(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0011978
(43) 공개일자 2014년01월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 31/7088* (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0084920
(22) 출원일자 2013년07월18일
심사청구일자 2013년07월18일
(30) 우선권주장
1020120078699 2012년07월19일 대한민국(KR)
기술이전 희망 : **기술양도**, **실시권허여**, **기술지도**

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93
(72) 발명자
최혜선
울산광역시 남구 대학로1번길 18-16, 401호 (무거동)
정수월
울산광역시 남구 옥현로 92-12, 102동 1501호 (무거동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 충정

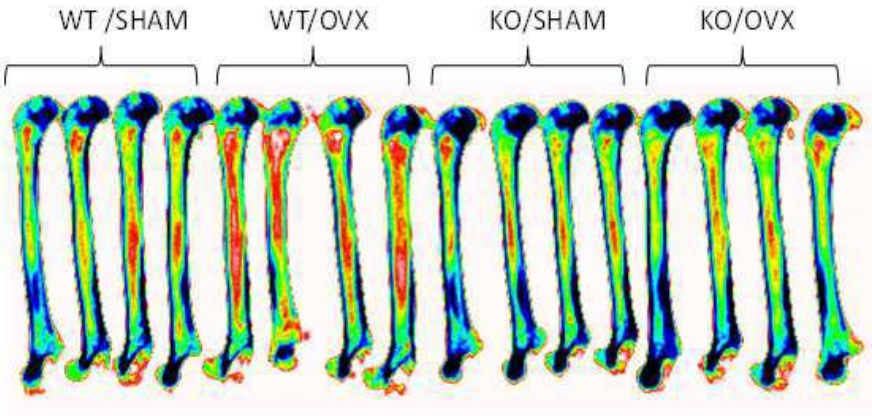
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **뉴클레오티드-결합 올리고머화 도메인 2의 억제제를 유효성분으로 함유하는 골 질환 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 NOD2의 발현 억제제를 유효성분으로 함유하는 에스트로겐 결핍으로 유도된 골질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 난소절제술과 같이 에스트로겐의 감소 또는 결핍이 예상되거나 진행중인 환자에서 NOD2 유전자 또는 단백질의 발현이나 기능을 저해함으로써 골밀도 감소를 효과적으로 억제하는 효과를 나타낼 수 있다.

대 표 도 - 도1a



(72) 발명자

김운기

경상남도 양산시 일동4길 5 (중부동)

케케

울산광역시 남구 삼호로11번길 38, 1002호 (무거동, 청운학사)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	A111295
부처명	보건복지부
연구사업명	보건의료 연구개발사업
연구과제명	bone remodeling에서 heme oxygenase-1의 역할
기 여 율	1/1
주관기관	보건복지부
연구기간	2011.11.01 ~ 2014.10.30

특허청구의 범위

청구항 1

뉴클레오티드-결합 올리고머화 도메인 2(nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2) 유전자의 억제제를 유효성분으로 함유하는, 에스트로겐 결핍으로 유도된 골 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 NOD2 유전자는 서열번호 2의 아미노산 서열을 코딩하는 염기서열로 이루어진 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 NOD2 유전자는 서열번호 1의 염기서열로 이루어진 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 억제제는 NOD2 유전자의 전사를 억제하는 물질, 전사된 NOD2 mRNA의 번역을 억제하는 물질, 또는 NOD2 단백질의 기능을 억제하는 물질인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 NOD2 유전자의 전사를 억제하는 물질은 프로모터(promoter), 인핸서(enhancer) 또는 프로모터에 결합하는 전사조절인자(transcription factor)에 결합하는 단백질 또는 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제 4항에 있어서, 상기 전사된 NOD2 mRNA의 번역을 억제하는 물질은 상기 mRNA에 특이적으로 결합하는 안티센스 분자인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제 4항에 있어서, 상기 NOD2 단백질의 기능을 억제하는 물질은 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 에스트로겐 결핍으로 유도된 골 질환은 골다공증(osteoporosis), 골연화증(osteomalacia), 골감소증(osteopenia), 골위축(bone atrophy) 및 골관절염(osteoarthritis)으로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 뉴클레오티드-결합 올리고머화 도메인 2(NOD2)의 발현 억제제를 유효성분으로 함유하는 에스트로겐 결핍으로 유도된 골질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 골(bone)은 골 전환(bone turnover)을 통해 노화된 골을 신규한 골로 대체하는 과정을 수행하는 역동적 조직이다. 이러한 골 재형성(bone remodeling)은 조골세포(osteoblast)와 파골세포(osteoclast, OC)의 균형 잡힌 작용을 통해 이루어진다. 에스트로겐(estrogen) 결핍은 이러한 재형성의 공간을 넓혀 골소주 표면(trabecular surface) 상에 피질의 공극(cortical porosity) 및 재흡수 영역(resorption area)을 증대시킨다. 증가된 파골세포생성(osteoclastogenesis)은 이러한 현상의 일차적인 원인이다.

[0003] 에스트로겐의 주된 효과는 파골세포 형성을 감소시키는 것이다 [Weitzmann M., et al., *J Clin Invest* (2006), 116, 1186-94]. 골흡수에서 중요한 역할을 하는 다핵거대세포(multinucleated giant cells)인 파골세포는, 일부 형태학적 및 기능적 특성을 공유하는 단핵구세포/대식세포 계통(monocyte/macrophage lineage)의 조혈세포(hematopoietic cells)로부터 분화된다. 이들 세포는 물리적 골 재형성 뿐 아니라 만성 염증성 질환과 관련된 골 파괴(bone destruction)의 원인이 된다 [Roodman GD, *Endocrinol Rev* (1996), 17, 308-332].

[0004] 파골세포 생성을 촉진하기 위해서는 두 분자가 필수적이다. 이들 인자는 골수 중간엽 세포로부터 생성되는데, M-CSF(macrophage-colony stimulating factor)와 TNF 패밀리의 하나인 RANKL(receptor activator of nuclear factor-κB ligand)이다. [Suda T. et al., *Endocrinol Rev* (1999), 20, 345-357; Kong YY, et al., *Nature* (1999), 397, 315-323]. RANKL이 그 수용체인 RANK에 결합하는 것은 NF-κB, c-Fos 및 NFAT2을 포함하는 필수적인 전사인자를 유도하고 활성화시켜 파골세포 분화의 신호를 개시한다 [Cappellen D, et al., *J Biol Chem* (2002), 277, 21971-82], 활성화된 전사인자들은 TRACP 및 칼시토닌 수용체(calcitonin receptor)를 포함하는 표적 유전자의 발현을 유도한다. 파골세포와 조골세포는 TLR 및 IL-1R을 발현하지만, 조골세포는 파골세포의 분화 및 활성에 영향을 미치는 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines)을 생산한다.

[0005] 한편, 뉴클레오티드-결합 올리고머화 도메인 2(nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2)는 선천성 면역시스템을 구성하는 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptors, PRR) 중 하나이다. PRR은 플레젤린(flagellin), 고유 핵산 구조(unique nucleic acid structure) 및 박테리아 세포벽 구성물질(bacterial cell wall components)과 같이 미생물에 중요한, 병원체-관련 분자 패턴(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)을 감지한다. 톨-유사 수용체(toll-like receptors)는 세포 표면 및 엔도좀 내에서 PAMP들을 감지하는 반면, NOD2는 세포내 구획(intracellular compartments)에서 이들을 인식하여 회피하는 미생물에 대한 다른 인지 라인(recognition line)을 제공한다. PAMP의 탐지는 다중 전염증성 신호전달경로를 활성화시켜 침임 미생물을 표적한다.

[0006] NOD는 뉴클레오티드 결합(nucleotide binding) 및 자가-올리고머화(self-oligomerization)에 필수적인 N-말단 작용기 결합 부위(N-terminal effector biding region), 및 미생물의 패턴을 감지하고 그 활성을 조절하는 C-말단 루신-풍부 반복 모티프(C-terminal leucine-rich repeat motifs)로 구성된다. NOD2의 돌연변이는 만성 염증성 장질환인 크론병(Crohn's disease)과 관련되어 있으며, 이는 NOD2가 여러 만성 염증 질환에서 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.

[0007] 본 발명자들은 난소절제술과 같은 에스트로겐의 감소 또는 결핍 상황에서의 골 소실을 저해하기 위해 예의 연구한 결과, NOD2 유전자의 억제를 통해 에스트로겐 결핍 상황에서의 골소실에 따른 골 질환의 치료가 가능할 것으로 판단하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 따라서 본 발명의 목적은 에스트로겐 결핍 상황에서의 골소실에 따른 골 질환의 치료를 위한 NOD2 유전자의 발현 억제제를 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 뉴클레오티드-결합 올리고머화 도메인 2(nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2) 유전자의 억제제를 유효성분으로 함유하는, 에스트로겐 결핍으로 유도된 골 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 NOD2 유전자는 서열번호 2의 아미노산 서열을 코딩하는 염기서열을 가질 수 있다.

[0011] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 NOD2 유전자는 서열번호 1의 염기서열을 가질 수 있다.

[0012] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 억제제는 NOD2 유전자의 전사를 억제하는 물질, 전사된 NOD2 mRNA의 번역을 억제하는 물질, 또는 NOD2 단백질의 기능을 억제하는 물질일 수 있다.

[0013] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 NOD2 유전자의 전사를 억제하는 물질은 프로모터(promoter), 인핸서(enhancer) 또는 프로모터에 결합하는 전사조절인자(transcription factor)에 결합하는 단백질 또는 화합물일 수 있다.

[0014] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 전사된 NOD2 mRNA의 번역을 억제하는 물질은 상기 mRNA에 특이적으로 결합하는 안티센스 분자일 수 있다.

[0015] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 NOD2 단백질의 기능을 억제하는 물질은 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체일 수 있다.

[0016] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 에스트로겐 결핍으로 유도된 골 질환은 골다공증(osteoporosis), 골연화증(osteomalacia), 골감소증(osteopenia), 골위축(bone atrophy) 및 골관절염(osteoarthritis)으로 구성된 질환에서 선택될 수 있다.

발명의 효과

[0017] 본 발명은 NOD2 유전자의 억제제를 유효성분으로 함유하는, 에스트로겐 결핍으로 유도된 골 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 조성물은 NOD2 유전자 또는 단백질의 기능을 억제할 수 있는 물질을 유효성분으로 포함함으로써, 난소절제술, 약물복용, 노화와 같은 에스트로겐의 감소 또는 결핍으로 인한 골 질환의 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 마우스에서 OVA 유도된 골소실에 대한 NOD2의 영향을 나타낸 것이다.

도 2는 NOD2가 파골세포 증가에 미치는 영향을 나타낸 것이다.

도 3은 NOD2가 조골세포생성에 미치는 영향을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0020] 본 발명은 뉴클레오티드-결합 올리고머화 도메인 2(nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2) 유전자의 억제제를 유효성분으로 함유하는, 에스트로겐 결핍으로 유도된 골 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0021] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 NOD2 유전자는 서열번호 2의 아미노산 서열을 코딩하는 어떠한 염기서열로도 구성될 수 있다.

[0022] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 NOD2 유전자는 서열번호 1의 염기서열로 표시될 수 있다.

[0023] 본 발명의 구현예에 따르면, 난소절제술 후 NOD2 유전자를 억제시킨 NOD2-KO 마우스의 대퇴골 골밀도는 NOD2 유전자를 갖는 야생형 마우스와 비교하여 현저히 높은 것을 확인하였다 (도 1 참조). 이는 난소절제술과 같이 에

스트로겐 감소 또는 결핍이 예상되는 상황에서 NOD2 유전자를 억제시키면 에스트로겐의 감소 또는 결핍으로 인한 골소실로부터 골을 효과적으로 보호 및 예방할 수 있음을 의미하는 것이다. 따라서 본 발명에 따른 NOD2 억제제를 유효성분으로 포함하는 조성물은 약물복용, 노화(aging) 또는 수술 등으로 인해 에스트로겐의 감소 또는 결핍이 예상되거나 진행중인 환자에게 투여하여 NOD2의 발현을 억제함으로써 NOD2의 발현으로 유도된 골밀도 감소를 억제시킬 수 있으므로, 골밀도 감소로 유발되는 골 질환의 치료용도로 유용하게 사용될 수 있다.

[0024] 본 발명에서, 상기 "NOD2 유전자의 억제제"라 함은 NOD2 유전자의 발현을 억제하거나, NOD2 유전자의 발현으로 생성된 단백질의 기능을 억제하는 모든 물질을 뜻한다.

[0025] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 억제제는 NOD2 유전자의 전사를 억제하는 물질, 전사된 NOD2 mRNA의 번역을 억제하는 물질 또는 NOD2 단백질의 기능을 억제하는 물질이 모두 포함된다. 이때, NOD2 유전자의 전사를 억제하는 물질로는 NOD2 유전자의 전사를 조절한다고 알려져 있는 프로모터(promoter), 인핸서(enhancer), 프로모터에 결합하는 전사 조절 인자(transcription factor)에 결합하는 단백질 또는 화합물이 될 수 있으나 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, mRNA의 번역을 억제하는 물질로는 상기 mRNA에 특이적으로 결합하는 안티센스 분자가 있으나 반드시 여기에 한정되지는 아니며, NOD2 단백질의 기능을 억제하는 물질로는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 단일클론 또는 다클론 항체가 있으나 여기에 한정되는 것은 아니다. 상기와 같은 안티센스 또는 단일클론 또는 다클론 항체는 공지된 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0026] 본 발명의 일구현예에서, 상기 NOD2 유전자의 전사를 억제하는 물질의 하나의 예는 RNAi이다. 상기 'RNAi'는 많은 진핵생물에서 보존된 전사후 유전자 조절의 한 방법이다. RNAi는 세포에 존재하는 짧은 이중나선 RNA(dsRNA)분자에 의해 유도된다 (Fire 등 (1998), Nature 391: 806-811). siRNA 라고도 불리우는 이러한 짧은 dsRNA 분자는 단일가닥으로 분리된 후 RNA-유도 침묵 복합체(RNA induced silencing, RISC)에 결합하여 표적화된 mRNA를 절단하거나 번역을 저해한다 (Elbashir SM 등 (2001), Genes Dev, 15: 188-200).

[0027] 또한 NOD2 유전자의 발현 억제제가 siRNA일 경우, siRNA 폴리뉴클레오티드 서열은 발현 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있으며, 상기 작동 가능하게 연결된 유전자 서열과 발현 조절 서열은 선택 마커 및 복제 개시점(replication origin)을 같이 포함하고 있는 하나의 발현벡터 내에 포함될 수 있다. 상기 "작동 가능하게 연결(operably linked)" 된다는 것은 적절한 분자가 발현 조절 서열에 결합될 때 유전자 발현을 가능하게 하는 방식으로 연결된 유전자 및 발현 조절 서열일 수 있다. 상기 "발현 조절 서열(expression control sequence)"이란 특정한 숙주 세포에서 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드 서열의 발현을 조절하는 DNA 서열을 의미한다. 그러한 조절 서열은 전사를 실시하기 위한 프로모터, 전사를 조절하기 위한 임의의 오퍼레이터 서열, 적합한 mRNA 리보좀 결합 부위를 코딩하는 서열, 전사 및 해독의 종결을 조절하는 서열을 포함한다. 상기 NOD2 유전자의 siRNA를 포함하는 발현벡터는 당해 기술분야에서 잘 알려진 형질전환 기술을 이용하여 숙주세포에서 발현시키거나 목적으로 하는 부위에서 발현시킴으로써 NOD2 유전자의 발현을 억제시킬 수 있다.

[0028] 상기 siRNAs의 이용은 질병의 동물 모델에 있어서 유전자 발현을 저해하는 데 대중성을 나타내고 있다. siRNA의 전달 및 siRNA를 포함한 발현 벡터를 제조하는 기술은 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 미국 출원 제 2004/106567 및 2004/0086884는 바이러스성 벡터, 비바이러스성 벡터, 리포솜 전달운반체, 플라스미드 주입 시스템, 인공 바이러스 엔벨로프 및 폴리라이신 컨쥬게이트를 포함한 전달 메커니즘뿐 만 아니라 많은 발현 벡터를 제공하고 있다.

[0029] 또한 당업자는 당해 기술 분야에 공지된 방법을 이용하여 원하는 방식대로 상기 siRNA를 합성하고 변형시킬 수 있다 (Andreas Henschel, Frank Buchholz1 and Bianca Habermann (2004) DEQOR: a web-based tool for the design and quality control of siRNAs. Nucleic Acids Research 32(Web Server Issue):W113-W120). 본 발명에서 유전공학적 기술과 관련된 사항은 샘브룩 등의 문헌 (Sambrook, et al. Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (2001)) 및 프레드릭 등의 문헌 (Frederick M. Ausubel et al., Current protocols in Molecular Biology volume 1, 2, 3, John Wiley & Sons, Inc. (1994))에 개시되어 있는 내용에 의해 보다 명확하게 설명된다.

