgc 25920  
 atctgtggga gggagattgt ttgttgggt ataatacaca tgaagcaaa ctttaatttt 25980  
 gtacaagata gcttctgaa aatttactt cagtttgaat atctggaagc caaacagtag 26040  
 accaactgtt gtgagtttta gaatttagt taatggcact tctgttgacc caggcaactc 26100  
 tgcataaggca gaaagattct tgaagcccc acctagggtt gaaagggctt gtgtcagagg 26160  
 tcatgagttg gactcttccg gcactgttt ccccatccca aggtctgcac atggacttga 26220  
 acaaaaagtt tggcagctgc aatttttaa tcttttccca aggttatcta gggattttaa 26280  
 gcagtaggga atgtactccc ccacttctcc ttgttttctt ttctacttga gcaagaggca 26340  
 agtatagccc ttagccctgc ttgtacctc acaggagact catgtacagg tccgggctc 26400

```

tggctgcagg acagtgtag gctgctgaca gggcgagaga atggcgagaa caatggaaca 26460
ggactgaggg agaaggaaga ggaatcgicc ccagaactac tacttgggac ggtgggccca 26520
gggagcaaaa aacacccctc gagcccccic aaggggcccit ttggcagagc ggtactaccg 26580
ctagacactg ccatggctgc aggtaggact gatfaaagaa ttctcgalit ctictgagga 26640
cagggtaaag ctctgaatig tttttagaga ctgcatlcag atctataltt cggaaaccatc 26700
actctgggtg cactgtgaac ggtaacgtcc agggagcagg actlgaggga aggagaccai 26760
tacttggctg ttgtccttgc caagcagggg aacaatgatg gcggaacgcc lgtactggca 26820
gagagagagag agaggaggga ttggcggaac ttltggagglt altggtagga ctltggtaata 26880
tattgaatgt ggagagcaaa tgggcagggg gtcagtgaca aagcctagggt gtttggcttt 26940
gatgactggc tatgcccgtg ccggttltgt acagaatcca gaggtlttagc gtttccatgt 27000
gcagcgtcgg tcttcattcc gcggcagcct ggtgtggagt tgagatgtgc cccctccact 27060
ccatgttcac ttctctttag ccagagcaaa gcatgcctgg acaacctagg ttctttcttt 27120
tctttctttc ttttctctag agagagaggg tctccgctct gtcacctaga agaagtgcag 27180
tgtctgtatc atagctcact gcagccttga actcctggcc tcaagtgtac agaggatlag 27240
glgtacttct ctacaacct ctcaaacctc ctccagcatc tcatctctta agggacccta 27300
cagctctctc caccitggag gcgccatggt gcctcattcc attcttgaga attgtcttaa 27360
aaccttataat agaaacttgc tatatgtat ttaaatgaga agaaaltgtg aatttgaat 27420
tctaattttc taagacaaga gttgtagct cgtcttagc agagttaaag aaaaagatat 27480
gatgaatgtt ctataltatg aaactcgag aagaataat ctataltgga atgggtgagg 27540
ttgctacagg ttgtgcaaaa ataattgcgg ttttgcctgt tactttcagt ggcaaaaacc 27600
gcaattgttt ttgcacaaac ctaataatlc ttttgaalt tcatatttc tggtagaaca 27660
gtcttgagat agagcgggaa ctagattalt ggctcataaa acagcatgca gttactgtta 27720
ttcttlaatc ttataltctt attatagggt aaltgtctc ttacttgatt tggagaatgt 27780
tctcatcttt tctcatata ttgtgaaaa ctaaaaltga aaggaattaa cataacaacc 27840
attgtlaaat tatgatgtaa aataatctg tgtctgcaat tagcctagggt agttttactt 27900
ggttcaataa tataagaaac ctaggctcat aataatttag tacttttagt tgaattggcca 27960
agaaaaaaal tcactgtacc ataaaaaglc aaaccaagta acaattaatc taaatttcaa 28020
ggaaatataa agcaaaagtat tatgttgtaa catggaacat taatgtaat aactcccaa 28080
cagttcatga aatagattct gaactggcag ttgacaaaga aaggctagtt ttggcttaat 28140
tctcttatgc tccaatatct tccctgaagt ctlatitaa ttactttgcg ttagcaacag 28200
tactctgaga ttgttggtgca tctggaaaa taltacttct tctctgacaa tcaataltct 28260
taatttaatt ctacataatg ctltctggaa atattacatt cactatttga tgactcttca 28320
aaaaataatt caatgtataa attatacatg tttgttgagt aaaltgtgt ccgtaaaaga 28380
tacttttaaa tctlaattgt ttttltggg aatgtgacct caittggaaa cagggtcttt 28440
gcaggtatga tcaagttaa atagatttt actggattag galtgggtctt aatacaatga 28500
ctgtgtact taagaggaat attgtlacag agacalacac acacacaaaa gaatgccatg 28560
taacgttagg caccgagaa atcatgtgac aatgaaggca gagattggag tgatgcactt 28620
atgagccaag gatggccagc aacccccaga agctggggag agacaaagga tgcctcccta 28680
ggatctccag agcaagcata aaltctgcag cactltgalt taggacttct tctctccaga 28740
actgtgagaa tagatttcag ttctaagcca cccagttgt ggtactttgt tataggagtc 28800
ctaggaaact aatgcaacat gctatgtgt aaataaacag tagttctaat tggatataat 28860
aataatttta agtaltattt attaltaggt caggtgagta ggaattgtcc tggtagacta 28920
attatcaatg ttgtatttct tgaagagta aaalttccc altcagtaaa taatacttgt 28980
ctaaaagtgt ctatctgtat ttctctaaaa caaagcaaaa altaaaatgg agtcagttat 29040
gtacctgaaa aatgtgaaaa aggaagaaa aatcttttag gaaagatttt tcttaaaatg 29100
gctatacatt tgagaaagaa ttttaaaact taaatcatct ggcgttttat tccatttttt 29160
tgtttacatt atcagataca ttatgtatga ttcatatcat tatgtatgt acattcaatc 29220
aatatttatt aaataccctaa aatttgcctag gccttgagct aggtatttga gataggtaaa 29280
taagacaaac atttccctcc cctaaagaga ttattttggc atgaaattta altctgtaga 29340
gaagtgaag aggccatttg cagagctcac catgaaaalt caitttccat altctgtgta 29400
gttttacctg altctgtgaa accatttttag catcatttgg ttltactttg tgcctctgta 29460
ttatattgga gaaaataaaa ttacttatt gcacagacaa caaaaaatta attaaagtat 29520
gtgaaacca aatgttaatt gtttatcaaa ttttttttag tgttcccat tcatcagtat 29580
ccaaatacat tcttagttgt gcatccatgt tagcataact aaaatgttgt gttcttattt 29640
tttcatctaa ttcaaatca acaaltgtca ctlttccact ttttttttt gagacagagt 29700
ctcacctgt cacacccagg ctggagtgtca gtggcaltgt ctltggcacac tgcacacctc 29760
gcctctcggg ttcaagcgat tctctgcct cagcctccct agtaattggg attacaggcg 29820
cccgcacca tgcctggcta attttttgta ttltagtaga gacagggttt caccatgttg 29880
gtcaggctgg tctcgaactc ctgacctcag gtgatccgcc cactcgggcc tcccaagtg 29940
ctgggattac aggcattgac caccacgctt ggcctctcat cattttata alt 29993

```

<210> 2  
<211> 29993  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 2

```

ttggtttttt ttttaagggt gtttttaaat gaaaltaaaa taaaaattat gttttggatt 60
atgagttttt agagcgtttt gtttaatttg attatataaa aatttaattgt taagatagtg 120
ttatgtactt ttgaaaaata aataaaltgt aaaltgtaaa tgiagaggta ttttatttta 180
gaggagttgg ttaagggaat tttlaataag tgaattttat atttttaltg attttattta 240
taaagtttta ttttttttat tttttttatt tttttaaaaa atattttttt ttagatttag 300

```

ttgaataatgt	alaaatattt	tgagagtttg	atttatgtta	tgtaggggtt	attgggtgtt	360
ttgaattatt	tlaagaattt	gglagtaggt	ttttgatitt	aatttttttt	atgigtittt	420
ttagggtttt	tgcgtttttt	tlatlgtitt	attttttttt	tttttttttt	tgtttgtatt	480
gtatttgtatt	attgggttaa	tagatgttag	ggaagggtaa	tgagtaalcg	gtataaatat	540
ttaggaaagt	gatttgtitt	tlaatttgtt	atttatgaat	tgtttgtatt	tlatatataa	600
taagatagta	agtaaaaata	taaaataat	atgaatttta	aaaagacgtt	tlaattttag	660
agattttaag	tataatttag	ataagaaaag	taataatfla	ataagtalag	aatttaaaaa	720
gtaatatttt	aaagttaatt	ggatataata	ttttgtttcg	gtatagaaaa	ggggagggtt	780
gaaaatattt	tttggtagtt	ttaggggata	talggaaigt	aattttttta	atttaattgt	840
tttaaatgtt	altgtagata	attttagggt	gtalatagaa	aataattttt	attttatlaa	900
tatagggttt	tttgaagat	tattttttat	tlatggcggg	ttttattagt	ttttatttta	960
tggtgattat	aaaaaatgtt	tittattaga	taaatittat	taataaaaaa	agattatttta	1020
aagatataata	tlaagttaat	aalataggcg	atatggttat	aattataaaa	gtgatatatta	1080
atgtaaatgt	tggaaaatag	gtttatttta	agtaaaaata	atatitttgt	tittataaatt	1140
tttaaatatt	gtttttttat	tlaaaattat	tlaaaattgt	taltagaaaat	tgacgtttta	1200
tttgataatt	agttgggttt	atgttaatat	atgtatattt	aagataatla	ttagaaggta	1260
glaaatatgaa	gttaaaataat	laatatattta	ttttggattt	laaaaaataat	ttttgtatatt	1320
gtattttttat	tlagatgtat	aaaaaattat	gtaggagtaa	agtatttttg	aaagtaagggt	1380
tagttaglaatt	gaaaaaattg	attttagaag	ggatataaag	aatagtttaa	gaaaaatttat	1440
tttatatttta	tgttaataat	atgttaaggt	atgaattttt	attttatttta	aattatataat	1500
ttttttatttt	tatttgttagg	tgaatttagt	atataattgtt	ttatgtttaa	atgaaatttta	1560
aaatgttgtt	gtttttttag	gataglattta	aattttatttat	tgtattttaat	ttttatatga	1620
tatttgtttat	agttatagaaa	tatttttaga	tatttatgatt	tataaaaaat	tlaaatttgtta	1680
tatttgggttt	gtlaatatalt	ataatatitaa	aagaattattt	atttttttga	attattatttaa	1740
tatttaataal	agttattatag	tgtatlaagag	tggattttaaa	taaagggttgg	tttgaaaatt	1800
agggtttgtta	tttatttagta	agttttttaaa	aatttttaggt	tttttagtttt	tttatattgtg	1860
aaatggagaaa	aataaaattg	laaaaattaat	taaaatttgtt	tattttatat	tttttttttta	1920
gtgtatattta	attgggtatt	ttcgttaggt	lagaatttgtt	tttlaaattat	gttttaaaatt	1980
cgttttttgtt	taattttttat	gttagaatttt	ttttttatttt	gagaaattaga	aaaggaataa	2040
ttatgttttgg	taaltgtttat	attttttttaaa	ataaaatttgt	aggaaagaaat	atttagtaag	2100
tgtatagaggt	agtaaacgatt	gtttttttat	tttlaaaattt	ataatatttat	tttttttaga	2160
gtttttttaag	tatttgtatag	aaattttttat	ttattlaaaaa	ataaaattgtta	attataagta	2220
tttaggggttg	atatltgtttt	tgaatttagat	agttgtttata	ttatgtttat	aagattatttt	2280
taaaagttagag	gatgaatttt	tttttttgaa	tttttttttag	aacgtlaattt	agtgaatata	2340
ttaaaaattaa	atttttttttg	aatgggagta	attttttacgg	attaaatttgt	aatttttttag	2400
atttatatttta	aggtaaatgtta	gagggtttgtt	tatttatagggt	ttttgtgttta	gagatttatgt	2460
gatttgttttt	tggaaaaagtt	atttttatgatt	ttttgggtttt	tgggttttttt	atttttttata	2520
tcggttttaaat	ataatgattatc	gtatagttgtt	talggaaagtt	aaalgaaattt	atgtattata	2580
agtgatttaatt	ataatgatttg	atttttttaggt	attttttaaat	aaattaaaaat	attttatttat	2640
aaatagatag	agaagggtgtc	gttaaaaatag	ataaatagggtt	tttgggaagag	gtgatttaaat	2700
ggatgtaaaaa	tttatggattt	gttttatittcg	tttattttttg	tttgtgttttt	tgggttgttgtt	2760
alatalacgtt	gtgggtataa	aatcgtlaaaat	tttatgttagt	cgcgttagtgt	atgcgttagaa	2820
ggtttagataa	cgaaltgttta	tttttagtaatt	gttttttagag	aagtttttgac	gtcgtttttgg	2880
agtaagatcg	tttgtttttg	attttttgggc	gtttttggcag	gattttttata	tttgtatttta	2940
glagtatttgg	aagggggttta	ggttttttcgt	agttatagttt	atttttttagat	cgttttagttt	3000
tttataaatat	alatttttttac	ggaaaaaggggt	atttttttttc	gttagaaaaa	cgttttttaggt	3060
ttgttttttggg	ttgtttttttta	ttttacgtttg	ttgttaagtag	cgaagttttt	ttttgtttttt	3120
tttttttgggg	taagtgtgaaa	ggagtttcggt	aggggttttcg	tagttgttttg	tlagggggaa	3180
ttgggttagcg	agagagtttt	aggtaatttc	gggggtttgtt	ttatagaagt	aggttggggt	3240
cgtatgttgtt	tttttcggttt	aggaggagga	gcgcggttcg	gggtttttttt	tttttagtttg	3300
gagggttgtat	tcgtttcaggt	cggtttcgggt	gggggctggg	tgggggctgg	cggcgagggtta	3360
cggagatttac	ggcgggcgttta	ttcgggataat	ttagggttttc	gaggttttttg	cgggttttttta	3420
cgcgagatcg	taaaattatga	taaataggtag	ttatttcagg	ttlaataaaa	cgcgagttggg	3480
tttttcgcgc	gtcgttcgttt	ttcgcgtttt	tggcgggtttt	tttcgaggtt	ttcggcgggtt	3540
ttacgagtttc	gtatgtatcgt	gttggcgacgt	cgtttttcgtt	ttatttttttt	gcgttaagttgc	3600
gagggttgttc	gtacgcggcg	gtacgttttcg	gtcgtttttcg	gttttcgcgt	aaaaattttta	3660
ttttgttttac	gtgaagtttgt	gttgtttttta	gagaggggga	aagaatttcg	ggaaaagttcg	3720
gggagttgacg	atttgcggcg	tggggcgcggt	tttttttttt</			

ttttagcgig	gtgaagcgag	gtttggaagt	agacgtgigt	gtgtttgttt	tattttgcgt	4920
cgatagtag	ttcgaaatit	cgtttggtag	tatttgaag	agtttttttt	ttttgttgc	4980
gagattttga	atagttcggg	gcgatlaggg	aatttgcgga	tcgagttcgg	tggtagagtt	5040
ggggcgaaag	tagagagcgt	aatltaaatit	ttgtttatit	ttttttgttt	gggaggatag	5100
tgtttttttt	tattttatit	tttttttttt	ttttttatga	agataacgga	tttgcgtttg	5160
gggtgagagt	gtgtgcggga	gagttggigt	gagattgttt	ttttttatcg	cgttttttgc	5220
gttttttttc	gtttttatga	gcgggttttag	agagttatit	atgaattttta	attttaggggt	5280
aggggaggaa	gggttaggtt	ttttttgttt	tttttttaag	gtgtagaata	gcgttcgggc	5340
gtgtgttttg	gttttagagt	agttttacgt	ggagtaattt	cggtgtgtgt	tgtgtgtgtg	5400
tgtgtgtgtg	ttgtgtatit	gattttgtag	gaggtaatag	gattttgggt	tttaaaatit	5460
gtgggtcglt	ggtttatagt	ttgttttttt	ggttgtttat	atagatattt	ttaaaaattg	5520
atatttaaga	gaatttaatg	gttaggtttt	atatttaagg	tttataatit	atagtttttt	5580
ttttttttta	tttttttttg	tttgggtatt	ttgggttaac	gtaatgtgtg	gagcgaaata	5640
tatttttttg	aatatggtat	tttttttttt	ttttttatit	tggtttatit	gtgaattttc	5700
gggtgtttgt	tagttttatg	gcgggttttt	gcgggtttta	ggttggagtt	ttaggagcgt	5760
tttaataatcg	cgggtttttt	atttagttgt	tttgaagttt	ttttttatcg	taggtgatitg	5820
ataggattga	aagtttagca	ttgttttttt	gtttgttgcg	ttgtttttgt	ttttaaaaat	5880
ttagggaagg	gattgtatit	gaattttttt	ttcgggtacg	gtttgttttt	aagtagaatt	5940
agtttttttt	tttttttttt	ttttttttta	aatattttitg	gtaaattttta	atttgaagaa	6000
ttaaaaatit	gaggggttgg	ggagagaatt	tttttaaaaa	atattttgata	cgtagatcgg	6060
agcgtttttg	gagattttgt	tttaagaatt	ttgtgtatit	tttaaaaaata	tattttttta	6120
agaaataaaaa	agtagtagta	ataagagata	gatgtttttg	ttgtggagtaa	gattgttaga	6180
atttgaattit	tttggtaata	atatcgaaag	tagatataat	tataatttata	tttattgtta	6240
taaatcgtaa	aaatagtttg	ttttatttga	tttaaaagttg	taagttatit	aaagttaaat	6300
tcgtattttg	gaatgtttgt	ataagaattg	taaaattttt	gatagtttata	gttttgaag	6360
taataataat	agattttgtt	aaaaatgttt	ttttttttga	ttatttagtga	tttgtatttg	6420
ttttttataa	taagtaaaagg	tttttaaat	ataatgtttt	taaaagtttg	tttttttttg	6480
taaaattttt	gaaatagtt	tttttttaata	tttaaaagatt	atttgaatt	ttcggttgggt	6540
tataattata	atttaaaata	gattttatit	gtttgttttt	ttttatttagi	atttgttgaa	6600
tatttgaaat	ttgaattttt	atttttaaaa	taaaacgttt	tataataatg	tttgtattta	6660
taatttaatat	tttttttaag	tagtaggttt	aagtttttaa	atttttaaaa	ttttaagatt	6720
tgtataaaaa	ggagttgat	tataaaaaag	aatataatit	attaatgttt	aagaaaaata	6780
gatgttgaat	tttagaggggt	ttttagaagt	tgagaaaaaa	aatgttatag	aagttttttt	6840
tttagcgggt	gatttggtag	ttgattttgt	tataattttat	tttttttttt	tttttttttt	6900
taataagggt	ttttgggtta	aaaaaaaaaa	aggaaaaata	agtattttat	ttttaagagt	6960
ttttttttta	ttttatgttt	attttggggt	gtaaataaat	ttttatatag	ttcggggaat	7020
agagtattta	attttatgtt	tttagttttt	gttgttaagt	tttaaatgat	gatgtcgtgt	7080
ttaaaaatat	attttatagg	ttttgatatt	ttttttata	ttttatgtat	ttggaattaga	7140
tttttttagga	tttttagaaa	gatagaatga	tagaaagacg	atgattttat	ttataaaaaag	7200
ttagaatgtt	aggaagttaa	tatttttaat	tttaaaata	taaaatttat	ttgttttata	7260
aaaaatttata	gttttttat	agatttttaag	aagaggggtg	ataatttttt	ttattattit	7320
gtttaaggtt	aagtaattta	agaatgtlaag	tttgtattat	gtttttttat	tatttttttt	7380
ttttgttagg	taaatgtlaag	aatatttggat	attttgttaa	aatagggttt	tttttttaag	7440
gagttttat	atttatagtt	ttgtattgtg	ttgtttgatt	tattttatgg	agtgttttaa	7500
gtattttaaa	tttaaaatit	gggtattgtt	ggttgttaaat	atttttagatt	attttattit	7560
gaaataaata	gaaagttgtg	ttatttaaaag	taggagacgt	tttgaatttt	tttattgaag	7620
agttgaatit	attttttat	aaatattttt	tttttttttt	agtgagaata	taattttgat	7680
agtttttttt	tttaaatgga	tatttttttt	atagttatit	aatgttaaat	ttttataacg	7740
tttttttttg	tagagtattt	taaaatfaat	ataatttagaa	ataatgttgg	gggattttat	7800
tataatgggt	atttaggttaa	ggaaatttaal	attaggggaa	ttgggttggt	ttgttagtga	7860
ttttgttttt	ttatgaattt	ttttgtttta	attlaagaaat	gataatgtgt	tttaggtatt	7920
ttttttggag	atgggtgaga	tttaaatgtg	gttaattgtg	atttttatag	tttaggtgtt	7980
ttaatgaagg	ggatattgtt	ttgtatttaa	attttttttg	gagtttaaat	ttggcgttat	8040
tagtttgaat	tttaagtggaa	gaaatgtaat	aagagttata	tattttaaaag	aagttataagt	8100
aattttgaat	gttttttaaga	ggtttgaaga	ttttgttaaat	attattgttt	tttaatatgt	8160
ttttgtggagt	tttatatttaa	tataatgttt	gggtatattg	tattttacgt	ttgaaatttg	8220
ttattttttg	tttttttttt	tttttttttt	tatttagtaa	gagattttga	aaatgaatat	8280
tatttttttt	attttttttt	tttttttttt	atttttttag	aaagagattga	aatgtattaa	8340
tttaaaatag	aaattatttt	gtttttattt	aatattattt	ataatgttat	ttgagattgt	8400
tttagagagt	gtattttttg	gtttttattt	aatttttttt	gtttttttga	gggttttaatt	8460
gatttttaggg	tttttatata	atagttatgt	ttgatttttt	aaattttttt	gagtttgggt	8520
ggtttttttt	ttatttttag	atttttaggt	atggattatg	aagaaagata	ttatttttaa	8580
atatttagaaa	tttttttttt	tttttaatat	gaaatgtttt	aatattagtt	gttttatatt	8640
ttaaagtttt	tattttatata	tagtaagttaa	attttattit	acgtattttt	ggatagtagg	8700
agaaagattt	atagtttttt	tcgtgtttga	atttttttagt	tttttttttt	ttgtatagggt	8760
agttttattt	ggtttataat	tttaggttaa	gtttgtattt	tattttttata	ttgaattttt	8820
taaaagtgaat	ttcgttttaa	tttaatttgg	atagtttttt	tatttttttaag	gtatttatit	8880
atgtagattt	taaatattgag	agttattttt	tttaggtata	ttttattttt	aaagtgtatt	8940
tttaaatata	agttgtttta	gtttgttttt	gataattata	atttgggtgt	tattttattt	9000
ataattattt	ttattattat	tatttaata	tttagtttag	tattttattt	ggaaatttcgt	9060
gtaaatattt	gttttaagtt	tttttatgga	tttagtttaatt	tttaattttt	taattattgt	9120
gtaaattagg	tattttttgt	attttttatt	tttagataag	gaagtttga	tttagttatt	9180
tagtttaggt	gagtttaggt	tttaattttt	tttagattagg	tttagttatt	tatttttaag	9240
cggtgttttg	gtttttttgt	tttttagttt	tttttaggtt	gtattttgaat	9300	
attttgtttt	aaatattatt	ataattttat	taaggtataat	tagattattag	aaaaatttgt	9360
taaattttgt	atttaatttt	taattttatg	ggttaatttt	tttagattaa	gatttaaat	9420

agtattgaag ttaaagaaaa aaaaltaagt attigaagaa acgtattaa taatagtgaa 9480  
 taagaalatg gttaaaataa ttatagttat gaaggttga tagtaaalga ttgaatttgg 9540  
 agaaaigtig tatitttgtaa ttttttttaa ttattaaagaa ttatagatta gaatttttaa 9600  
 atatttaatt aatatgttga attttttttt gtitttttaag ttatatttaa attggttaaa 9660  
 tttatttaatt ttgtattttt ttgttttttt gtitttttttt gtitttaagt tggttttgaa 9720  
 ttttaaaatt gtatttttat gttaaaataa ttaataaggt ttgaagagti aaagagtgt 9780  
 tgaatgaatt ttggaggtag gttaaaataa taatggagti gtattatttt tggaaaata 9840  
 tttaatttat ttgtttacgt ttgttttaag gtitttttttt ggtaaaatai ttgtttgtta 9900  
 ataatttgtt ttataatttt atagtatttt ttatttgaag tagtggtttt tatitttttta 9960  
 ttattttata tattttagtta cggatttttt tatttaaatg gaaattgalt atatttttag 10020  
 tagagaaatg tttatttttt ttagggtgaag taggatgtag gtatttttag aatgatttat 10080  
 taatagttat ttittacgtt ggtcgtcgtt ttggagtttt tttaaaagt ttittaatgt 10140  
 atggaaattg ttgtaaaaaa atttaagttt ttgtataaaa ggggttaatt tagagtattt 10200  
 gtitttaatt gtittatttgg tattatttaa aaatagattg ttgatacgg taaaattatt 10260  
 tttagttgtg tatatttagta gaaaggtgtt ttattttttt ttittataat ttgagtattc 10320  
 gtatttaatt gtitttaatt ttgttttagt attgagaaaa tttaaaatga tttaaaatgt 10380  
 ttgtttgtgt agttattaggt ttgaatgagg tataaaggat ttgtattttt aaaggttgat 10440  
 ttatttaatt agaatttttt ttittttttta aagattgtta gaagaaatatt tagtagttgt 10500  
 tttaattgat attgatttttag attttttacgt aaattatttt tatatttttt gtattttttt 10560  
 ttitttttttt tttaaaaaatg aaagggtatt ttittttgtga agattataat taaattataa 10620  
 aaatttttat ttatttttttt tttaagtttaa ttatttttat aaaagtaata gtatagagtt 10680  
 tgaattttta ttitttaatt agttaggtgt ttatatattc ggagggttta ttattgtata 10740  
 ggtttattat ataatttata gtattttttta tatatttaac ggagttgatt attttattata 10800  
 ttattttttt gattttgaat ttitttaattt taaaagattt gaaaagaatc gaattttttg 10860  
 atttaagagt tgaatttttt taatttaatt ttitttagtat gttaaaagt attgattttt 10920  
 gggggaattt gtagattttt atattttttta attttttttt ttattatttt aatgtaaaatg 10980  
 tataatttat tgcggttatg atttaagttt ttittttgtta atttaattgac gttagtaggtg 11040  
 aattttattt agattttttt ttgttaggttt tttagtaatt taaaataatg ttitttagtag 11100  
 gtaatttaag tatgtaaatt ttaataaatt ttttaagaac ggttaatttt ttgttttttt 11160  
 ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt atttaatttt gttagataaga tgaatgtatt 11220  
 gtattttttt ttagtgtatt tatgaagaat tttaattttg gttagttttt ttitttttaatt 11280  
 ttgttttttt agtttttttaa ggttttcgtt attgaaatgg tttagtaagt ttgtgggtatt 11340  
 ttgttttttt ttgttttaatt ttitttttttt atttagtttt ttgaagattt gtaaaattag 11400  
 agttggatgg atagattttt ttitttttttt gtattgtttt gaagattttt gatttttttt 11460  
 ttgttttttt tatttttata tatttttttt aggaattttt agagagagaa ttattgtatt 11520  
 taaggtttata gtttttaatt ttagggtatt aaattagttt taggttgata attgtttttt 11580  
 atattttttt tctatttaatt gtgtttttta taaatttagt tataattttt ttattgtttt 11640  
 ttgtggggtt taattttggt ttgtttgaag ttgtttttta taattttttta cgttttttaag 11700  
 atatttttaatt atattttgtt attgattttt ttgttttttt ttgttttttt aaattttttta 11760  
 aaaaattttt ttgttttttt taggttttaa tttaaaattt ttgttaggga agataatttt 11820  
 ttatttttag aatttttttt aggttttttt ttattttttt tatttttttt ttataataat 11880  
 ttitttttttt agtttttttt aaaaattttt ttitttaata tatttttggt attttttttt 11940  
 tatttttttt ttcgtttgaat gtitttttttt ttgaaaataat cgtttttttt ttitttttaaa 12000  
 tatttttttt attttttttt taattttttt ggttttaaaat gttatttttt ttgataagtt 12060  
 ttitttttttt tttagatttt agttgaacgt ttitttttttt ttattttttta agtatttttag 12120  
 ttitttttttt aatatagttt ttgttttttt gaaattttta agattttttt agtttttaatt 12180  
 ttgtttttta ttgagaattt attggaagga ttagttttat ttgttttttt ttattttttt 12240  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12300  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12360  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12420  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12480  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12540  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12600  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12660  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12720  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12780  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12840  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12900  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 12960  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13020  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13080  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13140  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13200  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13260  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13320  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13380  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13440  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13500  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13560  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13620  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13680  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13740  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13800  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13860  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13920  
 atttttttag ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttatttttttt ttattttttt 13980

