

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-509262

(P2025-509262A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z Z N A	4 C 0 8 4
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 C 0 8 6
C 1 2 N	15/864 (2006.01)	C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z	4 C 0 8 7
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全108頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-553307(P2024-553307)				
(86)(22)出願日	令和5年3月7日(2023.3.7)				
(85)翻訳文提出日	令和6年10月28日(2024.10.28)				
(86)国際出願番号	PCT/US2023/014680				
(87)国際公開番号	WO2023/172535				
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)				
(31)優先権主張番号	63/317,155				
(32)優先日	令和4年3月7日(2022.3.7)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV)				
(71)出願人	501315876 ユニバーシティ オブ コネチカット アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 0 3 2, ファーミントン, ファーミントン アベニュー 4 0 0				
(71)出願人	516365758 オービッド・セラピューティクス・イン コーポレイテッド O v i d T h e r a p e u t i c s I n c . アメリカ合衆国 1 0 0 0 1 ニューヨーク 州ニューヨーク、ナインス・アベニュー 4 4 1、フォーティーンズ・フロア				
(74)代理人	100129791 弁理士 川本 真由美				
		最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 アンジェルマン症候群における父方由来UBE3A遺伝子発現を回復させるためのSNORD115の位置を標的とするshRNA

(57)【要約】

本明細書は、ショートヘアピンRNAのウイルスベクター送達を用いて、アンジェルマン症候群におけるUBE3Aの父方由来遺伝対立遺伝子からの発現を活性化するための組成物および方法を提供する。本明細書は、ショートヘアピンRNAのウイルスベクター送達を用いて、アンジェルマン症候群におけるSNORD115およびUBE3A-ATSの発現を低減または除去するための組成物および方法を提供する。

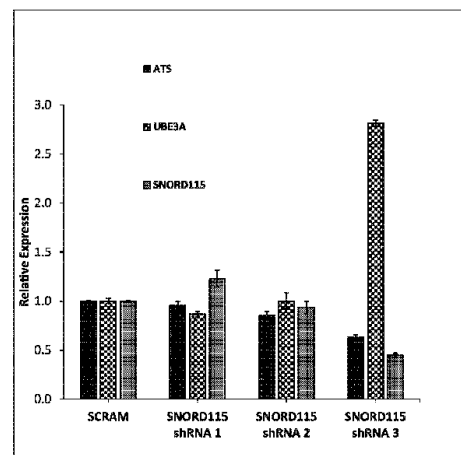


FIG. 4

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】

5'-TGATGATGAGAACCTTATATTCTCGAGAATATAAGGTTCTCATCATCA-3'

(配列番号 3) を含むポリヌクレオチド配列。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のポリヌクレオチド配列を含む発現ベクター。

【請求項 3】

プロモーターをさらに含む、請求項 2 に記載の発現ベクター。

【請求項 4】

プロモーターがニューロン特異的プロモーターである、請求項 3 に記載の発現ベクター。

【請求項 5】

ニューロン特異的プロモーターが、ニューロン特異的エノラーゼ (NSE)、シナプシン I (Syn)、または Ca^{2+} / CaM 活性化プロテインキナーゼ II α (CaMKII α) である、請求項 4 に記載の発現ベクター。

【請求項 6】

プロモーターが U6 プロモーターまたは H1 プロモーターである、請求項 3 に記載の発現ベクター。

【請求項 7】

発現ベクターがアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターまたはレンチウイルスベクターである、請求項 2 に記載の発現ベクター。

【請求項 8】

発現ベクターが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、または AAV10 である、請求項 7 に記載の発現ベクター。

【請求項 9】

請求項 1 に記載のポリヌクレオチド配列および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 10】

ポリヌクレオチド配列が発現ベクター内に含まれる、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

発現ベクターが AAV ベクターまたはレンチウイルスベクターである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

配列番号 19 ~ 360 のいずれかによってコードされる RNA と少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または 100 % 相補的なヌクレオチド配列を含む shRNA をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 13】

ポリヌクレオチドが配列番号 3 である、請求項 12 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 14】

shRNA が、父方由来 UBE3A の発現の活性化または発現の増加を引き起こす、請求項 12 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 15】

shRNA が、父方由来 UBE3A-ATS の発現の減少を引き起こす、請求項 12 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 16】

shRNA が、父方由来 SNORD115 の発現の減少を引き起こす、請求項 12 に記載のポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

請求項 12 に記載のポリヌクレオチドおよびプロモーターを含む発現ベクター。

【請求項 18】

プロモーターがニューロン特異的プロモーターである、請求項 17 に記載の発現ベクター。

【請求項 19】

ニューロン特異的プロモーターが、ニューロン特異的エノラーゼ (NSE)、シナプシン I (Syn)、または Ca^{2+} / CaM 活性化プロテインキナーゼ II α (CaMKII α) である、請求項 18 に記載の発現ベクター。

【請求項 20】

プロモーターが U6 プロモーターまたは H1 プロモーターである、請求項 17 に記載の発現ベクター。

【請求項 21】

発現ベクターがアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターまたはレンチウイルスベクターである、請求項 17 に記載の発現ベクター。

【請求項 22】

発現ベクターが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、または AAV10 である、請求項 21 に記載の発現ベクター。

【請求項 23】

ポリヌクレオチドが DNA ポリヌクレオチドである、請求項 17 に記載の発現ベクター。

【請求項 24】

請求項 12 に記載のポリヌクレオチド配列および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 25】

ポリヌクレオチド配列が発現ベクター内に含まれる、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

発現ベクターが AAV ベクターまたはレンチウイルスベクターである、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