[0030] 본 발명에서, 상기 NOD2 단백질의 활성을 억제하는 물질의 다른 예로는, NOD2 단백질의 뉴클레오티드 결합(nucleotide binding) 및 자가-올리고머화(self-oligomerization)에 필수적인 N-말단 작용기 결합 부위(N-terminal effector biding region) 또는 미생물의 패턴을 감지하고 그 활성을 조절하는 C-말단 루신-풍부 반복 모티프(C-terminal leucine-rich repeat motifs)를 포함하는 활성부위에 직접적으로 결합하여 활성을 저해하는 경쟁적 저해제(competitive inhibitor), 또는 상기 활성부위가 아닌 부위에 결합하여 활성부위의 기능을 방해하는 비경쟁적 저해제(noncompetitive inhibitor), NOD2 단백질의 세포 내 특정 위치로의 이동(localization)을

방해하는 물질, NOD2 단백질을 분해(degradation)하거나 분해를 유도하는 물질, 및 NOD2의 활성 기작(mechanism)에 대한 차단제(blocking agent)로서의 활성을 나타내는 것으로서, 구체적으로 단백질(proteins), 항체(antibodies), 폴리펩티드(polypeptides), 펩티드(peptides), 백신(vaccines), 유전자(oligonucleotides), 호르몬(hormones), 효소(enzymes), 리보자임(ribozyme), 사이토카인(cytokines) 또는 케모카인(chemokines) 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0031] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 에스트로겐 결핍으로 유도된 골 질환은 골다공증(osteoporosis), 골연화증(osteomalacia), 골감소증(osteopenia), 골위축(bone atrophy) 및 골관절염(osteoarthritis)으로 구성된 군에서 선택된 질환이다.

[0032] 본 발명에서 사용되는 용어 “골 질환”은 골밀도가 감소되어 일어나는 모든 질환을 의미한다. 상기 골 질환은 골다공증, 골연화증, 골감소증, 골위축, 골관절염 등을 모두 포함하는 의미이다.

[0033] 상기 골다공증은 골다공증의 증상인 골밀도의 감소는 뼈(bone)내의 파골세포와 조골세포의 불균형에 의한 결과이다. 과도한 파골세포의 생성은 골다공증과 같은 골밀도를 감소시키는 질병을 유도한다. 뼈 흡수를 수행하는 파골세포는 크고 다핵의 세포로써 골 기질을 무너뜨리고 뼈 미네랄을 분해하는 기능을 한다. 활성화된 파골세포는 세 개 이상의 핵을 가지고 있는데, 파골세포는 파골세포 전구세포(precusor cell)로부터 성숙한 다핵의 파골세포로의 분화를 유도하기 위해 다양한 호르몬들과 인자들을 요구한다. 그 인자들 중 가장 중요한 두 가지 인자는 조골세포(osteoblast)로부터 생산되는 MCSF(macrophage colony stimulating factor)와 RANKL(receptor activator of nuclear factor-kB ligand)이다 (Mojtaba A. et al., Cancer Biol Ther., 7:1,3-9;1 (2008)). 따라서 골밀도 감소에 따른 골 질환은 본 발명의 조성물을 이용하여 골밀도 감소를 억제함으로써 예방하거나 치료될 수 있다.

[0034] 본 발명의 약학적 조성물은 약물복용, 노화, 수술 등으로 인해 에스트로겐의 감소 또는 결핍이 예상되거나 진행중인 대상, 예를 들면 난소절제술(ovariectomy), 폐경, 갱년기, 아스피린 등의 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)를 포함하는 약물 복용 등으로 인해 에스트로겐의 감소 또는 결핍이 예상되거나 진행중인 환자에 전신 또는 국소적으로 처리될 수 있으며, 유효성분인 NOD2 유전자에 대한 억제제의 투여형태 및 투여량은 연령, 성별, 체중, 증상, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있다.

[0035] 본 발명의 약학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 약제학적 제제에 적합한 어떠한 형태로든 제형화(formulation)하여 사용될 수 있으며, 예를 들면 정제, 환제, 산제, 캅셀(capsule)제, 시럽, 에멀젼, 마이크로에멀젼 등을 포함하는 다양한 경구 투여 형태로, 또는 근육내, 정맥내 또는 피하 주사를 위한 멸균 주사용액 형태 또는 좌제 등을 포함하는 다양한 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0036] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 그 투여 형태에 따라 조성물의 제형화에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있으며, 예를 들면 본 발명의 조성물이 경구제형의 형태로 제조되는 경우에는 사용되는 담체의 예로 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 덱스트로스, 인산칼슘 및 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 들 수 있고, 주사제의 형태로 제조되는 경우에는 담체의 예로 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르(예: 폴리에틸렌글리콜 200), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁제, 유화제 등을 들 수 있다.

[0037] 본 발명의 조성물의 약학적 투여 형태는 이들의 약학적 허용가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 타약학적 활성 약물과 결합하거나 적당한 조합의 형태로 사용될 수 있다.

[0038] 본 발명의 투여에 있어서, 본 발명의 조성물은 투여의 모든 방식이 가능하며, 예를 들면, 경구, 직장, 정맥, 복강, 근육 또는 피하 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0039] 본 발명의 투여에 있어서, 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 1일 0.0001 내지 100 ㎎/㎏으로, 바람직하게는 0.001 내지 100 ㎎/㎏으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0040] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당 업계에서 통상의

지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0041] **실시예 1: 실험동물의 준비**

[0042] C57BL/6J 계통의 6-주령 $NOD2^{+/+}$(야생형, WT) 및 $NOD2^{-/-}$(NOD2 유전자 넉아웃, NOD2-KO) 마우스를 잭슨 연구소(Jackson Laboratory)로부터 구입하였다.

[0043] **실시예 2: NOD2 유전자 억제로 인한 OVX-유도 골 밀도 감소 방지 효과**

[0044] NOD2 유전자를 갖는 야생형 WT 마우스, 및 상기 실시예 1에서 제조한 NOD2 유전자를 억제한 NOD2-KO 마우스를 대상으로 난소절제술(OVX) 또는 겉보기수술(sham)을 시행하였으며, 수술 8주 후 각 실험 마우스로부터 대퇴골을 적출하여 방사선사진 및 골 밀도를 비교 분석하였다.

[0045] 구체적으로, 상기 마우스들을 대상으로 난소절제술(OVX)(13 마리) 또는 겉보기수술(sham operation)(11 마리)을 실시하였다. 수술 8주 후에 골 밀도(bone density)를 분석하였다. 모든 마우스들은 IRC의 무균시설(specific pathogen-free animal facility)에서 사육되었으며, IRC의 실험동물운영위원회의 지침에 따라 관리되었다. 사육 및 동물실험 기준은 동 위원회의 승인을 받았다(2010-020).

[0046] 대퇴골(femora)의 방사선사진 분석(radiographic analysis)은 X-선 시스템(soft X-ray system, 모델명: CMB-2)을 통해 수행되었으며, 대퇴골의 원위 골간단(distal metaphysis)의 상대적 골 밀도(relative bone density)를 실시간 영상 프로세싱(real time image processing) 및 측정 시스템(measurement system, ZET-1)을 이용한 X-선 방사선사진 분석으로 측정하였다. 이러한 측정치의 정확도 및 정밀도는 이전에 보고된 방법(Kyung TW, et al., Mice. J Nutr. 2009 :139, 502-506)에 따라 산출되었으며, 각 동물의 대퇴골은 희수 후 10% 중성 완충 포르말린에서 보관하였다.

[0047] 통계분석은 모든 결과 값을 평균±표준편차(SEM)로 표현하였다. 각 군간의 분석은 two-way ANOVA에 의해 추정하였으며, 본페로니 사후 검정(Bonferroni posttests)을 실시하였다. 통계적 P 값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

[0048] 도 1은 NOD2의 결핍 시 마우스에서 OVX-유도된 골 소실에 대한 효과를 나타낸다. OVX (17 주령) 및 겉보기수술(9 주령) 8주 후, 야생형(OVX, n = 5; sham, n = 6) 및 NOD2-KO 마우스(OVX, n = 5; sham, n = 6)의 X-선 사진(도 1a)으로부터 Image J program을 이용하여 대퇴골의 원위 골간단(distal metaphysis)의 상대적인 강도(도 1b)를 측정하였다. 또한 sandwich ELISA를 이용하여 혈청 M-CSF를 측정 (도 1c)하였다.

[0049] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 수술 8주 후 마우스의 대퇴골 밀도는 겉보기 수술군(난소 미절제군)에서 NOD2 유전자 억제 유무에 따른 유의한 차이가 나타나지 않았으나, OVA 수술군(난소 절제군)에서는 NOD2 유전자가 억제된 NOD2-KO 마우스의 실험군에서 야생형 마우스와 비교하여 현저하게 높게 나타났다 (도 1a, 1b; $P < 0.05$). 또한 NOD2-KO 마우스에서 혈청 M-CSF도 감소한 것으로 나타났다 (도 1c, $P < 0.001$).

[0050] 이러한 결과는 NOD2 유전자의 억제를 통해 난소 기능의 상실로 유도되는 골 소실을 완화시키고 파골세포의 생성을 촉진시키는 M-CSF의 발현을 감소시켜 파골세포에 의한 골 밀도의 감소를 억제할 수 있음을 의미한다. 따라서 NOD2 유전자의 억제제는 난소 기능의 상실, 노화, 약물 복용 등 에스트로겐 결핍 상황으로 인한 골 질환의 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

[0051] **실시예 3: NOD2가 파골세포의 증가에 미치는 영향**

[0052] 먼저, BMMs(bone marrow-derived macrophage)을 RANKL에 노출시켜 파골세포형성 시 NOD2 발현이 조절되는지를 확인하였다. 총 RNA는 제조사의 지시대로 올리고(dT) 프라이머 및 AMV 역전사 효소(M5101; Promega, Madison, WI)를 이용하여 역전사 시켰다. qPCR은 QuantiTect SYBR Green PCR kit (204143; Qiagen, Hilden, Germany) 및 제조사의 지시에 따른 프라이머를 이용하여 DNA Engine Opticon Continuous Fluorescence Detection System (MJ Research Inc., Waltham, MA)에서 수행하였다. 각 프라이머쌍의 특이성은 멜팅커브(melting curve) 분석 및 아가로스겔 전기영동으로 확인하였다. GAPDH 유전자도 동일하게 증폭하였다. GAPDH와 비교하여 상대적인 카피수는 2^{-t}.를 이용하여 계산하였다. 상기 프라이머 서열은 다음과 같다: 5'-ggcaccctgaagttgacattttgc-3' 및

5’-acatctcccacagagttgtaatcc-3’ (NOD2); 5’-acccagaagactgtggatgg-3’ 및 5’-cacattgggggtaggaacac-3’ (GAPDH).

[0053] 실험 결과, NOD2는 BMM에서 구성적으로(constitutively) 발현되고 RANKL에 노출 후 현저하게 감소되었다 (도 2a).

[0054] 다음으로, NOD2가 파골세포생성에 영향을 미치는지 평가하기 위해, WT 및 NOD2-KO 마우스로부터 분리된 BMM의 배양에서 파골세포 형성을 측정하였다. 구체적으로, 대퇴골과 정강이뼈를 무균상태로 제거하고 부착된 연조직이 없는 상태로 절개하였다. 골 말단을 잘라내고, 골수강을 뼈의 한쪽 말단으로부터 α-MEM으로 멸균된 21 게이지 바늘을 이용하여 플러싱하였다. 골수강을 파스퇴르 피펫을 이용하여 휘저어서 단일세포 현탁액을 얻었으며, 이를 두 번 세척하고 M-CSF (20 ng/ml) (416-ML; R&D Systems, Minneapolis, MN)가 있는 플레이트 상에서 16시간 동안 배양하였다. 이후 비-부착성 세포들을 수집하고, Ficoll-Hypaque gradient로 놓아서, 2일 이상 배양하였으며, 이전에 보고된 바와 같이 (Lee JE, et al., *Exp Hematol* 35; 1100-1108, 2007.), 부착성 단핵구/대식세포 유사 세포의 대규모 집단이 M-CSF로 처리된 배양 플레이트의 바닥에 형성되었다. 일부 비부착성 세포들을 PBS로 세척하여 제거하고, 부착성 세포(BMMs)를 0.02% EDTA를 이용하여 수집하여, 8×10^3 cells/well로 씨딩하였다. 부착성 세포들은 FACs로 분석하여 CD3와 CD45R에 대해 음성, 그리고 CD11b와 F4/80에 대해 양성임을 확인하였다. 오염된 기질세포가 없음은 M-CSF 없는 상태에서 세포 성장의 결핍으로 확인되었다. M-CSF 및 RANKL (40 ng/ml) (462-TR; R&D Systems)이 포함된 추가 배지를 3일째에 첨가여 신선하게 하였다. 지시된 배양시간 이후, 세포들은 10% 포르말린으로 10분간 고정하고 TRAP(tartrate-resistant acid phosphatase)으로 염색하였다 (Suda T, et al., Endocrinol Rev 20: 345-357, 1992.). TRAP-양성 다중핵 세포(MNC)의 수 (예. OC with ≥3 nuclei)를 확인하였다.

[0055] 그 결과, 두 가지 골형성 사이토카인, M-CSF 및 RANKL의 존재하에서, 최대 파골세포 형성은 3일 후에 나타났다. TRAP-양성 MNC(multinuclear cell)를 카운팅하여 측정한 결과, NOD2-KO BMM에서 파골세포 형성의 정도는 WT BMM 보다 27% 낮았다 (도 2b). 또한 NOD2의 억제는 3개 이상의 핵을 갖는 파골세포와 비교하여, 10개 이상의 핵을 갖는 파골세포를 높은 정도로 감소시켰다 (27% vs. 42%). MDP(muramyl dipeptide)에 의한 NOD2의 자극은 파골세포 형성을 현저하게 증가시켰는데 (도 2c), 이는 파골세포 형성 동안 NOD2가 동격의 신호(appositive signal)로서 작용함을 확인하는 것이다. 이러한 결과와 일치하게, RANKL 자극 48시간 후, TRAP, NFAT2, cathepsin K, calcitonin receptor, ATP6v0d2, 및 DC-STAMP의 전사체들은 WT 마우스로부터 얻은 파골세포 보다 NOD2-KO 마우스로부터 얻은 파골세포에서 현저하게 낮았다 (도 2d).

[0056] **실시예 4: NOD2가 조골세포생성에 미치는 영향**

[0057] NOD2-KO 마우스에서 관찰된 증가된 골소실이 증가된 골형성에 의해 일어나는지를 확인하기 위해, WT 마우스와 비교하여 NOD2-KO의 BMSC(bone marrow mesenchymal stromal cells)의 조골세포생성(osteoblastigenesis)을 평가하였다.

[0058] 구체적으로, 대퇴골과 정강이뼈를 무균상태로 제거하고 부착된 연조직이 없는 상태로 절개하였다. 골 말단을 잘라내고, 골수강을 뼈의 한쪽 말단으로부터 RPMI-1640으로 멸균된 21 게이지 바늘을 이용하여 플러싱하였다. 골수 현탁액을 파스퇴르 피펫을 이용하여 휘저어서 단일세포를 얻었으며, 이를 두 번 세척하고 분리배지(RPMI-1640 supplemented with 9% fetal bovine serum, 9% horse serum, 100 u/ml penicilline, 100 ug/ml streptomycin, 12 uM L-glutamine)로 재현탁한 다음, 현탁액을 플레이트 상에서 24시간 동안 배양하였다. 비부착성 세포들을 제거하고, 부착성 세포들을 세척한 다음, 신선한 분리배지를 매 3일 마다 첨가하였다. 4주 후, 세포들을 PBS로 세척하고 37℃에서 0.25% trypsin/1 mM EDTA로 2분간 반응시켰다. 위에 뜬 세포(lifted cells)를 세척하고, 1주일간 더 배양한 다음, 확장배지(expansion medium: α-MEM supplemented with 9% FBS, 9% horse serum, 100 u/ml penicilline, 100 ug/ml streptomycin, 12 uM L-glutamine)에서 10일간 8000 cells/dish로 플레이팅함으로써 확장시켰다. 남은 BMSC를 수집하여 CD44 양성, 및 CD3, CD11b, CD45R 음성임을 FACS로 확인하였다 (데이터 미도시). 골 형성을 위해, 상기 배양물을 50 μM 아스코르브산, 및 10 mM β-글리세로포스페이트를 포함하는 확장배지로 21일간 매 3일 마다 배지를 교환하면서 배양하였다 (Zhang X, et al., J Clin Invest 2002;109:1405-1415.). 세포외기질 석회화는 Alizarin과 S 염색을 이용하여 평가하였다. 골 형성 분화는 이미지 분석 프로그램(Image J)를 이용한 Alizarin red-염색 영역 및 밀도의 측정을 통해 정량화하였다.