gtalcgttgg	atgttaggga	ttttttttt	tttggtaag	atgggtgttt	tagatatgt	14040
taggtgat	ttgggaglaa	aattgttttt	tttllgagaat	ttataattta	agtagat	14100
aataatattt	gatataglaa	aaaaattttt	aggggtttgt	ataagaggat	tgittttatt	14160
ttagttlaagt	giggagaa	ttaaatattt	tttttlaagt	ttaaatata	agttaaataa	14220
ttttttatag	tttgggttga	tagatttaatt	ttgtatagag	gggatttata	gatacgtttt	14280
atatagattg	attattttta	gtatattttt	tttttttggg	aataatata	gagtgggagt	14340
aataagaata	tttagagaga	gtatgttagga	aglaaatatt	tatttgaatt	attatagtgt	14400
tttttttttc	gggtattttgt	tagtagatag	tttggattta	tttttaata	atgattatgt	14460
ttttttttat	tttgggttga	aattatttagt	aataagaaat	ttttttttta	tttagtttgt	14520
agtttagtaa	aaggtaaa	tattgataat	tataatttgt	gaagattaaa	ataatttagtg	14580
agttaaatta	tttgtttgtt	atgagaaatt	tttaaaagaa	ttatgtgtag	tttttagttg	14640
taatttaaa	tttaagtatt	ttagtttaata	ataatttgtat	agtttagaaga	aagtaaaaaa	14700
aaatatatta	tattgtaaaaa	tttttttttg	tgaattttta	gattttaaatt	tttaagtttt	14760
tatttttatgg	gtttgatgtt	gatttaata	ttttatttat	gaaatgatat	ataattgatg	14820
taagtaaaat	tgaattgtgt	ttgggtatta	tttttatata	atttaagtat	atatgaaata	14880
tatttttaaaa	attattttgaa	taaaatggga	ataataatgt	ttataaaaag	tgagagagga	14940
taattttttt	tataatgatt	ttgggttgaa	tttttaaaat	attttgaaat	atgaaatatt	15000
aattattataa	ataatagatt	agatttaatt	ttttaagagt	tttaaatagt	agataatttt	15060
tatttttata	gaaattgtta	agattattga	aattttatata	ttatgtattg	tttaatttag	15120
tggtttgtatt	tttaattgtat	taggtagata	attatggaag	tagttagatt	aatttgga	15180
tttttatatta	ttttttaa	gaatttttag	taggtagggt	agaggtattt	gaaatatat	15240
atataatata	atataatata	atataatata	atataatata	attttttttt	ttttttttat	15300
tttttttgat	tttgttttta	attttgaaat	gtgtgttttag	gttgglaaagg	gttgtaaaata	15360
tagtataattg	tgtttgttta	aaatattttt	ttgtttttta	ggltggagaag	gattttgtat	15420
agtttttttgt	tagtagagag	ataaagtggg	tgltgggttaa	tttaattgata	ggltggagggtc	15480
gttttcgggg	agttgttcgg	agaatttgag	ataggggttt	aaattataga	tagtggagga	15540
gagtttttgt	ttattttatgg	atagggaatt	taagaaggt	atagcgaatt	atagggttat	15600
ttagggtatt	tattgttagat	attgaacggg	aagtttagta	gttttttagt	tattggagaa	15660
cggtttaaaaa	tttagagggt	tatttttttt	aaatgaglat	tttttgggtt	tataaatata	15720
ggaaattttat	agagttattta	agttatata	tttttttttt	aggttgattt	tttgtatagt	15780
gggttttaaat	gttggtaagat	ttattttatga	ataattttat	ttttataatg	tcgttagtta	15840
tttttttttt	ttttttttgt	ataattttat	tattttttat	ttttatgggt	tttaatttttt	15900
taattttattt	gttttagttt	ttttttttgt	ttattttggat	aaaataataa	taataataat	15960
aaattttatta	tttttlaagg	tttagtttaa	atgtttattt	ttttgtgaag	ttttttttta	16020
ggtttaggtta	gaatttagtt	ttttttttgt	gtaataattat	agttattttt	ttggattgtt	16080
aaataaatag	tagatttgtt	ttgggtttat	tgatattgtt	tgtttttttag	agagattatg	16140
aatttataga	ggggagagat	tatttttttt	ttttttcgtt	atttttaata	ttggagattg	16200
taattggaaat	taagttgatt	tattttttta	tgatattttt	taagggttat	taggttttaa	16260
attagatatt	tgtaaaggat	gaattttgtt	aaatttttgg	aaaatttggt	tttttttgtt	16320
tgtgtttatg	aaagtltgtt	tattgtttat	tttttttttt	aaattatttt	aagttttatt	16380
tgtattaaag	tattttatg	tttttagtgg	aaaaatagg	atgttcggcg	tattttggta	16440
tttttaataa	attgataatt	aaaagataga	tttttcgtt	aggtttatgg	tttttataat	16500
tttagttttt	tttagaaata	gaattttgatt	tttttgggtt	tttttggta	agatcgaatt	16560
tattgttattt	tgaagaattt	tttaattttta	gaattataga	ttttatttga	gagaaagtat	16620
gtttttgtatt	tgttttgttt	agttttttta	aatgtgagga	ttaaaaattt	tagattgtatt	16680
tatttaaaaa	atacgttggt	ttttgttag	ggaaattata	tttttttttt	taggtataat	16740
tgaggaaagta	aaaaaaattt	gttttagttt	tagttgtttg	tttttaggtta	tttttttat	16800
aaagattgagt	aagatttttt	aaaaattatt	aatttgttta	tttagggggg	aaagtttttt	16860
tattgtttaga	aaataatatta	aatttagatt	attgtttttta	atagttttta	aaatttgtgt	16920
ttttattttt	tgtattgatt	atttttttagt	atagtttagt	ataattgatt	attataattat	16980
gataaaagtat	attttttttg	gttttttagt	ggttattttta	ttatttagcg	tttagattatt	17040
agattagaag	agagattttag	tttaattttt	ttattttgtta	gatgagattg	tgtattatgt	17100
gatttttaaga	tttttaagtta	ttatttttaga	ataaaataga	aaaagagaat	ttattgtttg	17160
ggattatttta	tgttttttaa	ttttattttt	attattttat	ttttatttgt	ttgtttttga	17220
tgaggagttg	agaattttgg	aatttagatta	tttttgttgt	tatttaggtt	ttgtttttta	17280
ttagcgaatt	gatttttggt	atgtattttt	tttagttgtt	glaagttata	gttttagtat	17340
gtgtatattg	ggaataataa	tagtattcgt	tttagtgagt	tgtlaaggaa	aattgaattt	17400
atgtaggaaa	gataatttgt	tttagttttg	gtttattata	aaagtttagg	tttagttttg	17460
aatgtatatt	ttggaataaaa	atgttttagt	tatttgata	tttagagaagg	aaattttatgt	17520
tgttaaaagta	agtttttttt	tttaatttgt	tatttaaaaa	ataataataa	gtttattttt	17580
gtataaatata	ttaaaaataga	gatgatagag	gtttattttg	agaggaatga	tttagaggag	17640
taagagagag	gtttttggaat	gtttgattatg	tttttttttt	tggttttggt	gtttgtttatg	17700
ttgaagttgt	tattttataaa	aaattttatta	gtatttaatt	tttgatttat	gtatttttatt	17760
ttattgttga	tattttttat	tttttttaaa	agtttttaaaa	atacggatata	attttaaagta	17820
aaaagttgat	ttattttttt	ttattttttg	taaattagga	taagttgtta	tatttagattg	17880
tgtatttttt	taggtatttt	ttttttttata	tattgtttaa	tgtataaatt	atgttaggat	17940
gtatttttatt	ttattttttat	atttttttaatt	tttaattagga	tattgtatttt	tttaaaatttt	18000
gttttttgatt	tgtttgaatt	tgaatttttt	tttatattag	tatatattagt	tttgggtgtt	18060
ttatttttaatt	gtattgtatt	ttttttttat	ttattttgtt	ttttttttgt	gtattgtttat	18120
attgtttttta	tattttttatt	attattttaagt	atgtttgtatt	gatgtatttt	atgtttttttc	18180
gtattttttgt	taaaaaattat	tgtagataaaa	atttttagatt	taattattaat	agataaaat	18240
gtattgttat	ttttttataga	aaattattaaa	atgtttttta	aaaagattta	tgaattttgt	18300
attttttaagg	taataattttt	atttttttta	taaaaaattag	gtgtataaaa	tttaattttta	18360
ttgaatttttg	taattattttg	tgtttttgtt	aagaaaaattg	gttttagttag	taaaatttttt	18420
gaaattttata	tagtaattcgg	aatttttttat	tattgattagg	ataaaataatt	ttatttaacga	18480
tatatatttta	atataatata	ataattttata	taatttagttt	ttttatttaag	aaatttttagt	18540

attatatttt atgaatgtat attatattta tttatgggtt glaagtttaa atgttaggaa 18600  
 gaaataaatt agtaataita tttttattat atttttttt atttagtatt attaaatatt 18660  
 tattagaatt attaggagaa aiggitttaa attttatgtt attggtaga attttatagg 18720  
 aatgataatatt tttttattta glaagagttt attttgtgtt aggtatagtt ttaagtattt 18780  
 tatataatatt acgatagttt ttttaatatag agatgaagg tatagataatt gtaataagtaa 18840  
 taaatgataat tttttattta taaatgtgtt galaaatatt attatataatg ttataaattt 18900  
 agtttgttta ttttaattat taatttttaa attttgtatt tttataaatt ttttttaatt 18960  
 ggaaataaaa gtttaattat taaatatttag aaaaattgtt ttttaattgtt ggttaaagtt 19020  
 atttgataga tatagtttta aatgaagta ttttaatttag ttgattttgt ttttcgattt 19080  
 ttataatgttag aaaaatttgt ttttagaata tttagttttt gtagtttttg gtttaagatt 19140  
 tgattaaatt ttaattgttta ttttagtttt ttaaaaagta gtttaattta gaatagttta 19200  
 tttatttttt ttgtattgtt taaatattgtt ttttaatttt ttgtgggttt tttttttgtt 19260  
 agaatttttt gttattttta gggattttat aggtattata tatataaaat tgaataattt 19320  
 attattattg ggaattgttt ttgttttttt tagaaggaaatt tttttgttta atttaagttt 19380  
 tttattgttt tagaattgtt aatttttttt ttttaagaaa tttttatgtt gtttttaaaa 19440  
 atttttttaa ttgattaggt atttttttta ttttttttta ttatttttag atttttttta 19500  
 ttgtttataag tttagagttt atttaaatgt tagaaattta tgaattcgtt agaggttttt 19560  
 aaaaattgtt ttaatttttt ttgattttatt atataaatatt gttgggttagt ttggaaaaat 19620  
 aaaaataatt tttttttttt aacgtagggt aggtttgtta tgaataattt ttaattgttt 19680  
 tgaattttta ttgatttttt ttttttttta agtaatttt attatttttt aaaaagaaatg 19740  
 gagaggttaa aattattgatt gattattttt tttagagtaa agttatttt ttatttagat 19800  
 tttatttttt attttttttt tttttggaaa atttttttta taaattttta ttattttttg 19860  
 ttattttatt aggggaattt aaaaacgttt ttttaaacgtt gaattttttt tttttttgtt 19920  
 ttgaggggaat taaattttta gtaatttttt ttttttttag gtttagaatt tgaattttg 19980  
 agaaatttta aggttttttt aaagtatttt attgagtttt tttagattta gaaattttta 20040  
 attttttttt ttgattttta tttagaattt tttagaattt aattttttt tttttttgata 20100  
 ttgttttttt aatttttttt tttttttttt ttattttttt tttttttttt ttattttttt 20160  
 attttttttt gttttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt attttttttt 20220  
 aatttttttt ttgttttttt attttttttt tttaggattt attttttttt tgaattttta 20280  
 ttattttttt attttttttt agaaattttt tttagatttt tttagatttt gaaaaagaaa 20340  
 tttagatttt aaaaaattt agtttttttt tttagatttt gttttttttt gttttttttt 20400  
 tttagatttt aatttttttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt aattttttt 20460  
 ttgttttttt ttgttttttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt aattttttt 20520  
 attttttttt agtttttttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 20580  
 ttgttttttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 20640  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 20700  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 20760  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 20820  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 20880  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 20940  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21000  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21060  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21120  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21180  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21240  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21300  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21360  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21420  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21480  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21540  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21600  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21660  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21720  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21780  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21840  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21900  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 21960  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22020  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22080  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22140  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22200  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22260  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22320  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22380  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22440  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22500  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22560  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22620  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22680  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22740  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22800  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22860  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22920  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 22980  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 23040  
 tttagatttt tttagatttt aggttttttt tttagatttt tttagatttt gttttttttt 23100

aatttgaagg tgggtcagat ttttttattt ttttttlaa aaatgigata aattttttag 23160  
atitititit tigtggaatg ttttttattt ttttttlaa aaatgigata aattttttag 23220  
taatgataat aaacagataa taataataat gtaaacgtat ttttttattt taattttttt 23280  
ataatattaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt gttttattag 23340  
ttatatttat atagtitttt ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 23400  
tttttttagg ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 23460  
cgltatagla gtttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 23520  
aatitgaagt agatgttgtg ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 23580  
tttaaggttt ttaaggttat ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 23640  
atitattttt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 23700  
gaigtitttt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 23760  
agtittttta ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 23820  
aggtgataaa ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 23880  
ttagagaatt gtttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 23940  
tagtittttg agatgttgtg ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24000  
atattgtttt agatgttgtg ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24060  
atitgataa ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24120  
aagtgttgtt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24180  
gttttataaa gtttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24240  
ttttaagatt atatttttat ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24300  
tttttagttt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24360  
tttttagggg ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24420  
agltgataat ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24480  
talagtataa ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24540  
ttgagaaaaa gtttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24600  
ataggagagt tagtgttgtg ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24660  
tttaglatgt gtttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24720  
agltgttgtt agtatttgtg ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24780  
tttttttggg ataaatttat ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24840  
ttttaattta gtttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24900  
taaatgatta ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 24960  
atitaaatga ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25020  
tttttattat ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25080  
tttttataga ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25140  
agtttgaagt taggttaagt ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25200  
agttgttgtt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25260  
tttttattgt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25320  
ttttttttt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25380  
tagatttagt aatgaaattt ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25440  
glaattgtta ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25500  
aaattgttag attttttata ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25560  
agtttattga atgttaaggaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25620  
gagatttggg agttttttag ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25680  
ttatttttgt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25740  
tttttattgg atatgaaacg ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25800  
ggatttagtt gataattttt ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25860  
taatttcgtg taattggaga atatttttag ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25920  
taatttggga gtttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 25980  
gtataagata cgtttttgaa atatttttag ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26040  
atattttgtt gtttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26100  
tgtataggta gaaagatttt ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26160  
ttatgattgg gatttttttag ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26220  
ataaaagttt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26280  
gtatagggga atgtattttt ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26340  
agttatgttt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26400  
tggttttagg atagtgttag ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26460  
ggattgaggg agaaggaaga gtttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26520  
gggagtaaaa aatatttttt ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26580  
ttagatattt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26640  
tagggtaaaag ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26700  
atitttggtt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26760  
tacgtgttgt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26820  
gagaggagag agaggaggga ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26880  
taattgaatt ggagagtaaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 26940  
gaatgattgt taatttttgt ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27000  
gtagcgtcgg ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27060  
ttatgtttac gtttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27120  
ttttttttt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27180  
tgtcgttgtt atagtgttag ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27240  
gtgtattttt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27300  
tagttttttt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27360  
aattttataa agaaatttgt ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27420  
tttaattttt taagataaga ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27480  
gaatgaatgt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27540  
ttgttatagg tgggttaaaa ataatgtcgg ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27600  
gtaatttgtt ttttttlaa ttttttlaa ataaaggtgt gataatlgaa agttatattt 27660



gttttgagat	agagcgggaa	ttagattatt	ggtttataaa	atagiatgta	gttatttgta	27720
ttttttaa	tttataat	attatgaggt	aatgtttttt	ttatttgatt	tgagagaatgt	27780
tttttatttt	tttttata	tttgtagaaa	ttaaatgta	aaggaaatlaa	tataataatt	27840
attgtttaa	tatgatgtaa	aaataaattg	tgtttgta	tagtttaggt	agttttattt	27900
ggtttaa	tataaaat	ttaggtttat	aalatttttag	tatttttagtg	tgaatggta	27960
agaaaaaa	ttacgttatt	ataaaaagtt	aaataaagta	ataattaat	taaatittaa	28020
ggaaatata	agtaaaagta	tatgttgtaa	tatggaatat	laaigtaaat	aatittittaa	28080
tagtttata	aatagatttt	gaattggtag	ttgataaaga	aaggttagtt	ttggtttaa	28140
ttttttatgt	tttaataatt	tttttgaagt	tttattttaa	tttatttgcg	ttagtaaatag	28200
tatttttgaga	tggttggtgta	tttggaata	tatttttttt	tttttgataa	tttagtatttt	28260
taattttaatt	tttataatag	tttttggaa	atatttata	tataatttga	tgacgtttta	28320
aaaaataatt	taagtataat	attataatg	tggttgtagt	aaattgtgtt	tcgtaaaaga	28380
tattttttaa	ttttaatgtt	tgatttggg	aatgtgattt	tatttggaaa	tagggttttt	28440
gtaggtaatga	ttaagttaaa	atgagatttt	attggatttag	gatgggtttt	aatataatga	28500
ttgttgat	taagaggaaa	atttgtatag	agataatata	ataataaaaa	gaatgttatg	28560
taacgttagg	tacggagaa	attatgtgat	aatgaaggta	gagattggag	tgaigtattt	28620
taagattaa	gaatgttagt	aatittttaga	agttggggag	agataaagga	tgttttttta	28680
ggatttttag	agtaagta	aatttgttag	tattttgatt	taggattttt	tttttttaga	28740
attgttgagaa	tagatttttag	ttttaagta	tttagattt	ggattttt	tataggagtt	28800
ttaggaaatt	aatgtataat	gttatgttgt	aaataaatag	tagtttttaa	tggtataaat	28860
aatataatt	agataatttt	attatttaggt	taggttagta	ggaaattgtt	tggttagatta	28920
attatttaag	ttgtattttt	tgaaaagtt	aaataatttt	atttagtaaa	taataattgt	28980
ttaaaagttt	ttattttgtat	tgttttaaaa	taaagtaaaa	attaaaatgg	agtttagttat	29040
gtatttgaaa	aatgtgaaa	aggaaagaaa	aatitttttag	gaaagatttt	ttttaaaatg	29100
gttataat	tgagaaagaa	ttttaaaat	laaattattt	ggttgtttat	tttatttttt	29160
tgtttataat	attagata	ttatgtatga	ttttataat	tatgtatgtt	atatttaatt	29220
aatatttatt	aaatatttaa	aatttgttag	gttttagatt	aggtaattga	gataggtaaa	29280
taagataaat	attttttttt	tttaagaga	ttattttgg	atgaaattta	attttagtaa	29340
gaagtgaag	aggttatttg	tagattttat	tatgaaaatt	tatttttatt	atttgttgta	29400
gttttatttg	attttgtgaa	attatttttag	tattatttgg	ttttatttgg	tgtttttgta	29460
ttataatgga	gaaaaataaa	tttattttat	gtatagata	tataaaatta	attaaagtat	29520
gtgaaattaa	aaatgtaat	gtttatttaa	tttttttttag	tgttttttat	ttatttagtat	29580
ttaaatata	tttttagtgt	gtattttagt	tagtataatt	aaaatgtgg	gtttttattt	29640
ttttatttaa	tttataatla	ataatgttta	tttttttatt	tttttttttt	gagataagatt	29700
tttattttgt	tataatttagg	ttggagtgt	gtggtatgat	tttggtatat	tgtaattttc	29760
gttttttggg	tttaagcgat	ttttttgttt	tagttttttg	agtaattggg	attataggcg	29820
ttcgttatta	tgttcggta	attttttgta	tttagtaga	gatagggttt	tattatgttg	29880
gttaggttgg	tttcgaatt	ttgatttttag	gtgatttcgt	tatttcggtt	ttttaaagtg	29940
ttgggattat	aggtaataat	tattacgttt	ggttttttat	tatttttata	att	29993

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 29993

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

&lt;400&gt; 3

aattataaaa	atgatgaggg	gttaggcgtg	gtggtttatg	tttgtaattt	tagtattttg	60
ggaggtcag	gtggcggat	tatttgaggt	taggagttcg	agattagttt	gattaatatg	120
gtgaaatttt	gtttttatta	aaataaaaa	aatagtcgg	gtatggggc	ggcggtttgt	180
aatitttaatt	atttaggagg	ttgaggtagg	agaatcgttt	gaatttagga	ggcggagggt	240
gtagtgtgt	aagattatgt	tattgtattt	tagtttgggt	gtatagagat	gagattttgt	300
tttaaaaaaa	aaaagtgga	aagtgaaat	tgttgattgt	gaatttagatg	aaaaataaag	360
aatatttata	tttagttatg	ttaataigga	tgtataatta	agaatgtatt	tggaatttga	420
tgaatgggaa	ataataaaaa	aaatttgata	aaataattata	tttttgggtt	tataatattt	480
aatlaatttt	atgttgtttg	tgtaataagt	aaattttatt	ttttttaata	taatatagaa	540
glataaagta	aaattaaatg	atgttataat	ggttttatag	gattaggtaa	aatatagta	600
gatagtgaaa	atgaattttt	atggtagatt	ttgtaaatgg	ttttttttat	tttttttata	660
gattaaattt	tatgttataa	taattttttt	aggggaagg	aatgtttgtt	ttattttatt	720
atttataata	tttagtttaa	ggtttagtaa	atttttagga	tttaataaat	attgattgaa	780
tgtataatata	ataatgtatg	aaattatata	taattgtatt	gataaigttaa	ataaaaaaat	840
ggaaataaata	gttagattgat	ttaagtittta	aaattttttt	ttaaatgtat	agttattttta	900
ggaaaaattt	tttttaaaag	attttttttt	ttttttttat	atttttttagg	tataataattg	960
attttatttt	aatittttgt	ttgttttagg	ataatataga	tagaaatttt	tagataagta	1020
ttattttatt	aatgggaata	ttttaatttt	ttagaaaata	taatatlgat	aattagttta	1080
ttaggtaatt	tttattttat	ttgatttaat	aaataaaat	atttaaaatt	attattttata	1140
ttaaattagaa	ttatgtttta	ttataaata	agtatgttgt	attagttttt	taggattttt	1200
ataataaagt	attataaatt	gggtgggtta	gaattgaaat	ttatttttat	agttttggag	1260
gaaagaagtt	ttaaaattag	gtgttggtag	attatgtttt	gttttggaga	ttttagggaa	1320
gtattttttt	ttttttttta	gtttttgggg	gtttttgggt	atttttgggt	tatagattga	1380
ttattttta	tttttttttt	atttttttat	gatgtttttc	gtgttttaacg	ttatatggta	1440
tttttttgtg	tggtgtgtatg	tttttgtata	aatttttttt	ttaaagtata	tagttatttgt	1500
attaggattt	atttttaatt	agtaaaaaat	tatttttaatt	tgattataat	tgtaaaagatt	1560