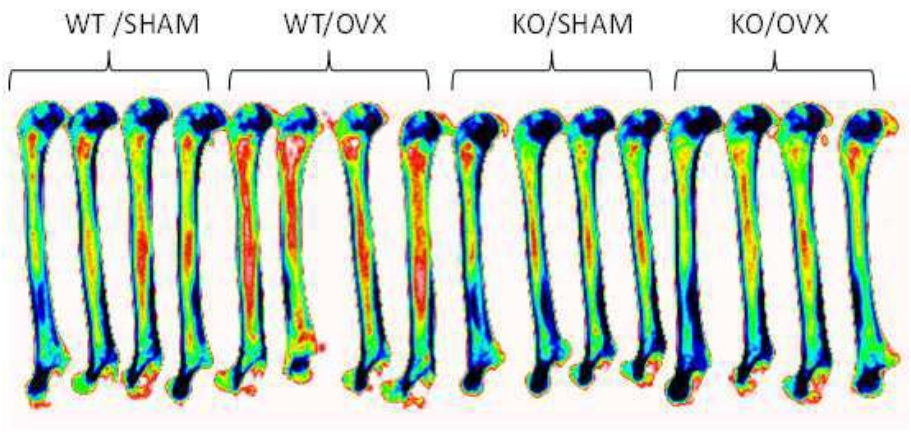
배양물에서 ALP(alkaline phosphatase) 수준은 제조사의 설명서에 따라 세포 용해물에 대한 형광분석에 의해 검출되었다 (AtarBright Alkaline Phosphatase Detection kit; MT-1000, Sigma Aldrich).

[0059] 도 3에 나타난 바와 같이, NOD2의 억제는 골 형성에 대한 마커인, ALP(alkaline phosphatase)를 증가시켰다. MDP에 의한 NOD2의 자극은 ALP와 Alizarin을 감소시켰는데, 이는 NOD2가 시험관내에서 조골세포생성을 감소시킴을 확인한 것이다.

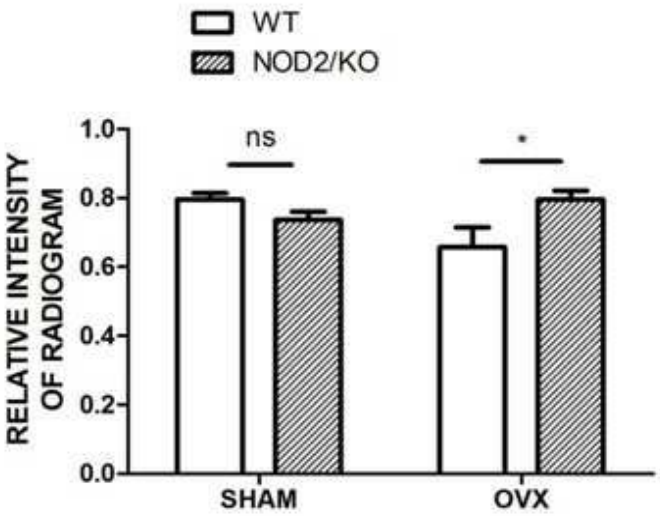
[0060] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

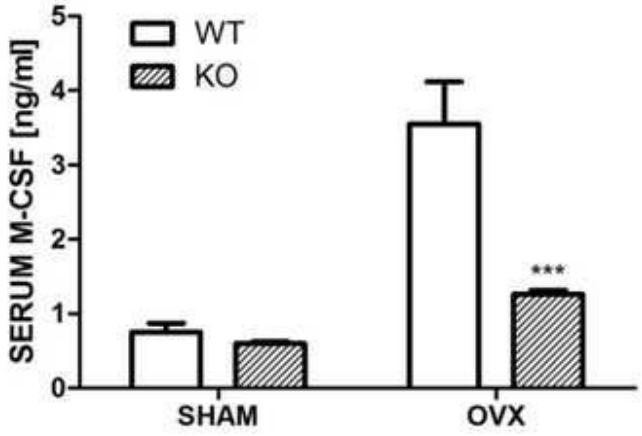
도면1a



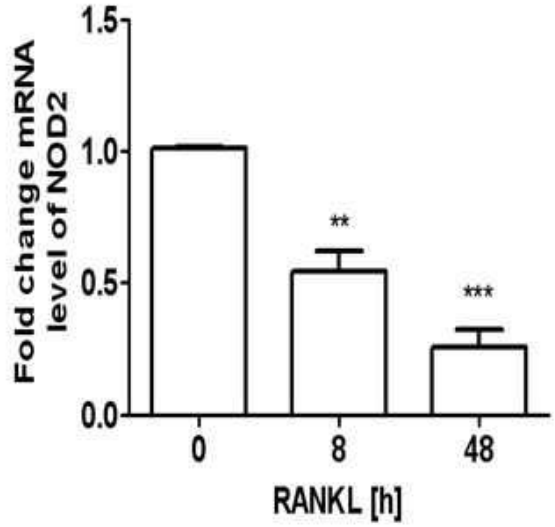
도면1b



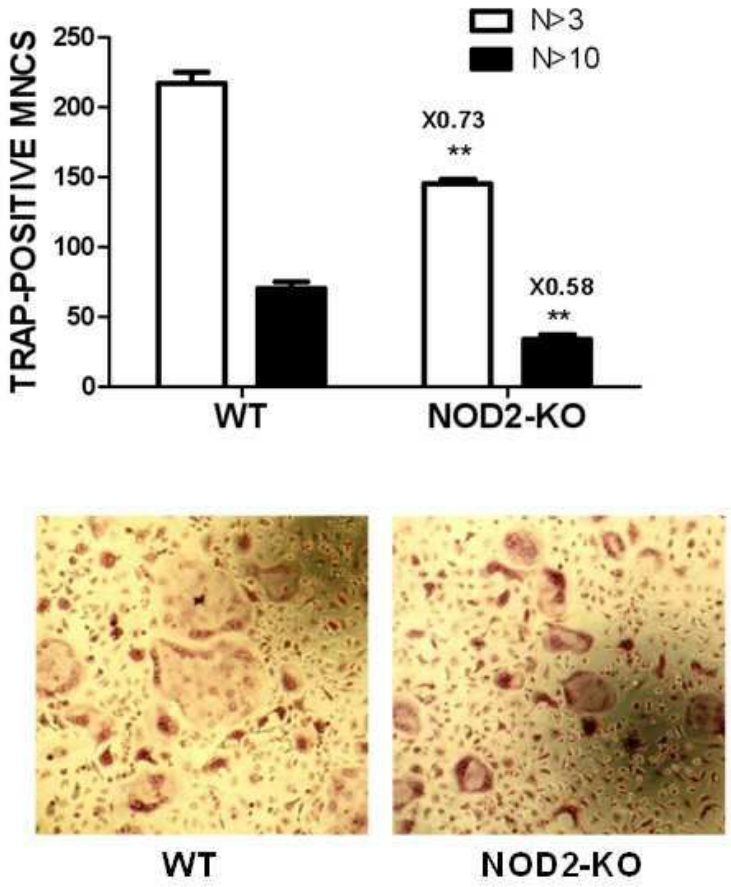
도면1c


SERUM M-CSF [ng/ml]
5
4
3
2
1
0
WT
KO
***
SHAM
OVX

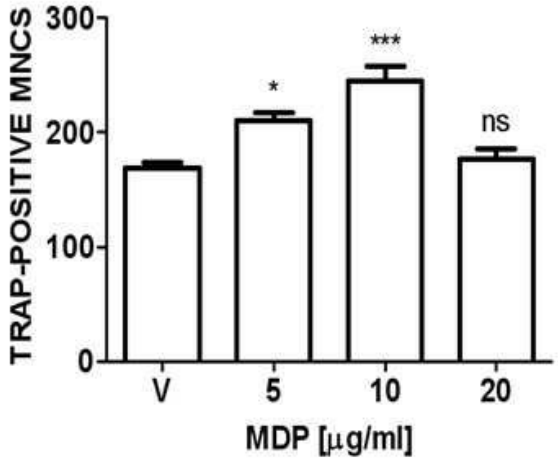
도면2a


Fold change mRNA level of NOD2
1.5
1.0
0.5
0.0
**
***
0
8
48
RANKL [h]

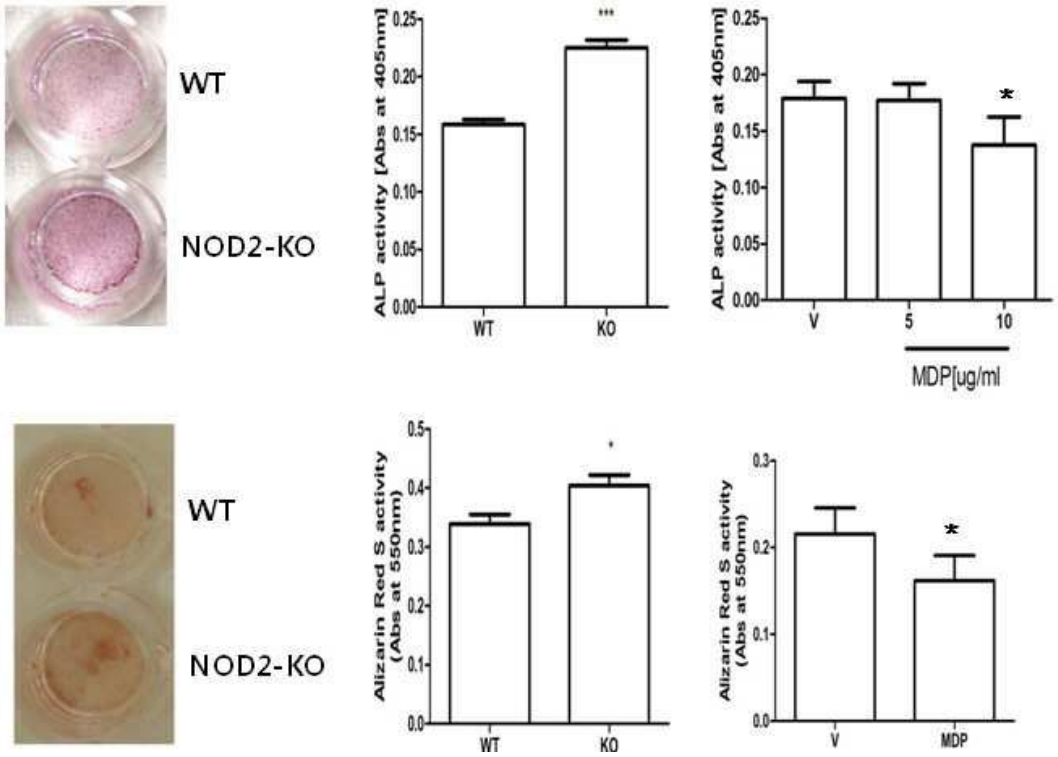
도면2b


N>3
N>10
TRAP-POSITIVE MNCS
250
200
150
100
50
0
X0.73
**
X0.58
**
WT
NOD2-KO
WT
NOD2-KO

도면2c


TRAP-POSITIVE MNCS
300
200
100
0
*
***
ns
V
5
10
20
MDP [μg/ml]

도면3



서 열 목 록

<110> University of Ulsan Foundation For Industry Cooperation

<120> Compositions for treatment of bone disease comprising inhibitor against NOD2

<130> NP13-1188

<150> KR 12/078699

<151> 2012-07-19

<160> 2

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 46720

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

catctctggt gccagaggaa aggggcatc tcgaggctgg ggaggcccct ggcaggagtg 60

agaagtcctg aggagcccgg gcttcaggtc tcagaggggg ccactgtttt ttgagtacct 120

tcctctctgt gggactcagt ttccccatct tcaccatgcc agtgagtggg tgggtgtaag 180

tgagcgagtc tgcctggagg atcctactgc tgctctctgc acctcttagg ggaatctcct 240

gcctcctcct tctcccttgg tgggcgtgag atcaaagttc aaatgtgtac ctcagtttct 300

gcatctataa gttagaggca ataatagtca ataccctaga ggtggaagta actgagttac 360

tgtctgtaaa gactagcaca tggtaaacac tttctagatg ccagttattt tcgttatttt 420

taaaaattga cttcacattt tttaaaacaa ccaaatatga gtttcaaaag gaacatttac 480

attaacatgt taaatggaaa accggtgtca tttgctccgg agaacagaag aatgtaaaat 540

aaaatatatt taatggaaac aaaaacaatg ctattaaagc taattagata gtttcagagc 600

caagtaatct aggcagtgct agaaaggtac tcaaacccta ttagtactaa actgagaaat 660

aaactccatt caacataaac ggaaaaactg aaaggaaaat gaaaaaaaag aaccttaaat 720

gaccagtcca ctcttaccta acatgtaacc tgtcacactc tggaaaagtt ttcctagttt 780

tggctgtgtg tgcgtgtgtg tgtgtgtgtg tgttgggaag tgaggcgtgt gttgggaagc 840

gatgtgtgtg ttgggaagcg atgtgtgtgt gttgggaagt ggggtgtgtg tatattggga 900

agcatgtttg tgtgtgttgg gaagcggtgt gtgtgttggg aagtggtgtg tgtggggtgt 960

ggtgtgtgtg tgttgggaag tggtgtgtgt gtggggtgtg tgtatgtgca cgtgtgtgtt 1020

gggaagcagt gtgtgtgggg tgtgtgtgtg ttgggaaagc agggagtgta gtgtgtgttt 1080

gtgttggaaa gtggtgtgtg tgtggggtgt gtgtgtgtgt gcacgtgtgt gttgggaagc 1140

ggtgtgtgtg gggtgtatgt gttgggaaag cagggtgtgt gtgtgttggg aagtggtgtg 1200

tgtgtgagtg ttgggaagca gggtgtgtgt gttggaagta gggggtgtat gtgtatcggg 1260

aagcatgttt gtggtggggg gaagcagggc gtgtgtgtgt gtgtatgtga gtgttgggaa 1320

gcaaggtatg tgtgttgggg gaagcgaggg ctgtgtgtgt attgggaagc atgtttgtgt 1380

gtgggggggaa gcgagggctg tgtgtgtgta ttgggaaaca tgtttgcgtg tgggggggaa 1440

gcagggcgtg tgtgtgtgtt gcgaagcggt gtgtgtgtgg tgtgtgtgtg tgcgcgtgtg 1500

tgctgggaag cggtgtgtgt ggtgtgtggt gtgtgtgtgt gtgtatgtgt atgtgttggg 1560

aagcgggttg ttccgaggac tccccgattc cctcctggtt gaaacgtggc ccagaaagag 1620

aggcacactg gctagggcac acagccaggg ccgtccagcc ccgcaggaag ccccggtcct 1680

gccctgtccc aggtaagcct ggccagccct ggagccggcg ctgcggggct gcggggctgc 1740

ggggctgcgg ggccacggga caggagcggg tgctgcggtc ccggcagagc aggggcgggg 1800

tccgggcggg ggcggagccg agcgcccgcg cacccggagc cgcagcccga gccggagccg 1860

gagccgggag tcgtggcccg gagtgggcct tggagtcggc gcgcaggcgg ctcgcggtga 1920

gtgctgtgcc cagcgcctgg gggtgggctg gggggagact gtgggcgccg agggtcccac 1980

ccccgggact tgaacacttg gcttctgagc cgtcctggcc gcagggcttg ggcaagggtt 2040

gcctcggttt ctcctggggg agtcccagaa tgtagatggg aagtgagacg gaaaggggggc 2100

atctcgaggt tggggaggcc cctgggccac tcttttgatt tccttcctct ctgtgggact 2160

cagtttcccc agcttcacca tgccagtgag tgggtgggta taagtgagag agtctgcctg 2220

gaggatcctg ctgctgctct ctgtacctct tatgggaatc tcctgcctcc tccttctccc 2280

ttgttgggtg tgagatctaa gttcaaatcc atcccttccc agacagccca caccaggacc 2340

tgcgaggcca catcccccag ctgtttgctc tcctatgctt ctcaggttga tggagcagcc 2400

atctggtcct gctttcattc caacaaactg aaaagccctc caccccaatc cccctgggga 2460

ggacctcctg aagctgcatg agggctgggg gctggacccc tgcttctgag tttgctcttt 2520

ctgagcctct cctgccatgg ccttggtttc cccatgggct gtgacctagc ctcctccagg 2580

gtccttgttc tacagagggg aaacacctgc cctgtcaccc tcccctgacc ccttagtgaa 2640

aaagaccaga gtgacatccc caccacctgt acttgcctgt cccgatcact cagccatggg 2700

gctgctgggg cccctgagtt tgttggctgc tcaaggcccc tttgcctcgc tgcaccctgg 2760

gatctgaggc tggaagcatc ctcatccagc ccacctccct cctacccagt gcagagcccc 2820

tctgtgacac atgcccagtg gtggggagct tattactgat gaggtggctt tttagtgcct 2880

tgcagctctt gtttccttta gctaaaatct gtggcttaca gattctacac cttggttcca 2940

tgtctgtctc ccggagccat gcagagcaag tcagttcttt cattctttcc agcagtcatc 3000

attcatgcac tggatgagac acgagacaga gcagtaggaa aatcagacaa aacccccctgc 3060

cctcatggag tgcacactct agaaaggaat ggacagcaat gaaataagta aatacatggc 3120

gtagcaggtg gcgggaagta ctacgagtaa aacaaagctg ggaagcagga tggggtgctg 3180

gggctgggta ttgcattgta tatagcacaa ccagggaagg cttccccaag accacgatag 3240

ctgggcaaag tcataaggaa ttgaggggtg agccacatga gtatctgggg ggctgggagg 3300

ctttggtttt cactctgagc atgatgggag cacgggtttg gaacagagga gtcacctgct 3360

ttgacttggg gtctggcagg cccatctagc tgtggggtgg agaatggatc atgggggggg 3420

tggggtaagg gcagaaggag agcccgttga gcggatcatt gctgtcattc tcgggagaga 3480

ccatggtgtc ttgcccatgg cccagaggtg gttaaaaaaa agaaaaccag acattcagat 3540

ttgggatata tttcaaaggc cgtgtcgata gggtttgggg tgcaagagaa aggtagagtc 3600

aaagatgatt ctgagtgttt ggctcgagct tctggaggtt tgaagctgcc atgaactgaa 3660

atgggagttg cttagcggag agatcaagag tttggttttg tgcttgtgga gtttgagctg 3720

cccattaggc atcaatgatg agtaagcagt tgggaaaagt taagggcgga ggttggagtt 3780

gaaaataaaa ctttgggcat catcaccata taactggtat ttaaagccac aagagcaggt 3840

gggctcatct agggatggag tgatatggag aagagaaggg gtctaaccat tgagtgctgg 3900

ggcccccagt gttaggaacc agccaagaag acagaaagag tgaaaatcag agagttgggg 3960

tgtcctggag gaaatgaaga aaatgcccca aagaggaagg agggaacaaa tatgaccaat 4020
gcccctggca gagcaagcag gctgagggct gaggattgag caatgggagg tcactggtga 4080
cagtttcact ggagctggat ggggaactag agggaatggg aggggatggg aggacttggg 4140
gacagcagta caggcaacag acaaggggggc ctgctgtaaa gggagcagat aaatgggatt 4200
ggagccaaat gaagaagggg agtgtcaaga gagtgcttta cttttacaat ggagaattag 4260
agtgcattgt gcactggtgg ggggatttga tctcttaggg agagaacagt gttagggagg 4320
gagaatgcag gatagctggg ggagggtggg gggcttggcc ccagcagaga ctcaggacac 4380

ttgggaagtt gagcttccct gggcttcccc tcctctcctg tctgcaaggg gtcagtgggc 4440
tgagatttca gcacttaagc aaagcatttg ctcttggccc cagagaaacc gggctggctg 4500
tggtctcagg aaggaaggag gtgtccaggc tcaggcctgg gcctgggttt cagggagggc 4560
ccacgtgggt cgccccttga ccctctcttt cagcaaggaa gtgatccttt ctctacatgg 4620
gcctcacctt ggggaggaca atggtgtctt tgaagttgta gtaactgaag tagagatcaa 4680
aaggcaatgc agatagactg acagatttcg cctgaagagg ggaagcccga ccaggtaata 4740
aaggagtaag aggaaggatg ttaaggacaa ttttaggaaa cagataatga gtgaatattt 4800

tttctctctc tttcccaatt taaactgaag caggagaaac tgaagctaga cataatgatt 4860
aacttcccaa gctggtgagc ttcctgagct ggttagtgag aacagcacta aggccaggtt 4920
ctcctcccca gatgtttaag atgagacagg acaatgcctg ctcagagaca gggcctggct 4980
gaattggccc tcaggattct ctctgctctg aggtttctgg aagaaggcca gggcagaggt 5040
gtggtgatgt agctgctggg aggacagagc tccgagtcac gtggcttggg cgggcctccc 5100
cttcctggtg tccacagaag cccaacgtca ctagctgggg tgtgtatggc tcacacgtag 5160
gccaggctgc cctaggcttg gtgtgcaagg gaggggcccc tacttacttg tggcctgtcc 5220

cctcgtgaat gtgtctcatg tccccagtgg ggtttttcag tgagggtcat ggtctccagg 5280
atgcacaagg ctttgtgcca gaattgcttg gaattgccta gttctggaag gctggttggc 5340
caactctggc ctccggcttt tcctttggga atttcccttg aaggtggggt tggtagacag 5400
atccaggctc accagtcctg tgccactggg cttttggcgt tctgcacaag gcctacccgc 5460
agatgccatg cctgctcccc cagcctaatg ggctttgatg ggggaagagg gtggttcagc 5520
ctctcacgat gaggaggaaa gagcaagtgt cctcctcgga cattctccgg gtaagaggag 5580
caggcattgt cccgtcccag cttgatcctc agccttcttt catccttggc cgcgacatgc 5640

tcccaggcct ggggtcagat ggggagtgct gactctgttt ctgggctgtt ttctggggag 5700

aatgggtcgg cgggtttttt tccccaggac ctgggcaggg tcaatggtgg gggccgctgt 5760

cgcatccttg gctggtgttt ccacagctga gaaccactcc agggccaagc ccagagctta 5820

ttctaccctt ttttgtcctc tcttcccctg tcctcggcca ccccaccctc ttggctcctc 5880

tgcttagatg tgggcacaag gaggagaact ccttggcctg agagaactac cttagatcct 5940

ggcttccagt ggcctctgca gggggggtaca ccctctctcc caagcagcca gacacacaag 6000

taacctcatt gcctcagttt ccccatctga ccagcacagg gccccctgtg ccccagcagc 6060

gttctgagag attggagctt tctccttttg cttaccttgg ctaccgtatg aggacggata 6120

cagagtgttc cccccacccc cagcccaggg gatatttgat tcatgaacat tccctcagtg 6180

tctttgtggg ggacaatgct gtgccaggct cagggatgcc aggacgagta agacccaggc 6240

tcccacgtgg cccaggcagg gagagagaca cataaacaac catcaggaaa gaggtaaaat 6300

ccccaggcca cttggcatct gctcccttga gtgtctggga atgtccctga tttataaaaa 6360

gaagctgacg gccctctttg ttgtccatgc ctacaccctt tcactttcgt ttcttcgggg 6420

cactgcagca gcccttgtcc acagacccca tgacaatcgc agaactgacc atgctgagag 6480

attttcttgg ctgctcaggg accctgccag ggcttgaagc tcctggaggg tcacttgccc 6540

tcaaattccc agaacgcaca gcaggtcact gatgatagca gtggcagcag tctgtgcacg 6600

gtggtttcga gggcgtggga gggaggtgag ggccctaggg caagtgtgtg tgggaagtgt 6660

tgatgggggа caaggcacca gaacgctcgg aaacaactta gtttgcaccg taatttttca 6720

cttcgcctag gacaggacct ttagagcaat attctgagtc tacccccttgg agtagcagtg 6780

tgcaaaacac acagcacggg cttggggccc ccgtggggaa cccaaatgta agagttagag 6840

acatgcattc cggagtcata catggctcgt gttgaaatcc tgactctgcc tgtctagctg 6900

tgacacatcg tacaaatcac ttagcttctt ggtgcctcag tgtcttcctc tgtagaatgg 6960

gtagatcata ggcactactt cagagtggct gggagggttc agtgaattcc tgcaggagag 7020

cacttagaat ggcacttggt gtgtagttta tgcttaatta atattagccg ttactgaaac 7080

tgctgtagcc tgaatccagc cagcatgaaa gagcccctct caccctgctt cgaagagaat 7140

gaattccctg attgtttgga agatctctct ctctctctct gtctttttt ttttttttg 7200

agaaacggtc ttgctctctt gcccaggctg gagcgcaatg gtgccatctt ggctcactgc 7260

aacctctgcc tcccgggttc aagtgattct cctgtctcag cctcctgagt agctgggatt 7320

acaggcgctc gccaccacgc ctggctaatt tttgtatttt tagtagagac agcgtttcac 7380

cgtgttggcc gggctggtct agcgctcctg atctcaagtg accttgggag atctcttgct 7440

cctaatatta cctcaagcct ttttaaacgt tttaagccgg agaccaagca tggatatggg 7500

agttaggggt cttgatttaa ttcttggttg cttcaaactc tgtggaacct tgaggtgttt 7560

cttgccttct ctgggtctca attttcacat ctatatggtg gggagcttgg attgggtaat 7620

gtctgaggct agaaccatgg ccaactcggg ttctgctggg gctgacttgc cctggccttc 7680

cctgaccacc ctgcatctgg cttctggaga agtcccgcac tgaccttgtt ctcctcccca 7740

ggttgtgaaa tgtgctcgca ggaggctttt caggcacaga ggagccagct ggtcgagctg 7800

ctggtctcag ggtccctgga aggcttcgag agtgtcctgg actggctgct gtcctgggag 7860

gtcctctcct gggaggacta cgagggcttc cacctcctgg gccagcctct ctcccacttg 7920

gccaggcgcc ttctggacac cgtctggaat aagggtactt gggcctgtca gaagctcatc 7980

gcggctgccc aagaagccca ggccgacagc cagtccccca agctgcatgg ctgctgggac 8040

ccccactcgc tccacccagc ccgagacctg cagagtcacc ggccagccat tgtcaggagg 8100

ctccacagcc atgtggagaa catgctggac ctggcatggg agcggggttt cgtcagccag 8160

tatgaatgtg atgaaatcag gttgccgatc ttcacaccgt cccagagggt gaggcactcc 8220

tggtgtgcat cacagagttc tcaggaaagg ggtgcttagt caccaagact gatttgtcct 8280

catgaagtca gcctgtgggg taacttggtc catgggattt cccctaaaaa ggtagccagg 8340

caggtaaaat ttgctcttga ctcttggcag gaaacgtaca actctttctt tcttcttttc 8400

ttttcttttt ctcactctgt taccctggct agaatgcagt ggcacaatca tagctcactg 8460

tagccttgaa ttcctgcgct caagtgatct tctggcctta gagtagctgg gactacggct 8520

gctgtaccac catgaacagc taatttttt ttttttcttt agagatgggg tgttgctatg 8580

ttgcccaggc tggtctccag ctcctggctt taagcaatcc tcccgccttg gcctcccaaa 8640

ctgttgggat tgcaggcatg agccactttg cctggccaac agaacacttc tgccgagagg 8700

aagtgtgtgg tggccaggaa ctcagattct ggagccagaa tggtgcaggc tcaaggtcaa 8760

ccctgtgtga tctcaggctt ccctatggag cctctccagc ctcagtctcc cttgtttcag 8820

tttcctcatc tacaaaacaa tgttaatagt caaatggtgc ctatcctata aggctcttgg 8880

gaggattcag tgagttaatt tgagtaatgc ttaggatagt gtctattacc actggctgct 8940

atttattatt tctgttatga gtgatactct gtacttgtac acttttattt ctgtctgttt 9000

taaattaaca gcacaacaga ccataacact gcagtatatt gaatttattt tataattaac 9060

atagcatatt ataaactaat atagcttaaa tgtttatgta ggatttctga catgaaattg 9120

cattagatca tagatgttca gagttggtat ataacagccc ctgagaatgt agtaactcag 9180

cagagaccag aaggtcagag aaatgaccac tgagtatttt tgaaactctt ttgttttctt 9240

ccaaatagtg attcttaggg ctcctgagag gcagatggaa caatcattaa cattccactt 9300

tataaatcgg gaagttgaga ccaaggaaag tagtttgaat aagctcacag tagttaatga 9360

gggggccagt gctggaccaa ttggccagca ctggtcattg acttattcat ccatcattca 9420

tttattcagc cagaatctat taggtgcttc atacatattt gcttaaagtt tgttgtgttc 9480
atagagcttt gcacacggta ggtactccat aaacatttgt tgatgaaata agtgagttac 9540
tgaatgaatg attgaattag aatgacactg cagtgttaaa atgggctggg ttggggaaca 9600
ttttagtttt tgtttttgtc tgttttccaa aaatgtatgt gttgttcaca tgagtctgga 9660
taaccctaga ttgagattga tgacataaat aaatttgtct tcaaggctgc actaaagctg 9720
gctcacatgg ctaggtattt acagagcaga agtggtgcag tcctctctga ttagttgcac 9780
gtacagaaga catattcgtt attggactga ccttagtttc tcttataatt tgttagggga 9840

attgaatcag cccatctgag aagttacaag attgtgtctt gtcatcttta aaagttcagc 9900
aatgtgatgt ggtacagatg gtctgagggg tttggagaag gtagcctaga tccctagggc 9960
ccagagaaga caggatgtga acagaggaag tacatggatt ggtgaagaaa agaaatggga 10020
taactcatgg gtcaaagaag aaatcatgat ggaaatcaga aaatattcag aaccatacaa 10080
taatgagaat attatttatc aaaatctatt ggatgcagct aaagcaggac atagggggaa 10140
atttacaacc ttaggtgcct agattaggaa agaaggaagg catttgttta tttatttgtt 10200
tatttattta tttgagatgg gggtctcact gtgtcaccca ggctgctgga gtgcagtagc 10260

acgatcataa atcactgaag tctcgaactt ctgggctgaa gtgatcctcc cgcctcagcc 10320
ttccaagtag gtgggacaca ggctagcacc accataccag gctaattttt tttttgtaga 10380
cacagggtct tgctatgttg aggtctcaaa ctcctgggct caagtaatcc tcctccctcg 10440
gcttcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccactgcg cccatctaag gctgaatttt 10500
aatgagctaa gaattcatct taagaaaggg ctaaatagac agcaaaagca aacattgaag 10560
gttgggactg agctgagtgg gtagcaggga tgggagacaa cagatctgag gagagcagga 10620
gattttgaaa ggattgcact gcctgaggtt taagccttta gaatccagct ctctctgagc 10680

tccctttgag ctctgacatt ctgtgactct gatttggtgg ccttccctta gtggccttac 10740
tgatttcatt tggatggtgc ttgtggtata tccaaccaac atgtcttccc aaatggcctt 10800
ttaatttcct ataaagaagt agttgtcatt gattgcaggt tagggacaga aaatgctgtg 10860
gaatgaaaca aaatgcaagt taaagaacta aattccaaaa atacccattg ctactattga 10920
ctgagtgaat tcctactgtg tgccagacac tgtacccagt ccattccctg tattgtttta 10980
tttaagcctc acaagggtat agtgtgacta cactgtttct taacaatgaa gaaactgccc 11040
aaatcgccca tctgggaagc ggcccagcta gaatttgaat ccaggcctgt tttcctccag 11100

agcttgtgct attctctgtc tgtcataaaa tgtgggggct ttgtgtggta aacttgctca 11160

gttgggcata gcagttgtta ggaaacctga ggctggtaac accagctgta ataccagctg 11220

tccgtctgac tcatgcaact gttaaagttg atagggctga ggtgtcagac tgagctctga 11280

attgcctgat tcctataaca atattaactt aaacattttt taaattggga aatgcaccat 11340

gcatacagaa gagtgtgtat atttcatatg tatagtgtaa actgttccca tcacccaggt 11400

taaaaaacag gatgttgcca gtacctgggg ccttctttaa ctgcaactgc tagaggtaaa 11460

cactggcttg acttttgtgt aaatcatctc tttgcctttc tttaatgttt tagcatcttt 11520

taaaataaat ccccaaataa tgtattgttc tattttgaaa aactgagtag caagccaaaa 11580

atagctgtgt aaagaaaggt cacttaaatt aggctgggtg cagtggctca agcctttaat 11640

cccagtactt tgggaggctg aggcaggtgg atcacaaggt caggagatcg agaccatcct 11700

ggccaacatg gagaaacccc gtctctacta aaaatacaaa aaattagcca agaatagtgg 11760

catgtgcctg tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatcgct tgaacccggg 11820