ttgtttttaa atgaggitat attttttaaat atagatatata ggatttlaaaa gtattttttaa 1620  
 cggaatafaa tttattttat atatatatgat aattattata ttgaattat ttttaagacg 1680  
 ttatttaaagt atgaatgttaa tttttttaga aagtataatgt aagaattlaaa ttaaagatat 1740  
 tgaattgttag gaaagaagtg ataatttttt agatgtatata ttattttaga gtattgttgt 1800  
 taacgtlaagt gaaattttaa aagaatttag gaaagatatgt ggaglatatag aagaattlaagt 1860  
 taaaatttagt ttttttttgt taattgttag tttagaattt attttatgaa ttgtttgggga 1920  
 gtattttata ttaattgttt atgtttataat ataatatttt gtitttatatt tttttgaaat 1980  
 ttagattaat ttttattttg tttagatttt ttggtaacg tgaatttttt tttttgttaa 2040  
 ttatatataag gtattttaaatt atttatgagt tagtgttttt atattattga attaagtaaa 2100  
 attattttagg ttaattgttag atatatatatt attttatatt ataattttagt aatggtttgt 2160  
 atgtttaaatt ttttaataat tagtttttat aaatalatga gaaaaagatg agaattatttt 2220  
 ttaaaattaa gaaagaagt attttttat aataaagata taagatttaag gaataatagt 2280  
 aatgttatgt ttttttatga gtttaataat tagtttttgt tttatttttaa gattgtttta 2340  
 ttgaaaaata tgaatttttaa atagtattat taggttttgt taaaaataat tgcggttttt 2400  
 gttattgaaa gtaattagtaa aaatcgtaat tatttttgtt ttatttgttag taattttatt 2460  
 ttattttatat tagatttttt ttttttgtat tttaataata tagattattt attatatatt 2520  
 ttttttttaa ttgttttagaa gcgagttata aatttttgtt ttgaaaaatt agaattataa 2580  
 atttaataatt tttttttatt taaatatata atagttaagt ttatatataa gttttaagat 2640  
 aatttttaga aatggaaatga ggtatttatgg cgtcgttag ggggagaga ttgtaagggt 2700  
 ttttaaggaa tgaatgttg aaggagggtt gagaagtttg tagagaagta tattttaaatt 2760  
 tttagattatt taggtttagg agtttlaagg ttagttaggt tatgattacg atatttgtatt 2820  
 ttttttaggt galagagcgg agattttttt tttttagaga aaagaaagaa agaaagaaag 2880  
 aaatttaggt ttttttaggt ttttttgttt ttttttagaa aacgtlaata tggagttggg 2940  
 ggggtatat tttattttat attaggttgt cgcggaatga ggaatcgact tttatatgga 3000  
 aacgtttaa ttttttgttt ttgtatatat cgttataggt atagttaggt attaaagtt 3060  
 aatatttagg ttttttgttt gatttttgtt ttatttgttt ttatatatta atatatatt 3120  
 aagttttat aatattttta aaagtttgtt aaattttttt tttttttttt ttttttgtat 3180  
 ataggcgttt cgttatattt gtttttgttt tgggtaggag taatagttac gtaattgggt 3240  
 attttttttt agtttttgtt ttggagcgtt atcgtttata gtttaattag agttaggttt 3300  
 tctgaaatata gattttgaat tagtttttaa aaataattta gattttttat ttgttttag 3360  
 aagaaatttag aattttttta atttagttta ttgttagtta tggtagtgtt tagcgttagt 3420  
 atcgttttgt taaaagggtt ttigaagggtt tttaggggtt gtttttgttt tttttggatt 3480  
 atcgttttaa gttagtttgt tggggacgat tttttttttt ttttttttag tttttttta 3540  
 ttgttttgtt ttatttttgt ttttttgttt agttttatat ttgttttag tttagtttgt 3600  
 ggatttgtat atgatttttt ttgtagggtt taagtagggt ttagggttat atttgttttt 3660  
 ttgttttagt aaaaggaaaa taagggaag ttggggagta tttttttat ttgttttaa 3720  
 tttagatat tttttggaaa agatttlaaa attgttagtt tttaaaattt ttgttttagt 3780  
 ttgttttaga ttttgggatt ttggaatagg ttgttgaaga gttttattta ttgattttga 3840  
 tatagatttt tttaattttg ggtgggggtt tttagaattt tttttttat tttagattgt 3900  
 ttgggttata gaaagtgtta ttatatlaaa ttttaataat tataatagtt ggtttattgt 3960  
 ttgtttttta gatttttttaa ttgttaagtaa attttttaga gcgtattttg tataatat 4020  
 aggttttgtt gtattgttat tatatttata aaatatattt tttttttata gatgtatat 4080  
 tagtttaatt ttattaggtag ggtttgtlaag ttttttttag ttgtacgaaa ttattttggat 4140  
 tttaattgatt atttttttta ggatataggt ttgggaaaaa attaggttag tttttttta 4200  
 ttgttttaaa ttttaggata taaaattttg aaacgtttta tttttattgt gaaaaagtt 4260  
 ggtttgttag gaaagataga agagaattga tctgaaaga ggagttaaaa tgaagattgt 4320  
 aagaagattt ttgttagaatt taagtattta gattttgtga tttaaaagt ttatttgttt 4380  
 ttttttgttt ttgttttgtt agttttttta tttttttttg tttttttatga gttattttta 4440  
 cgttttttaa ttattttttt tatattgtta ttgttatgga agtttaatag ttatatattt 4500  
 ttgttatatta ttgagaagtt atagtttgtta ttaatttgtt agatgggtat ttgtttataa 4560  
 ttttttgtta tttagtttat ttttttgttt tttaaaattt attattgggt ttgtgaagtt 4620  
 ggatttaggta ttgtttgttt tttaattttc gggaagtatg tttagagga aagtttaattg 4680  
 tataaagaat atttagtttt aatttttatgg tttaattgtt agagatatgg agatgtatat 4740  
 tttttggatta ttgtatatgt tttttttttt ggtcgtagaa aagaaaaata tttaggttgt 4800  
 tttagaaata gattttgaat aatagtaatt agtttttgtt ttgattttta gtttttttaa 4860  
 ttgagtttaatt ttataattta gatgttaggt ttatttttag ttgtttataa agatagaaata 4920  
 ttgatttttgt aaaaacgttt atttaattta aaatgtttta aaaaatgata ttgggtttat 4980  
 attttttatg ttaaaagtta taataagttt ttattttgtg gaattatttt ggttatttgt 5040  
 tataagttta ttgtattgga agtttttttt gaattataaa ttatgattat ttgatttttt 5100  
 ataagttagt tttaaataagg ttgttttttt ttgttttgtt ttgttaattgg ttatgtttgt 5160  
 tttagattgt ttgaaaatatt agaagtaatt ttgagtgaa ttgttttagg agatattgtg 5220  
 aagaattttt agtttaagta attttattat ttttacgga attaaggtag attttgtaga 5280  
 ttaatttttt ttttttttgt ttatttttat ttgttttttt ttttagttat gagaaattat 5340  
 ttgttttaggt attttgtata ttattgtaatt gttatttttag ttgttttttt tttagtttgt 5400  
 tagaagagaa tatatttgaa gtttttttta gaagtaattt gttttttttt ttgtttataa 5460  
 tttttttttt ttgttaatttt gaaaattttt ttgatttaaga gtatatgatt atatatattg 5520  
 tttaatatatt atttttaggt ttattgtatta tttttaggaa aatgttttgt atttttagag 5580  
 aatttaagaa tagatttttt aagtttagta ttgaattttt gaaatttttag aatgttaaac 5640  
 gatatttttt tttaaaggaa tttaagttta ttgattttta ataaagattg gaataaaata 5700  
 gatttagttt ttgaaaatttt ttttatttat ttgataaatt ttatgatttt gaaaagttaa 5760  
 tttaattttt taaatatatt ttgttttttt ttlaaaaatag ggttttttaa aatattttgt 5820  
 ttatattttt ttatgattaa ataaaaata ttattttaaa atatagatta ttttgtttgt 5880  
 ttgttagagt ggaagaaaaa ttgttttttt atttttgttt ttatatattg aattaaaaata 5940  
 ttttaatttt tttttgttta ttgttaggta gttttttgaa tttaaaataa tttaattatt 6000  
 tttaattttt tttaatttaag agttatttat taattattga tttttaggag ttatatatt 6060  
 taattattatt tagatttagg ttaaaagtta tttagttttt atttaatttt tgaatttagg 6120

taagtttgta	aaaalgaata	atitttcgat	laagttaita	gtatttgtta	tttttagtt	6180
gtattttgtl	ataatatlaa	agttgtgatt	ggtgttttla	gltgtgagag	attgatalaa	6240
ttataaata	attatagacg	galatgtgaa	agaaaaggga	ataggaaagl	attagttatt	6300
agtatttaata	ggatgttaag	atatttlaag	ttggtaaaag	taggagaata	agtataaaat	6360
ataattlaaga	laattlgttla	ttataatatt	ttgataatit	taaaagttit	aaaattttta	6420
aaaataagaa	tggtataigt	galattlatg	laataatata	ttlattttag	atltttgala	6480
aalaagaalga	ataagaagt	gagttlaagtg	gtaatllaaa	ggltgttgtg	acgtttlaag	6540
tgagaagitta	agagaattla	galatgatalg	gggtlggaaa	agggtttggag	aagltggata	6600
gagggataat	atgagagata	latataataag	ataaagggaat	tatatgaata	taattgatala	6660
ggtaaatlgt	atlttttaggt	attatatttt	aatlttatlgag	aaattgatga	tatggaaaag	6720
ttaagaggaa	aaggtagctt	tatatttgtg	ttgttatctg	tttgttgtta	ttattttttt	6780
ttatggcgat	gggtagggaag	taaaagtaag	aggtaattla	tagaggaaagg	agtttaaaaa	6840
gtttgttata	tttatltagg	gggggataga	aaaattcggg	ttatttattag	atttagttaa	6900
gaagtttgtt	ttatgatgga	gtttttggga	agagaataaa	agaaaataat	tttttagatg	6960
agataaaatta	aaaatttagt	tttgttagga	gtaaaattla	aalgtttatt	gtatttgttg	7020
tatggaaatt	tttaagataa	aaaataaaat	aaaataaaga	ttgattttaga	ggtttgaatt	7080
tttttagatt	taggggaatg	taaaattgtt	ttatagagta	taaaagggtt	taagagagaa	7140
atttatataa	agttataaat	tataggcgag	gtcgggtgtt	ttatgtttgt	aattttagta	7200
tattgggagg	tttaggttagg	tagattattt	gaggttagga	gtttgagggt	agtttggtta	7260
atatggcgaa	atlttttttt	tattaaaaat	ataaaagtla	gtlgggtatg	gtggtgggta	7320
tttgtgattt	tagttatttcg	ggaggttagg	gtaggagaat	cgtttgaatt	taggaggtta	7380
agattgtatg	aagtttaaga	cgtgttatgt	tatttttagtt	tggttaatalg	agtataattt	7440
tatttttaaaa	agaaaaaaaa	aattataagt	tataataaga	aataaaatat	agtagagagt	7500
agttataata	ataaattagg	aatttaagaa	tgtaaaatta	tagagtaaatg	tggaaaaaat	7560
tagalaggta	tatttaaaat	agataataaa	gaaatagaaa	laaaattgaa	aagttatata	7620
cgaataaaaa	atatataata	atttggaga	gaattataaa	aalgttttta	aaaatatatt	7680
tattgaattt	ttttataaga	aataaattaa	atagtaaat	agataatttt	aaagaaataa	7740
tttatgaatt	ataaggtataa	tttggtaaat	tttaaggaat	gttgttttat	ttttataaaa	7800
gaaaaataatg	ataataaaaa	taataataaa	attataattta	tattttttta	aataattttt	7860
ttataatatt	aatltttttag	gaatttaaggt	gtgatatttg	tgagttatatt	tttttattat	7920
ggggagggag	aagtttttaa	tataataaag	taaatatgag	agttataata	tatggtataa	7980
aatlttgatt	atttaaatgt	aagttatgta	tttgaattgt	gtttatagtg	aataataatt	8040
aagaatgtaa	ttaaaataaga	tgttgtttgt	tttttttaaa	tttgggaatt	ttgaggaaat	8100
tttatlgtat	tagatttttta	attgaggtat	ttaggaaagt	ttgagttatt	tttttttttt	8160
taataaaatt	tttgttagta	tttgaatata	aaaaattatt	tattgatttt	gtaatatgaat	8220
tagaagttagg	gttatttttta	ttaaaaattg	tttttatagt	ttttaaaaat	ttaaagattt	8280
ttaaaagggt	tgaagtgtga	agaatttaga	aaataatgta	ttaaaataat	ttggtgtttt	8340
gagttlaatt	aacgttatgt	ttttttgtta	tgtgttttgt	ttttatatgt	atggttaggt	8400
gttagataat	aggagtatgt	tgttattttt	gttatttttta	atlttttttt	tttaagttaa	8460
gtacgggtgt	tttggttaat	aagattattt	ttttaattta	aaaaaaaatt	tttgtttttt	8520
aalagggaal	tataagggaag	tttagtttagt	tataaaaagta	taatttgttta	ggaaatgtat	8580
taagttggaag	gtagatatata	attaggttlat	agtttatatt	tattttttaa	ttattttaatt	8640
tataaattgac	gtattataat	agattataat	taagtatat	taaaagtatta	tatttatatt	8700
taaaataaaaa	tgtaaaaggaa	aatttaattag	ttgaaataga	aatttaalgat	gataaatttt	8760
aaagtagtaa	gaattgtatt	ttgagaaaga	ttttagggtt	ttgttttgtt	gtttgttggga	8820
gatttaaat	tttttttagta	aaattgaagg	gggaaaaaag	attaacgttt	aagttatagg	8880
aagaatgtgt	ttgtttggta	tttggatgtt	tttgttagaa	tttataagtt	tatttttttag	8940
gggttttaaat	gtttttggat	ttaaaaagtt	ttcgggaag	aatltttttta	agggaagaga	9000
tgagaggtta	tataagtaga	aatttaagtt	gagtttttaag	ttttgggggt	gtaagaaaag	9060
aatlaagagaa	taagtttaaaa	aagttgtttta	ttaaattttt	tatagaagggt	gaggaggggt	9120
gggttttatta	ttacgtattt	tgaagttttt	gttataggggt	attggattga	gggaagttgt	9180
tagalattttt	ttttattttta	aattttttgt	aatlttttagta	gttcgatttaa	aaaataataat	9240
ttcgtlaagtt	galggaaaga	aacgaatttg	gtgaagaaag	cgcgggaaaa	tattggttaa	9300
attagtaaga	aaaagatcgt	aataaaaaag	aatlttaagc	gtgagaattg	aaattaggaa	9360
gatgttagaa	tgagaagtag	aataatttgt	tttttttttt	ttgattgaat	taaatgtataa	9420
gataattaggt	ggtagagatg	tggaatttag	tttttatagt	atltttttaag	agtgttatgg	9480
ttttttttcgt	tttttttttt	atgttttagg	tatttttttt	agggttttag	tttaagtttt	9540
gtttaagttat	ttgaataaat	tagattttatt	tttgaatttag	tttttaggtgt	tgtttataga	9600
tatttgttatg	gttttatatt	ggataatttta	gttttggttt	tttaattgttt	taattttttt	9660
tttatgatcgt	tgaaaaaaat	gtaatgtagtt	tttttgaaga	aatatttlaag	atatataaat	9720
ttagaataatt	tatagttttt	aaatttaagat	tglatattat	aaaaatatcg	atlttttttaa	9780
aatgtatgaa	tgagtgaaag	agttgtataaa	tagttlaaag	tgtataaaatg	tatgtatgaa	9840
tgaatgaatg	agagtataaa	taagtaaaata	aggaaatata	tttttaaagt	ataatgttagg	9900
aaatggataa	attacgtttt	aigaagtttt	agattgaatt	aggtaaatag	aatgttagat	9960
tttttatgttt	gttatgtatt	aggttatagt	tttgggaaaa	ttttgtlaatt	tttttatatt	10020
ttagtttttt	atltttataaa	aggagtatat	tgtttgaaat	tttaatttttt	tatagttagt	10080
agagttttga	tttaacgttt	ataaaacgtt	tttttagtttt	tttgatttaatt	aggtaaaaata	10140
tttgtgttagt	ttgtataata	tatttttttaa	aaaggataaa	ggtaatttgggt	cgaatttgat	10200
gtlaaaataat	atltttattta	agaaaataat	attagttata	tttatatttt	ttttattttta	10260
tttgtttaagt	aaataaaaaat	atlttttaata	gaaaagtatt	aaatttaatat	tttaagtttagt	10320
tgaagtgtta	ttatttatagg	ttttattttac	gttgggggaa	ggagagttgt	tttgtttttt	10380
taggtttattt	tatatgtttta	tatggttaaag	ttagggaattg	tggttatagt	tttgaaggtt	10440
tttagcgtat	ttattggttt	ttggtatttt	aatgtatttt	atlttttataa	ttataaaaagt	10500
atlttttagat	gttttttgga	atatataata	aatlttlaatt	taatttaaga	gtgttttlaatt	10560
tgtatataatg	aaattttttg	ggaggaaaaat	attagttatt	ttatatataat	atagttattta	10620
agtttagtaag	agagtttttt	ttgaaaggta	taaaagttatt	tttttatagt	aatataattt	10680

ttagtittat atgigtatgt tttatitgat tttititagaat aataggaaat tltititaggaa 10740  
 aaaaaatitit ataaaaatitg atagtitatit tttititaaatg taagaggaaat atattitagit 10800  
 tttititagitg gatitattitit taaaggatit agataatitit tgaagatitaa ttaaaaatitit 10860  
 aaitaaaaat talaagaatit gaatatititg gagatitagaat tttititaita taaaaatcga 10920  
 ataatitaaaat taaatitagit atatatitit tttititaaatit giatititaita gatitattitit 10980  
 gtitagititit gagititagaat tttititggatit tigtatitait aaititititit tttititaitaa 11040  
 atagatitaita ataaatitaaat aaitititagit atatatitit tigtatitait atitititit 11100  
 tigtatitait aataatitit atitititit tttitititaga tttitititaga giatititait tttititit 11160  
 tataatitit atattititit tttitititit aaaaatitit cgtitititit gtaaggitit 11220  
 tagaatititg tttitititit agtitititit tttitititit ataatititit atttititit 11280  
 agttititit aaitititit gagititagaat tttitititit aataatitit gtaaatitit 11340  
 gatititit atitititit aaitititit aaitititit atitititit atitititit tttititit 11400  
 tttitititit itacgaatit aagtitaatit aatatitit tttititit tttititit aaitititit 11460  
 atttititit gagaaatit tttititit tttititit tttititit tttititit atitititit 11520  
 tagaatitit itttititit atagtititit atitititit tttititit tttititit tttititit 11580  
 tttititit aaitititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11640  
 gaaatitit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11700  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11760  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11820  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11880  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11940  
 aaaaatitit gttititit gttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12000  
 aaggaaatit atititit itggatitit aaitititit gaaatitit tttititit 12060  
 tttititit atititit atititit aataatitit aaaaatitit tttititit tttititit 12120  
 gttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12180  
 aaitititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12240  
 tttititit aaaaatit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12300  
 agttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12360  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12420  
 gttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12480  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12540  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12600  
 atitititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12660  
 aaitititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12720  
 tagatitit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12780  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12840  
 gaaatitit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12900  
 atitititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12960  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13020  
 agttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13080  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13140  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13200  
 aaitititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13260  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13320  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13380  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13440  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13500  
 agttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13560  
 gttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13620  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13680  
 gaaatitit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13740  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13800  
 taggtitit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13860  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13920  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13980  
 agttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14040  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14100  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14160  
 cgtititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14220  
 aagaatit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14280  
 atititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14340  
 gttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14400  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14460  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14520  
 atititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14580  
 gttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14640  
 agttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14700  
 agagagag tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14760  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14820  
 gttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14880  
 agatitit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14940  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 15000  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 15060  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 15120  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 15180  
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 15240

aaaagtttgg atttgagaat ttataaaaaga gagttttttat atgtaaatata tttatttttta 15300  
 ttttttttta gtgtgataaaa tgttatttaaat tlaagattttt gaatttgtgg ttataaatga 15360  
 aagtttataata taaattttttt gaaaaattttt tatataaaaat aaaaataallta atttatttaag 15420  
 tatttttaatt tttagtagtt gtagattatta glaattttat tttttttaat attatagatt 15480  
 aaataaaaata aaagttttttt attatttgaat atttattttat agaaatggaa agglatttgg 15540  
 tattatttttaa aaaaataattt aaattatttta ttgataaaaata atcggaaagaa aagatataata 15600  
 gatatttttaa atttattttttt atttttttata tttttttttt taggtattttt gttatttttta 15660  
 ttataatattt atttttagaa aaggaaaaata tgttggagat gggttaatttg tgtgaagcgt 15720  
 atttgtlaaaat ttttttttgig taaagtlaaa ttatttaatat agattaatga gaattgtttg 15780  
 attttatgtt taaaatttggg aggaagggtat taggtattttt tataatttgaat tggaaaataga 15840  
 ataaatttttt tatgttagatt tttggggattt ttttgattat attaaatgat attaagatttt 15900  
 gttttaggtta tgggtttttta agaagaggta attttgtttt tagagatttat ttgataaigt 15960  
 tggagataat tattattattt aggggaggga gggtttttgg tatttagcga tgttatttaag 16020  
 tatttttattta ggtataggat agttatttttt gaataaaaata tttagtttaa aatgtttaata 16080  
 attagagattt gaaaaattttt tatttaaaaa tatigaagaa tttaggtata acgttatttat 16140  
 ttttlaaaatt atataagatat atttggtagt agtttttagat aagttgttaa aatgagatttt 16200  
 tgataatttaa tatttttaatt tttttttttt tttagttttt attttgttat atagtattta 16260  
 tatttgaattt taagtataaa atttttgaag tagaggtattt aattattttt tattgttttt 16320  
 ttaaaggtaa gaatttatagt aatatgttaa gttatttttt aaaaagttta tattagattt 16380  
 attaggttta ttgattattg aaaaattatat aaatttttat aatttggattt ttacggttga 16440  
 aaaaaaagta attagggaaa tttaaaattt ggttataaag tattattattt atataacgtg 16500  
 ttataaatlg tttaaagtag ttaagggaatt atataagatta aagtttttaa ataatttaga 16560  
 ttattgtatg cggaaattatt tatttaaaaaga aattattttg tataacgttaa atggtttaattg 16620  
 ttaattgttg agtatttata gtgttttttt ttaaggttttt aaataataatt ttagatttgt 16680  
 taagatgatt tatagttattt aattttattt tggattattg gattttttat ttatggttat 16740  
 taatttatag ttttttaaaa aagatttttta gtttttaata tttttggaat atttgggggt 16800  
 aattttaatga aagatttttta attatagtaa taataattga tatttatattt aagtattattt 16860  
 ttaaatatat ttatataat ttattttattg aatttttatt agaattttat gaggtagttt 16920  
 ttgttatata tgagaaattt aagtaaaaatt ttgttttagia atgtgtttga tgttataaat 16980  
 ttatttaattt tagagtttag gtttgaattt aagtttttgg ttatttatatt tttttttttt 17040  
 ttattttattt attttattttt gagaaggagt ttatttttgt tgttttaggtt ggagtgtaat 17100  
 ggttgaatttt tagttttattg taatttttgt tttttgggtt taagtatttt ttttgtttta 17160  
 gtttttcgag tagttgggat tataggcgtt tattattacg tttagtttaatt ttttgtattt 17220  
 tttagtagaga cggggttttg ttatttttgt taggttgggt ttcgaattttt gaatttaggt 17280  
 gattttattcg tticggttttt ttaaagttgtt gggattataa gtgtgagtta tccggttag 17340  
 tttttatattt tttttttattt attttatttg ttataaagaa ttgatttttt agatttttaag 17400  
 tatttatgaaa ttatcgtatt tttagagatt tttaggattt ttggttttat tattagatta 17460  
 ttgatttttt agttglaaga aataaaataa ttttttatatt taccgtataa tatataaat 17520  
 ttaagtttgg attttatagtt gtaattttat tgggtttata ttaaaaattt ttgaggttgt 17580  
 tatttaggtta gttttatttt glaattgtta ttgttttttt tattgttttt agttttaagg 17640  
 aggggaattt tagttttata atttttgttt ttatttttag tattttttat tattttttta 17700  
 atgggaattt aataattatt tattgattat atgttttaga gtgtatttg ttattagcgt 17760  
 atagaaatga laaatatagt laattttttt agtaaatttt tagttttaag taggatttag 17820  
 attaatgttaa ttatttatatt tttaattgtt taagggttat gttaaattga gaagtggat 17880  
 gttttgggag taataagaaa gaaacgttta atttagattt tggaggtttag aggaatttat 17940  
 tagaggagtt aatttttttt atttttaagta ttgaaaaagt agtagaaaag atatttttag 18000  
 ggggagagggt gcgatttttt tttagagaaa agtattttac gtataaagaa atgaagttga 18060  
 aatgtttaag gtgtatttga gaattgttagt tttttatata gttggaaaag agagtgttg 18120  
 tgagtgggga gtgagagatg agaagagtaa tttagttaag gtttttagta tgaagggtta 18180  
 ttttttttgt agagaatttt ggaattttgt ttataggtag taggttaatt ttttaaggaa 18240  
 ttttaagttt agggaggatt ttataaaaaa tatgaataaa tgtggttgaa tatttttaggg 18300  
 acgtgagaga gtgttagaga tagtttttaatt atagtttaga atgggttttt agggagagga 18360  
 ttaagattatt ataatatat ttgttatgat aattttaata cgaataagtg tgtataggat 18420  
 aattgttttt ttaaagtttaa tttagaattt taggatttag atttgtgatt ttggttataa 18480  
 tgaatttttt tttaaatttt tttaggaattg gtaattgaaa atataagaat ataaataaag 18540  
 tttlaaagtt tttaaagtta tttagagtag aaaaagaattt tattttattt atttttaatt 18600  
 tgttaagttt tagtaatttt gataaggaaa aagttattta taagtattta ttaagtattt 18660  
 ataattttgt taattatttt tatgaacgaa atttttaaaa attaaagtta ataattaagg 18720  
 gaaaaaatla gatttaaaat aaaaattttt atgagtttaatt taagaaaaat aatagtattt 18780  
 ttattttatt aattaaagt atttgaaaaa taataaata aaaaaaaaata taaaataaaa 18840  
 tagtagaatt gtctgttttg ataggttttt taggttttgt atgtttaagt tattttattg 18900  
 aagttttgt tttagatttt ggaaaaattt taaaaggaaa tttagatttg attttatttt 18960  
 aacgttattt aatttttagtaa gaattgttg agttataatc gtatatgaat atatatgtt 19020  
 atttlaaatgt aagagaaaaa aattaggtaa tttagagatt ttgttatttt tttaagttat 19080  
 tattttttt aatattttga aaataattaa tttagaaatt tttaattttt aattagaata 19140  
 ttctgttttt tttaaaattt tttaatttag ggagttttaa gtttagaggtt aaatgtlaatt 19200  
 aatagatttt ttctgttgggt atattgttag gttttgtgaat ttgtattattg attttgttga 19260  
 taattagattt ttctgttattg ttgttatatt atttgatttag ggalagaaat ttaaaattttg 19320  
 taattgtttt ttgttagtta gaatttaatt taattgttata ttgaattgaaa tttttattg 19380  
 ttattgttag ttttttataa gaaattgttt ttttttttta aaaaagaaagg gggaaaggat 19440  
 aatagaataa gtatttaata ttacgtgaa aatttlaagt tatgtttaagt taggttattg 19500  
 ttgtgttttt ttttttatagt ttttaaggga ggaaagattt tttaatttaatt aaagttaatt 19560  
 ttgttaggta taagtttttt gtgttttttt tagattttga attatataa gggaattattt 19620  
 ttgttagttt taattttttt agtttttaatt cgaatttgaa gatttggtaa ttacgattatt 19680  
 taagttatag aaggagaggt agatataatt tttgtttgat atgttatatt gggagattatt 19740  
 ttatcgtatt tttagatttt atttttagtt atgttatatt aataatttag ggttaggtatt 19800