aggcagatgt tgcagtgagc cgagatcgca ctgcttgaac ccgggaggca gaggttgcag 11880

tgagccaaga tcgcaccact gcactctagc ctgggtcaca gagcaagact ctgtctcaaa 11940

aaaaaaaaaa aaaaaaagaa aggttactat tgccttttct tagatgaagg ttcccaaggc 12000

agggaaagct aagtggagtc tcagggactt ggtctggctt ttccttccct gggaatttat 12060

aaggacctct tctgggaagt cagtcggcaa tgccatgaat gagtctgggg aaatattggg 12120

ctcattgcaa ctggagggtc tggtaggact gatgtgaatt aggtgctgtg tccggaggaa 12180

aatggccaga ggaagtgggc tgctttgtac agtcagtggt aaagttgcca aaggctatta 12240

tagctcacag gaatgggcca aggctaaaca ctcctgtgga gtgaaatgaa tgtcctcagc 12300

tgactgaggc agcgggagtt gaaaagaaac gatattagtt catggtgaag acaagtcaaa 12360

tatagataaa ggttagggtc aggcttgcct ggacatctag gagataactg ccctcaactt 12420

gtttgaatct tgagtcactg ctccattttg tttgaactgg tggccatcta cttatagtat 12480

acagccatca acctgagatt tccctacatg gtcttcctgc cttggtctcc tgtatcctga 12540

atcctatggc ctcttcttcc ctggtttact acattttgct agaccgtatc ctccagtcaa 12600

ttccttagaa tgaatgtatg aaagttaaaa tttctgaggt ctcacatgtc ttaaagttcc 12660

ctcatactgg attgatagtt tggctgggta taaaattctg ggctggccat cattttcctt 12720

cagaattttg attgcattat tccattatcc tctcttttca atattgcttc taagaattcc 12780

aaaaccttttt ttttttttttc tttttgagac agtgtctcac tctgtcaccc aggctggaat 12840

gcagtagtgt gatctcagct cactgcaacc tccacctcct gggtttaagt gattcttctt 12900

cctcagcctc ctgagcagct gggattacag gcacccacca ccacaccctt tagtagagat 12960

ggggttttgc tatgttggcc aggctggtct tgaacttctg actttaggtg atctgcctac 13020

ttcggcctcc caaagtgctg ggattaaagg cgtgagccac cacacccagc ctccaaaacc 13080

attttaaaac tctttctgga agcttttaaa attttctttt agtccccaga attttaaaat 13140

ttcaattatg tgccttggtg ttcttccatt atgttagtca cccaagaggt actttcaatc 13200

tggaaacttc tctatgtttt gggaaatgtt cttgattagt ttacaggtga tttcttcctc 13260

tccatttttat ctcttctctt ttcatgaaac tactattaat tcaatgttag aattccttga 13320

ctgatcattt aattttcttc tattttccat ctctgtgtct ttttgctcta cttttctatg 13380

atagtcacag ctctatcttt aaactcttga gtttttcatt tttgatgtca tgattttaat 13440

ttgcaagggg taggtttgac tgattctttt ttgtagtatc ttactcttgt tttatggatg 13500

caacatcttc tttgacttaa ggatcataag ataggtgggt tctttgtttg tttgtttgac 13560

tgtttttcac cctatgtaaa ctttttctac aagtttcttt ccccttcccc ccttttggc 13620

ttctatctcc cacattagat gctttctctg ggctcatgat actctttggt tttctttctc 13680

aagattgaca ggtaggactt taaaacttgt tgagcatgcg ggtgaaactt gtctaccatg 13740

aatttcactg tagatatttt ggagattgac agtgtttata tctttagatc tcgcctcctg 13800

ggttgatcaa gttatctgag tacaccacag acctttgcc tggggataaa ccagaaatct 13860

gtttcagaaa ccactttgat tcagtcttcc ttgttttagt catttccttc agttccggag 13920

gtccctcatg ctgatcattc cagagccctt tacagatcct agggtacaca ctgcatggtt 13980

ttcaactttc ttgttttggg gttaagattt ggctttcagg agtctcctca gtccgttact 14040

attcattcaa tcagcaagtc cttgagcacc tgatttgtgc cagacattct tctaggtgtt 14100

agggatacct cagtgaacaa aacagacaaa aatctttgtc ttggaaatac acacactcca 14160

gtcaggggag agggacaata agccaaagga aggaaattac agcgtgtgct agaaggtgat 14220

aagtgctgta gaaagtaagt aaagtgggtt tgggagttga gagtttggga aggggataaa 14280

tgatggcaat tgtaaataga gtagtcagag ttctcactta gaaggtgaaa ttcaagtaaa 14340

gacttgaagg aggacaggga attagccaca tggatggcta ggggaaggct tccaagctga 14400

gaggacagcc agagccaagg cccagaggca ggagcatacc tggtagtttt aggaaacagg 14460

aggccaggat gctgagtgga gtaagagggg gcatgaaagg agaaacttgg gtccacgtgg 14520

ttctagacag gtatttttgt ctgttttggg ccctgaaggt tactattgga cttggactct 14580

tactctgagg aaatagggac gctattggga cgtttgtaca ggagcaatgt gacctgagtt 14640

ttgtttgtaa aggattagac tctggctgtg gcattaaggc taggctgtgg gggcaggaac 14700

agaagcaggg ggaccagttt tgcagcctgt gcagctttcc agataagcag ggattgtggc 14760

ttggaggagg atggtataga ggaggtgaca agaaatgact ctatgtctgg tatgtagata 14820

ttggccacag atggcatttg agcactagag acctggctgg tccacatgga gtttccataa 14880

gcacataata cacatcagat ttcaaagact taatatgaaa gaaagaatga aacgtacctt 14940
gctatttctt tctttttttt ttttttttga gacccagtct tgctctgtca cccaggctgg 15000
agtgcagtgg tgtgatctcg gctcactgca acctccgcct cccaggttca agtgattctc 15060
ctgcctcagc ctcctgagta cctgggacta caggcacctg ccaccacgcc tggctaattt 15120
tttgtatttt tagtagtgat ggggtttcac catgttgtcc aggctggtct ggaactccgg 15180
accttagggg atctacccgc cttggcctcc caaattgctg ggattacagg catgagccac 15240
catgctcagc catatcttgc tattttctac atggattaca tgttgaaatg gtaatgtttt 15300

ggctattgtg gattaaatag aatatatgat taaagttgat ttcatctatt tcttttaact 15360
ttaaaaaata tgtctgttag aggatttgaa attccacatg cggcttgcat ttgtgacctg 15420
catttcattt ctgtggaaca gtgccctttt tgggacatgc tttgaaggtg gagtcaacag 15480
gatttggcag attacagacg agaggcttca agggtgactc caagacttcg gggcagagca 15540
cctggaagaa aggggttaat attagccaag atgaggaagg ctgtcggttt ggcaggtgca 15600
tgggcaggtt aggagtttag ttttgaatat gttggaggtg tttatgaaac ttttaagtgg 15660
agatggaaaa taggcagttg gatgtgcaag tccagggttc agggagacag ttcaggctgg 15720

agatgaagat gtgggagtct gaggagagat tgtattcaaa tattcaatcc atgagacttg 15780
atgaaatcac ttctcttcca aatgatttac agcctgcaga atcattttcc ctatctttgt 15840
aggtttatgt cttcattttg tttcatttat ttttcagtta ttcactgttt tagtgagttt 15900
tgagtaggag ccagattgga tgcatgcgtt caattcacca tccaacactg tattaactac 15960
ttgaaactca tgtggttgtt cggttgtttt tttgaccttt tattctggat ggaagagaga 16020
tgcttatgaa gttgcagtaa tcagtaagcc ttcccacatt gctccatcag ccttcctgga 16080
agaataatgt cttctgcctt tcctgtaggc aagaaggctg cttgatcttg ccacggtgaa 16140

agcgaatgga ttggctgcct tccttctaca acatgttcag gaattaccag tcccattggc 16200
cctgcctttg gaaggtaggt gtatgttctc agttaatcag aaagggaagg gcagtcagtg 16260
cagatccatg gttaagagca gaacacacct cggttaacat cccatatgct ggcagtatag 16320
cctccctatg actcaatttc cttgttttaa ggctagcacc accccgtctc attgggattt 16380
tgggagcatt aaaaggacaa aagcgtgtaa tgttagctat tagctttcat tatctcccac 16440
acagtatact gacaattggg ctaccatata ttgagggcta actaaaggtg ttacttacca 16500
tccaaactct cattatctgt accgaaaaga tatggacaca tgttttgagt tagggctggt 16560

atctcttgat ctctgaaatt tagcagctca caatgggaaa ctcaagaacc aagtggatct 16620

agagactctg gtatccctca gtgcccaggg tcaccaccca aactcaggaa caggaggggc 16680

ttggaccgca ccacttgaac ataccaggca tcctgccagg tgctttatgg acaatgtcta 16740

ccctttgcaa caaccctgag aagtaggtgg tgtttttttc caccttatag atgtggaaac 16800

tgggcaggga ggttaagtga cgagggaggg gaagatgggt ctgattgtaa attgtcccca 16860

cctacacttt ctcttttctt gggagaagaa atgtcagttg taaagagaga gtgcaagcct 16920

ggcactcttt agggcttgtt cctacaccac tgtagggaaa gctcattggc actgaagccc 16980

cctgagctgt gtgtggtgct ggcagatggg tctatcaccc tgggctgtgt cctctgggca 17040

gcaagcaagc ctgtgggcgg ggtggctgga agtctgtgcc tggcactcgc gagtgcaccg 17100

tctcattgaa gaacaggatc taaacatcag tgcgccacag cagggtgcgc ggcacggagt 17160

gcaggccctg gtttggccct tggttgaggt ttgctgttga catcatcaag cacagctagt 17220

cactgtaaga ccaggccagg gtgcaagatt ccccacactt ctaaaggtga caattggtgt 17280

gtttatttct ctataaaatg acatttttt tttctggaga attttagtat cattggtgat 17340

gactggaaaa cctgcatcag aaatcaggtc ggaagaggaa gatatatatc tgatatgtac 17400

tggagaggaa gatatctatc ttatggtcta agttcaggga tcctggtata ttcagagggc 17460

agaaagctca gcaataatca tcaactctgg gaacagaggt gacataaaca cagggcgtcc 17520

cctttgtgtg actgcagata gtcatcagtg agctcagagc tctatgaaaa ttacttgcta 17580

gtttttgggt tgaaaatagt gggccagtgt ttggttgggg gcagtgaggc tgtgatggcg 17640

ggggaccatg ccaagctcct accagcctgg gacgctaaac cagcacttcc ccatttcctg 17700

aaaggggaac taaactctga cacaggaaat ggtttgcttg cattactttc aggatgagaa 17760

aggaagagca ctggccttcc aaacacaccc cgtgcatgaa aactctccct gcatggggtg 17820

catggggagg atggggaagt ggaggcagga tcacagactc ttgttcgagt gctcagctgg 17880

ggcaccccgg tgaccccgag gccttcccct gctaggtcca cccagatcaa tcaggatcat 17940

ctccccatct cgaagtttaa ctttatcaca tctcagagtt ccttttgcca cgtaaggtaa 18000

catattcaca ggttctgaga atccggacat ggacatcttt gagggtctat tgttgtgcct 18060

actatatcca tgaataataa tgataataag caccatttt tgagagtttg ccatgtcaga 18120

tattctttta aactgtattt tatctcgctg cctcctgaaa aaatccttcc aggtgtatat 18180

tgtccccatt tttacagatg agagaactga ggcccagaaa ggctaaatgg cttgcccaag 18240

tgtatggtgg acccaggttt tcaaactcag gtgtgtctgg cttcagagac tgggctcctg 18300

agcccttaag ccctttgttc ccctttagaa aaagtcacct gaggctgagt ggtgaaggga 18360

tttatccaaa gccacccggc cactatggca ggacagatat cagaatacag gtcttccgat 18420

cccagcccag agccccttcc cgtcatctag aactcctcct ggtgtcagta atgataacgg 18480

cagtcactga tgtcttttga gcacttactt tgtgttgagc acttacactg tgctaagcac 18540

ttgacatagg tcatcttagt tgatccgtgt aaaactctgt gaggtagtga ccaacatttc 18600

tcccacctta cagaggtgga aactgagggt taggaagttt ccttgactgt cctcaaagtg 18660

cacagcttgt gaatggagga gccaggatgg gcgcccgctg gctctcctat cccttcagtt 18720

atgtcagcgt cccccgcagc agcccattgt ctggttaggt cccgtcttca ccatggtgcc 18780

accttcatct gcctcttctt ctgccttcca gctgccacat gcaagaagta tatggccaag 18840

ctgaggacca cggtgtctgc tcagtctcgc ttcctcagta cctatgatgg agcagagacg 18900

ctctgcctgg aggacatata cacagagaat gtcctggagg tctgggcaga tgtgggcatg 18960

gctggacccc cgcagaagag cccagccacc ctgggcctgg aggagctctt cagcacccct 19020

ggccacctca atgacgatgc ggacactgtg ctggtggtgg gtgaggcggg cagtggcaag 19080

agcacgctcc tgcagcggct gcacttgctg tgggctgcag ggcaagactt ccaggaattt 19140

ctctttgtct tcccattcag ctgccggcag ctgcagtgca tggccaaacc actctctgtg 19200

cggactctac tctttgagca ctgctgttgg cctgatgttg gtcaagaaga catcttccag 19260

ttactccttg accaccctga ccgtgtcctg ttaacctttg atggctttga cgagttcaag 19320

ttcaggttca cggatcgtga acgccactgc tccccgaccg accccacctc tgtccagacc 19380

ctgctcttca accttctgca gggcaacctg ctgaagaatg cccgcaaggt ggtgaccagc 19440

cgtccggccg ctgtgtcggc gttcctcagg aagtacatcc gcaccgagtt caacctcaag 19500

ggcttctctg aacagggcat cgagctgtac ctgaggaagc gccatcatga gcccggggtg 19560

gcggaccgcc tcatccgcct gctccaagag acctcagccc tgcacggttt gtgccacctg 19620

cctgtcttct catggatggt gtccaaatgc caccaggaac tgttgctgca ggaggggggg 19680

tccccaaaga ccactacaga tatgtacctg ctgattctgc agcattttct gctgcatgcc 19740

acccccccag actcagcttc ccaaggtctg ggacccagtc ttcttcgggg ccgcctcccc 19800

accctcctgc acctgggcag actggctctg tggggcctgg gcatgtgctg ctacgtgttc 19860

tcagcccagc agctccaggc agcacaggtc agccctgatg acatttctct tggcttcctg 19920

gtgcgtgcca aaggtgtcgt gccagggagt acggcgcccc tggaattcct tcacatcact 19980

ttccagtgct tctttgccgc gttctacctg gcactcagtg ctgatgtgcc accagctttg 20040

ctcagacacc tcttcaattg tggcaggcca ggcaactcac caatggccag gctcctgccc 20100

acgatgtgca tccaggcctc ggagggaaag gacagcagcg tggcagcttt gctgcagaag 20160

gccgagccgc acaaccttca gatcacagca gccttcctgg cagggctgtt gtcccgggag 20220

cactggggcc tgctggctga gtgccagaca tctgagaagg ccctgctccg gcgccaggcc 20280

tgtgcccgct ggtgtctggc ccgcagcctc cgcaagcact tccactccat cccgccagct 20340

gcaccgggtg aggccaagag cgtgcatgcc atgcccgggt tcatctggct catccggagc 20400
ctgtacgaga tgcaggagga gcggctggct cggaaggctg cacgtggcct gaatgttggg 20460
cacctcaagt tgacattttg cagtgtgggc cccactgagt gtgctgccct ggcctttgtg 20520
ctgcagcacc tccggcggcc cgtggccctg cagctggact acaactctgt gggtgacatt 20580
ggcgtggagc agctgctgcc ttgccttggt gtctgcaagg ctctgtagtg agtgttactg 20640
ggcattgctg ttcaggtatg ggggagcacc atcaaggcta agtgtgggag caccgagctg 20700
ggctctagaa gtctgggccc agcttcgcct ctgccaccct gctttgcaac actgcccaga 20760

tcccttccct tctgggcctt aatttcaata tgtgatgatg acagccacac tttattgact 20820
ggcctatgtg ctgggtctgg tgctatgctt tccggaatga cctcatctaa tctctacaac 20880
caccctggcg ggtaggcagg aatgttatta tctccattat ccttgacttg aggctcagag 20940
aagtgaagta acttgtccag gaaatggcag agctggggtt cacaaattgc atcattctga 21000
ttacaggttt tctgcctccc accagtctat ggatacactt cagaggctcc ctgaaaacct 21060
tgaggtcact tgcagaaagt tttgtgtagt atgtgtccgt atcaggaaca acaccaaatc 21120
agaggtgact tgtgccccat cagagacttt aacaccccaa ccagatggga atttcaggac 21180

ccaagaaata gaaagtggct gcagggttac aactactgtt ggattcctga ggtagcacag 21240
tgtccaaaca ggatttcagc actacccgta ttgcttagag ccccagccaa agatgtgagg 21300
ttttgccctt tggagaatct gtgcccctga actcgggggc ctctttccac atcttggggg 21360
caggcaaggg cagagggtgt gcctaggcct gcggatcagc atgcgacaga ttccccaaca 21420
tccttccagc ttgaaagggg attgccctgc ttctatttag aacctatagg aaagcagaag 21480
ttctagattg aagttaaaat tgattcccag cctccagggg ctttgggcta cacctggatg 21540
accttaattg accctaagca tgggacaaac cacttcctga gagtattagg atggtataca 21600

tcttctctgg gggcaaagca acaagattta tttttcatca tggaccaaac acatggatac 21660
ccactagaaa ctgtgtagtg aattttgtta accctgacat agggaccatg gtctttaggt 21720
taaagcataa taacaacata atacataaca tatatagcga atatatatat gtattatatg 21780
caatgaatgt aaatatgatt atacccatca tggtcttgga ggaaacagat gacacactta 21840
aaatgggtgt tttgaggaga gtttgaaaaa cagattgttt acaagccatg ggcaggagtt 21900
aggaagagtg agagggttgg tgcaggggcc tggggttagt aacagctggg ggagggtaga 21960
cttgaagggg gaaggggagg gagactaatt agctgggggg aaggtatgga gacggctgcc 22020

tgagcttctg caaagtggaa gaataccgct tggccctaac tcctcacccc aactcttgct 22080

cctggccagc gccttccacc agctggaccc atcagggagg ccgagtgggc tgtctgctgg 22140

agtagtcccc aggcatcagc ctcccaggag ccagggacgg gtagagaagg gggagagtgg 22200

atctggccag gcaaatggaa aacagccagc accaaactct atttccctag gagggaggat 22260

catgatactt tgagtgggaa tttggaaacc tgtctgttgg agcaatttcc ctgatagaaa 22320

taagaatgtg cattttcctg ggtagtagac tcagttttta ccccaagagg ccaggcatca 22380

ctggcctgtg tgatcctcat aggccagtcc atctctggaa ttcttgaatg gatcatccat 22440

ccttgattag ggatgtcccc gtgattacca gggtgtgcag aagggctctg ggaaacctgt 22500

gggtctgtct ctgtgttcag agaaaggtga gggtggcctg gttctagctc atggtgctca 22560

gactgtggtg tgtaaaggca ctcgtggcaa tgcagattcc tgggcctgcc tctagtgatt 22620

cccattcagt aggtttgggg tggggcccag gaaatctata tttttcacag acacccctgg 22680

tgattctgat acaagtggtc tcgccctggg agaactactg gtctgcagca accagcttgg 22740

ttttccatta gcaattactg tccttgagcg agttttactg ctcttcacct tacacacact 22800

aaaactgcca aggccgtagg ggaggggaag caaccatgag gttgctgtga gtgcactgtg 22860

tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtatg agagagagag agagattgag 22920

aaagagagga agggaggaag ggggagggca caggctcctc tcccacagtg ccaacctgcc 22980

tctctcccac ttgaagtgtt tccatgccaa ctgaaatcct cagcctctag gaaaccctat 23040

atacacagtg cccctatata ggtttcttta gactctggct ctctcagact ctagagtgat 23100

ggctttaaaa gttttttgaa tgttacccac aatgattgag aaagagagag agagagcacg 23160

caccaccatg taaacatgga acctaagttt cacaaaatga cttcgcttta tgaactctga 23220

gacactctgc tctcttctgt tctgttctat ttccatttta gaaatgctgc tcaggacctt 23280

caaaatgatt tgcatgacct gcaacctgca gtctgaaaaa tcactgcact acagaagtgg 23340

ccataagagg ccctgaggga gaagctgcac aatgtcatgg ttaagagtgg ggtttggagc 23400

caagccgcct aggctcaaag cctttatgtg ccgtacaacc ttggcaaagt cacttcgctt 23460

gtctgtgcct cagtttcttt ctcacgaatg ctcataataa tggttcccat ttcactggct 23520

tgttgtgagg atgaaatagt gttattattg agaagtggta agggtagtga tcagtgctag 23580

cgatcatgat tctaggtgac ttttactgtg taccgggtgc tcacaaggct ttatgtgcac 23640

agcctggtga ggctgataat actattgttc cctctttttt ttttttgag acggagtctc 23700

gttctgttgc ccaggcaggg ggtacagtgg cacaatctcg gctcatgcaa gctctgcctc 23760

ccgggttcac gccattctcc tgcctcagcc tcccaagtag ctgggactac aggcgcctgc 23820

caccacgccc ggctaatttt tttgtatttt tggtagcgac agggtttcac tgtgttaacc 23880

aggatggtct cgatctcctg acctcgtgat ccgcccgcct cggcctccca aagtgctggg 23940

attacaggcg tgagccaccg tgcccggcct gttccctctt ttatagatga agagaccagc 24000

aaataactag taagtcgctg atcaggatca caatatccag ctgaggcact ccagagcctg 24060

agctgttaac cattcagtca gggcctccca agtttgccta aagataaaga atcatgtgca 24120

cagttgttaa aatatacaga ttcctgggcc ccaccccgca gatacttgat tgccagctcc 24180

agggtatggg cctgagaatc tgtcttttag ggaagctttc agatgatgtt gtgatcaggt 24240

gagttttggg aatggtgccc caagaggagt ggcagacagg gcttgctcgg cagggactag 24300

cctgttggag tggtgccatt ggggttaagg actgggcagc agggcctcac taaccacagc 24360

ctatatgcct gtttctgaag ttttggccac tctcatccag ctggtctact gtctgctgac 24420

ctagatgatg gtaaattgtc cccaggggta gcctgtctag ttcaggctgc acctttcgca 24480

tatatcagct cctttccacc atcatcccct ttgtgaggct gctgtgatta tcatgttcct 24540

tttgcagaga tggaaacatt gcctcaaatt agctctgtca tttcctaagg attccagggt 24600

tctttagtag ggggtctgga tcctacgtcc tgggccatcc ccatcatagt gcaccacgtc 24660

acctccctgg ccagggaccg tggggtctcc actttttgg ggtgctccat ctatgcaggg 24720

tttcctggaa gcacagatgc tggcacttca gggatgaatg aaagtctttt tgggggattt 24780

gtagattttt ttcttgtctt actagctcca ttttcaaatg tatttatttt gtctctttag 24840

tttgcgcgat aacaatatct cagaccgagg catctgcaag ctcattgaat gtgctcttca 24900

ctgcgagcaa ttgcagaagt tagcgtaagt cagcctgggc tgtggacaat gggctccaag 24960

tgccctggtc tcaccccagg tcgtgcagcc tgggaagctg tgagtgatgg gctggggcag 25020

gggctgtttg catgatgggg ggtgcaggtg attcctgccc agaggggaag ggcaaccctg 25080

ggatttggtg ctcactgtcc aatgtgcttt gcttctgtgt ctcctctctt ctggaactga 25140

acagtctatt caacaacaaa ttgactgacg gctgtgcaca ctccatggct aagctccttg 25200

catgcaggca gaacttcttg gcattgaggt gagcccaggt tttccttatt ccctggaaac 25260

tatttttgc cccattcctg agtcagtctg atctggtctt ggcctggcac tgcccacact 25320

ggctcctgac ctcctgattg aatgcaggga cagtgtctca ttttaagcag gggttctcta 25380

atgctgtgat ctccccagta aactctggac tagctctgct gaggacttcc tgtcttttga 25440

cctttagccc gtagggcaag aaagcttttc taggcccctt tccttttctg tgtctaagag 25500

tgtcacagct ttctgggttt actgagttcc acgatgcatg ttgagctcgt cctggtgggg 25560

gaggcataca cagttacttg ccaccccagc tgtggcagcg agttgctgca acactcccag 25620

gaggtccttt caccactcag agcatgcaag gtttgcagtc catctggttc tgcatttctg 25680

ctactccagt gtctcccagt ttcaacagga gtctctctct ctcctacctg atgcctttaa 25740

attgcccctc tagctggccg ctgggttggc ctggcttctc tctccttctc tctctctcag 25800

atattcttgc ctcctgtgat ttgtgaggca gtaaaaaaag acaaagtaaa gaattgcttc 25860
catctattct tttacctctt gggctgggtt tgtggatggg agccgccatt ttaaaatggc 25920
gggccacata gctcagtctc ggcaagggct actgagatca gaaccacagg tgccaatttg 25980
tacaaaggac tcagtcctgc taccactgcc tgatccctca gactcacaag cctggaatag 26040
gctgtggcca gacctggctg gcccatccct gagaagggtg ctagtttcag aaatggaggc 26100
tgagtttgtg gccaacacag tagtcctccg gtatgtgcag gagagatgtt ctaagacccc 26160
agtggatgcc tgaaaccatg gagagtatca agccctacac ataccatgct tttcccaata 26220

cctacacacc tgcaataaag tgtagtttat aaattaggca cagtaagaga gtaatagcaa 26280
ctcataataa aatagaacaa ttataacaat caatgtacta taataacact atgtgaatgt 26340
ggactctctc catctccctc aaaatatctt cttgtactgt actcaccctt cttcttggga 26400
agatgtgtgg tggtaaaatg cctgtgtgat gggaggaagt gaggtggatg acgcatgcag 26460
cactgtgctc tagcgctggg ctgctgttga cctgaccaca cttcaggagg agaatcatct 26520
gctcccagag atccctaatc tttgagcaac aatgaggtcg gcagctggat gtcaggagca 26580
gacgatcttg atgattacca aatgggagcg tatagagcgt ggatgcgctg gacgggggggc 26640

tgattcacgt cctgggtggg atggagctgg atggcacgtg atcagaatag catgcaattt 26700
aaaatgtatg aattgtttat ctctagaatt ttccatttaa tatttttgga ctgcagttga 26760
tttcagataa ctgaaaccat agaaggcgaa gctgcggata agcaggggggc agggattacc 26820
gtatatcatt gtaatagaga gcacaggctc tggagccaga ctgcccgagg tttgaaccct 26880
cattagctgc gtgacctcag gtcagcccaa tgtctgtgtg cctccgtttc cccttctgta 26940
gaatggaggt aataaccctg gctacctcac aggctgtagt gatgagcaag caagttaatc 27000
cacatgaagg gctgcaccgt ctggcagggg ctttatatag taagcgagtg gctgaaagat 27060

gatgggtaaa tcacacaagc actcagcttg tttctcctta tgtgagtccg gtcctccaag 27120
cagggattca atgtgccacc catttattgg ggaaaagtcc taaaagggga agtggggaag 27180
ggagctgggg gaggctggga ggtgtgtccc tgagtgaagg agagagggaa ggaaggaagg 27240
ttgagactgg gcaccttgga cttcagtgca gtcctaagac atcttggcaa ggctgatgag 27300
gagttcttga accaaattca ccaggcaggg gagcctgatg tctcaggcag gggctggcaa 27360
gtgcagatgc gaggatgtta gattttggag cacagcagct ggggcccttg gctacctcca 27420
aggagctgag gctggagacc tgaaaggcga gttctcctag ctgccacacc ccttctccaa 27480

ggatacaata atatctgcct tataggattg ttgtgagctg agtggcttga cgttccttga 27540

aagaatgaaa gcgtatagtt atcccaggaa gcctagggtt gcaggtgaga gctctggggc 27600

ttctccgaag ctctccgagg tgtctggatt cagttgcagc aggagccttc cttgctggga 27660

tcttccccca cccctagcct tggccctccc tctctccttc ctttctggaa ggctcagtgg 27720

gccccacccc tccctccagc cacctggacc tgcccagcgc tcttgtgcaa caggtaaagc 27780

ctacctgtag caacaacaga tctgggaagg ctgcagaggg cacgatgggg tctggatcga 27840

gggcggctga gaccagaggg aaaggtgtga ccctgagtca ccctcgctgt cccggggaaa 27900

ccacctccca ggacagctgc ctactgtggc tcctgcctgg aattgtcaca ctgctgtgca 27960

aacagcgtcc cgctgcccct ttccctttgc tgggggaaaa tgaagttgtg ggagccgctg 28020

agtaaactag acctagcagc gagggcacct gatgtggctg ctgcctcccg ggcaggtctt 28080

caatgctttc ttcctgtgtt tccctggcca gggcacagac ggccctcctt ttctgcctgc 28140

cgctgtgttc tctcagcctc ctctgtcttc ccttccaggc tggggaataa ctacatcact 28200

gccgcgggag cccaagtgct ggccgagggg ctccgaggca acacctcctt gcagttcctg 28260

gggtaggttg gattccagga agagggacct gcatggaggg gcttgggact tttgaggatt 28320

taggggcagg tgaaactctt cagccaggag gccccagagg cagcccagct ccagtgggga 28380

ggacaagcca gggagagagt gggcggccct tgactgccac cttcatactt ggtctatgcc 28440

tgacaaacag gaagtttggg atgttggggc taggggagga cagtgcccac gagctggtga 28500

caggaagccc tctgatcctc agggggcgct agggctgtac tttagctgca tattaaaacc 28560

acctggaagc ttctaaacac tattgccagg cctcccaccc cagactgatg aaatgcaaat 28620

atctaggtgc aaggcccagg tatcaggagt tttaaaaagc ttcccagggg atgtacagcc 28680

aggggtgagg acccctgacc taagaaagag aaggaaatgg ggaaggatag gaaggcaccc 28740

aggataagag gggctgtgct aggtccctcg gagctcttgc tccctgtagg accatgctag 28800

ggcctgccag ggaggggagt accccaacct gcagccccag ggtgggcttc ctctgtttgc 28860

taggcaccca ggcttgcacc tgtgctgttt ccagcagcct ctctcctatc ctgtcatgcc 28920

ctagtgtgaa ctggagtcca tttgacaaga actgggagtt ttagaacctg ggactgtagg 28980

aagagagaat aaccttaggg cctaggtgtt ccagcccatt tcacagggag gcaagttgcc 29040

cccaagctca gttttttgtt ttgttttgtt ttgtttgaga tgtagtctca ctctgttgcc 29100

caggctagag tgcagtggca cgatcttggc tcactgcaac ctccgcctcc ttggttcaag 29160

cgattcacct gcctcagctt ctcaagtagc tgggattata ggcacccacc accacgccca 29220

gctaattttt gtatttttag tagagacagg gtttcaccat gttggcccgg ctggtcttga 29280

actcctgatc tcagatgatc cgcccgcctc ggcctcccaa agtgctggga ttacaggtgt 29340

gagccaccgc acccggcccc caagctcagt ttgagccaca aatgggacta tgttgctcta 29400

gaaatcaaca tcttttccac actgcattag tagcaacaga gtctagaaca aaggaggcca 29460

cagccccact gaactctctt ctgcttgagg tcacatctgc cacatcaggg gtatttacct 29520

ctttcaacac atatttatta gggcacctgt ctgggccagg cgttgtgcta aaacccccaa 29580

acgctgtcat atgatacaaa gtgttctgta acttgcttgg ttttttttt tgtttgtttg 29640

tttgttttgt tttgtttttg ttgttgtttt tttttgcttc gccatatatt ataggaattt 29700

ttttaggtca ttatgacctc tttatttact taattatcta tttatttatt ttactaatat 29760

ttacagaaag ggtctcactc tgtcacccag gctggagtgc agtggttgca atcatagctc 29820

attgtagcct tgaactcctg agctcaagtg atcttcctac ctcggcctcc tgagtagctg 29880

ggactacagg cacaagccac catgcctggc cgatattttt atgttttgta gagacggggt 29940

ctcactatgt tgcccaggct ggtctcaaac tcctgggctc aggtgatcct ccctcctttg 30000

cctcccaaag tattgggatt acacaagtga gccaccttgc tcagcctgac ctcatttttc 30060

aaagagctgc agagtgttac ataatgtatt taactggtca ctttttgatg actattaagt 30120

tgttttcagg ttttttgtta ttacagtgtc atatccctgg ggcacagagc agtgctggca 30180

catagccaga gctcaatcga tacataccta atgaatgaaa gtacagtgga catcctaatt 30240

cagccattct ttgctaactt gtgtacatac ctgtccaggg taggtcccta gaatacagtc 30300

aataagtcag aaggtgtgag ttgggatcta ccttttggaa agggatgttt tcaaactaca 30360

gtgagtcaga ggaggatggc ccagaagctg ggggagttga agctgatggc gtgaaggaat 30420

taggggtgtt aggaagaagc aggagataaa gagctagctt gcagaagaag tgttagactt 30480

gttatgggca ggtactggag ggtagctaag gacttgtggg tggcagttac caggaagcgt 30540

atctgaacta agtgtcagaa aaagtgtcac aactgtaaat tactcttgtc agtgagttcc 30600

tgtccttaag ggttagggct gggtagccct ctactattct ctaagtctgt aatgtaaagc 30660

cactgaaaac tcttgggtta agtttggcca tcccacccaa aagatggagg caggtccact 30720

ttgctgggac caggagcccc agtgaggcca ctctgggatt gagtggtcct gcccctctgg 30780

ctgggactgc agagggagga ggactgttag ttcatgtcta gaacacatat caggtactca 30840

ctgacactgt ctgttgactc ttttggcctt ttcagattct ggggcaacag agtgggtgac 30900

gagggggccc aggccctggc tgaagccttg ggtgatcacc agagcttgag gtggctcagg 30960

taagcttcag agtctatcct gcagttttct tggggagatc aggtgaagag ggaggagctg 31020

gggccagttc tgaaggtctt tgaactttat ttctacccca caatgttagg caatggagta 31080

aggaaaaaag accattggat ttcaagagag gacactcgag tctttctggg tgacttggaa 31140

atgtcccttg tcctctcagg gttttgatac agtatctgta aattgaagat attgggctgg 31200

atcaggtaca ttttatctta aggaccaatt ccaatccatt ggtagtgggt gcccagtgca 31260

ccacattaaa aagaattcta aggctgcacc tgggcttaaa gaagagcact ataatcaatt 31320
agtgatgtct aaaaaagcta aaaaaaaaaa aaaaagagca ctgcattcaa ttagtgatgt 31380
ctaaaaaggg tagaaaaaaa aaaaaaaaga aaaaagaaag agcaccgcaa tcaattagtg 31440
atgtctgaaa tggagcagac caggagagca ccacgaattt tgccctccat aggttagctc 31500
atctctgagg tctttccctg ctctgacata cttttgttcc atgattacct ccagcctggt 31560
ggggaacaac attggcagtg tgggtgccca agccttggca ctgatgctgg caaagaacgt 31620
catgctagaa gaactctggt gagtttgggg gattctctgc tctggggaag tggatcacaa 31680

tctctgttga tcccctggcc tcatccatag gagcggttgt gtggacagac aaaggtggat 31740
gattgagtga ttgactgatt gattgattgt gtttgtcttt atatgtactg agtggtatga 31800
agcttataga gcctggtatg tacatgctaa ttttttttatt taataaaata tatgggtttg 31860
ctggtttggt gactgcctcc acatggcata agtgttaaga gcacagactc tgtaatcaag 31920
caggccgtga tcttaggcaa gttaaataac aatttcagaa tctcaagttt catgtctgta 31980
aaatgagggt aagaatactt ccaaccataa aggatttttg caagaattag ataaagtagt 32040
gcctgtgaag accttaatat agtgcctggc atatttgtaa gtgctccata aatgttaaat 32100