ttgaattaat ttttttltgtt agaagatttg aatttttttg tagtagtttt tatatatitga 19860  
 agatattitag agagaatttt agaggcggtg gttatcgtga gagggtatitg ttggtgagtt 19920  
 attttttaggt tttttttttt ttgttttttt tagagttagtg gtatattttt ttatttgggt 19980  
 tatttttaggt tttttttttt algaagaggt tctgtgttga gtatataagt aaataaaaaa 20040  
 algaataatit ttgttttttagt ggaaaaatit taaaaaatit taaaataggt ttttaaatag 20100  
 aaaagtattt attttataga aaattttatat algcgataat tagataaatit gaattgtattt 20160  
 tttaaaatitg ggttagttttt ttataatttt aatttttttt tagaagtitta ttatgtattt 20220  
 ttttaattttt taagtttttt tagtttgggtt aaataaaaait ttttagattt agattttaaaa 20280  
 tttagtattaa aataataaaaa aaataaaaaa aagaaaaatit aaagttagat atttttaatt 20340  
 aatttgggata aggttttgaag agtaagggtt galttttatat gtttagtttaa ttttttaaaag 20400  
 atttgggttat aagttttttga taatttgggtt atatttataa atattagttt ttttttaatt 20460  
 tagttattttg ttgttttttt tttaagtatt tgggttatit ggtttatat ttgttttttt 20520  
 ttattttata cgtttttttt gatattttat ttttttttt ttgttttttt attttgtttt 20580  
 gttttttttt aaataatttt gttttttga tttaggtttt aataataaat ttataaatit 20640  
 ttttttaata ttgttttttt ttataaaaaa talaagtatt attaaaaata aattgttttag 20700  
 tatttttttaa aaatttgggtt atattgattga ttgaagttag agtttagtat acgttttaagg 20760  
 ataaaggggtt ttgttttttt ttggggaggt aggttttttt ttattttttt ttgttttttt 20820  
 ggggttttagt tttttttttt gtataaatag aaataaaaaa gtattttatt ttacgttatag 20880  
 ttaagaagat taaaatttagt taattttatat aaattgttaa aattagtttt tttagcaaat 20940  
 ttttaggttaa algttttttt ttgttttttt algttttttt ttgttttttt tttagtata 21000  
 algttttttt aatttttttt tttaagaat tttaggtttt atttttttt aaaaaatat 21060  
 tttaggttat aaataatttt aagaaaaatit gtttttttat ttgtattttt tttaataata 21120  
 ttgttttttt atataaaagt ttatttttat tgggttttaacg taattttttt ttgaaaaat 21180  
 ttattttttt ataggaattt gaattttttt aaaaaattat atttaataa attttttttt 21240  
 tagaaaaaaa aaattttttt aaatttttat cgtatagata tttaggtttt tttttttttt 21300  
 tttaaaagta cgtttttttt aaattttttt ttgtattttt ataaaaagtt taaaaaatit 21360  
 aataattttt atttaaatit tttaattttt aaaaaattga gaattttttt ttatttttag 21420  
 ttgttttttt tttttttttt ttattttttt aaatttttagg taagaaaaaggt tttagattaa 21480  
 ttttgaaggt tttaaatit taatttttat ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21540  
 atttttttat gttttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt gaaattttt 21600  
 taaattttt ttataatttt gtttttttt ttataaatgt tttttttttt aaattttttt 21660  
 gttttttttt tttttttttt ggtttttttt ggtttttttt agtaagaata tttagttttt 21720  
 tttttttttt tttttttttt ataaaaaggt ggtttttttt atattttttt ttataaatit 21780  
 taagcgttaa atgattttt atttaaggtt atattttttt atattttttt aagtaatttt 21840  
 gatttttttt aatttttttt aatttttttt attttttttt agtaattttt gttttttttt 21900  
 tttttttttt algttttttt ttgttttttt tttttttttt taagtttttt tttaattttt 21960  
 tttaattttt tttaaaaaat gaattttttt ttattttttt ttattttttt tttaattttt 22020  
 tttaattttt gaattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt tttaattttt 22080  
 gaaatttttt gttttttttt agtttttttt gaaaaatttt ttgagagaat aggttttttt 22140  
 taattttttt ttattttttt ggtttttttt tttttttttt agtaattttt gtaataaat 22200  
 tttttttttt ttattttttt tttaattttt tttaattttt tttaattttt tttaattttt 22260  
 agattttttt attttttttt tttaagaat atattttttt agaaaaagaa attttttttt 22320  
 ttattttttt attttttttt tttaagaat tttttttttt tttttttttt gttttttttt 22380  
 gagaggtttt aaattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22440  
 agttttttt aaattttttt attttttttt attttttttt aggttttttt ttattttttt 22500  
 gttttttttt atattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22560  
 agaggggttt gttttttttt aaattttttt gttttttttt ttattttttt gaaaaaat 22620  
 atattttttt agttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22680  
 tttaaaaggt ttattttttt tttttttttt ttgtttttt aaattttttt ttattttttt 22740  
 taaaataagt ttattttttt gaaattttt attttttttt ttattttttt ttattttttt 22800  
 taataatttt ttattttttt ttgtttttt attttttttt aaattttttt aaattttttt 22860  
 ttattttttt aaattttttt attttttttt aaattttttt aaattttttt ttattttttt 22920  
 attttttttt ttattttttt aaattttttt gaaattttt aaattttttt ttattttttt 22980  
 gttttttttt aaattttttt ttattttttt agttttttt aaattttttt gaaattttt 23040  
 gaaattttt attttttttt tttttttttt tttaattttt aagattttt tttaaaagaa 23100  
 aaataaatit attttttttt gttttttttt ttattttttt ttattttttt aaaaaagaa 23160  
 tttttttttt attttttttt ttattttttt gaaattttt gaaattttt attttttttt 23220  
 tttaataat attttttttt attttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23280  
 agattttttt aaattttttt tttaattttt ttattttttt gaaattttt ttgtttttt 23340  
 atattttttt ttgtttttt ttattttttt aaattttttt ttattttttt ttattttttt 23400  
 attttttttt aaattttttt aaattttttt attttttttt agttttttt tttaattttt 23460  
 cgtttttttt aaattttttt aaattttttt attttttttt ttattttttt ttattttttt 23520  
 aaattttttt tttaaaattt ttattttttt agattttttt ttattttttt agttttttt 23580  
 attttttttt taattttttt aaggtttttt tttaataaa tttaattttt ttgtttttt 23640  
 agttttttt gttttttttt tttaattttt ttattttttt ttattttttt cgggtttttt 23700  
 ttgtttttt tttaattttt taattttttt gaaataattt tttttttttt tttaataat 23760  
 aaattttttt gttttttttt ttgtttttt ttattttttt tttaaaattt gattttttt 23820  
 gttttttttt tttaaaattt attttttttt ttattttttt gttttttttt tttttttttt 23880  
 attttttttt tttaaaattt tttaattttt tttaattttt tttaaaattt ttattttttt 23940  
 acgtttttt ttattttttt ggggtttttt tttttttttt ttattttttt ttattttttt 24000  
 ggtttttttt tttaataat attttttttt tttaaaattt aaataaaatt ttattttttt 24060  
 tttaaaattt aaattttttt ggggtttttt tttaattttt attttttttt ttattttttt 24120  
 aaataaaatt ttattttttt tttaaaattt tttaaaattt tttaaaattt ttattttttt 24180  
 ttattttttt tttaaaattt aaattttttt aaattttttt ttattttttt ttattttttt 24240  
 taagattttt attttttttt cgtttttttt cgtttttttt tttaaaattt ttattttttt 24300  
 tttaaaattt ttattttttt gaaattttt aaattttttt attttttttt ttattttttt 24360

ttttaataat	tacgttgatt	ttaggggtgt	aagttaaaag	gggtlaaggga	gaaagaaaaat	24420
tggtlaagat	gagtttttaa	tgtagaaatt	aatltgtlgt	tttttttagg	tattagatttt	24480
tggaagltgt	tglaaatgaia	gttaggaaaag	taaatlaaig	gttaacgglt	tattgggttt	24540
gaataltaga	gttttgttat	ttttttatag	atlaagltata	taatalatata	atatalatata	24600
atatalatata	acgaagltgt	tttacgttga	atltgtlttg	aatlaaaaaa	tacgttccggg	24660
cgltattltg	tattttggta	gaaagggtag	agggattltg	atlttttttt	tttgttttta	24720
ggltlaagatt	talgaatgat	tttttaggtt	cgltcgggat	ggcggggaga	ggcgtlaggag	24780
acgcgttgag	agaggatagt	ttttatatta	ttttttcgta	tatatlttta	ttttaggcgt	24840
aaaltcgttg	tttttatagg	aaggagaaaag	aggggtgggt	gtgaaggga	atattatttt	24900
tttaagtagg	gaagagaiga	taaaaattaa	attgcgtttt	ttgttttcgt	tttagttttg	24960
ttatcggatt	cgtttcgtaa	atlttttaat	cgtttcagat	tgtttagaat	ttcgtaaaaa	25020
aaggagaaaa	atltttttaa	gtgttattaa	acgaaagttc	gggttgttgt	gcggcgtlaga	25080
ataaaaaaag	tatatatacgt	tttattttta	aatltcgttt	tattacgtta	aaaaatcgag	25140
ttatttttaag	ttttatttgt	tttttagatt	tagtaggttt	ggaaggagag	aaaaatttgt	25200
tttattttagt	taggtttttt	tttttggaga	agltataagt	tttttalgtt	attcgttatt	25260
cgagttaaig	aacgcgattg	tttgataaag	cgltttttta	ttttatcgt	tttggttaaa	25320
tttagggagt	atttagttta	cgltattata	aaattattaa	agtgggaicg	tcgtagtga	25380
aaagltcgt	tagtgttttg	agattagaac	gcgagttttt	aaagltatata	cgtattcgggt	25440
atcgggaaaag	tttaggcgtt	tgltattttt	cgaaggattt	tggttttagta	ttttcgcgtt	25500
tggaattatt	aggggggtat	tagaaaagtaa	talacgttat	aagaaaagatg	tgggggagat	25560
ttcgaatgtt	cgttttttgt	taggttggagg	cgggtgttag	gtagaagtcg	cgcgttggat	25620
tggttgatga	atttcgttac	gcgttaggtt	cgcgtcgttt	tcggaaggga	taggttaggtt	25680
cggaagggtt	ttttgggttt	tggttgacgtt	tttttaggtta	gagaglatcg	ttcgcgttcg	25740
agcgtttcgg	gttttttaggc	gtgggttatt	cgttttttaa	gcgttttttcg	gggacgttagg	25800
cgtttacgtta	tcgttttagtt	gcgcgttttt	agtatttagc	gttcggcgtt	ttcggcggag	25860
tttcgcgtat	tttttcggaa	agtttggggg	tttttttaaa	tttaggtttt	tcgggagttt	25920
tggggcgggg	gttggaaagaa	gggtttattt	atttcgtcgt	tcggttcgtt	tcgggttttc	25980
gaagltgttg	tttttagtcgc	gglttagtgc	gttcgttaatt	aagtalattat	tttcgttttt	26040
tttagtgtcg	aagttttttt	ttcgcgttgt	gttttgggtg	aaaaataggat	atlttttttcg	26100
gttattttat	aatlaaatagc	gtatataaagc	gggggagaag	cggggcggag	ggagaagtcg	26160
gtttcggagg	ggaggaggaa	aggagaggag	ttaaaaatttc	ggattgcgat	aggggggaaa	26220
ggagaagaaa	agaaaaigag	agagcgcgtt	tagtcgtcgt	agtcgttatt	tttcggtttt	26280
tttcgtagt	tttttttttt	ttttaaggta	gcataaattt	lacgttgata	ggaatggaagt	26340
tttcgcggga	agtcgggaac	ggtcggagcg	tgctgcgcgt	tgctcgtagt	ttcgtatttg	26400
cgttagggagg	tggggcgggg	gcgacgtcgt	tatcgtttat	tgccggttcg	tgaggtcgtc	26460
gggggttttcg	ggggagggtc	ttagggacgc	ggggggcgcc	ggcgccgggg	ggattttatt	26520
cgtttttatt	tgatttcggg	tgattgttta	ttgtttatgt	ttgcgatttc	gcgtggggat	26580
cgttttaggtt	ttcgggggtt	tggtattttc	gggtggcgct	gtcgttaatt	tcgtgttttt	26640
cgcgtcgttt	ttatttcgtt	tttattcggg	tcgattcgcg	cggttgtagt	tttttaggtt	26700
aggggaggga	ttcgcgacgc	cgtttttttt	tttgggtcgg	agagttattg	tcgattttta	26760
tttgtttttg	tggggtagtt	ttcggaaatt	tttggaaatt	tttcgttatt	tagttttttt	26820
gtgtagggtta	ttcgggggtt	tttgtcggat	ttttttttat	ttattttlaag	ggaggagata	26880
gaagggaatt	cgtttatttg	taataacgtg	aaataaaaaat	taattttagat	tagattgggg	26940
cgtttttttt	gacgggagga	aatatttttt	ttcgttgaga	tatatgttat	gaaggattaa	27000
gcggtttggg	gatagggtgt	gttcggaagg	gtttgggttt	tttttagtgt	tgtttgggtg	27060
aggtatagg	attcgtttta	gacgtttaaa	ggtttaggtag	taacgattta	tttttaaggc	27120
ggcgttagag	tttttttagg	tatatgttgt	aaatgatal	tcgtgtttta	gttttttgcg	27180
talgtattac	gcgattatata	aggatttacg	attttatatt	talacgtgtg	tatgtttata	27240
ttaggggata	tagtaaaagt	agacggaata	aalaaattat	aaattttgta	tttattttat	27300
tatttttttt	aaaaatttat	tgtttttttt	agcggatttt	tttttgttat	attgataata	27360
aatgttttaa	tttattgata	aattatttag	tglttaattat	tgattttgtt	atttatggta	27420
tatgatttta	tttaattttt	atgataattt	lacggttggt	attattlaagt	cgttataaaa	27480
gatgaggaaa	ttaaagttaa	aagaatttat	agtatttttt	ttaaagataa	atttagttgt	27540
ttttaattat	aaagtttatg	atataataat	ttttatatta	tttttaggtg	ggttttaagag	27600
attatagatt	aatltcgtaga	aattattttt	attttaaagaa	agtttagttt	taataatttt	27660
attaaagttac	gtttttgaaa	aggtttlagaa	aaaagatttt	atltttttat	ttaggtttgt	27720
tttatgtaat	tgatattagt	attgttttaa	ttaaaagtag	tatttaatttt	gaatattttat	27780
ggttataaatt	tattttttta	tgagtgggga	attattttata	attgtttaga	ggtttttagaa	27840
aaggttgtgt	tgtaaattta	aaatgataaa	ggttagtcgt	gttgttttta	ttattttattg	27900
gggtgttttt	tttgttagatt	taattttggag	ggttgtaggt	ttgtttaggt	taattgttttt	27960
ttttttgtgt	tttaaggtag	aaagggtttt	ggttagtggt	ttggtataaa	gcggattttg	28020
agttatgggtg	agagttattt	ttggtttaac	gaggaaatgt	agttataata	tatttgagag	28080
aaaaatata	atggatagat	tttaattaat	ttgttagatt	atltttttta	tttttatatt	28140
gagaaaaata	agggtttaga	attttttaga	gtttgtttaa	aaatggtaga	tttagatttt	28200
aagtttagtt	ttattttaat	ttatttttag	ttatttgtat	gttatttata	gtatttaattg	28260
tattttagaaa	aatagttatt	ttttttaata	tgtaatatata	tataagttaa	atatgttaatt	28320
taaatgtttt	gtgaattata	gtgttttaaga	atgttttgtg	gttatagtaa	atatatttgt	28380
aggattaaagt	ataatgatga	atttaataatt	gttttttaaaa	ggttaataata	ttttgaattt	28440
tatttttggtta	taaaaattata	ttgttttagtt	ttattttata	ataaagggtg	gagattgtatg	28500
attttgaataa	ataaaaaatt	tatttttttag	tatatgttta	ataataata	agggttgggt	28560
tttttagttat	gtttttttgt	atlttttttaa	agtttagatt	tttagttata	ttgattttgt	28620
ttttaagggt	attttgtttt	tgttatagtt	tttgtataat	tagataagaa	tatatgtata	28680
gaaattattt	ttaaaattta	ggataataata	tttagttatt	gattttataat	tattattttt	28740
taattagttgt	tttaaatata	tattagattta	attagggtgt	agataaaaacg	28800	
tttaattttta	gtataataatt	gaaataaggt	taatatagga	aatagaatttt	tagggttata	28860
aaggtaaaaa	tgtaattgtt	gttttaaaiga	ggtttttatt	ttagtatttta	tattgaattat	28920

tatttttata	attatagtta	tatcgtttat	attattgatt	taataatgat	ttttaaataa	28980
tttattttta	tttaataagt	ttatttga	aaggataatt	tttatagtta	ttataaatgg	29040
aaaatlaa	aaatcgtta	tgaatagaag	atgatttltg	aaaggaaatt	atattttaga	29100
aaataaagt	atttttlaig	tattatttaa	aattatttta	tatatagttt	gagaaatatt	29160
gglttaaaga	attataittt	ataatgtttt	taggtttatt	aagagataat	tttaagtttt	29220
ttttttttat	aatcggaata	aaatgttltg	tttaatttat	tttagaggtat	tatttttttaa	29280
attttgtgtt	tafttaatt	tgtttttttt	tgttttaaat	ataattgaag	tttttgaagt	29340
tgaggcggtt	tttttaaaat	tatgtattat	ttattgtttt	attattattt	ttatttltgg	29400
taaaatgtaa	ataatttata	aatgtataat	taaaaagtaa	attatttttt	tgaatatatt	29460
tatcggttat	ttattatttt	tttttagtat	ttatttagtt	agtagtgtta	tatagtatag	29520
ataatgaaga	agagagggaa	agttagaatag	tgggagaaac	gtaaagggtt	tagaaagata	29580
tatgggggaa	attgaagtta	gagattltgt	gttagatttt	tgaagtgtat	taaaaatatt	29640
agtgggtttt	gtatgalatg	agttagggtt	tlagaatatt	tgtatattgt	taattttagtt	29700
tgaataaggga	tgtgttttgg	gaggagtgtg	gagataaaaa	ataataagatt	ttatagggta	29760
aatttagtga	aatataagat	ttatttatta	gtaaattttt	taatttaatt	ttttgggaatg	29820
ggatgttttt	gtatgtatt	ttatttattt	gtttattttt	ttaacgtgtg	tggtaattgt	29880
ttggtaattag	atttttgtata	agtttaaat	aaataagcgt	tttaggagtt	tataatttaa	29940
aatataattt	tgtttttaat	ttatttttaa	agtaatttta	agggaaaaat	tag	29993

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 29993

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

&lt;400&gt; 4

ttggtttttt	ttttaagggt	gttttttaaa	gaaattaaaa	taaaaattat	gttttggatt	60
atgagttttt	agagtgtttt	gttttaattt	atttatataa	aatftaatgt	taagatagt	120
ttatgtatgt	ttagaaaaa	aataaatagt	aaatggtaat	tgtagaggta	ttttatttta	180
gaggagtgg	ttaagggaa	tgttaataag	tgaattttat	atttttattg	attttattta	240
taaagtttta	tattttttat	ttttttta	ttttttta	attttttttt	tttagattgag	300
tgaatatgt	ataaatattt	ttagagtgtt	atttatgtta	tgtagggttt	attgggtgtt	360
tgaattatt	ttaagaaatt	ggttagtagg	ttttgatttt	aaattttttt	atgtgttttt	420
ttaggttttt	tgtgtttttt	ttattgtttt	attttttttt	ttttttttat	tgtttgtatt	480
gtattgtatt	attgggttaa	ttagatgttag	ggaagggttaa	ttagtaattg	gtataaatat	540
ttaggaaagt	gatttgtttt	ttaatttgtt	atttatgaat	tgtttgtatt	ttattataaa	600
taagalagta	agtaaaataa	ttaataatat	atgaatttta	aaaagatgtt	ttaatttttag	660
agattttaag	tatttttttag	ataagaaaa	taataattaa	ataagtattag	aatftaaaaa	720
gtaatttttt	aaagttaatt	ggatataata	ttttgttttt	gttatgaaa	ggggagggtt	780
gaaaataatt	ttgggtgagt	ttagaggata	tatggaatgt	aatfttttta	atttaatttt	840
tttaaatgtt	atgttagata	atttttaggt	gtatatgaga	ataaattttt	attttttata	900
tatagggttt	ttgttaagat	tattttttat	ttaatgggtg	ttttatttag	ttttttatt	960
tggtagatt	aaaaaatgtt	ttttattaga	ttaattttat	taataaaaa	agattatttta	1020
aagatatata	ttaagttta	aataatagg	ataatgttat	aatftataaa	gtgatattta	1080
atgtaaatgt	tggaaataag	gtttttttat	agtaaatata	ataattttgt	ttttataatt	1140
ttaaaaattt	gtttttttat	tttaaatgtt	tattgaaaa	tgaattttta	tttttttttt	1200
tttgalattt	agttgtgttt	atgttaatat	atgtatatat	aagataatta	ttagaaggta	1260
gtaatatgaa	gttaaaata	ttaatatatta	ttttggattt	ttaaaaaaat	ttttgtatat	1320
gtatttttat	ttagatgtat	aaaaaatatt	gtaggagttaa	agttattttt	aaagtaagg	1380
tagttagaatt	gaaaaatttt	atttttaga	ggtataaaga	ataatgttta	gaaaaatttt	1440
ttttatttta	tgttaaatat	atgttaaat	atgaattttt	attttattta	aatftatat	1500
tttttttttt	tatttttagg	tgaatttagt	ataaatgttt	ttaattttta	atgaaatttt	1560
aaatgttttt	gttttttttag	gtatgtatt	aatftattat	tgtattttat	tttttatga	1620
tattttgttt	agtttataga	tatttttaga	tatttatgatt	tataaaatat	ttaaattgt	1680
tattttgggt	gtaaatatatt	ataattttta	aagaattttt	atttttttga	ataattatt	1740
tatttaataat	agttatttag	tgaatttag	tgaattttta	taaaagggtt	tttgaatttt	1800
aggtttgtta	ttatttagta	agttttttta	aatfttttag	tttttagttt	tttatattgt	1860
aaatggagaa	ataaaatttt	ttaaaattat	taaaattgtt	tattttattt	tttttttttt	1920
gtgtatatta	attgtttatt	tttttttagg	tagaattgtt	tttttaatt	gttttaaat	1980
tgtttttgtt	taattttatt	gttagaattt	tttttttttt	gagaattaga	aaaggaaata	2040
ttagttttgg	taattttatt	atttttttaa	ataaatltgt	aggaagaat	atttagtaag	2100
ttagtagagt	agtaattgatt	ttttttttta	tttaaatatt	ataattttat	tttttttaga	2160
gttttttaag	tatttttagat	aatftttttt	ttattaaaa	ataaatgtta	attataagta	2220
tttaggggtt	ataattgttt	tgaatttag	agttttttta	ttagttgtat	aagatttaatt	2280
taaaagtagag	gaagaatttt	ttttttttaa	tttttttttag	aatgttaatt	agtgaaata	2340
ttaaaaatt	attttttttt	aatgggagta	atttttttag	atttaattgt	aatfttttag	2400
attataatt	aggttaatt	gaggtttgtt	tatttataggt	ttttgtatt	gagattatt	2460
gattttgttt	tggaaaagt	atttttagat	ttttgggttt	tggttttttt	attttttata	2520
ttggtttaatt	aatgtatttt	gttagagttt	tatggaagt	aaatgaatt	atgtattata	2580
agtgatttaal	ataatgattt	ataatttagt	atttatata	aaatlaaaat	atttatatt	2640
aatatgtag	agaagggttt	gtlaaaatt	tttggagag	gtgatttaaat	tttttttttt	2700
ggatgtaaaa	ttatggatt	gttttttttt	tttttttttt	tgtgtttttt	tgtgtgtgtt	2760
ataatatgt	tgggtataa	aatgttaaat	ttatgtatgt	tgtgtatgtt	atgtgttaga	2820



gglllagata tgaatgtla tlltagtaat glglllagag aagllllgat gltltlltgg 2880  
 aaglaagltg lltgtlltllg atlllltgggt gltllggatg gatgtllata tltgtatlla 2940  
 glaglatllgg aaggggtlla gglllllltlt aglatagltt atlltllagat lgtlltagltt 3000  
 lltataalat atalllllat ggaaaaggtt atllllllt gllagaaaaa gltllttagt 3060  
 ttgglltggg ttgglltllla tlltalgttg tltlaagtag glgaagltt lltltgtllt 3120  
 tlltlltgggg taagtggaaa ggaglltgggt aggggglltgg tagltgglttg tataggggaa 3180  
 ttgggtaglt agagagltt agglaatllt gggtgtltt tllatagaat agglggggat 3240  
 tgalagltgt tlltgggtt agggaggaga gltgggtltt gggtllllt tlltaglttg 3300  
 gaggtlttag tltllttagt lgglltgggt gggtgtggg tgggggtgtt gttgagggta 3360  
 tggagatlat ggltgtgtta tllgggatal ttaggtllt gaggtlltgg gttgtlltla 3420  
 tltgagatlt taaatltga taataggtag tlatlltagg ttaataaaa atggagltgg 3480  
 tlltltgtgt gtlgtgttt tltgtlttt lggltgttt tllttaggtt tltgggtgtt 3540  
 tlatgagltt gtagltgttg gltgtgtgt tltlltltt tlatlltltt gttgaagltt 3600  
 gaggtltgtt gtagltgtgt gtagltllt gtlgtllt gtlgtllt gtlgtllt 3660  
 tlltlltllt glgaagltt tltgtllt gagaggggga aagagltgtt ggaaaagltt 3720  
 tggagltgtt atltgtgtt tgggtgtt tlltlltllt tlltlltllt tlltlltllt 3780  
 tltgtlttag tltggagltt lggllllt tlltlltllt tlltlltllt agltgtllt 3840  
 tlltlltltt tltgtllt tltgtltgt taltgtllt gtlgtgggt gtlgaaggt 3900  
 galtgtllt tlltllttag ggtataglt gaaggggaaa tlltlatat ggaaaggat 3960  
 agaaataa tllaatltg galtatltga atltgtgtt ggalagat tltgggaat 4020  
 ttaggtgtt tgggtgalt ggtgagltt tlltlltllt aatlltltt ttaggtllt 4080  
 tgggggaglt ttagltgaga gaatllttaa atlltlltgg aaagltgtt aggtlltltt 4140  
 ggggaltgtt agltgtgtt atltaggtt ttaglttga tgggtgtt gtlgtltgt 4200  
 tlltgggggt tltltgggt tltgggtltt taltlttag ggtltgggt gtlgtgtt 4260  
 taggtgtt tlltltltt gaagltt tlaagltt aggtlltlt ttaggtltt 4320  
 tltlltllt tgggtgtt gttgagltt tltgtlaag aglttltt gtaglttagt 4380  
 gtlgtgtt taltltgtt tltgtllt tltgttaggt tltgttagt ggggtllt 4440  
 tlatatllt tlatgtlt gtlatllt tltgtatlt tltagatgt ttaggtltga 4500  
 ggatltlt ttagagltt tltggaggtt ataggtltt gggtlltlt ggtltgtgt 4560  
 gtlgtltt tllaaggtt tltgtllt tllttaggt tltgtgtgt tlltlaat 4620  
 lggltgtt atlltlaag tlltltgtt gtlgtgtt aatgtllt gtagltgtt 4680  
 aggtltgtt aaatlaggt tltltgtt gtagltgtt gtlatltgt ttaggttagt 4740  
 ggtltltgt aaggtllt atlltllt aggaaggtt tltgtgtt agagtaggt 4800  
 tlltlltllt tllaagltt tltgtltgt ggaggttagt gaatltgaa tggltgtt 4860  
 tlttagltt gtaagltgt gtlgtgaat agatltgtt gtlgtltt taltltgtt 4920  
 lgtlatgtt tltgaatlt lgtltgtt taltltgaa agltlltllt tltgtltt 4980  
 gagatltga ataglttga gtlgttaggt aatltgtt ltaggtltt ttaggttagt 5040  
 ggggtgaaag tagagaglt aatlltllt tltgtatlt tlltltgtt gggaggttag 5100  
 tltlltllt taltatlt tlltlltllt tlltltlga agataatgga tltgtltt 5160  
 ggtltgaggt gtlgtltgtt ggtgtgtt gagatltt tlltltatgt tltltltgt 5220  
 gtlttllt gtlatllt gtlgtllt agagltatlt atgaatltt atlttaggtt 5280  
 aggggaggaa ggtltaggt tltltgtt tltgtltt gtltagaata gtlgtltgt 5340  
 gtlgtltt gtltaggt agltltltt ggtlaatlt lgtgtgtt gtlgtgtt 5400  
 tltgtltt tltgtltt gtlgtltt ggtlaatlt gtlgtgtt tlltlaatlt 5460  
 gtlgtltt gtltaggt tltgtltt gtlgtltt atagatlt tlltlaatlt 5520  
 atltlaaga gaatlaag gtltaggtt alattaggt tltatltt atagltltt 5580  
 tlltlltllt tlltlltllt tltgtltt lggatlaat gtaatltgt gtaglaaata 5640  
 taltltltt aataaggtt tltgtltt tlltltltt lgtltltt gtaglaatlt 5700  
 ggtgtltt lgtltltt gtlgtltt gtlgtltt ggtgtgtt ttaggttagt 5760  
 tlaatlaag lgggtllt atlttaggt tltgaaglt taltatag ttaggttagt 5820  
 ataggtga aagltgaat ggtlltltt gtlgtltt tltgtltt tlltlaaat 5880  
 ttaggttaggt gtlgtltt gaatllt tltgtgtt gtlgtgtt aagtagaatt 5940  
 agltltltt tlltlltllt tltltltt aatattlt gtaagltt atltgaagaa 6000  
 tlaaaatlt ggggggtt ggagagaat tlltlaaaa ataltgata tltgatalgt 6060  
 agltltltt gagatltt tlaaagat tltgtltt tlaaaataa taltatlt 6120  
 agaaataa agtagtagt ataaagata gtlgtltt tltgtgtt gtlgtgtt 6180  
 atltgattt tltgttaata ataltgaag tagatlaat taltatlt tltatltt 6240  
 taaatltgt aatagltt tlltltltt tlaaagltt taagltat aaagtaaat 6300  
 tltatltt gaatgtt ataaagat tlaaaatlt gatagltt gtlgtgaag 6360  
 taaatlaat agatltt aaaaaglt tlltltltt tlatagtag tltgtltt 6420  
 tlltlttaa taagtaag tltatlaat ataltgtt tlaaagltt tlltltltt 6480  
 taaatllt gaaaatag tltltlaat tlaaagat atltgaat tltgtgtt 6540  
 taltatla atlaaaata gatlattt gtlgtllt tltatltt atltgtlt 6600  
 taltgaaat lgaatllt atlltlaaa taaatgtt taltatlt tltgtatlt 6660  
 taaatlaat tlltltlaag tagtaggt aagltllt aatlltlaaa tlltlaagat 6720  
 tltlaaaaaa ggaggtgtt tlaaaaaag aataatlt ataatltt aagaaaaa 6780  
 gatgtltgt tlttagaggt tlttagaag lggagaaaaa aatlttag aagltllt 6840  
 tlttaggtt gatlgttag taggtatlt gtlattlt tlaaattat tlltlltllt 6900  
 taaataggt tltgtgtt aaaaaaaa aggaataa agatllt tlltlaagat 6960  
 tlltlltllt tltatltt atlltgggt gtaataaat tltatagat tltgtgtt 7020  
 agagatltt atltatgtt tltagltt gtlgtaggt tlaaagat gtlgtgtt 7080  
 tlaaaatlt atltatag tltgatal taltlaata tltatgtt lggaaatga 7140  
 tlltlttagg atlttagaa galagaatga tagaaagat atgatltt tlaaaaaag 7200  
 ttagaaglt tlttaggtt taltlaat tlaaataat taaatltt tltgtltt 7260  
 aaaaatlt gtlttlat agatltlaag aagaggggtt ataatllt taltatlt 7320  
 gtltaggtt aaglaatlt agaatgtag tltgtatlt gtlttllt taltatlt 7380

ttttgttagg	laaatgtaag	aataitggat	ttttgtlaaa	aataggtttt	tttttataag	7440
gagttlatit	attatagttt	tgtatgttag	tgttgtatta	tattttatgg	agttgttaaa	7500
gtatttataa	tttataaata	ggatitgttt	ggltgttaaa	attttagatt	atttatttaa	7560
gaaataaata	gaaaagtggt	ttatataaag	taggagatgt	tttgaatit	tttatitgaag	7620
agttgaataa	atttttattt	aaataitttt	tttttttttt	agtgagaata	taattttgat	7680
agtttttttt	ttttaaagga	tattatittt	ataigtattt	aatgtttaa	ttttataatg	7740
tgtttttttt	tagagtattt	taaatlaatt	ataittagaa	atattgttgg	gggaatttat	7800
tataatggtt	attaggtaga	ggaaattaat	attaggggaa	tgggggtgla	ttgtagtgtt	7860
tttgtttttt	ttatgaattt	ttttgtttaa	attaagaaa	gatagtttgt	tttaggtatt	7920
tgttttggag	atgggtgaga	tgtaatatgt	gtaattgtgt	attttatagt	tagatgtgtt	7980
ttaatgaagg	ggatattgtt	tagttatttaa	attatttttg	gagttaaatt	tgtgtttatt	8040
tagtttgaat	ttaatggtaa	gaaaatgaa	aagagttata	tattttaaag	aagtataagt	8100
aatittgatt	gttttttaaga	ggtttgaaga	ttttgtaaa	attattgtta	tttaatatgt	8160
tttgtggagt	tgtatatttaa	tataitgttt	ggtagatagt	tattttatgt	tgtaaatttg	8220
ttatttttag	tgttttttta	tttatitttt	tatttagtaa	gagatattga	aaatgaata	8280
tatttttttt	atttttttaa	tttttttttt	atttttagaa	aaagagatga	aattagattaa	8340
tttataaata	aaattttttt	gttttttaaa	aatattattt	atattagtag	tttagatagt	8400
tttagagagt	gtatttttga	gtttttattt	aatttttttt	gtttttgaaa	gggttttaatt	8460
gatttttaggg	tattgtatata	atagtattagt	ttgatatttg	aaatttttta	gagttgggtt	8520
ggtttttttt	ttatttttag	atttttagtgt	atggatgatg	aagaaagata	ttatttttaa	8580
atatttagaaa	tttttttttt	tttttaata	gaaatgtttt	aatattagtt	gttttatatt	8640
ttaaagtitt	tatttatata	tagtaagttaa	atttattttt	atgtattttt	ggatagtagg	8700
agaaagattt	ataitgtttt	tgtgtttaga	atttttttag	tttttttttt	tgttatagggt	8760
agtttttttt	ggttataatt	tttaggttaa	gtttgatitt	tatttatata	tgaatttttt	8820
taaaagttaa	tgtgtttaa	ttaatgttga	atagtttttg	tatttataa	gttatattta	8880
atgtagatgt	taaatatgag	agtataattt	tttagtata	tttatatttt	aaagtgtatt	8940
tttataataa	agttgttatt	gtagtttttt	gataattata	atttggttgt	tatttatatt	9000
ataattattaa	ttattatttat	tatttatata	ttatagttag	tattttattt	ggaattttgt	9060
gtataattatt	gttttaagta	tttatattga	ttagttaatt	ttaatttttt	taattatgtt	9120
gtataattagg	tattttttgt	attttttttt	tatagataag	gaagttagaga	tttagttatg	9180
tagtatagtg	gagtttaggt	tttaattttt	tagtataggg	ttagtatttt	tatttttaag	9240
tgtgtgttgg	gtttttttgt	ttatttagtta	tataattata	tttttaggtg	gtattttgaat	9300
attttgtttt	ataataattt	ataittttatg	taaggataat	tagatatttag	aaaaatttgt	9360
taaatitttgt	attaaatttg	taattttatg	ggtaaatatt	tttagagata	gatttaataa	9420
agtattgaag	ttaaagaaaa	aaaattaaat	atttgaagaa	atgtatttaag	taatagttaa	9480
taagaattatg	gttttaataa	ttatagttat	gaaggtttga	tagtaaatga	ttgaatttgg	9540
agaaatgttg	tattttgttaa	tgttttttaa	ttatlaagaa	tttatgatta	gatttttttaa	9600
ataitttaatt	aaatagtgtga	attttttttt	gttttttaag	ttttatttaa	attggtttaa	9660
tgttttttaatt	ttgttatatt	ttttgttttt	gtttttttgt	gttttaattgt	tggttttgaa	9720
tttttaatttt	gttatatttat	gttgaatttaa	ttataaaggt	ttgaagagtt	aaagagtgtt	9780
tgtatgatttt	tggagggttag	gttttaattt	taattggagtt	gttttatatt	tggaaattata	9840
tttaattttat	tgggtttatg	tatgtgttaag	gtttttttgt	ggtaaatatt	tttgtttgtt	9900
ataattttgtt	ttataatttt	atagtatttt	tttatgaag	tagttgtttt	tatttttttt	9960
tttatttata	tatttagtta	tggatttttt	tattttaaag	gaaattgatg	atagttttag	10020
tagagaaatg	tgtattttgt	ttaggtgaag	taggatgttag	gtagtttag	aatgatttat	10080
taattagttat	tttttatgtt	ggtttgttgt	tttggagttt	tttttaagt	tttttaatt	10140
atggaatttg	tgttataaaa	ttttaaagtt	tttgaataaa	gggttttaatt	tagagtattt	10200
gttttaattat	gttttatatt	tatttatata	aaatagattg	tttagatagg	taaaattatt	10260
tttagtgtga	tatttatagta	gaaagggtgt	tttatitttt	tttttataat	tttagatttt	10320
gtatttaattt	gttttttaatt	tgtatttagt	attgagaaaa	ttaaaattga	ttaaaattgt	10380
ttttgttgtt	agtttatagg	tigaattagg	tataaaggat	tgtattttgt	aaaggttgat	10440
tttatattatt	agaattattt	tttttttttt	aagattgttaa	gaagaataat	tagttagttg	10500
ttaatittgat	atgatttttag	attttttatg	aaattattgt	tatttatittt	gtttattttt	10560
tttttttttt	tttttaaaatg	aaagggtatat	tttttgttaa	agattataat	taaaattata	10620
aaattttatat	ttatgtttta	tttaagtttaa	ttttatttat	aaaagtaata	gtatagagtt	10680
tgaatttttta	tttttaattt	agtaggtgtt	tttatatttg	ggagggtttt	ttatgtataa	10740
ggtttatatat	ataattttata	gattttttgt	tattttttat	ggagtgtatt	atttatattt	10800
ttttattttt	gatttttgat	tttttaattg	taaaagattt	gaaaagaatt	gaattgtttg	10860
attaaagagat	tgaatttttt	taatttttaag	tttttagtat	gttgaaggtg	atgattattt	10920
gggggaattt	gtagatttttt	ataattttta	attttttttt	tttatatttg	aatgtataatg	10980
tattattttatg	tgtgggttag	atttaaagtt	ttttgtttta	attttaaag	gttttaggtg	11040
aatattatttt	agatttttttt	tgttaggttt	tttagttaatt	taaaataatg	tttttagtag	11100
gtaattttaag	tattgtataat	ttataataat	tgttaagaa	ggtaattttt	tgtttttatt	11160
tgtttttttt	ttttgtttgt	tgttttttgt	attaaatttt	gttgataaga	tgtatgtatt	11220
gttttttttt	tttagtttgt	tattgaagaat	tttaattttg	gttttagttt	tttttttaatt	11280
tgtttgtttt	agtttttttaa	ggttttttgt	attgaaatgg	ttagttaaagt	tgtgggtatt	11340
tggtaaatgt	tgttttaaatg	tttttttttt	attagtgttg	tgaagaattt	gtaaaatttag	11400
agttggatgg	atagatttttt	tttttttttt	gtatggtttt	gaagattttg	gagtttttat	11460
tgtattttttt	tattttttata	tatttttttt	aggaataatt	agagagagaa	ttattgtaat	11520
taaggttata	ggtttaattt	ttaggtattt	aaattagttt	taggttgata	attgttttat	11580
ataatttttgt	tgttatataat	gttgttatata	taaatatagt	tataattatt	tgaatttttt	11640
tttgggggtt	tatttttgat	tgttgtgaag	tgttttttaa	tattttttta	tgttttttaag	11700
ataatttaatt	ataitttttt	atgatttttt	ttaggttttt	tttgatttt	aaatttttta	11760
aaaaattttgt	tgttttttta	tagggttaatt	ttttaaattt	ttttagggga	agataatttt	11820
ttatatttag	aatittttgt	aggttttttt	ttttattttt	tattttttat	ttataataat	11880
tttttttttt	agttgttagg	aaaaatttag	tttttaata	tatttttgat	attttttatt	11940

tattttttttg tglgtggaaat gttttttttt tggaaaaat tgtttttttt tttttgtaaa 12000  
tattttttttt attgtttttt taatatttaa gggtgaaaaat gttagttttt tlgataagtt 12060  
ttttttagatt tttagatttg agttgaatgt tttttttttg ttatttttaa agttatttagt 12120  
ttttatattt aatatagttt ttgtatattt gaaaatgtat agattatatt agttttaaatt 12180  
ttgttttaag ttgagaattt attggaagga ttgtttgtat ttgtttttt tglattgtta 12240  
atgtatagtt tatltttgga tatalagtta gtaggttagtt gttatattt tatitgaatga 12300  
atgagtagag glatitggaa tgagagtaga galitgtata ttgaatatt ttttttgag 12360  
attgggaata gtagaagggt tagttattat tataagggtg gattatttta ataataattt 12420  
tagggagttt tgggtataaat tttagtagaat tglattgtgt aatttaggtt taggttattt 12480  
gtatgtatat gtgaatgtag aaatgtgtt attttttatt attgggaagt tagttattt 12540  
tiggataagt taaggatttt gaaaaattt ggagatatgg taattttata gttttgaaa 12600  
tttgagagat ttagtittta tagttatagt agtaagtaga aagaatatgg gggttgggtg 12660  
tgggtgttta tatltgtaat tttagttatt tgggaggttg aggtggatgg attattttaa 12720  
gttaggagtt ttagattagt ttgattaaaa tggtaaaatt ttgtttttt taaaaatata 12780  
aaaaatagtt ggggtgtgtg gttgggtgtt gtaattttt ttatttggga ggttgaggta 12840  
ggagaattat ttgaatttag aaggttagagg ttgtatgtag ttgagattt attattgtat 12900  
tttagtttgg ataatagagt gagattttt tttaaaaaa aataataaaa taaaaaggaa 12960  
gaagaataat gagttaggta ttgggtttt gatttttagtt ttaatttga ttgatttgt 13020  
atatataata tattatttga atagattttt tttagtttt ttatgtgtat tagaataat 13080  
tttaaggggt ttgtatgaga atttaattag taaatatatg taaatatatt tagattagtt 13140  
tttgalatga gttattttt ttattttttt gattgggtat ttttatttag attattttt 13200  
aatgttttag agattattt agttgaaggt ttttttggg gggttatgga ttggtattt 13260  
taaatggagt gtttagttt ttaaglatat attagattt gttgggtatt ttggtaaaat 13320  
tgaggtttt ttggagttt taagagaaga tatattaggt gtttaattt ttggtattt 13380  
tattttattt gtttagttt attttttt gtaaatattt ttgtatag taatttagat 13440  
tgttttagag tttaattt ttgtgtttt taattttt aagtaattt aagttattt 13500  
tataatggta gttttttt gtttaattt aagtttttt agttgtttt ttttttagtt 13560  
taaggtattt attattgaga ttgtatatt tttaattt tagttgggtt gaataattt 13620  
atgtataatt tttaaaaggt agtttttat attgtttatg tttttattt tagagagata 13680  
gtaggaggtt atttagttt ttattttt aattttttt ttggatttag atataatgt 13740  
tatgtgttag galgggttg aaggaataag gaaagttaa atattaatg ttaaggttt 13800  
atttttatag ttgttttga attgtttat ggtgtattt tatagtttt aaaaatgata 13860  
ttgtttattt gaattttt gttattttt ataaagattt tttaagttt ggtttattt 13920  
attttgggtt ggtataatt tttaggggt attgtttgt gtttggtagg atttttagtt 13980  
gtattgttgg atttttagga tttttttt ttgttaatt aggtgtttt tagattttt 14040  
taggtattt ttgggagtaa aattgtttt tttagaatt ttataattt agttatttt 14100  
aatattttt gatatttga aaaaatttt aggtttttt ataaagggtt ttttttatt 14160  
ttagtttaagt ttggagaatt tttaatttt tttttaagt tttaattga agttataaa 14220  
tttttttag ttgttttga tagattttt ttgtatagag gggatttata galattttt 14280  
atatagattt attattttt gttattttt ttttttga aataatatt tagttggagt 14340  
aatagaattt ttgagagaga gttatttaga agtaaatatt tatttgaatt attttattt 14400  
ttttttttt ggtttattt tagttattt ttggattt tttaaaat atgattatt 14460  
ttttttatt ttgttggga aattttttt aataagaaat tttaatttt tttagtttt 14520  
agtttttaga aaggttaagt tattgataat tataattgtt gaagattaa atatttagtt 14580  
agttataatt ttgttttga attgagaatt tttaaaagaa ttattgttag tttttagtt 14640  
taattataag tttaagatt ttgatttata atattttgt agttagaaga aagtaaaaat 14700  
aaatatattt tatgtaaaa ttttttttt tgaattttt gattttaaatt tttaagttt 14760  
taatttttag gtttttagtt gatttaattt ttttttttt gaaaatgata ataatgatt 14820  
taagtaaat ttgattttt ttgggtatt ttttttata atttaagtt atattgaaat 14880  
tattttaaaa attatttga taaaatggga ataatattt ttataaaaag ttgagagagg 14940  
taattttttt tatattgatt ttgggttga tttaaaaat attttgaaat atgaaattt 15000  
aatatttata atattattt agatttaatt tttaagagt tttaaatatt agataattt 15060  
tattttattt gaaatttga agattttga aatttttat ttattgtatt tttaatttag 15120  
ttgtttgatt tttaattgt taggttagata attattggaag tagtttagatt aatttggaga 15180  
ttttattatt ttatttaatt gatttttaag taggttaggt agaggtattt gaaaatatt 15240  
atatattatt atattattt atattattt attattttt tttaatttt tttttttt 15300  
ttttttgat ttgtttttt attttgaaat gttgttttag gttgttaaagg gttgttaaata 15360  
tagttatttt ttgtttgatt aataatttt ttgtttttt ggtggagaag gattttgtat 15420  
agttttttt tagttagagag ataaagttgg ttgtgggtta tttaattga ggtggaggtt 15480  
gtttttgggg agtttttgg agaattttag atagggttt aaattataga tagttgagga 15540  
gattttttt ttattttgg ataggaggt taaagaaggt atagtgaatt ataggtttt 15600  
ttaggtattt tatgttagat attgaattgg aagtttagta gttttttagt tattggagaa 15660  
ttgtttaaaa tttagaggtt ttattttttt aaatgattt tttttgggtt talaaattaa 15720  
ggaaattttt agattattt agttattatt ttttttttt aggtttatt ttgtattgt 15780  
gggttttaatt gttgttaagt ttattttga atatttttt tttaataat ttgtttgta 15840  
ttttttttt ttttttgggt atattttttt tattttttt tttaattgtt tttaattttt 15900  
taattttttt gtttttagtt ttttttgttt ttatttggat aaaaataata taataataat 15960  
aatttatttt ttttttaagg tttagtttaa atttttttt ttttttgaag ttttttttaa 16020  
ggtttaggtt gaatttagtt ttttttttt gtaattatt agttttttt ttggattgtt 16080  
aatataatt tagattttgt tgggttttt ttgtattgt ttgttttttag agagattatt 16140  
aatttataga ggggagagat ttttttttt tttttttga atttttaatt ttggagattt 16200  
taattggaatt taagtattt tattttttt ttgtatttt taaagggtt taggttttaa 16260  
atttagattt tttaaaggat gaattttgt aatttttgg aaaaattgtt ttttttttt 16320  
ttgtttttt aaagttgttt ttattttttt ttatttttt aattttttt aagtttttt 16380  
ttgttttaag tattttttt tttttagttg aaaaataggt attttttgt ttattttgt 16440  
tttttaataa attttattt aaaagattga tttttttgt aggtttattt ttttttaatt 16500

tttagttttt	tttagaaata	gattttgatt	tttttggltg	ttttttgtta	agattgattt	16560
taftgttttt	lgaagaattt	ttaaatttta	gaattataga	ttttatttga	gagaaaaglat	16620
gttttltatt	lgttttltgt	agtgttttta	aatgtgagga	ttaaaaattt	tagattgtatt	16680
taftaaaaat	ataltgttgt	tttttltgag	ggaaattala	tttttttttt	taggtataat	16740
tgaggaagta	aaaaaaattt	gttttagttt	tagltgttgt	tttttaggtta	ttttttatat	16800
aaagaltgagt	aagatttttt	aaaaatttat	aattltgtta	tttagggggg	aaagtttttt	16860
latgtttlaga	aataatatta	aattaaagatt	attgttttta	atagttttta	aaattgttgt	16920
ttttattttt	lgtaltgagt	attttttagt	atagtgtagt	atatgattgt	attatattat	16980
gaftaaaglat	aattgttttg	lgtttttagt	ggttatttta	tttalttagt	ttagattgatt	17040
agatttagaag	agagatttag	tttaattttt	ttatttttga	gaftgagatt	tgtatttatgt	17100
gaftttaaga	ttttaagtta	tttattttaga	ataaaataga	aaaagagaat	tttatgttgg	17160
ggattatttta	lgtttttta	tttatatttt	attattttat	ttttatttgi	ttgtttttga	17220
tgaggagtgt	agaaigtgtg	aatttagatta	tttttltgtg	tttttaggtt	ttgtttttta	17280
ttagtgtatt	gaatttgggt	alttaatttt	tttagttgtt	gttaagtata	gttttaglat	17340
gtgtlatagg	ggaaataata	tagtatttgt	tttaltgagt	lgtaaaggaat	aattgaattt	17400
atgttaggaaa	gaatttltgt	ttagtgttgt	gtttattala	aaagtlttagg	ttatagtltg	17460
aatgtgattt	ttggaaataa	altgtgagt	tttttagata	ttagagaagg	aaatttatgt	17520
tgtttaagta	agtttttttt	tttaatttgt	tttttaaaaa	atataaataa	gttatatttt	17580
gtataatata	ttaaaaataga	gaftgalagag	gtttattttt	agaggaaatga	tttagaggag	17640
taagagagag	gttttggaa	gttgatttat	ttttttattt	lgttttgggt	gtttgtttat	17700
tgaaagtgtt	tttttaattt	aaatttatla	gtgatttaatt	ttgtatttat	gtattttatt	17760
ttatttgtta	tafttttat	ttttttaaaa	agttttaaaa	ataftgatat	attttaagta	17820
aaaagtggat	ttattttatt	ttattttttg	taaattagga	taagtltgtta	tttttagatg	17880
tgtatttttt	taggtatttt	tttttttata	tttgtttaa	lgttaataatt	altgtaggat	17940
gtattttatt	tttttttttt	tttttttttt	tttaattaggat	tttttagatt	tttaaaattt	18000
gttttltgatt	lgtltgaatt	ttgaattttt	ttttatttag	ttttatttagt	ttttgggtgt	18060
ttattttta	gtaltgtagt	attttataat	ttttttgttt	tttttttgggt	gtattgtttat	18120
attgtttttta	tttttttttt	attttttaagt	attgttttat	gaftgatttt	attgtttttt	18180
gtatatttgt	taaaaaattt	lgttagataaa	atttttagatg	taattataat	agataaaat	18240
gtatttgtat	tttttttagat	aaattttaaa	attgtttttta	aaaagattta	lgaattttgt	18300
attttlaagg	taattttttt	attttttttt	taaaaaatlag	gtgtaaaaat	tttaatttaa	18360
ttgaattttg	taattttttg	lgttttgggt	aagaaaaatg	gttttagtag	taaaattttt	18420
gaaattttata	tagtaattgg	aataattttt	tttgtattagg	ataaaataat	ttatttaata	18480
taataatttta	taataattat	ataattttat	taatttagtt	tttaatttag	aaatttttagt	18540
attttatttt	attgaatttat	attataattt	tttttaggtt	gttaagttaa	altgttaggaa	18600
gaaataaatt	aglaaattat	taattttatt	attttttttt	atttttagatt	attaaattat	18660
taattagaatt	atttaggagaa	attgtttttta	ttttttatgt	attgtttgaga	atttttagagg	18720
aatgtatatt	lgtttttttt	gttaagatttt	atttttgttt	agglttagtt	tttaagtatt	18780
tatatattatt	altgaltgtt	tttaatttag	agaltgaaagg	tttagattat	gtataagtaa	18840
taaatgattat	ttttttttat	taaatgttgt	gataaataat	attataattg	ttataaattt	18900
agtltgttgt	taatttaatt	taattttata	attgttttat	ttttataatt	lgttttaatt	18960
ggaaataaaa	gttaatttat	taaaattttg	aaaaattgtta	tttaaaattgt	gglttaaagta	19020
attgtataga	taattgtttt	aaattgaagta	tttttaatttag	ttgattttgt	lgttttagatt	19080
ttataatgtag	aaaaatttgt	tttttagaata	tttagttttt	gtagtttttg	gttaagattt	19140
lgaattaaatt	tttaattgtt	tttagtttgt	tttaaaaagta	gttttaattt	gaattagttaa	19200
lgtatttttt	ttgtattgtta	taaaatttgtt	tttttaattt	lgtgggggtt	ttttttttgt	19260
agaatttttt	gttttttttt	gggttttttt	aggattttta	ttataaaaa	lgaaaattat	19320
attatttatgg	gggaatttgt	ttgttttttt	tagaagggaat	ttttttgtta	attttaagta	19380
lgtatttgtgt	tagaattagt	aaattttttt	tttttaagaaa	tttttagtat	gtagttaaaa	19440
taatttttaaa	ttgatttaagg	atttgtttata	tttttttaga	agttatttaag	agttattttta	19500
lgtttataag	agttagattgt	attagaattgt	tagaaatttaa	lgaattattgt	agaggttttt	19560
aaaaatttgt	tttaatttgt	lgaattttat	ataataaata	gtgggttagt	ttggaaaaat	19620
aaaaataatt	tttttttttt	aaatttaggt	aggltttgtta	lgaataattt	tttaatttgtt	19680
lgaattattaa	tttgattatt	ttttgtttaga	agtaattttt	attatttttagt	aaattgaaatg	19740
gagaggtaat	aaattattgat	gattttttat	tttttagttaa	agttattttt	ttatttagat	19800
lgtatttagtt	attttttatt	tttttggaaa	altgatttata	taaaattatta	tagtattttg	19860
tttatttaatt	agggaagtta	aaaaatttgt	taataaattgt	gaattaaaaat	ttttatttgtt	19920
gttaggggaat	taaaattttta	gttaattatt	tttttttag	ggtagagaaat	lgaagtattgg	19980
agaaattata	aggltttttt	aaagtttatat	attgagttat	ggtagagata	gaaattttata	20040
atttttgtttg	ttgtattttta	tttgaatttt	tttgaaattgt	aaattttttta	ttttttgata	20100
lgttttttag	aagttatttt	ttttatttgt	ttatttttagt	ttttttttat	ttatttttagt	20160
attgtatttt	gtatttttag	ttatttttagt	atttttttat	ttatttttagt	atttttttaag	20220
aaattgttgt	ttgtattgat	attgttttga	tttagggatt	attgaatttt	lgaattttata	20280
ttatttttagat	atttttttaa	agaaattttat	lgtatttttt	ttattgtatt	gaaaaagaaa	20340
tttaagattat	aagaaaaatta	agtltgattg	tttaagtgtg	ggtttagtag	gtgttttagg	20400
gtagtatttt	aagttaattt	aggagtgaat	ttagttttgt	taagtgtttg	aataagaatt	20460
lgtttgaagt	tttggaggag	attgtttggg	tttagagttg	ggattgaggaa	aaatttatagt	20520
atttttagag	agttattgtta	ggatttagtat	ttataatttt	attattttgat	gttttttatat	20580
ttgttttagt	taagagagag	gggttaaaat	attttgtttt	ttatttttgt	atttttttga	20640
tttttagttt	ttgtttttta	attttttttt	attgtgattt	ttttttttat	agttttaatt	20700
gtattttttt	gtgttttttt	taataaattt	gttttttttt	atttagtttgt	ggagtttatat	20760
tttttgattg	aatgtttggg	gtttataagta	atttgaaatg	aggaaagtgt	tttagtaatt	20820
tttttagttt	agttatttgt	aatagagatt	tttagattatg	tagtttagat	attgtttttt	20880
tttttttttt	attagagatt	lgtltgggtaa	tttttttggg	ttgttttttt	gttttttttt	20940
lgtattttta	agatttttag	tttagatttt	gttttttgtt	gtattgtttt	ttattttttt	21000
tttttgaaga	gttttttttt	gggggttttt	taggttttaag	agttatttga	tttttgggag	21060