tagaataatg gcagggttac tactactatt actgctgctg ctgctgctgc tgctgctaca 32160
actactatag tactgtgact actactacta ataaagtttt gttattttaa agtgattttg 32220
agttcctagg agcactgggt attcaagtct taggtcattt tggaaggtgt aatggagttt 32280
tgatagttga aagaggaacc atgaatcatg cttatactgt tgacctgaag cagattctaa 32340
gtttctcatc ctttagatgc cactagtata gttttctgac atgttctggg cagcttcaga 32400
ttatgtcagg gagataaaat actgaatgtt tgattttccc gggaagcaga aaggcactgc 32460
aacatatggg cattgccata aacagatttt atggatggac cttggctgtt gcagggctta 32520

ctagctctac tcaagtatga ttgattctat cctgactgga ttttgccact tggaatttct 32580
tagtagagga gaaccttgtt atgagagcat cagttatgat tactgttaaa agaaaaactt 32640
taggcaaatt aaatttagca gaactggttt gaacatacag caatttatga attgggcagc 32700
attcagaact gggagtgctc cacccagcaa ggtaggcaag cagtatctat agacaggaaa 32760
aggaagtgat gtacaaaaca gcttgattgg ttgcagctgg gcatttgcct tatatgggca 32820
tggtgtgatg aggcattttc tttatatgga tatagactga tcagctggta gactgtgact 32880
gactgaagcc tggctgctgt gattggctaa gacttagctg tttgttataa ggatatgttg 32940

ttaggttgca gtttgctaca taggaactca aagtacagag gcagtctcag gccaaattta 33000

gtttaactat atgttaagct gcaggtgaca gaatacctcc atctatagag gtttaaacaa 33060

ggaaagggtt tatttttcc tgtataggca gctggatgta ggcagtgtag ggtttgtaca 33120

gtggctacaa gaggccagga ggggtctcag ctctgtctca ttctcttcct gttccatcat 33180

tcttagcctg tgacttcatt cacatggttg gttgtctcat gatcacagga tggctgctcc 33240

aggtgcagca ctacttctgt attcccggat tcgatctata tacccaggaa agccatctgg 33300

gttctctcct ttaaaaagca ttcctggaag ccccacctgt cgacttcccc ttatgtatca 33360

accatgtgta tgtcacttga ccaacccact tgtatgttgt ttgaccagcc ctggctgcaa 33420

tggagagtgg gaaatacagt tttttcacca agtgcatggc tgtccaaatg aaatgagact 33480

tccattaata aggaagaaag gaaagatgga gatcaggaag ctgggggatc agggaactta 33540

ttacattgag agcccttgga gtgaattctc ttgcaaatat gtccctggaa ttgagaatcc 33600

ccacaacgta ctttatctgt tctttcttta tccatgagtt tgggttttca gatgttggat 33660

ttcctatatg gggggcatgt gagttcatca tcttccataa tcaatgttgt atcaactgga 33720

ttttctctct tcttctcacc agcctggagg agaaccatct ccaggatgaa ggtgtatgtt 33780

ctctcgcaga aggactgaag aaaaattcaa gtttgaaaat cctgaagtaa ggaacccata 33840

agcaggaaac aggacaataa ttgctggcct ttggaagggg catttctgaa taagatctgg 33900

gccgctctcc gctgggctaa ctcatgtgag gtggcctggt agaacagctt gccttggtct 33960

aggtggacaa ggattccagt gcaagttgtt tatctgggag gtggtcccag taaatgctga 34020

taggagagtg gtgaagtgag atggggaagt gaaggtaacc aataaagggg agttatcaag 34080

ccagttatca atgagggaaa ttggagctca gtactctggg gcactcctgg agccagtgca 34140

gaacacacat ggtcacctac ccaaccaatg ggcaagaaag ccatggcatt tatccaccaa 34200

ccctctgtcc ttcctatgtt gatgtgcgct catggggcac tgattctcca gcacttccag 34260

ctcaccctca cccagctgaa catgcttctg gggtcaggag aatggcctca ggcagagagt 34320

ggaaggtctt ctctgcaagc agtggctggg gaggtgatgt gatggggagt actgtggcct 34380

cctccagtgg ctgactcagt ggcttgggac ttgtgccaca aagagatgga cagctcaggt 34440

gaacatgaac ccacctagtg accatcatgg gtttgtcagg gtgctctctg aggctgatgc 34500

caaaattctt atttcaagta gacctcagga accccatcag atggctcctt ttgctggagg 34560

aaagtggcat ctgcctaggc aaatgtggtc ctaggaaaac gcttgccttt agagacagac 34620

agacagacag ctgcctctgt gagtgccagc tttgctgcca ggctgctacc cactctggcg 34680

acactcattt gtgttgcttt cacaagctag gaagtttcca aatatttgga gaaaacactt 34740

ccactaatta tttgggtgga aatgggctgg gaagttgggg tgaagcccgg atgtgtctga 34800

gccagatgcc agctttgcac tgagggtcgg cctttgggaa taccaagccc attatcaacc 34860

aggtgtggat atggcaggtt tgtcttccct ccttgtcaca gccttactcc acttgactcc 34920

catggatgcc aggcaatgag gctggggttg gtcccatgcc accctgtcat cagccttatt 34980

tttcagcatc ctaaactata tcatccccca caaaaattga acttctgata tatcttttat 35040

aaaaaagaga aatgcctaca tctttctttt ccaggcttag tttctgccaa gagttggttg 35100

agagcccagg cttgctgggt gcagtggctc acacctgtaa tcccagcact ttgggaggct 35160

gaggcgggtg gatcacctga agtggggagt tccataccag cctgaccaac atggagaaac 35220

cccatctcta ctaaaaatac aaaattagcc gggcgtggtg gcatacacct gtaatcccat 35280

ctactcagga agctgaggca ggagaatcac ttgaacctgg gaggtggagg ttgccatgag 35340

ccaagatcac accattgcac cctagactgg acaagagaga aacttccatc tcaaaaaaaa 35400

aaaaaaaaag gatgagaaaa ataataattt aaaaaaaaga gtccaggctc tggaaccaga 35460

cagcctgggt cttacccctg ctccaccatt accagccagt tcttcttgga tgagtgcctc 35520

agttgcctca agtgtaaatg gagataatgg ctggaccttc attataggcc atgagcattc 35580

actgagagaa tgtagctaac aaaagtgagt tgtaggttgg agcaaaagta attgtggttt 35640

cagaccatga actttaaatt attataacta ggctaaaata catctttatt aatcaaaata 35700

ggaaccatta aaatcaacac atttttgcca ataagaaata agtttgttta ttcctgtagc 35760

ataaaaattc atgcttcggg attcaacaaa ctcttggaaa gcattttctg catcctcctg 35820

gttgtggaag cattttтcct gcagaaagtt gtcaagattc ttgaagaaat ggtagtcagt 35880

tggctagagg tcaggtaaat atggcggatg aggcaaaact tcatagtcca attcattcaa 35940

cttttgaagc tttggttgtg tgacatgcag tcgggtgttg tcgtggagaa ttggaccctt 36000

tctgttgacg aatgccggct gcaggtgttg cagttttcag tgcatctcat tgacttgccg 36060

agcatacttc tcatatgtaa tggtttcgca gggattcaga aagctgtagg ggatcagact 36120

agcagcagac caccagtgac catgaccttt ttttttggt gcgaatttgc ctttgggaag 36180

tgctttggag cttcttctcg gtccaaccac tgagctagtc attgccagtt gtataaaatc 36240

cacttttcat cgcacgtcac aatcagatca agaaatggtt cgctgttgtt gtgtagaata 36300

agagaagatg acacttcaaa atgacgattt tcttggtttt cactcagctc atgaggcaca 36360

cacttatcga ggtttttcac ctttccaatt tgcttcaaat gctgaatgac catggaatgg 36420

tcgatgttga gttctcaagt agttgtaaga aaatcagctt tgatgattgc tctcaattgg 36480

tcattgtcag cttctgatgg cctgccagta cactcctcat cttcaaggct cttatctcct 36540

tcgcaaaact tcttgaacca ccactgcact atacgttagt tagcagttcc tgggccaaat 36600

gcattgctga tgttgtgagt tgtctccgct gctttacaac ccattttgaa ttcaaataag 36660

aaaattgctt gaatttgctt tttgtctaac atcattttca tagtctaaaa taaatataaa 36720

ataaacagaa agtattaagt cattagcaaa aaatcataaa gtgagaattg tgcattaaaa 36780
tgatgtatag cataaccaca tttatttaag aatgtattcc aatatcaaat ggcaaatttc 36840
aacaatgcaa aaactgcaat tacttttgca ccaatctaat agaagttcaa taaatactgg 36900
caattacaat tggcattgcc ttagggtcaa cttgtaagac attcctgaaa ttgtgggaaa 36960
gggggaggac ctggagtgga cattattgga aggcaaagct gtaaccaaaa gagcaacctg 37020
ggaaacacat gactcctctg ttgctgtccc tggccctatc ctgtctcccc tccctgttgt 37080
cagctacctc atatgttctc taatctctgt ctctgtgccc tcaaagaccc ccctgaaaat 37140

agaaatatta ctgctcattg gttattttct atcaattaag tactgtatta gtccgttttc 37200
atgctgatga taaagatata cccaagactg ggcactttat gaaagaaaga gttttattga 37260
acttacagtt ccacgtggct ggggaggtct cacaatcatg gctgaaggtg aaaggcacat 37320
ctcacatggc agcagacagg agaagagggc ttgttcaggg aaactcccct ttttaaaacc 37380
atcagatatc atgaaactta tttactgtaa tgagaacagg atgggattca attaccttcc 37440
actgggtcgc tcccacaaca cgtgggaatt caagagattt gggtggggac acagccaaac 37500
catatcaagt actgtgcaag tgttttaggc atgcagagag tggtgggtct tcccagcaag 37560

cagagtgtgg ggaggtaatg ggggactggt ggctgactta atggcccagg acccatgcca 37620
caaggagatg gatggtggat gtgaatagga gcctgcttac acccatcaca atttagattc 37680
ttatgctcga tggcacgggt actcttttag gcccatttta ccaatgagga gattgggact 37740
aatttgctcg agatcaaaaa agaagtggtg taggtgggat ttaaacccag gatgtctagc 37800
actaaaatgc aggtacttaa ccactatcct aagggagtgg ctacttaatt tgataaactc 37860
atctagtgaa tggaagagag acggttacat ttcactgatg gtactgagcc tttgttgatg 37920
agctcattgg gaatctcaga catgagcagg atgtgtctaa gggacaggtg ggcttcagta 37980

gactggctaa ctcctgcagt ctctttaact ggacagtttc aagaggaaaa ccaagaatcc 38040
ttgaagctca ccattgtatc ttcttttcca ggttgtccaa taactgcatc acctacctag 38100
gggcagaagc cctcctgcag gcccttgaaa ggaatgacac catcctggaa gtctggtaag 38160
gcccctgggc aggcctgttt tagctctccg aacctcagtt tttctatctg taaaatgggg 38220
tgacgggaga gaggaatggc agaattttga ggatcccttc tgattctgac attcagtgag 38280
aatgattctg catgtgaagg atctgattct ctgtctaaga aagaagtctt tacctcttta 38340
agtagggagc aatgatttca tttttaaacc ttgactattt attcagcaac ttctctgctc 38400

tatgagatag tgtaggaatg gggatgtggt tgaagaatga aaagaaaagt cagctcccgc 38460

cctcctagaa attgcatctg ccttcacagg tcaaggatat tggatcagac cttctgcggt 38520

tctgaatgga gattacacag gttaggagca ggttgcacag tgtttccaat tctctataat 38580

taaagccata gactttcatg tattgaaaaa agcaagaatt gcattcttga cagattcttt 38640

cattgcctta aaaagaatga ctagccttgg gagtctgggc agctgggtcc agtgttgtag 38700

actttctctc tgctgagcca cagcttcaaa gatttgtcct tcttgtttcc agggatctat 38760

ttctcagaca ataagtaaag gctttccctg gcctaatgtg ctgtaagtga atgctactat 38820

atatgttcca ggcactgggc tagagactaa tatttaaaag ccaggaaatt tcctatagaa 38880

aatctatatc tcagggtttt ctcaaaagag ctgggaactc tggatgccca ttcatgattc 38940

cagtagttaa ccagagtaca agaagggctg agtcttctca gatgggcaaa cccactctgg 39000

ctgactgcag atccaccaag cctattgtct tagaccagga ccctttggca actcattccc 39060

ataagcctgt gacccttgct ttaaatatgc aggccttgtc ttctctcaaa aagcacatca 39120

aggctgcagc gaatgcagat atcaaatgat gaagttaaaa acaaaagctt tgctgggcgt 39180

ggcagctcac acctgtaatc ctagcacttt gggaggctga ggcaggagga tcactttagg 39240

ccagaggttc aacaccagac cttgtctctc aaaaaataaa aaattcagct gggtgcggtg 39300

tagttcctag ccacttggga ggctgggatg gaaggatccc ttgaacccag gagttcaagg 39360

ctgcagtggg ccatgattgc atcactgcac aggcgacaga attagatccc atctcttaaa 39420

aaaataaaaa atttaaaagt gacttcaaaa atctatgctg tgatggagag atttttcctt 39480

ctgtatgatt gtgatagctc tgtggcctat gacgtcatca ggttctgggc aaagtgtagg 39540

ttttctgttt ctttgttttt gaaaccattg cacagtccta agaaacatca cattctgggt 39600

cctgggcacc agccaacatg aggttgatat tttaaggggt ctgatgttat ttgctgcctg 39660

ttgatggaac ttgggagggc accagggttt gctcattgca ttcttgacag attctcttat 39720

tgccttaaaa agaatcactg gccttgggga gtctgtggct ggctgggtgc agtgttgtgg 39780

actctctctg cagagtcatg gagccttgtt cagaatgctt cctgagctgc cctggttggc 39840

caagggtaaa aacagccctg acttccctgc aagaaacact gcagctgggc cagagagtca 39900

gcccatccca ggcatgggtt taaaaagtgg aggcttttgt ttgaaagccc tgctctaatt 39960

ttgtcctcac tcaaacctct gttcacttga tctgctttag gctccgaggg aacactttct 40020

ctctagagga ggttgacaag ctcggctgca gggacaccag actcttgctt tgaagtctcc 40080

gggaggatgt tcgtctcagt ttgtttgtga gcaggctgtg agtttgggcc ccagaggctg 40140

ggtgacatgt gttggcagcc tcttcaaaat gagccctgtc ctgcctaagg ctgaacttgt 40200

tttctgggaa caccataggt cacctttatt ctggcagagg agggagcatc agtgccctcc 40260

aggatagact tttcccaagc ctacttttgc cattgacttc ttcccaagat tcaatcccag 40320

gatgtacaag gacagcccct cctccatagt atgggactgg cctctgctga tcctcccagg 40380

cttccgtgtg ggtcagtggg gcccatggat gtgcttgtta actgagtgcc ttttggtgga 40440

gaggcccggc ctctcacaaa agacccctta ccactgctct gatgaagagg agtacacaga 40500

acacataatt caggaagcag ctttccccat gtctcgactc atccatccag gccattcccc 40560

gtctctggtt cctcccctcc tcctggactc ctgcacacgc tccttcctct gaggctgaaa 40620

ttcagaatat tagtgacctc agctttgata tttcacttac agcaccccca accctggcac 40680

ccagggtggg aagggctaca ccttagcctg ccctcctttc cggtgtttaa gacatttttg 40740

gaaggggaca cgtgacagcc gtttgttccc caagacattc taggtttgca agaaaaatat 40800

gaccacactc cagctgggat cacatgtgga cttttatttc cagtgaaatc agttactctt 40860

cagttaagcc tttggaaaca gctcgacttt aaaaagctcc aaatgcagct ttaaaaaatt 40920

aatctgggcc agaatttcaa acggcctcac taggcttctg gttgatgcct gtgaactgaa 40980

ctctgacaac agacttctga aatagaccca caagaggcag ttccatttca tttgtgccag 41040

aatgctttag gatgtacagt tatggattga aagtttacag gaaaaaaaat taggccgttc 41100

cttcaaagca aatgtcttcc tggattattc aaaatgatgt atgttgaagc ctttgtaaat 41160

tgtcagatgc tgtgcaaatg ttattatttt aaacattatg atgtgtgaaa actggttaat 41220

atttataggt cactttgttt tactgtctta agtttatact cttatagaca acatggccgt 41280

gaactttatg ctgtaaataa tcagagggga ataaactgtt gagtcaaaac agccatcttc 41340

cttgtgacca aacatttaaa aatattctgg ctgggcacag tggctcacgc ctgtaatccc 41400

agcactttgg gaggccgagg tgggcagatc acctgaggtt gggggtttga gaccaacctg 41460

accaacatgg agaaaccctg tctctactaa aaatagtgga ggttgcagtg agccaagatc 41520

acaccgttgt cctccagcct gggcaacaag agtggaactc catctcaaat aaataaagaa 41580

aataaaaaat aaaaatatta ctaaaacttg tcaaatttta aagcacaatt ttctacttga 41640

agcggaggaa aatgatgttt tcaacccgat aatgtatagc ttaaggcaaa agcaattctt 41700

agaaaatagc caggcaatca aaacactttt ggcttcagtt tagaaaagtt taaccccgtg 41760

aagttttcag ctgtgcagga gcctccccgt acccagccta aaaggctgca acacatgtga 41820

aaaggcccct tggccccct cgattccctc aaagtggctc caggagtctt taacagaagg 41880

atggagaagg tttacttatg gctggctctc cacagcgagc agcctctcat gcaggccttg 41940

tgttaaaata gtgcttagct gcgtttaata agcaagggat caggtggtca cccagcaagg 42000

taaaatccta cttccttgaa aggttttgcg tctggctgac tcggtggtgt ggcatctccc 42060

tggaccctgc atgggagtgt gtctatgggt tttctttgtg attggtgccc tgttctgccc 42120

agaccattgt ttctgataca gcagatcagg aggaaggtgg tgttgagtct cctttcgctg 42180

aggagtacac acagcagccc atttgcatag cactgtattg ggttgtcagt ttgtcatctt 42240
taaattcatt cagcaatgag gccaggcatg gtggctcatg cctgtaatct cagcactttg 42300
ggaggctgag gcagctggat cacttgaggt cagaagttca agaccagcct ggccaacatg 42360
gcaaaaccct gtctctaaaa atagaagaag aaaaaaaaaa gttagctggg tgtggcagcg 42420
cacgcctgta atcccagcta cttgggaagc agaggcagga gaatcgcttg aatcttggag 42480
gaggaggttg cagtgagctg agatcatgcc actgcactcc agcctgggcg acacagcgag 42540
actgtcataa ataaataaat aaataaattc agcaatgatt tattaaccag ttatattagg 42600