atgaatttgi	agattttata	aagaatatit	aaglatagg	taaatatai	tttttttag	21120
tttaaatgti	agttttttt	ttttttttaa	ttttatlgaa	gaataatita	gttttttaala	21180
aatgaatgaa	tagaatttla	gggtttttt	taaagggtla	tttttgttgi	tttgaagait	21240
attatattia	attttttat	tagtttaatt	gtttttttt	atatttttat	ttgggtataa	21300
atgtatatai	ttgggtataa	tttaatttga	tttatataa	taigttaatt	tataattgag	21360
tgatttataa	ataatgalt	attatgatt	agtttatatt	tgttttttat	tttaattgatt	21420
ttttaagtaa	ttatgtttt	gtgggtgatt	gaatttttt	ataattttt	gttgggaaat	21480
aaagattttt	ttttaaatg	aagaattggt	ttgtttaatt	aggggtattg	tttttaatt	21540
gagagaaaa	gattaggaat	gataggaatg	atagtataat	tttaatat	aatagtttgt	21600
tatafatgtg	aaagttaggat	atatagtagg	gaagtataat	gttgagtga	tttaaaatat	21660
taaaigtatt	tgatataata	ttttttgaat	ttttataatt	ttagttttt	taaaggtttt	21720
tggaatttla	gaagttataa	gggttagttt	tggttaaagg	ggttttat	tttaatttagt	21780
tatagagtta	gtggaatgat	ttttataatt	aaatgttata	ggggaattta	ttgagaggaa	21840
aaagggtatt	taaatttttt	tggaattttt	aatataaaat	ttggaattaa	aaaaattttt	21900
taagtgtttt	aaatttaagg	aaagtaaaat	gtattttat	taattatatt	tttaatttagt	21960
atttattata	gataataatt	aaattagtaa	tttggtatta	gatgaattag	atttatttgt	22020
atatataata	attttttatg	ttattttgtt	gtgtttggga	ttttttttt	tttataataa	22080
agaatatgat	ttataggtgt	tatattttga	tttttgagaa	attaaigtta	tagaaaagtt	22140
gtttggaaag	atatataatt	gattttgtta	ttgtttttgt	tgttttttat	ttttttttatg	22200
gggaatgggt	tataattttt	gagattttat	agattttatt	tgtagtttat	aaattatttt	22260
tttagagtta	ttttttttat	tgttttttat	gtttttttga	aaaaaattta	gtgaatatat	22320
ttttaaaaat	attttttatg	ttttttttta	ggttttgtgt	tatatttttt	ttgtgtgtgtg	22380
tttttttaatt	ttattttttgt	ttttttttgt	ttgtttttta	gtatatttat	ttagtttttt	22440
ttatatgttt	tttaggtttt	atattttttag	atttttaatt	tgttgtgtgtg	gttttttttt	22500
atttgttttt	gtttttttat	gtagttttata	attttttttt	tttttttag	atggagtgtg	22560
gttttgttgt	tttaggttga	gttaggtgtg	atgattttgt	tttattgttaa	tttttgtttt	22620
ttgggttttag	gtgatttttt	tgtttttagtt	tttgaatag	ttgggaattat	agggttttat	22680
tatttatgttt	agtttaatttt	tgattttttta	gtagaaaagg	ggttttgtta	tgtttagtttag	22740
gttgggtttta	aaatttttag	tttaagttag	ttgtttgttt	gagttttttta	atgtgttggg	22800
attataggtta	ttttttttat	ttttttttat	gtagttttata	atttttgggtg	gatttttttt	22860
ttagaatttt	ttgtattttg	tggaattatt	ttgtattttt	ttggagtta	gggaattttta	22920
atttttaggt	tagttttttat	ttttttttat	ttttttgttt	tgaggttttt	atatatataga	22980
tgtagtaaat	atttagaatt	tatatttttt	aaggttgaag	ttttgtatt	ttttatttta	23040
gaattttatt	ttttttttat	ttttttttta	ggttttttta	taggaattgt	ttttttgttg	23100
aaattgatgg	tggtttgagt	ttttttttat	tttttttaat	aaatgtgata	aaatttttag	23160
attttttttt	ttgttggaatt	ttttttgttt	ttgttttttg	tttatgttta	taaaagaaga	23220
taattgataat	aaaaatgata	taataataat	gtaaatgata	tttttttttt	taattttttt	23280
atatattata	ttttttttga	attaaagggt	galatttgaa	agtttatatt	gttttatttag	23340
ttatatttat	atagtttttt	tttttttttg	atgatttttt	tatatatttt	tttatattta	23400
tttttttagg	ttttttttta	ttttttttga	gttttagatt	tttttggttt	ttattttggag	23460
tgtttatagta	gttttttaagt	tgtttttttaa	tttttttttt	tgtttttttt	gtttgtttaga	23520
aatttgaagt	agattgttgt	ttgttaagt	attatatgtg	ttattttttg	ttttgggggt	23580
tttaagggtt	tttaagggtt	taaaatattg	taataattta	ttgttttaatt	tgtaatttgt	23640
attttatttt	ttgtttttgt	taattttaaa	tgtttttaata	ttttgttaatt	attgaattgt	23700
gatgtttttt	tatttttttt	ttttttttat	gtttgtttat	aatgttttat	tgatttatatt	23760
agtttttttaa	tatttaaagg	atttagttata	atttttaggt	tatatagaat	gataattaaa	23820
agggtataaa	gttttaattg	tttaattgagg	agttgtttat	ttttataagt	ttatttttagt	23880
ttagagaatt	ggtaaaagat	tggtttattat	tttaattata	ttgggttaatt	ttgggttaatt	23940
tagttttttgg	agatttagtg	tttagttata	atttttaggt	gagtaggggt	aaaaataatt	24000
atatttgttt	aagtgttaga	tattttttta	ttgttatagta	aagaattgtta	aaatgtttta	24060
atttagtata	tgaagagtaa	aatataaaaa	taggtttttt	ttttttttta	tttagtaagta	24120
aagtgtgttt	tattttttga	atatattttt	tgtttaattta	taataaaaaa	taataataaat	24180
gttttttaaaa	gttttttttt	attgattgaag	atagtgata	ttagagatat	taatttagttt	24240
ttttaagatt	atatattttat	tttagtagtaa	aagtaagttt	ttataagttg	attttttttta	24300
tttttagttt	tattttggaa	taattaaatt	atattttttt	tgtaaaaaat	attgttttata	24360
tttttaggggt	tttaagggtt	taattgttaa	ttgggagat	ttatttttaa	attttttttta	24420
agttgataat	attttttttta	ggatgattat	aaagttaata	gatgtgtgtt	aagtaataata	24480
tatagttata	tattttttgat	taaaaaagat	tttaggtta	tatagaagag	agatttttagg	24540
ttgagaaaaa	ggtagattgt	ttttaagaaa	ggtttttaaat	atattttttt	ttgatagggt	24600
ataggagagt	tagtttagatg	aatattttata	gttgttataa	aatgttttagt	agaataattt	24660
tttagtattg	tttagggaaga	gtaattaggag	taataataaga	gaaggaaagt	tggttttagt	24720
agttttgttt	agttattgtta	gggttgatga	ggttgttttg	gttaagaatt	tttttttatg	24780
tttttttggg	ataattttat	tagaattatt	ttgtgttttt	ttaggttatt	taggttaatt	24840
ttatttaatt	gtataattatg	ataaaataga	atatttttgt	tggaatttgt	tgtaaaaaat	24900
taaatgtatta	taattttata	tttttaggaag	atttttttat	aaatgaattt	atgataaaatg	24960
attttaaatga	ttttttataa	gtagattttg	ttgttaattt	tagttatgaga	agttatgaatt	25020
ttattatttat	ttttttataa	tttttaggtta	aatggattgt	ttgttaaggt	ttattgtttta	25080
ttttttataga	tagtttttaaa	atagtttttagt	atttttagttg	taggtttgtt	ttattttaagg	25140
agtttgaagt	taggttaagg	gtttttttat	atttttttag	attttttttt	tggaattttt	25200
agttgttttt	ttttttttatg	tttagggagg	agatttttgt	gttatagttta	agaaatgtgta	25260
ttttttatgtt	tttgaatagt	tggtttataga	attggagtta	gggttttttt	gtgtttattgg	25320
tttttttttt	tggtttatgtt	ttgggttggt	tggaatttagt	tagtttttga	tttagttttta	25380
tagatttttag	aatgaaatt	ggagggtaga	gtaggtaatt	aggttatata	gaattgtataa	25440
gttaattttta	ttgggattat	tgattataat	taataatttt	taataatgta	ataggaatat	25500
aaattgttag	atttttttata	ttattgttaatt	ataaagaaga	taattgaagg	ttgtgaagatt	25560
agtttatgaa	attgttaaggaa	gaatttgata	attaaagta	aggaagagta	gagaaatagt	25620

gagatititgg gattatataag attitgggtgt ttaaatititg ttaggattit tttgttatit 25680  
 ttaattitgt tttttttit tgggttagit tttttitgt tttttatag attagtittit 25740  
 ttttatatgg atatgaatag tttttaagtt ttttatitaa ggggtititgt tatitgaagga 25800  
 ggattagitt galattitit tagattitaa ttttaaggaa gatgaattat tagattitaa 25860  
 taattititgt taattitggaga agattititgt attttatitaa atgggtitaa tgggattitgt 25920  
 attititggga gggagattatg tttititgggt ataatatata ttttaagtaa ttttaattat 25980  
 gttatagata tttttitgaa aattitattit tagittgaaa attitggaagt taaatagtag 26040  
 attaatitgt gttagttitaa gaattitagt taaatggatt tttitgtatt taggtattit 26100  
 ttttataggta gaaagattit tgaagttit attitaggit gaaagggtit gtgttagagg 26160  
 ttttagattgg gattitititg gttattitgt ttttatitaa aggtititgt attgattitga 26220  
 ataaaagtitt tggtagittt aattititaaa tttttititaa agggattitaa gggattitaaa 26280  
 ttagtagggga attattitit tttttititit ttttatitgt ttttatitgt ttttatitgt 26340  
 agttatagitt tttttititgt ttttatitit ataggagatt tatgtatagg tttitgggtit 26400  
 tgggtitagg attagtittg gttititgata ggggtagaga attgttagaa taattggaata 26460  
 ggattitagg agaaggaa ggaattitit itagaattat tttitggga ggtitgtitaa 26520  
 gggagttaaa aattitititg gattititit aagggtitit tttittagatt ggtattititg 26580  
 ttatattitg tttitgtitgt aggtitgatt galtaaagaa tttitgatt tttitgagga 26640  
 taggtitaaag tttitgaatt tttittagaga ttgtattitg atttatattit tgggaattat 26700  
 attitgggtit tttitgtatt gttattitit agggagtagg attitggaggga agggattat 26760  
 tatgtitgtt tttitititgt ttttagtaggg aattatgatt gttggaattt ttattitgtt 26820  
 gagagtagag atttagttit tttitgtatt tttitggagt attitgtagga tttitggaata 26880  
 tatgtattit gggagttaaa tgggttaggga gtttagtata aagtittaggt gttitgtitit 26940  
 gatgattitgt tatgtititgt tttitgtitgt atagaattit gaggittitgt gttitititgt 27000  
 ttattititgt tttttatitgt tttitgtitgt gttitgttagg ttgattitgt tttttitatt 27060  
 tttttititgt tttttititgt tttagattaa gttattititg ataatittagg tttttitit 27120  
 tttttititgt tttttititgt agagagagggt tttitgtitgt gttattitaga agaagttag 27180  
 ttgtititgt attagtittat tttagttitga attititgggt ttttagttat agaggattag 27240  
 gttattitit ttttaattit ttttaattit ttttagttat tttttititaa agggattitaa 27300  
 ttattititit tttitggatt gttitattit gttttattit attititgaga attitititaa 27360  
 aattititit agaaattitgt ttttagttat ttttaattaga agaaattitgt aattititaa 27420  
 ttttaattit taagataaga gttititgtt ttgtititgt agattitaaag aaaaagattat 27480  
 gatgaattit ttttatattit aaaaattitgt aagaaattat ttttatattga attitititgt 27540  
 ttattititgt tttitgtitaa ataatititgt tttitgtitgt tttttititgt gttitititgt 27600  
 gttitititgt ttttatattit ttttatattit tttagttat ttttatattit tttitgtitgt 27660  
 gttitititgt agattitggga tttagattit gttitititaa atagtattit gttitititgt 27720  
 tttttititgt ttttatattit attititagggt aattititit ttttatattit tttitgtitgt 27780  
 ttttatattit ttttatattit tttitgtitaa ttttatattit aaggattitaa ttttatattit 27840  
 attitititgt tttagattit aattatattit ttgtititgt tttagttat tttagttat 27900  
 gttitititgt ttttatattit tttagttat tttagttat tttagttat tttagttat 27960  
 agaaattitgt ttttatattit aaaaattitgt aattititgt aattititgt aattititgt 28020  
 gttatattitgt attitititgt attitititgt attitititgt attitititgt attitititgt 28080  
 ttattititgt attitititgt attitititgt attitititgt attitititgt attitititgt 28140  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28200  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28260  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28320  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28380  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28440  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28500  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28560  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28620  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28680  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28740  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28800  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28860  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28920  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 28980  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29040  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29100  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29160  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29220  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29280  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29340  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29400  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29460  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29520  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29580  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29640  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29700  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29760  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29820  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29880  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29940  
 ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit ttttatattit 29993

<210> 5  
 <211> 29993

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

&lt;400&gt; 5

```

aattataaaa atgatgaggg gttaggtgtg gtggtttatg ttgtlaattt tagtattttg      60
ggagggttag gtgggtggat taatttaggt taggagtttg agattagttt gattaataatg      120
gtgaaatttt gtttttatta aaataataaaa aattagtttg gtatgggttg ggggtgtttg      180
aattttaatt atttaggagg ttgaggtagg agaattgttt gaatttagga ggtggagggt      240
gtagtgtgtt aagattatgt taattgtatt tagtttgggt gtatagagat gagattttgt      300
tttaaaaaaa aaagtgagg aaatgaatai tttgtattgt gaattagaig aaaaaataag      360
aataatatai tttagttatg ttaataatga tttataatga agaatgtatt tggataatga      420
tgaatgggaa atatttaaaa aaatttgata aataattata ttttgggttt tatataattt      480
aatlaaattt atgttgtttg tgaataaagt aaattttatt ttttttaata taatatagaa      540
gtataaagta aaattaaatg atgttaaaa gtgtttatag gatlaggtaa aattatagta      600
gatagtgaag atgaattttt atggtagatt ttgtaaaagg tttttttat ttttttata      660
gattaaaatt tatgttaaaa taattttttt aggggaaggg aatgtttgtt ttattttatt      720
atttaataat tttagtttaa ggtttagtaa attttaggta ttttaataat attgattgaa      780
tgtaatatai ataatgtatg aaattatata taatgtattt gataatgtaa ataaaaaat      840
ggaaataaia gttagatgat ttaagtttta aaattttttt ttaaatgtat agttatttta      900
ggaaaaattt tttttaaag attttttttt ttttttttat attttttagg tatataattg      960
attttatttt aatttttgtt ttgttttagg ataatataga tagaaatttt tagataagta      1020
ttatttattg aatgggaaia ttttaatttt tttagaaaia taatattgat aattagttta      1080
ttaggtaatt ttttatitatt ttgatttaaa aataaaaata atttaaaatt attatttata      1140
ttaattagaa ttattgttta ttataataat agtatgttgt attagttttt taggattttt      1200
ataataaagt attataaatt ggggtgttta gaattgaatt ttatttttat agttttggag      1260
gaaagaagtt ttaaatlaag gtgttggtag atttatgttt gttttggaga ttttagggaa      1320
gtattttttg ttttttttta gtttttgggg gtgtttgggt atttttgggt tatagatgta      1380
ttatttttaatt ttttgttttt attgtttatat gatgtttttt gtgttttaatt ttatatggta      1440
tttttttgtg tgtgtgtatg tttttgtata aaattttttt ttaagtataa tagttattgt      1500
atttaggattt attttaattt agtataaatt ttatttaatt tgaattatat tgaagaattt      1560
ttgtttttaa atgaggttat attttttaaa atagataatg ggatttaaaa gtatttttta      1620
tggaatataa tttatttatt atatatgtat aattattata ttgaaattat ttttaagatg      1680
ttattaaagt atgaatgtaa taattttaga aagtataatg aagaattaaa ttaagaatatt      1740
tgattgttag gaaagaagtg ataatttttt agatgtatga ttattttaga gtatttgtgt      1800
taattgttagt gaaattaaat aagatttttag gaaagatatt ggagttataag agaattaaat      1860
taaaattagt ttttttttgt taattgtttg tttagaattt attttatgaa ttgttgggga      1920
gtttatttata ttaattgttt atgtttataat ataatatttt gtttttatatt tttttgaaat      1980
ttagatttaatt tttattttgg tttagttttt tatggtaattg tgaatttttt ttttggttta      2040
ttataataag gtatttaaat attatagatt tagttatttt atattattga attaaatgaa      2100
attatttagg ttaattgttag atatatgtatt attttatatt ataatttagt aatggttgtt      2160
atgttaattt ttttaatttt tagttttttt aaatataatg gaaaagaatg agaattattt      2220
ttaaattaaag taagagaagt attatttttt aataaagata taagatttaag gaataaagtt      2280
aattgtatgt tttttttatg gttaataatt tagtttttgt tttattttta gattgtttta      2340
ttagaaaata tgaattttta atagtattat taggtttgtg taaaaataat tttgtttttt      2400
gtatttgaaa gtaaatagtaa aaattgtaat taattttgtt ttatttgttag taattttatt      2460
taattttatat tagatttttt tttttgtagt ttttaataat tagatttttt atttatattt      2520
tttttttaatt ttgtttagaa gtgatttata aaatttttgt tttagaaaat agaattataa      2580
atttaataatt tttttttatt taaatatata atagtaagtt ttatatataa gttttaagat      2640
aaatttttaga aatggaatga ggtatttatg tttgttttag gtgggagaga ttgtaagggt      2700
ttttaaggaa tgagattgtg aaggagggtt gagaagtttg tagagaagta taatttaatt      2760
tttgattatt ttaggttagg agtttaaggt ttagttaggt tatgattatg atattgtatt      2820
tttttaggtt galagagtg agattttttt ttttagaga aaagaaagaa agaaagaaag      2880
aaatttaggt ttttttagga ttttttgttt tggttaaaga aatgtgaata tggagtggag      2940
ggggtatatt ttaattttat attagggtgt tttgggaatg ggaattgatg tttataatga      3000
aatgttaaat ttttggattt tttataataat tggatataggt atagtttagtt attaaagtta      3060
aataatttagg attttttatt gattttttgt ttatttgttt ttatatattt atatatattt      3120
aagttttatt aataatttta aaagtttgtt aaattttttt tttttttttt ttttgttagt      3180
atagggtgtt tttttttatt gtttttttgt tgggtaggag taatagttat gtaattgttt      3240
tttttttttt agtttttgtt tttggagttt attgtttata gtgtaattag agttatgggt      3300
ttgaaatata gatttgaatg tagtttttaa aaataattta gattttttat ttgttttttag      3360
aagaatttag aaatttttta attagtttta ttgttagtta tggtagtgtt tagttgtagt      3420
attgttttgt taaaagggtt tttagaagggg ttttaggggt gtttttttgt ttttgggatt      3480
attgttttaa gtagtagttt tggggatgat tttttttttt ttttttttag ttttgtttta      3540
ttgtttttgt taatttttgt ttttgttagt agttttatat ttgtttgttag tttagatttg      3600
ggatttgtat atgagttttt ttgtagggtt taagtaggtt tgagggttat atttgttttt      3660
ttgttgtatg aaaaggaaaa taagggaaggg tgggggagta taatttttat ttgttttaaa      3720
ttttagatai ttttgggaaa agatttaaaa attgtatgtt ttaaaaattt ttgttttagtt      3780
tatgttgtaga ttttgggaig gggaaatagg ttgttgaaaga gttttattta ttatttttga      3840
tatagatttt ttttaatttg ggtgggggtt ttaagaattt ttttgtttat gttagattgt      3900
ttgggttata gaaagtgtta ttatatataa ttttaatttt tataaatttt ggtttatgtt      3960
ttggttttta gattttttaa ttgttaagtaa attttttaga gtgtattttg tataataatg      4020
aggtttgttt gtatgtgtat taattttata aaataatttt tttttttata gatttatatt      4080

```

tattttaaatt	tattaggtag	ggttlgtlaag	tttttttttag	ttgtatgaaa	ttatttggat	4140
ttaaatgaatt	atttttttta	ggatatgagt	ttgggaaaaa	attaggtag	ttttttttta	4200
gtggtaaaa	ttttaggata	taaaatttgg	aaattgttta	tatttattgt	gaaaaaagtt	4260
ggttlgttagg	gaaagataga	agagaattga	ttgagaaaa	ggagtaaaaa	tgaagattgt	4320
aagaaagttt	lgttagaatt	taagatttta	gatttttgtga	tttttaagt	ttatttgttt	4380
ttttlgtttt	ttgtlgttt	agttlgttta	tttttttttg	tatttattga	gtatttttta	4440
lgttttttaa	ttattttttt	tattttttaa	ttggtatagga	agtttaattag	tttatttttt	4500
lgttattatta	ttgagaagtt	attgtttlgt	ttaaattgttt	agattgggtat	lgtttttata	4560
ttttlgttga	tttagttatt	tatttttgtt	tttaaaattt	attattlgtgt	lgttgaagtt	4620
ggattaggta	ttggttlgtt	tttaattttt	gggaagtagt	ttagagagga	aagttaattgg	4680
tataaagaat	atttagittt	aatttttaagg	ttaaattgtt	agagattatgg	agattgtatt	4740
ttttggatta	ttgtattatgt	tttttttttt	ggttltagaa	aagaaaaata	gttagggtgt	4800
tttagaaaaa	gattlggatg	aatagtaaag	agttattttgt	ttgattttaa	gtttttttaa	4860
ttggattaat	ttataaaata	gaattlgtgt	ttttttttag	ttgtttttaa	agatagaata	4920
lgtgattttgt	aaaaagttt	atttttttta	aaattgtttaa	aaaaatgata	ttgggtttat	4980
attttttatg	ttaaaagtta	taataagttt	tatttttltga	gaattatttg	ggttatttgt	5040
tataagttta	ttgatggta	agtttttttg	gaattttata	ttatgattat	ttgatttttg	5100
ataagtaggt	ttaaaatagg	lgtttttatt	ttgttttgtt	ttttaattgg	ttatgggtgt	5160
tttagattgt	ltagaaaaat	agaagtaatt	tttaglgaat	tttttttagg	agattgtiga	5220
aagaattttt	agttttaagta	atttttttat	ttttltaggt	atttaggtat	attttgtaga	5280
ttaaattttt	tttttttltg	ttattttttat	ttgttttttt	tatttagtat	gagaaattat	5340
tttgtltagt	attttgtata	tattttaaag	gtttattttag	ttggtttttt	tttagtttgt	5400
tagaagagaa	tattattttaa	gtttttttta	gaagtaattt	gttttttttt	ttatttttaa	5460
tttttttttt	gtttaaattg	gaaatttttt	ttgtataga	gtattatgat	attattattg	5520
tttaatttat	attttagtat	tatttatttta	tttttaggaa	aatgttttgt	atttttagag	5580
aatttaagaa	ttagattttt	aagtttttag	ttgaattttt	gaaatttttag	aatattgaa	5640
gattgttttt	ttaaaggtaa	tttaagttta	gtgattttta	ataaagattg	gaataaata	5700
gatttagttt	ttgaaaattg	ttttttttat	ttgataaaat	ttgatttttt	gaaaagttaa	5760
tttaattttt	taataattat	lgtttttttt	tataaaaatg	ggttttttat	aatattttga	5820
ttataatttt	ttatgattaa	ataaaaaata	tattttttaa	attatagatt	ttttgttgt	5880
ttgttagagt	ggagaagaa	ttgtttttat	attttgtttt	ttattatttg	aatataaata	5940
tttttaattt	ttttgttga	tttagagatt	gtattttgta	tttaaaata	ttgtaattat	6000
tttaattttg	tttaatttag	agttatttat	taattattga	tttttaggat	ttattttaat	6060
taattatttt	tttagattga	ttaaaagtta	tttagttttt	attaaatttt	ttgaatttag	6120
taagttttga	aaaaatgata	attttttgat	taagttattta	gtattttgta	tttttttagt	6180
gtttattttg	ataattttta	agtttgtatt	ggttttttta	gtttttagag	attgattata	6240
tttaataaaa	attatagatt	gattattgta	agaaaaggga	attaggaaat	atttagattt	6300
agttattata	ggatttttag	attatttttag	ttgttaaaag	ltaggagata	agtaataaat	6360
ataatttaaga	taattlgtta	ttataattat	ttgataattt	ltaaagtttt	aaaaatttta	6420
aaataaagaa	ttgtattatg	gattattttg	taataataata	tttatttttag	attttltgata	6480
aataagattga	ataagaagtg	gagtttaagtg	gttaattttaa	ggttlgtlgt	atttttttag	6540
tgagaagttta	agagaattta	gattgattat	gggtggaaaa	aggtttggag	aagttgata	6600
ggaggataat	attagagata	tatttaataag	ataaaggaat	tatttgaata	taatttgaata	6660
ggtaaatgtg	atttttaggt	attattatttt	aatttatttag	aaattttaga	tatggaaaag	6720
tttagaggaa	aaggtattgt	tattattttgt	ttgtattttg	tttgtttgta	ttattttttt	6780
ttattgggtat	gggttaggaag	taaaagttaag	aggttaattta	ltagaggaag	agtttaaaaa	6840
gtttgttata	ttatttggag	gggggataga	aaaatttgg	ttattatttag	atttttagaa	6900
gaagttttgt	ttattgttga	gttttttggga	agagataaat	agaaaaata	tttttaggtg	6960
agataaaata	aaatttttag	ttgttaggat	gtlaattttta	aatgttttat	gtattttgtg	7020
tattggaatt	ttagataaaa	aaaaataaat	aaaataaaga	ttgattttaga	ggtttgaaat	7080
tttttagatt	ltaggggaatg	laaaattgtt	ttatagattga	taagggtttt	laagagagaa	7140
attttattaa	agttataaat	tattagttag	gttgttgtgt	ttatttttgt	aattttagta	7200
tatttggagg	tttaggttag	ltagattatt	gaggttagga	gttttaggtt	agtttltgta	7260
atttgggtga	attttttttt	tattaaaaat	ataaaagtta	gtlgggtatg	gttgtgtgta	7320
tttgtgtatt	ttgttttttg	ggaggttag	gttaggagaat	ttgttgaatt	ltaggaggtag	7380
agattlgtatt	aagtttaagt	ttgttttttg	tatttttagt	lgtgtaaatg	agtttaattt	7440
tatttttaaaa	agaaaaaaaa	aatataaagt	tattataaga	aatataaat	atttagagatt	7500
agttataata	ataaatttag	aatttaagaa	tttgaataata	ttagattatg	lgtgaaaaat	7560
tttagattga	tatttttaaa	ag				



ataaatlga	glatlaatat	agattlaatat	taatgtatata	laaaglatatta	tatttatatt	8700
taaatataaa	tgtaaaggaa	aattlaattag	ttgaaataga	aattlaattag	gataattttt	8760
aaagtagtaa	gaaltgatit	ttgagaaaga	ttttaggggt	ttgtttgttt	gtttgttgga	8820
gattlaaatia	tttttagtia	aaattgaagg	gggaaaaaag	attlaattgtt	aagttatagg	8880
aagatlggt	ttgttttgga	tttggaatgt	ttttagtagaa	tttataagtt	tatttttttag	8940
gggttlaaat	gttttttgga	ttaaaaagtt	tttgggaag	aattttttta	agggaagaga	9000
lggagagtia	lataagtaga	aattlaagtt	gaglttlaag	tttgggggt	gttaagaaaag	9060
aalaagagaa	taagttaaaa	aagttgttta	ttaaaatttt	ttatagaagg	gaggagggtta	9120
gggtgttatta	ttatgtattt	lgaagttttt	gttatagggt	attggattga	gggaagttgt	9180
tagatatit	ttttattttt	aatttatitgt	aatttttagta	gtttgattaa	aaaaatataat	9240
ttttagaatt	gatggaaaaga	aalgaatttg	gtgaagaaag	lgtgggaaaa	tattggttta	9300
aattaglaaga	aaaagattgt	aataaaaaag	aatttlaaag	gtgagaattg	aaattaggaa	9360
gatggtagaa	tgagaagtag	aataaattgt	tttttttttt	ttgatigaat	taaatgtaaa	9420
gatatitagg	ggtagagatg	lggatatttag	tttttatagt	attttttaag	agttgtatgg	9480
tttttttttg	tttttatit	algttttagg	tatttttttt	agggttttag	ttlaagtttt	9540
gtttaaglat	ttgaataaat	tagattttat	tttgaattag	ttttaggtgt	tgtttataga	9600
tattgttatg	gttttatatt	ggataaattta	gttttggttt	tttaattgtt	taattttttt	9660
tttatgattg	tgaaaaaaat	gtlaattgatt	tttttgaaga	aattattlaag	atatataaat	9720
ttagaatat	ttatgttttt	aaattlaagat	gttatattat	aaaaatattg	atttttttaa	9780
aalgtatgaa	tgagtgaaat	agttgtataaa	tagtttaattag	tgtataaaatg	tatgtatgaa	9840
lgaatgaatg	agagattataa	taagtataata	aggaaatata	tttttlaaag	atatgttagg	9900
aaatggataa	atttatgttt	atgaagtttt	agattgaatt	aggtaaatag	aattgtatag	9960
tttttatgtt	gttatgtatt	agttgtatagt	tttgggaaaa	ttttgtlaatt	tttttatatt	10020
ttagtttttt	attttataaaa	aggagttat	tttttgaatt	tttaattttt	tattagttagt	10080
agatttttga	tttaattgtt	ataaaaattg	tttttagttt	tttgattlaa	aggtaaaaat	10140
ttgttgtagt	ttgtataata	tatttttttaa	aaaggataaa	ggtaattgg	tgaaattgat	10200
glaaaaataat	attttatttt	agaaaataat	attagttata	tttattattt	ttttatttta	10260
tttgtlaagt	aaataaaaat	atttttaata	gaaaagttat	aaattlaaat	tttaagttagt	10320
lgaagtttta	ttatttatag	tttttttttt	gttgggggaa	ggagagttgt	tttgtttttt	10380
taggttatit	tattatgttta	tattgttaag	ttaggaaatg	lgggtatagt	tttgaagggt	10440
tttagttgat	ttatttggtt	ttggtatttt	aattgtattt	atttttataa	ttataaaaagt	10500
atttttgagt	gttttttgga	atatataata	aattttlaa	laatttaaga	gtgttttaatt	10560
tgtatatattg	aaattttttg	ggaggaaaaat	attagttatt	ttatatata	attagttatta	10620
agtttagtaag	agagtttttt	ttgaaaggta	taagttagt	tttttatagt	aatataattt	10680
ttagttttat	attgttgaat	tttttgaat	aataggaaat	ttttaggaa	ttttaggaa	10740
aaaaaatit	ataaaaatg	attagttatat	ttatttaalg	taagaggaa	attattagtt	10800
ttttagattg	gatttatit	taaaagttat	agataattat	tgaaatttaa	ttaaaatttt	10860
aattaaaaat	tataagaatt	gaattttttg	gagatagaat	tttttatata	taaaaattga	10920
ataataaaaat	taattgttta	atatattttta	ttttaaaaat	gtattttatta	gattattttta	10980
gttagttatt	gagtagtaat	tttttgga	ttgaigtatt	aatttttatt	tttatattta	11040
atagattata	ataaglaata	gatttatata	ttagttattg	attatgata	attgataattg	11100
tgatatgtat	aataatattt	attataatata	ttataatgga	gtaattgtat	ttattatttta	11160
tataatgttt	atttttttta	tttttatgtt	aaaaagttat	tglaatatat	gtaagggtgt	11220
tagaattgtg	tttggtagag	agtaggtttt	tattagaata	ataatatatt	attttttata	11280
agttttttat	aattataatga	gagttagaat	tatttttttt	aataattttg	gtaaaatttt	11340
gatgttatia	agtaaaaaaa	aatttagttga	atatataatt	attgatttat	ttttttttta	11400
tattttgggt	tatgaattat	aagtaaaatt	aattatgtatt	tataaaaaatg	aattattaaat	11460
atttttaagt	gagaaatttaa	ttatatataat	tatatgtata	tatttaaatat	attattgttaa	11520
tagaattatt	tatttttaatt	attagttgagt	attttgatia	ttatatgagt	tttaaggaa	11580
ttattatttat	aatttttttt	ttlaattaga	gtataaaata	ttataagggt	taatttaagt	11640
gaaatttttg	tatttttggt	ttgtgagaaa	gatgagaata	ttattttlaaa	gatgtlaagat	11700
ttataaaatt	ttttaaaaag	tttttttgga	ttttttatgg	aaaaatgtata	tatatatttta	11760
tttatataata	ttgtatttag	agtttttatt	attagataatt	ttggttagatg	tatgaagaga	11820
tataaaaaatt	attagttgtaa	tatatatttag	aattagtaaaa	attatggaagt	aattgtaaat	11880
tatatataaga	ggggaattagt	gaaatttatga	aattatttga	tatatataaat	agaagttatt	11940
aaaaattatat	gtatttgatg	ggaaaaatat	ttlaagattia	gtagattaaa	agtaagtttt	12000
aaggaaaatta	atgatttttat	lggagttaaa	aattgtaaaa	gaaaaataaat	tatattttta	12060
tattagttatt	attatttatat	atatatagaa	aaaaaaatgt	ttgaaaagat	gtatatattaa	12120
gtataataat	ttatttttgat	ttgttagagaa	taagaaatgag	taaaatttat	ttttatttta	12180
aatataatttg	tatttttttaa	atttttttaag	aaagtataat	attatgtatag	taaaaataaaa	12240
tatatataaat	aaaagttag	tatttagtaa	ttttttatiga	ataaatattt	tttatgtatt	12300
aglaattaaa	ttlaagataaa	agataataat	agttattttta	agtttttttt	ttgttttttt	12360
ttgttatit	ttttaaaaagt	aattttttatt	attttttgtt	laattatgtta	tataaagttat	12420
gattttatttg	tatttttttaa	gtaatagatt	aaaaaaaaaa	atttttttta	gtagtattgaa	12480
tttttttttt	tgaattattaa	attatatattag	tatttttttt	taagataatta	atttlaaatta	12540
taattttgagt	tttttatagtg	ggtaggtat	tgaattaaat	gttttttttg	tatgaatttta	12600
attatttttt	ataatttttat	gaggttagta	ttgttatatt	tttttatgta	tatatgtttgg	12660
aatttaggtt	tattgttat	tagaataatta	tattgattaaa	gttatattgt	tgattagttgg	12720
tagatttttg	atatataata	aggttagttg	atttttagtat	tttttaattt	ttattagaaa	12780
taaatataata	aaaaataagt	ggtaagattg	agattlggga	gtatgaagtg	tttttagtat	12840
gaagtttttt	tttttttgtt	ttgttttagt	aaattgattta	aggtttttaag	gttatataat	12900
ataatatttt	attttgtaaaa	lggaaagggtt	aggttagatt	ttttttttga	tttgattatt	12960
tgattgtgat	aaataaagtg	atttatgtaa	atatagagta	aattatgttt	gttatgtatt	13020
agttgataata	tgattttgat	tattgttaaaa	aattgatttat	ataagaaaaat	aaaaattata	13080
tttttgaaaat	tattggaaaat	aataattttta	atttaattgtt	atttttggat	ataggaagat	13140
tttttttttt	aaataagtaa	attgttggtt	tttgaagggt	ttgttttatt	ttttagtatgga	13200

aaatgtttaa	aaataaaita	ttaaaaaatta	aataaaaaatt	ttttatitttt	ttaaitgtgt	13260
tigaaaaaaa	agaigtatit	tttttttagta	aaaggltatg	talatitttta	atagatatai	13320
tigggatitt	lgttttttat	atttttgaat	attgatataa	ataaalatag	aatatgtitt	13380
tttttaaaig	aaatttataa	ttttgagggg	laaaaaatit	ttaaaaaat	algaaaitga	13440
tttttagtaga	aggtaaitlaa	agagattlaag	gtttgtitttt	ggagaaaaat	agaattatga	13500
agattataaaa	ttttlaaitgag	aaatttgttt	tttaaaigt	agtttatitga	aaatatatai	13560
gtatgttggga	atagatatat	ataaitgttt	tttttttag	ataitttggg	ataaaitgagg	13620
tttttaaataa	gtttggagtag	aaaaataaita	ataaaitlagt	ttttatgait	ataaaitgaaa	13680
gagaatttagi	tttttaaaaa	gttaaatagga	tttttttttt	gtatagtitt	ggtttgggag	13740
ttatgttttt	ttaaagatat	gtatggataa	gtgtagttaa	ttatitttta	ttatattttt	13800
taggttgtga	ggttatggag	ggaaaaagat	atgatitttt	tttttttga	gtttatagtt	13860
tttttagaag	atagatatat	ataaitgagt	ttatataat	ttgttgttat	attaatagtt	13920
taaaaaaagt	gttaigtgtat	tatatagaga	aaagaatttaa	ttttgtttga	gttttaagga	13980
aggtttttata	gaggagggtga	tatttgagtt	aagtttttga	agattgagtag	attatattta	14040
ttatattttat	tttgtttagg	taggttagtaa	aagagtaita	ggtaagttag	ttaagggagt	14100
tggggtttatg	aggataaagg	gtgttgagaa	taigttaggg	agaaaaaagg	aagttagatga	14160
tggtattata	agaaaataaaa	gttttttaag	taagtitttat	tatatagga	ttattatata	14220
aaagaatttaa	tttgagaaag	gagatatgtg	atttgaatat	tttgtgggtt	tttttgattt	14280
atgaatttag	gaagtgttta	ttttggaaaa	tagaatitttt	gggtttttgg	ttgtttttta	14340
gtaattaaag	ggttattagg	ttttttgttt	aatatttggg	ataaagtgtt	tggtatggatt	14400
tgtgttttgt	lgtttttttt	tttttttttt	lgttttaaga	tgaaatagaa	ttttttttta	14460
ttatttgtga	tttaaatitt	lgttttaaat	tttttgtaat	atttttttag	aatgtttttt	14520
atttgtttat	gggttgtttta	gtattttatt	tatttttttt	tttaataagga	gttatgttagg	14580
gttttttttt	atttaggaaa	tagaaaaata	ttttggttta	atatagtatg	ttgtatttgt	14640
agttttttgt	tttttaagta	tatatittla	aatlaaagta	taaatlaaag	gaagttagag	14700
agagagagtg	agttgttgtgt	tgtgttgtgt	tgtgttgtgt	tgtgttgtgt	tgtgttgtgt	14760
tttaagtatt	ttatttttgt	ttatttttagg	attaattagt	aaatgatgtg	aaatttttag	14820
gttagtttga	ttgtttttat	gattattttat	ttatataat	taagataaa	ttattlaaatt	14880
agataatgta	taagtgtgga	attttaagta	tttttgtaat	ttttaataag	ataaaaaatta	14940
ttatttgttt	agaattttta	agaaaatttag	tttaattata	tattttataat	attaatgttt	15000
tatatitttag	aatatttttg	aaattttaatt	taaaaatttat	atgggaaaaag	ttattttttt	15060
ttatttttag	tgaattattat	ttgtttttatt	ttgtttaagt	gattttttgaa	algtgtttta	15120
tatatgttta	aatattgttaa	gggttgttgt	taaaataatag	ttaaatttat	ttatatataat	15180
tatatatttat	tttatagata	aaattgtatt	gttaattatta	aaatttataga	atgagaatttt	15240
aaaagtttgg	atttgagaat	ttataaaaaga	gagttttttat	atgtaattata	ttattttttta	15300
ttttttttta	gttgtataaaa	ttgtatttaat	ttlaagatttt	gaattttgtgg	ttataaattga	15360
aagttatata	taatttttttt	gaaaaattttt	tattataaaat	aaataatttta	atttatttaag	15420
tatttttaatt	tttttagtagt	gtgattttata	glaatttttat	tttttttaatt	atttatagatt	15480
aaataaaaaa	aaagttttttt	atttatgaat	atttatattat	agaaaatggaa	aggtaattggg	15540
tatttttttaa	aaataaaatt	aaattatttta	ttgataaaata	atttgaagaa	aagatatata	15600
gatgattttaa	ataaaattatt	atttttttata	tattttttttt	taggtattttt	gttatttttta	15660
tttatataat	atttttttaga	aaggaaaaata	ttgttggagat	ggttlaatttg	ttgtgaagtgt	15720
attttgtaaat	ttttttttgtg	taaaagttaat	ttatttaaat	agatttaaitga	gaattgttttg	15780
atttttatgtt	taaaatttggg	aggaaaggtaa	taggaattttt	tatatittgat	tggaatataga	15840
ataatttttt	tttgttagagt	ttttgggagtt	ttttgatttat	attaaatgat	attlaagattt	15900
gttttaggtta	ttgggtttttta	agaagaggtaa	atttttgtttt	tagagatttat	ttgataatgt	15960
ttggagatai	ttatttttat	agggggaggga	gggtttttttg	tatttttagtga	ttgtattlaag	16020
tatttttatta	ggttataggat	agttatttttt	gaaataaaata	tttagttttta	aaigttaata	16080
atttagagttt	gaaaaattttt	tattttlaaata	tatttgaagaa	tttaggtata	attgtatttat	16140
tttttaaaatt	atatagatat	attttggtagt	agtttttagat	aagttgttaa	aatgagatttt	16200
tgataatttaa	tatttttaatt	ttttttttttt	tttttagtttt	attttgttat	atagttattta	16260
tattttgaatt	taagtgtataa	attttgttaa	tagaggtatt	aatatttttt	tatttgttttt	16320
ttaaaggtaa	gaatttatagt	aatattgttaa	gttatittttt	aaaaagttaa	tatttagatttt	16380
atttaggttta	ttgatttatg	aaaatttatat	aaattttttat	aatttggtaatt	ttatggtttga	16440
aaaaaaaagta	atttagagaaa	tttaaaattat	ggttataaag	tattattattt	ataataatgtg	16500
ttttataattg	ttlaaagttag	ttlaaggaaat	atatagattta	aagtttttaaa	ataaatttga	16560
ttatttgtatg	tggaataattt	tattttaaaaga	aatatttatig	tataatgttaa	atggtttaattg	16620
ttaatgtttg	agttattttata	gtgtttttttt	ttlaaggtttt	aaatataaatt	ttagattttgt	16680
taagalgat	ttatgtatttt	aaatttatatt	ttggattattg	gatatttttat	ttatggtttat	16740
taattttatag	ttttttlaaaa	aagatttttta	gtttttlaaata	ttttttggaa	attttgggggt	16800
aaatttaattga	aagatatattta	atttatagtaa	taataaattga	tattttatatt	aagttatttat	16860
ttaaatatai	ttatatatai	ttatttttatig	aaatttttat	agaatttttat	gaggttatgtt	16920
ttgtttatata	tgagaaatttg	aagtaaaaatt	ttgttttagta	atgtgttttga	ttgttatataa	16980
ttatttaattg	tagagtttag	gttttgaatt	aagttgtttg	tttttatatt	tttttttttt	17040
ttattttatt	attttttttt	gagattggagt	ttatttttgt	lgttttaggt	ggagtttaatt	17100
gggttaatttt	tagtttttatg	taattttttgt	ttttttgggt	taagttatttt	tttttgtttta	17160
gtttttttgag	tagttttgggt	tattaggttgt	tatttttatg	tttagtttaatt	tttttgtattt	17220
tttagtagaga	ttgggtttttg	ttatttttggg	taggtttgggt	ttgaatttttt	gatttttaggt	17280
gattttttttg	ttttgttttt	tttaagttgt	gggattataaa	gtgttagattta	ttgtgttttag	17340
ttttttatatt	tttttttat	atttttatgt	ttataaagaat	ttagtttttt	agatttttaag	17400
tatttatgaaa	ttatttgtatt	tttagagatt	tttaggatttt	ttggttttatt	tatttagattta	17460
ttgatttttt	agttgttaaga	aatataatata	tttttttat	tttgttatata	tatatataa	17520
ttaaagtttg	attttatagtt	gttaattttat	ttgggtttata	ttaaaaatttt	ttgaggttgt	17580
tatttagagga	gttttttttt	gttaattttat	ttgttttttt	tattgttttt	agtttttaagg	17640
aggggaattgt	tagtttttata	atttttttgt	ttatttttttag	tatttttttat	tatttttttta	17700
atgggaattat	aatataattat	tatttgattat	atgttttagta	gtgtatttgt	tatttagttat	17760