atgaccagtg gattgacaaa acagacatgg tcctcaaggt gcttaggtga gggtggaggg 42660
agaggcaggc agaaaacaag tcagttgaaa aagacatgaa aaagtcttca tccaggcact 42720
gtggctcatg cctgtaatct cagcactttg ggaggccaag gtgggcagat cacttgcggt 42780
cgggagttcg agaccagcct ggccaacatg gtgaaaccct gtctctacta aaaatacaaa 42840
aattagccgg gcatggtagc aggtgcctgt aatcccagct acttgggagg ttgaagcagg 42900
agaactgctt gaacccggga ggcagaggtt gcagtgagct gagatcacac tactgcactc 42960
tagcctgggc aacagagcaa gactccgtat caaaaaaaaa aaaaaaaaag tcttcaggct 43020

gttaaggggc tggtccgaga caggttgtct gaggaggtgc caggtaagct gtgtccccaa 43080
gaatgagaaa gatatggcca agcaaagagt gagagggaag aagggagcat tctagtaatg 43140
ggggacaaga ggtacaaaga ccctggtgag ggaaggagcg tggtatgcat ggtaggctca 43200
atagtcactc ccgaacatat gtagatccta atccccggga cctgggaatg ttgccttacc 43260
tggcaaaagg gactttggag gtgggattca gttaagggtc ttgagatggg aagatcatct 43320
tggattacct gggtgggtct taaatgcaat cgcagtttcc ttataagaga aatttaaagg 43380
acaatgtaaa gcaaagggaa atatgacact ggagaagaaa gaaatgtgat caccaagtaa 43440

gatgctacac tgctggctct gaaggtggag gaaggcgcca tgagccaagg attgcagctc 43500
tagaagccaa agaagaccaa gaaatagatt ctcccctaga acctctgcaa gcagcatagc 43560
cctgcctgcc ttggctccag cccattttgg acttctggct tccacgacta taaggggata 43620
atttgtgtca tttcctgcag cagccatagg aaactaatac actatgttgg aggcaagcta 43680
agggaaaggt gtcactagat gggtttgcag aggtaggtag gaccagttca ggaaaggtct 43740
cactggccac agtcaagagt ttggtcttga tcttggaata atgtcaaggc cttggaaagt 43800
tctaagcagg ggagatgtga accaatttac agttaaagaa gatcttgttt gcttctgggt 43860

ggagatagga caggaatatg taggggtggg gatgggaggc agaagaagtg gggaggctgc 43920

ctcagagcta ttgcaggtga gaggcggttg gcagtggagg tggagagaag aggatggatt 43980

ccagagacat tttggaggta gattcccaag agcctacgaa tgggttggat gggagggatg 44040

agggaatggc aaacatcaag gatgactcat agatttctga cttgagaaac tgggggcctg 44100

ggaaagttgg gtaggaaacc agtttggaag tgggagggag ttctgttttg aattgtcaag 44160

tttgagacac cgaaatgggg aagttaagtg gagacgtcaa aagatggtgt gaatttggag 44220

ctcgtgggaa aggtcacagc cagagataat agcgtgggtg tcctcagtgt caaactgaga 44280

atggggccct cgagtctgga tgacatgagc tagaaagaga ttatggagaa agaagaggtc 44340

aagagggtct aggtaagatg gtactgagat cttgatatgt gattcctggt agagttcaga 44400

gtaggagaaa ttccctaatt ttcaaaagtc cagcggatac caccaaaagc ctcctgggcc 44460

tgtgtaggga actagggaag taggattctt gattgtaagc ttctctgata gggaagttac 44520

ctgaaaggta catgctcatg gccagaagtt tatccatgag cagacggatt ccagttttgc 44580

agctaagaat acataattct tatgcacaga aaaacaacgt attagagcag aattttaaaa 44640

acagcctcag actttcataa tattcatcat catcctggaa gaaaaaggat gccagtctga 44700

gggcccttcc ctccccatag caccaaacaa aaagctgaaa tgaatacacc ccacagaaat 44760

gtgagagttg gagtcatatt ccaagtggct gagctgagac tagcgcttca ttccattgtt 44820

gtaccaggac agcttcaagc ctccttattc actccggtga gtggtccagc ccagtgtgtg 44880

aagtgcccag tactcagggc aatgcctgga agtgcccggg cacgagagga tgtgctgcct 44940

cgggccctag gtggagggtt ccaggtgagc tgtaaggtca taaaggacat ttcccctgga 45000

gaatcgcagg cggagatcgc agcagggaag actggcaatc caggctcttt gattggcttc 45060

ccttggatcg ttttttttccc tgtaaattta atcccaacct attattattt cctgaacaat 45120

ccacagatcc agtcccctaa gcatcaccac tcccctgatc actcaccctg aaaatgcttc 45180

ttttcaggag tgctacatct ctttctgctt tgtaacaact tctcgatatc ttcagttcca 45240

catccccctg caccctccc tctcacctgc tctgcctcca cccccaggaa acaaggggggt 45300

ccctttggga tccatccttg cctgggttac tgcatcagtc tccctgttac tgactttgac 45360

ctgaggcatg aacctattaa aacataagtc agatcagcta ctgctctgat gtaaaccctc 45420

caggacttct tgttggtgca gggtaaaagg taaggtctca tctgacttgg acccccctgta 45480

tcctctctgg cctcccccttt gccactcaca cctgttctct gggctccaac ctcactggct 45540

tctttgctgt tccctgagca taccaggcac attgctgagg acaccaggca cattgctgct 45600

tccagacctc tgcactcgcc tttcccctcc tatgggaaca ctgttccctg agacagtggt 45660

gtggttggct tcttcatttc cttccagtct tagttcaaat gccacctaca tgaggtagtc 45720

cttccctgaa caatctacct aaatagcagt ttccagccac tgcctgcctt cctttgtatt 45780

gtcttctctg catgaactac ctgatgcatg gtcatttttc ccctccccta gaatgtcagc 45840

ttcttgagaa caggaaccac gctcactgca gtgtcctcag agtctacaaa ggtgcctagc 45900

acatagtagg tgctcaatac atatttgttg aatgaaggaa ggatccactt tctttattaa 45960

aggggggcaga aaatagaagt tggggcagct tataagaatg agtcaccctt tttctgacat 46020

catttgtgtc tccttggtaa aggaggaaga ttccctggga catggaacaa tccctaatgc 46080

atcaactgcc caaaatggga tccagatgta gcagaaagtt ccctttaata aagagctttc 46140

tgtgtgtgtt ttaaaaatca aacatagaaa ttatttgtca ttgataccag caaatagctc 46200

aaatgggaga gcatggattt atagttcggc tggattagtt taaagatgat taaagtaatc 46260

ccctttatct tatcaaaaag agcttttagg tggtcagagt aaaagtcctc agacagaatg 46320

ttcagttgca cttggaattt cccttcccta agagataagc acatctcaga gatggaagac 46380

ctcagcccgt tatccatgga tcaaaacact gtgctgggct actgtggaga aagcgcctgt 46440

gacgtatcct tgcttgtgcg gatacctggt ccagttagcc acttggcctg gtgttcattc 46500

tgaatgccca tattcacagg attagtggga aaatggctgg aaccatggga ggttggatgg 46560

acatctggga gttgccattt actaagatgg ggagtgcaga gggattgcag ggggtggtgg 46620

tggtgaatat caggagttcg cttttggctg tgttgagtgg agatgctgag aaggcagtag 46680

gatataaaag agacaccaaa tttggagaga ctgcaagtag 46720

<210> 2

<211> 1040

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Glu Glu Gly Gly Ser Ala Ser His Asp Glu Glu Glu Arg Ala
1 5 10 15

Ser Val Leu Leu Gly His Ser Pro Gly Cys Glu Met Cys Ser Gln Glu
20 25 30

Ala Phe Gln Ala Gln Arg Ser Gln Leu Val Glu Leu Leu Val Ser Gly
35 40 45

Ser Leu Glu Gly Phe Glu Ser Val Leu Asp Trp Leu Leu Ser Trp Glu
50 55 60

Val Leu Ser Trp Glu Asp Tyr Glu Gly Phe His Leu Leu Gly Gln Pro

65 70 75 80

Leu Ser His Leu Ala Arg Arg Leu Leu Asp Thr Val Trp Asn Lys Gly

85 90 95

Thr Trp Ala Cys Gln Lys Leu Ile Ala Ala Ala Gln Glu Ala Gln Ala

100 105 110

Asp Ser Gln Ser Pro Lys Leu His Gly Cys Trp Asp Pro His Ser Leu

115 120 125

His Pro Ala Arg Asp Leu Gln Ser His Arg Pro Ala Ile Val Arg Arg

130 135 140

Leu His Ser His Val Glu Asn Met Leu Asp Leu Ala Trp Glu Arg Gly

145 150 155 160

Phe Val Ser Gln Tyr Glu Cys Asp Glu Ile Arg Leu Pro Ile Phe Thr

165 170 175

Pro Ser Gln Arg Ala Arg Arg Leu Leu Asp Leu Ala Thr Val Lys Ala

180 185 190

Asn Gly Leu Ala Ala Phe Leu Leu Gln His Val Gln Glu Leu Pro Val

195 200 205

Pro Leu Ala Leu Pro Leu Glu Ala Ala Thr Cys Lys Lys Tyr Met Ala

210 215 220

Lys Leu Arg Thr Thr Val Ser Ala Gln Ser Arg Phe Leu Ser Thr Tyr

225 230 235 240

Asp Gly Ala Glu Thr Leu Cys Leu Glu Asp Ile Tyr Thr Glu Asn Val

245 250 255

Leu Glu Val Trp Ala Asp Val Gly Met Ala Gly Pro Pro Gln Lys Ser

260 265 270

Pro Ala Thr Leu Gly Leu Glu Glu Leu Phe Ser Thr Pro Gly His Leu

275 280 285

Asn Asp Asp Ala Asp Thr Val Leu Val Val Gly Glu Ala Gly Ser Gly

290 295 300

Lys Ser Thr Leu Leu Gln Arg Leu His Leu Leu Trp Ala Ala Gly Gln

305 310 315 320

Asp Phe Gln Glu Phe Leu Phe Val Phe Pro Phe Ser Cys Arg Gln Leu

325 330 335

Gln Cys Met Ala Lys Pro Leu Ser Val Arg Thr Leu Leu Phe Glu His

340 345 350

Cys Cys Trp Pro Asp Val Gly Gln Glu Asp Ile Phe Gln Leu Leu Leu

355 360 365

Asp His Pro Asp Arg Val Leu Leu Thr Phe Asp Gly Phe Asp Glu Phe

370 375 380

Lys Phe Arg Phe Thr Asp Arg Glu Arg His Cys Ser Pro Thr Asp Pro

385 390 395 400

Thr Ser Val Gln Thr Leu Leu Phe Asn Leu Leu Gln Gly Asn Leu Leu

405 410 415

Lys Asn Ala Arg Lys Val Val Thr Ser Arg Pro Ala Ala Val Ser Ala

420 425 430

Phe Leu Arg Lys Tyr Ile Arg Thr Glu Phe Asn Leu Lys Gly Phe Ser

435 440 445

Glu Gln Gly Ile Glu Leu Tyr Leu Arg Lys Arg His His Glu Pro Gly

450 455 460

Val Ala Asp Arg Leu Ile Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Ala Leu His

465 470 475 480

Gly Leu Cys His Leu Pro Val Phe Ser Trp Met Val Ser Lys Cys His

485 490 495

Gln Glu Leu Leu Leu Gln Glu Gly Gly Ser Pro Lys Thr Thr Thr Asp

500 505 510

Met Tyr Leu Leu Ile Leu Gln His Phe Leu Leu His Ala Thr Pro Pro

515 520 525

Asp Ser Ala Ser Gln Gly Leu Gly Pro Ser Leu Leu Arg Gly Arg Leu

530 535 540

Pro Thr Leu Leu His Leu Gly Arg Leu Ala Leu Trp Gly Leu Gly Met

545 550 555 560

Cys Cys Tyr Val Phe Ser Ala Gln Gln Leu Gln Ala Ala Gln Val Ser

565 570 575

Pro Asp Asp Ile Ser Leu Gly Phe Leu Val Arg Ala Lys Gly Val Val
580 585 590
Pro Gly Ser Thr Ala Pro Leu Glu Phe Leu His Ile Thr Phe Gln Cys
595 600 605
Phe Phe Ala Ala Phe Tyr Leu Ala Leu Ser Ala Asp Val Pro Pro Ala
610 615 620
Leu Leu Arg His Leu Phe Asn Cys Gly Arg Pro Gly Asn Ser Pro Met
625 630 635 640

Ala Arg Leu Leu Pro Thr Met Cys Ile Gln Ala Ser Glu Gly Lys Asp
645 650 655
Ser Ser Val Ala Ala Leu Leu Gln Lys Ala Glu Pro His Asn Leu Gln
660 665 670
Ile Thr Ala Ala Phe Leu Ala Gly Leu Leu Ser Arg Glu His Trp Gly
675 680 685
Leu Leu Ala Glu Cys Gln Thr Ser Glu Lys Ala Leu Leu Arg Arg Gln
690 695 700
Ala Cys Ala Arg Trp Cys Leu Ala Arg Ser Leu Arg Lys His Phe His

705 710 715 720
Ser Ile Pro Pro Ala Ala Pro Gly Glu Ala Lys Ser Val His Ala Met
725 730 735
Pro Gly Phe Ile Trp Leu Ile Arg Ser Leu Tyr Glu Met Gln Glu Glu
740 745 750
Arg Leu Ala Arg Lys Ala Ala Arg Gly Leu Asn Val Gly His Leu Lys
755 760 765
Leu Thr Phe Cys Ser Val Gly Pro Thr Glu Cys Ala Ala Leu Ala Phe
770 775 780

Val Leu Gln His Leu Arg Arg Pro Val Ala Leu Gln Leu Asp Tyr Asn
785 790 795 800
Ser Val Gly Asp Ile Gly Val Glu Gln Leu Leu Pro Cys Leu Gly Val
805 810 815
Cys Lys Ala Leu Tyr Leu Arg Asp Asn Asn Ile Ser Asp Arg Gly Ile
820 825 830

Cys Lys Leu Ile Glu Cys Ala Leu His Cys Glu Gln Leu Gln Lys Leu
835 840 845
Ala Leu Phe Asn Asn Lys Leu Thr Asp Gly Cys Ala His Ser Met Ala

850 855 860
Lys Leu Leu Ala Cys Arg Gln Asn Phe Leu Ala Leu Arg Leu Gly Asn
865 870 875 880
Asn Tyr Ile Thr Ala Ala Gly Ala Gln Val Leu Ala Glu Gly Leu Arg
885 890 895
Gly Asn Thr Ser Leu Gln Phe Leu Gly Phe Trp Gly Asn Arg Val Gly
900 905 910
Asp Glu Gly Ala Gln Ala Leu Ala Glu Ala Leu Gly Asp His Gln Ser
915 920 925

Leu Arg Trp Leu Ser Leu Val Gly Asn Asn Ile Gly Ser Val Gly Ala
930 935 940
Gln Ala Leu Ala Leu Met Leu Ala Lys Asn Val Met Leu Glu Glu Leu
945 950 955 960
Cys Leu Glu Glu Asn His Leu Gln Asp Glu Gly Val Cys Ser Leu Ala
965 970 975
Glu Gly Leu Lys Lys Asn Ser Ser Leu Lys Ile Leu Lys Leu Ser Asn
980 985 990
Asn Cys Ile Thr Tyr Leu Gly Ala Glu Ala Leu Leu Gln Ala Leu Glu

995 1000 1005
Arg Asn Asp Thr Ile Leu Glu Val Trp Leu Arg Gly Asn Thr Phe Ser
1010 1015 1020
Leu Glu Glu Val Asp Lys Leu Gly Cys Arg Asp Thr Arg Leu Leu Leu
1025 1030 1035 1040