alagaaaiga	taaatatagi	taatttttt	agtaaatit	lagttlaaag	taggaattag	17820
atlaaigtaa	tttattat	ttlaaiggg	taagggtat	gtlaaatgia	gaagtigga	17880
gttttgggag	taataagaaa	gaaatgttta	atttagatt	tgagggtlag	aggaatttat	17940
tagaggagtl	aatattitgt	atittaaagta	tigaaaaagi	agtagaaaag	atattigttag	18000
ggggagaggg	gtgatgttt	ttagagaaaa	aglatittat	glataaagaa	atgaagtgga	18060
aatgttlaag	gtgtatttga	gaattgtlgt	ttttlatata	gtlggaaaag	agagtigtig	18120
igagtgggga	gtgagagat	agaagagtaa	tttagtiaag	gtttitlagia	tgaagggtta	18180
ttttttitgt	agagaatttt	ggaaatttgt	ttataggttag	taggttaaat	tttlaaggaa	18240
ttttaagttt	aggagggatt	ttataaaaa	tatgaataaa	tgtggitgaa	tattttaggg	18300
atgttagaga	gtgttagaga	lagtttttat	atagttttaga	atgggttttt	aggagaggta	18360
ttagaatatt	ataattat	tigtattgat	aatattat	tgaataagtg	tgtataggat	18420
aatgttttat	ttaaagttaa	tttgaatttt	tgaggattag	atttgtgatt	tiggttatata	18480
tgaatttttt	tttaaatatt	tttgggaatt	gtatgtataa	atataagaat	ataataaaag	18540
ttttaaagtt	tttaaaagtta	tgttagagtag	aaaagaaatt	tatttttttt	atttttaatt	18600
tgtaaatttt	tagtaattat	gataaggaaa	aagtatttta	taagtattta	ttaaagtatt	18660
ataattttgt	taatttttat	tatttagtaa	atttttaaaa	attaaagtta	ataatttaagg	18720
gaaaaaatta	gattttaatt	aaaaattttt	atgagtttat	taagaaaaat	aatagtattta	18780
tttttttatt	aatataagtt	aatgtaaaaa	taataataata	aaaaaaaaaa	taaaaaataa	18840
tagtagaatt	gttgtttttg	ataggttttat	tgaggtttgt	atgtttaagt	tattttatag	18900
aagtatttgt	ttagattatt	ggaaaatttg	taaaaggaaa	tttgaattgt	attttattat	18960
aatgttttta	aattttagtaa	gaattgatttg	agttataatt	gtatatgaat	atatatttgt	19020
atttaaatgt	aagagaaaag	aattaggttaa	tgtagagatt	tggttatttt	tttaagttat	19080
tatttttttt	aatatattga	aaatatattag	ttagaaatat	ttaatitttt	aatitagaata	19140
tttggttttt	tttaaatitt	ttatatttag	ggagttttta	gttagagggt	aaatgttaag	19200
aatagatttat	tttgttgggt	atatgttagag	gttgttgaat	gttatatatg	attttgtgtta	19260
taattagatt	ttttgtgttg	tggttatatt	atttgatttag	ggatagaatt	ttaaattttg	19320
tatttgttgt	tttgttagia	gaatttaatt	taattgtata	tgaattgaaa	tttttatgat	19380
ttaatitgtag	tttttttat	gaaatgtttt	ttttatttta	aaaagaaagg	gggaaaggat	19440
aatagaaaata	gtagtataaa	tttatgttaa	aatitaaagt	tatgttaagt	taggttatitg	19500
tttgtgtttt	tttttttagt	ttttaaagga	ggaaagatgt	tttaatttat	aaagttaatt	19560
tttgtaggta	taagtttttt	gtgtttttat	tagattttga	atttatataa	gggaattatt	19620
tgatttagtt	taattttttt	agttgttaaat	tgaatttgaa	gattgtttaa	tatggatatt	19680
taagttatag	aaggagaggt	agatatattt	tttgtttgat	atgttatatt	gggagatatt	19740
ttattgtatt	tgtatgtttg	tttttttagt	atgttatatg	aatatgtttg	ggtaggtatt	19800
tgaatttaal	ttttttttgt	agaagatttg	aatitttttt	tagttatttt	tatatattga	19860
agatatittag	agagaatttt	agagggtgtg	gttatitgtg	gagggtattg	ttggtagatt	19920
atttttaggt	tattttatatt	tgtttttatt	lagagtagtg	gtatatittt	ttatttgggtta	19980
tatttatagt	ttttttttaa	atgaaaggat	tttgtgttga	gtatatagtt	aaaaataaaa	20040
atgaaaaatta	tgttttttagt	ggaaaaatat	tataaaaattg	taaaattaggt	tatttaattag	20100
aaaaglatitt	attttatagaa	aatitttatat	atgtgataat	tagataaaat	gaatgtattt	20160
ttaaaaatag	ggttagtttta	ttataatttta	aatitgtitt	tagaagttaa	ttatgtattt	20220
tttaattttt	taagttttat	tagtttggtt	aatataaaatg	tgttagattg	agattttaaaa	20280
tttagtattaa	aatataataaa	aatataaaat	aagaaaaat	aaagttgata	ataatttaatt	20340
aatitggata	aggtttgaag	agtaaaaggaa	gattttatat	gttagtttaa	tattttaaaag	20400
atttggttat	aagtttttga	taatttgggaa	atattataaa	atattagttat	tttttaaat	20460
tagttattttg	ttgttttagtt	tttatgattg	tgtttatttta	ggtttatatt	ttgtttattg	20520
ttatttaata	tgttttttta	gatattttaal	tttttttttt	tgaattttat	attttgtttg	20580
gtttttgttt	aaataaattt	tttatgtgaag	tttaggtttt	aatataaaat	ttataaaatt	20640
tttttaatat	ttagtatttt	ttatatataaa	tataagttat	attaaaaata	aatgttttagg	20700
tatttttttaa	aaatgggtgt	atatgattga	tggaaagtaag	agtttagttat	atgttttaagg	20760
ataagggtgt	tgttttttata	ttggggagtt	aggattttgg	tttttatitgt	tgttatgatt	20820
gggttttagt	tttttttttt	gtaaaaatagg	aatataataaa	gtattttaatt	tatgttatag	20880
ttagaagat	taaaatttagt	taattttatat	aaatgttttaa	aatagttgtt	tgtatgaaat	20940
tttttagttaa	atgttagttta	tgtatgttatg	atggtagtag	tgtatttaatt	tatagtaata	21000
atgatagttaa	aatitgttaatt	attttaagat	tatagttatt	attttttatt	aaaaatatat	21060
tttaggatat	aaatatattt	aagaaaaat	gtttttatat	tgtatattta	tatttaataata	21120
tgttttgggt	atataaaagt	tatttttatat	tgttttaattg	taattttatt	ttgaaaaat	21180
ttatgtgata	ataggaattta	gatttttgttt	aaaaattata	attttaaatata	attattttgtg	21240
tagaaaaaaa	aaaaattaaa	aatitttaata	tgtatagaata	tataggtttt	tttttttatitg	21300
tttaaaagta	tgttaaaaaa	aatitttatita	ttgtatgttaa	ataaaagttt	taaaaaatatg	21360
aatatattgt	attaaaaatt	tttatattgg	aaaaaaatga	gaatttttgg	tatttttagaa	21420
tgggtttttt	ttttatttat	tatgtattga	aatitttaggg	taagaaaagg	gttagatttaa	21480
ttttgaaagg	ttttaaaat	taaaattatat	tattgtgtta	gtatttttaag	attlaatttagt	21540
atttttttaal	gataaaaaag	gttatagttga	gatttagagg	tgtatttttt	gaaatttgttt	21600
taaaattatta	tataaaatgtg	gttttgataa	tataaaatgg	ttttttatttt	aaatttaatt	21660
gttttttttt	tttttttggg	gggttggagg	agtaagaata	gtagtgttta	21720	
tttttagttat	tttttttatata	ataaaaagat	ggatggagaa	atatttaagaa	tgtataaatt	21780
taagtgtataa	atgatatatt	atttaagttat	atatttaagt	atagttttat	aagtaataatt	21840
gagtgtatgt	aatgtttata	aagttttttaa	atttttttaa	agtaatttaa	gttgtttgtta	21900
tttttttttga	atgtgttaatt	tttttttat	tttttttat	taagttttaag	ttaaatgtatg	21960
tttaagtttgg	ttttaaaaa	gattttaatga	ttatgttagtg	ttttttttat	taaaaatatat	22020
tttaattataa	gatgttagtat	tatatatat	gtatttttat	tatttttttagg	gtaaatgttt	22080
gaaatagttat	gttatttttt	agtttagttag	gaaaaattta	tgtagagaagt	aggttatatitg	22140
taattgtatt	ttattttttt	ggtgttgtatt	tttttttat	agtaatttat	gtataaaaa	22200
tttttaattgt	tttttttgaa	tataaatttag	ttaagatat	ttatagggag	gtatgttata	22260
agagtttagt	attitagtata	tgttaagaata	atatittatt	agaaaaagaa	attgtttaaga	22320

ttatattttt	attgaaaaaa	gaagaaggig	ttttgalaga	ggtttgitia	gttttttaai	22380
gagaggattt	aaaaigtitt	ttattttlga	tagtataatt	ttttatttat	ttttlaaata	22440
agtattitga	aataatttata	attagatagt	atttaatttt	aggttttlaag	tgtttttaata	22500
gtttttalga	atatgattag	tagttgtaat	atagaattat	ggtagaataaa	ttttttataa	22560
agaggggttt	gtttttatag	aatgttttagt	gtttttgtat	ttattttata	gaaaaaaalg	22620
ataatgagaa	agtataataa	atatittgtat	ttttaaaata	tttaataatt	aatlaagtag	22680
tgaaaaagat	tattattttt	tttttggaaa	ttgtataaaa	aatltgtagt	ttttgtgggg	22740
taaaaaaagt	ttgattattt	gaaagttaga	atltgaattt	tttaataatt	taatttttta	22800
taataatagt	tattgttttt	ttgttttttt	atltttttta	aaatttttaa	aaatttaatt	22860
ttagtgtata	aaatttttaa	atgaaataat	aagttatata	aatataattt	tagatatgat	22920
attagttatt	tagagtttgi	aatagagatt	gaaaaatga	aatltgatat	tttttttttt	22980
gtggttatgt	aaaaatttat	tattttttta	agtataata	aaataaaaag	gaaattttta	23040
gaaatggagt	attttgtttt	tttttttttt	tttttaattt	aagagtttta	ttaaaagaaa	23100
aaaaataaatt	atagtaaaat	gataagtaat	ttattttgtt	gtattttgtt	aaaaaagaaa	23160
tttttaagt	attttttttt	ttagtttttt	gaaatttttt	gaaatttagt	attttttttt	23220
tttaataaatt	aatataattt	attttttttt	atataattat	ttttttttat	ataaatttta	23280
agatttttaaa	aatttttaaaa	tttaagttta	ttattttaaaa	gaagtgttaa	ttgtgagiat	23340
atataatata	gtgagattgt	ttatttttga	aatgagaaat	ttaaatttta	ataatttaata	23400
aaataataata	aaaaagaaaat	aatltgagtaa	attttttttt	agttataaatt	gtgaattaat	23460
ttgttagttat	aatgtttttt	aaataaltga	atataattat	tttaggaaat	ttataaagga	23520
aaatagggttt	ttgaaaaatt	tattgtattgt	agattttttat	ttattalga	agataagtat	23580
atattatata	taatttagaga	aaggagatat	ttttaataaaa	tttaatttat	ttgtttttta	23640
agtlttagatt	gttaaaaggt	tttaattttt	tgtatagtta	tttttaataa	tggttttaai	23700
tttgaatgat	ttataatttt	taattagggt	gaataaattt	tttttatggt	ttataataat	23760
aaatgtgggt	gtagtattgt	ttgtttttga	tattgtttgt	ttaaaaattt	gaattttggt	23820
gtttttgttt	ataaaaaata	attttgtttt	tgttatttat	gtttttttgt	ttttgggata	23880
atgttttttt	taaaaaatata	taaatgtttt	tgaaatgtat	tttttaaaat	gtttttgtatt	23940
atgtattaaa	tatttttttg	ggggattttt	tttttttttt	tttttagttt	tggtttttta	24000
ggttttaagt	tgttataaat	atttttaaaag	ataaaaaaaa	aaaaaaaggt	attgattttg	24060
tttaaaattt	aaattgtatt	gggaaaggaa	tttaagtata	attttttttt	taaggtttta	24120
aaaaataaaaa	taattgtata	aaataaaaaa	ttattgttaa	tttttaattt	tgttagttat	24180
ttatgtttaa	gtgaaatttt	agaagtgttt	gatggggagt	ttgtgtttgt	taaatgtttt	24240
taagattttt	atttaaaatt	tgtaggagtt	tgtattgaaa	ttgataaata	tttaggggtt	24300
tataaaagtgg	ttatagatga	gaagaggaat	aaaaatgtat	attttaggag	gtgtattttg	24360
ttttaataat	tattgttatt	ttagggtgtt	aagttaaaag	gggttaaggga	gaaagaaaat	24420
tgttaagtat	gagtttttaa	ttgtgaaatt	aatltgtttg	tttttttagg	tattagattt	24480
ttggaagtgt	tgttaatgata	gttaggaaag	taaatataat	gttaattggt	tattgggttt	24540
gaataataga	gtttttgtat	ttttttatag	attaaagtata	taataatata	ataatataat	24600
atataatata	ataagattgt	ttattgttga	attgtttttg	aaataaaaaa	tattgtttgg	24660
tgttattttg	tatttttggt	gaaagggttag	agggttttgt	attttttttt	tttgttttta	24720
ggttaagatt	tattgaattat	tttttaggtt	tgtttgggat	ggttggggaga	ggtgtaggag	24780
atgtgttgag	agaggatagt	tttttatata	tttttttgta	tattttttta	tttttaggtt	24840
aaattttgtt	tttttttagg	aaggagaaaag	agggtgtgtg	gtgaaggga	ataatttttt	24900
tttaagtagg	gaagagatga	taaaaaattt	attgtttttt	ttgtttttgt	tttagttttg	24960
ttatttgatt	tggtttgttaa	atttttttaal	ttgttttagt	ttgtttagaat	ttgttaataa	25020
aaggggagaaa	attttttttt	gtttttattt	atgaaagttt	gggtttgtgt	gtgtgttaga	25080
ataaaataag	tataataatg	ttatttttta	aaattttgtt	tattatgtta	aaaaattgag	25140
ttatttttaag	ttttttattt	tttttagatt	ttgttaggtt	ggaaggagag	aaaaatttgt	25200
ttatttttagt	taggtttttt	tttttgaga	agtataaagt	tttttatggt	atttgttatt	25260
tgagttaatt	aatltgtatt	ttttgataag	gtttttttta	tttttatgat	tttggttaaat	25320
tgttaggagt	attttagtta	gttttatata	aaatttatata	agltgggatt	ttgttagtta	25380
aaagtattgat	tagttttttg	agatttagaat	gtgagttttt	aaagtataata	tgtattttgt	25440
attgggaaaag	tttaggtgtt	ttgtattttt	ttgaaggatt	tggttttagta	tttttgtgtt	25500
tggtattttt	agggggttat	tagaaagtaa	tataatgttat	aagaaagatg	tgggggagat	25560
tttgtatttt	gtgtttttgt	taggttgagg	tggtgttagg	gtagaagtgt	tgtgttggtt	25620
tgttgagatga	attttgttat	gtgttaggtt	ttgtttgatt	ttggaaggga	laggtagggt	25680
tggaagggtt	ttttgggttt	tggttgattt	tttttaggtt	gagagtattg	ttgtgttttg	25740
agltgttttg	gttttttaggt	gtgggttat	tggtttttta	gtgttttttg	gggaattagg	25800
tgtttatgta	ttgttttagt	gtgtttttt	agtatttagt	gtttgtgttt	ttgtgtggag	25860
ttttgttgt	tttttttgaa	agtttggggg	tttttttaatt	ttaggttttt	ttgggatttt	25920
tggtttgggg	gtttggaagaa	gggtttattt	attttgttgt	ttgttttgtt	ttgggttttt	25980
gaagtgtttg	tttttagttt	gggttttagt	gtttgttaatt	aagtattttt	ttttgttttt	26040
tttagtttgt	aagttttttt	tttgttttgt	gtttttgtgt	aaaaataggat	attttttttg	26100
gtttattttat	aaataaatagt	gtataataat	gggggagaag	tggtttggag	ggagaagtgt	26160
gttttgaggg	ggaggaggaa	aggagaggag	ttaaaaattt	ggatttgtat	aggggggaaa	26220
ggagaagaaa	agaaaaatgag	agagtgttgt	tagtttgttgt	agtttgttat	ttttgttttt	26280
tttttgttgt	tttttttttt	tttttaaggta	gtataaattt	tattgtggata	ggatggaagt	26340
tttgttgtga	agttgggaaat	ggttggagtg	tgttttgtgt	tgtttgttagt	tttgtattttg	26400
tgttagggagg	gggggtgggg	gtgatttgtt	tattgtttat	ttgtgggtttg	tgagggttgt	26460
gggggttttt	gggggaggtgt	ttagggttgt	gggggggtgt	gggttgtgtgg	ggattttatt	26520
tgttttttat	tgattttttgg	tgatttgttta	ttgttttgtt	ttgtgatttt	gtgtggggat	26580
gtttttagggt	ttttgggttt	tggttttgtt	gggtgtgtgt	gtttgtaatt	ttgtgttttt	26640
tgttttgttt	ttatttttgt	ttattttggg	ttgatttgag	tggttgttagt	ttttagggtt	26700
aggggagggga	tttgttgtgt	tttttttttt	ttgggtttgg	agagttattg	ttgattttta	26760
tttgtttttg	tggtgttgtt	tttggaattg	tttggaattt	tttgtttatt	tagttttttt	26820
gttgtaggta	tttgtgttgt	tttgttttgt	ttttttttat	ttatttttaag	ggaggagata	26880

gaagggattt tgtttatttg taataatgtg aaataaaaaat taatttagat tagattgggg 26940  
 tgtttttttt galgggagga aatatttttt tttgtggaga tatatgttat gaaggattaa 27000  
 gtgggttggg gatagggtgt gtgtgaagg gttgggttt ttttagtgt tttgggtgt 27060  
 aggtataggt atttgttita galgtttaa ggttaggtag taatgattta ttttaaggt 27120  
 ggtgttagag ttttttagg tatatgttg aaatgatat tttgttttaa gtttttgtg 27180  
 tatgtattat gtgattatat aggtattatg attttatat tatatgttg tatgtataa 27240  
 ttaggggata tagtaaaagt agatggaaata aataatttat aaattttgt tttattaat 27300  
 tttttttttt aaaaatttat tgtttatttt agtggttatt ttttgttat attgataata 27360  
 aatgttttaa tttattgata aattattgag ttttaattat tttattgggt atttatggta 27420  
 tatgaattta ttttaatttt atgataattt tatgggtgtt attattaaat tggataaaaa 27480  
 gatgaggaaa ttaaagttta aagaattatg agtattttt ttaaagataa atttagtgtt 27540  
 ttttaattat aaagtattat atataataat ttttatatta ttttagtgtt ggtttaagag 27600  
 attatagatt aatttgtaga aattattttt atttaaagaa agtttagttt taatataatt 27660  
 attaagttat gttttgaaaa aggttttagaa aaaagatttt attttttatt ttaggttgtt 27720  
 tttatgtaat tttatagagt attgtttaat ttaaagtag ttttaatttt gaatttttat 27780  
 ggttataatt tattttttaa tttgtgggga attatttata atgtttaaga ggttttagaa 27840  
 aagggtgtgt ttttaattta aaatgataaa ggttagtgtt gtgtttttta ttttttatg 27900  
 ggtgtttttt tttgttagat tttttggag ggtgttaggt tttgttaggt taatgttttt 27960  
 tttttgtgtt ttttaagtag aaaggggttt ggttagtggg tttgtataaa gtggatttgg 28020  
 agtatgttg agatattatt tttgtttaat gaggaattgt agttaataa tatggagag 28080  
 aaaaatatga atggattata ttaattaat ttttagattt atttttttta ttttatagt 28140  
 gagaaaaata aggttttaga atttttagaa gtttgttaat aaatgtaga ttttagttt 28200  
 aagttagttt ttttttaagt ttttttttag ttttttgtat gttttttta gtattaatgg 28260  
 ttttttagaa aatagtaatt ttttttaata ttttaattat ttttaattta atattaat 28320  
 tttttttttt ttttttttaa ttttttttaa atgttttgtg gtttttagta atatttgt 28380  
 aggttttagt aatattgata ttttaatttt gtttttttaa ggttaataata ttttagattt 28440  
 tttttgtgtt ttttaattta ttttttaggt ttttttttaa ataaaggtgg gatttttagt 28500  
 attttgattt aatataattt ttttttttag ttttttttaa atataaattt aggtttgtgt 28560  
 ttttttaggt gtttttttgt atttttttaa agtttagatt ttttagttta ttttagttt 28620  
 ttttaaggtt atttttgttt ttttagtttt ttttagtttt tagataagaa ttttagttt 28680  
 gaaatttttt ttttaattta ggttaattat ttttagtttt gattttttat ttttttttt 28740  
 taattagttt ttttaattat ttttagtttt ttttagtttt atttagttt agataaaatg 28800  
 ttttaatttt gtttaatttt gaaataagt ttttaatttt aatagaattt taggtttata 28860  
 aagtttaaaa ttttagtttt gtttaatttt gtttttttt ttttagtttt ttttagttt 28920  
 ttttttttta atttagtttt ttttagtttt atttagtttt ttttagtttt ttttagttt 28980  
 ttttttttta ttttaatttt ttttagtttt aaggtatttt ttttagtttt ttttagttt 29040  
 aaaaatttta aatatttttt ttttagtttt atttagtttt aaaggaattt atttagttt 29100  
 aataaaagt ttttttttag ttttttttaa aattatttta ttttagtttt gagaattatt 29160  
 ggttttaaga attttttttt atttagtttt taggtttatt aaggaatttt ttttagttt 29220  
 ttttttttta aattggaata aaattgttgt ttttaatttt ttttaggttt tttttttta 29280  
 atttttgttt ttttttaatt tttttttttt ttttttaaat atttttgaag tttttgaag 29340  
 taggtgtttt ttttaaaatt tatgtatttt ttttagtttt attttatttt ttttttgttt 29400  
 taaaalgtaa aataatttta aatgtataat taaaagttta atttttttt ttttaatttt 29460  
 ttttagtttt tttttttttt ttttagtttt ttttagtttt atttagtttt ttttagtttt 29520  
 atttagtttt agagagggaa agtagaattt ttttagtttt gtttagtttt ttttagtttt 29580  
 tatgggggaa attgaatttt gagatttttt gtttagtttt ttttagtttt ttttagtttt 29640  
 agtgggtttt gtttagtttt agtttagttt ttttagtttt ttttagtttt ttttagtttt 29700  
 ttttagtttt gtttagtttt gtttagtttt gtttagtttt ttttagtttt ttttagtttt 29760  
 aatttagttt aatataaggt ttttagtttt gtttagtttt ttttagtttt ttttagtttt 29820  
 ggtgtttttt gtttagtttt ttttagtttt gtttagtttt ttttagtttt ttttagtttt 29880  
 ttttagtttt atttttgttt agtttaattt aataaagttt ttttaggttt ttttagtttt 29940  
 aattataatt ttttttttaatt ttttttttaa agtttaattt aggttaaaat tag 29993

<210> 6  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> PRIMER

<400> 6

cggaggggtac ggagattacg

20

<210> 7  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> PRIMER

<400> 7

cgacgacgcg cgaaa

15

<210> 8  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> PRIMER  
  
 <400> 8  
  
 tggtagatgga ggaggttttag taagt 25  
  
 <210> 9  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> PRIMER  
  
 <400> 9  
  
 ggtgatgtgtt tattgtttatg gtttg 25  
  
 <210> 10  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> PRIMER  
  
 <400> 10  
  
 cccctcaacc taaaaactac aac 23  
  
 <210> 11  
 <211> 29  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> PROBE  
  
 <400> 11  
  
 cgaaacccta aatatcccgataacgccg 29  
  
 <210> 12  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> PROBE  
  
 <400> 12  
  
 accaccacc aacacacaat aacaaacaca 30  
  
 <210> 13  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> PROBE  
  
 <400> 13  
  
 aaaattacga cgacgccacc cgaaa 25  
  
 <210> 14  
 <211> 25  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> BLOCKER

<400> 14

gttatggttt gtgattttgt gtggg

25

<210> 15

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> BLOCKER

<400> 15

aaactacaac cactcaaalc aaccca

26

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 03/01457
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C12Q1/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, SEQUENCE SEARCH		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 77373 A (PIEPENBROCK CHRISTIAN ;BERLIN KURT (DE); EPIGENOMICS AG (DE); OLEK) 18 October 2001 (2001-10-18) the whole document	83,84
A	---	1-86
X	WO 00 52204 A (ORNOTOFT TORBEN F) 8 September 2000 (2000-09-08) table 1	30-33
X	WO 99 64626 A (GENOSTIC PHARMA LTD ;ROBERTS GARETH WYN (GB)) 16 December 1999 (1999-12-16) example 5	30-33
P,X	WO 02 101357 A (IRM LLC ;SU ANDREW I (US); HAMPTON GARRET M (US)) 19 December 2002 (2002-12-19) the whole document	1-86
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 August 2003		28/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5010 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 051 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gabriëls, J



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/01457

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 72781 A (CRKVENJAKOV RADOMIR ; JONES LEE WILLIAM (US); STACHE CRAIN BIRGIT ()) 4 October 2001 (2001-10-04) EYA3 = SEQ ID NO:68 -----	
A	HILTUNEN MO ET AL: "HYPERMETHYLATION OF THE WT1 AND CALCITONIN GENE PROMOTER REGIONS AT CHROMOSOME 11P IN HUMAN COLORECTAL CANCER" BRITISH JOURNAL OF CANCER, LONDON, GB, vol. 76, no. 9, 1997, pages 1124-1130, XP000979772 ISSN: 0007-0920 page 1127 -page 1129; figure 2 -----	1-86

International Application No. PCT/EP 03 01457

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

## Continuation of Box I.1

Although claims 1-11, 21, 36-82 are directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the in vitro method for diagnosing a colon cell proliferative disorder.

Although claims 12-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition in an in vitro system.

Although claims 17, 20, and 86 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/compositions used.

## Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 18

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

## Continuation of Box I.2

Present claims 31-33 relate to arrays defined by reference to a desirable characteristic or property, namely being obtainable according to claim 30.

The claims cover all arrays having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for none of such arrays. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the arrays by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for any array containing sequence derived from the EYA4 gene.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is

International Application No. PCT/EP 03 01457

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 03/01457

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: -  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/01457

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0177373	A	18-10-2001	DE 10019058 A1	20-12-2001
			AU 4835201 A	24-09-2001
			AU 5038101 A	24-09-2001
			AU 5478801 A	23-10-2001
			AU 5479401 A	23-10-2001
			AU 7384001 A	23-10-2001
			AU 7566301 A	23-10-2001
			AU 7633001 A	23-10-2001
			AU 7633101 A	23-10-2001
			AU 7748701 A	23-10-2001
			AU 7842001 A	07-11-2001
			AU 8960001 A	11-12-2001
			WO 0177373 A2	18-10-2001
			WO 0168911 A2	20-09-2001
			WO 0168912 A2	20-09-2001
			WO 0177375 A2	18-10-2001
			WO 0177164 A2	18-10-2001
			WO 0177376 A2	18-10-2001
			WO 0177377 A2	18-10-2001
			WO 0181622 A2	01-11-2001
			WO 0192565 A2	06-12-2001
			WO 0177378 A2	18-10-2001
			WO 0176451 A2	18-10-2001
			EP 1283905 A2	19-02-2003
			EP 1268855 A2	02-01-2003
			EP 1268857 A2	02-01-2003
			EP 1272670 A2	08-01-2003
			EP 1278892 A1	29-01-2003
			EP 1278893 A2	29-01-2003
			EP 1274865 A2	15-01-2003
			EP 1274866 A2	15-01-2003
			EP 1268861 A2	02-01-2003
			US 2003082609 A1	01-05-2003
			US 2003148326 A1	07-08-2003
			US 2003148327 A1	07-08-2003
WO 0052204	A	08-09-2000	AU 3316600 A	21-09-2000
			WO 0052204 A2	08-09-2000
			US 6335170 B1	01-01-2002
WO 9964626	A	16-12-1999	AU 4158699 A	30-12-1999
			CA 2330929 A1	16-12-1999
			EP 1084273 A1	21-03-2001
			WO 9964626 A2	16-12-1999
			GB 2339200 A ,B	19-01-2000
WO 02101357	A	19-12-2002	WO 02101357 A2	19-12-2002
			US 2003138793 A1	24-07-2003
WO 0172781	A	04-10-2001	AU 8726901 A	08-10-2001
			EP 1268528 A2	02-01-2003
			WO 0172781 A2	04-10-2001

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/68	A
G 0 1 N 33/574	G 0 1 N 33/574	A
G 0 1 N 33/58	G 0 1 N 33/58	A
G 0 1 N 37/00	G 0 1 N 37/00	1 0 2
	C 1 2 N 15/00	F

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 バーガー, マットヒアス

ドイツ連邦共和国, 1 0 9 6 7 ベルリン, グラエフェシュトラッセ 7 6

(72)発明者 メイヤー, サビン

ドイツ連邦共和国, 1 2 1 6 3 ベルリン, マーケルシュトラッセ 6 0

(72)発明者 レスチェ, ラルフ

ドイツ連邦共和国, 1 0 4 3 9 ベルリン, ダネンシュトラッセ 1 5

(72)発明者 コットレル, スーザン

アメリカ合衆国, ワシントン州 9 8 1 0 2, シアトル, エイピーティ 4 0 2, 2 0 2 6 イ  
ェール エーブイイー. イー.

(72)発明者 デ ボス, セオ

アメリカ合衆国, ワシントン州 9 8 1 2 5, シアトル, 1 2 0 8 エヌイー 1 0 0 ティーエイ  
チ エスティー.

F ターム(参考) 2G045 AA25 CB01 DA12 DA13 DA14 DA36 DA77 FB02 FB03 FB05  
FB07 FB08 FB12  
4B024 AA01 AA11 AA12 AA19 CA04 CA05 CA06 CA09 CA12 EA04  
FA02 FA10 GA18 HA08 HA12 HA14 HA19  
4B029 AA07 AA21 AA23 BB20 CC03 CC08 FA12  
4B063 QA01 QA12 QA18 QA19 QQ03 QQ08 QQ43 QQ49 QQ53 QQ63  
QR08 QR32 QR41 QR42 QR50 QR54 QR55 QR62 QR66 QR82  
QS10 QS12 QS25 QS34 QS36 QS39 QX02 QX04 QX07  
4C084 AA13 NA14 ZB211 ZB212 ZB261