アンジェルマン症候群を処置する方法であって、それを必要とする患者に請求項 1 に記載のポリヌクレオチドを投与することを含む、方法。

【請求項 28】

ポリヌクレオチドが、父方由来 UBE3A-ATS の発現の減少を引き起こす shRNA をコードする、請求項 27 に記載のアンジェルマン症候群の処置方法。

【請求項 29】

ポリヌクレオチドが、父方由来 SNORD115 の発現の減少を引き起こす shRNA をコードする、請求項 27 に記載のアンジェルマン症候群の処置方法。

【請求項 30】

ポリヌクレオチドが、父方由来 UBE3A 遺伝子の発現の活性化または発現の増加を引き起こす shRNA をコードする、請求項 27 に記載のアンジェルマン症候群の処置方法。

【請求項 31】

アンジェルマン症候群を処置する方法であって、それを必要とする患者に請求項 12 に記載のポリヌクレオチドを投与することを含む、方法。

【請求項 32】

ポリヌクレオチドが、父方由来 UBE3A-ATS の発現の減少を引き起こす shRNA をコードする、請求項 31 に記載のアンジェルマン症候群の処置方法。

【請求項 33】

ポリヌクレオチドが、父方由来 SNORD115 の発現の減少を引き起こす shRNA

10

20

30

40

50

をコードする、請求項 3 1 に記載のアンジェルマン症候群の処置方法。

【請求項 3 4】

ポリヌクレオチドが、父方由来 U B E 3 A 遺伝子の発現の活性化または発現の増加を引き起こす s h R N A をコードする、請求項 3 1 に記載のアンジェルマン症候群の処置方法。

【請求項 3 5】

s h R N A をコードする配列番号 3 を含むポリヌクレオチドであって、該 s h R N A が、父方由来 U B E 3 A のサイレンシングを阻害できる、ポリヌクレオチド。

【請求項 3 6】

配列番号 2 によりコードされる R N A アンチセンス転写産物による父方由来 U B E 3 A 遺伝子のサイレンシングを阻害する方法であって、それを必要とする患者に、配列番号 2 によりコードされる R N A アンチセンス転写産物を切断するのに有効な量の s h R N A をコードする請求項 1 に記載のポリヌクレオチドを投与することを含む、方法。

【請求項 3 7】

ポリヌクレオチドが発現ベクター内に含まれる、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

発現ベクターが A A V ベクターまたはレンチウイルスベクターである、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

ポリヌクレオチドが患者の脳に投与される、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 0】

ポリヌクレオチドが患者のニューロンに投与される、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 1】

s h R N A が、配列番号 1 の配列を含むポリヌクレオチドの転写を減少または終結させる、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 2】

s h R N A が、配列番号 1 によりコードされる R N A アンチセンス転写物のレベルを減少させる、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 3】

配列番号 1 によりコードされる R N A アンチセンス転写産物による父方由来 U B E 3 A 遺伝子のサイレンシングを阻害する方法であって、それを必要とする患者に、配列番号 2 によりコードされる R N A アンチセンス転写産物を切断するのに有効な量の s h R N A をコードする請求項 1 2 に記載のポリヌクレオチドを投与することを含む、方法。

【請求項 4 4】

ポリヌクレオチドが発現ベクター内に含まれる、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

発現ベクターが A A V ベクターまたはレンチウイルスベクターである、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

ポリヌクレオチドが患者の脳に投与される、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 7】

ポリヌクレオチドが患者の神経細胞に投与される、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 8】

s h R N A が、配列番号 1 の配列を含むポリヌクレオチドの転写を減少または終結させる、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 9】

s h R N A が、配列番号 1 によりコードされる R N A アンチセンス転写物のレベルを減少させる、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 5 0】

アンジェルマン症候群を処置するのに用いるための、父方由来 U B E 3 A を活性化する

10

20

30

40

50

のに使用するための、または配列番号 1 によってコードされる RNA アンチセンス転写物による父方由来 UBE3A 遺伝子のサイレンシングを阻害するのに使用するための、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 5 1】

アンジェルマン症候群を処置するために用いるための、父方由来 UBE3A を活性化するために使用するための、または配列番号 1 によってコードされる RNA アンチセンス転写物による父方由来 UBE3A 遺伝子のサイレンシングを阻害するために使用するための、請求項 1 2 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 5 2】

配列番号 1 によりコードされる RNA アンチセンス転写物による、父方由来 UBE3A の活性化、または父方由来 UBE3A 遺伝子のサイレンシングの阻害のための、アンジェルマン症候群の処置のための医薬の製造における、請求項 1 に記載のポリヌクレオチドの使用。

10

【請求項 5 3】

配列番号 1 によりコードされる RNA アンチセンス転写物による、父方由来 UBE3A の活性化、または父方由来 UBE3A 遺伝子のサイレンシングの阻害のための、アンジェルマン症候群の処置のための医薬の製造における、請求項 1 2 に記載のポリヌクレオチドの使用。

【請求項 5 4】

配列番号 3 の一部によってコードされる shRNA であって、配列番号 3 の一部が、太字のヌクレオチドによって定義される第 1 のセグメントであって、該第 1 のセグメントのいずれかの末端において 1 ヌクレオチド、2 ヌクレオチド、3 ヌクレオチドまたは 4 ヌクレオチド短縮された第 1 のセグメントと、イタリック体のヌクレオチドによって定義される第 2 のセグメントであって、該イタリック体のヌクレオチドのいずれかの末端において 1 ヌクレオチド、2 ヌクレオチドまたは 3 ヌクレオチド短縮された第 2 のセグメントとを規定する、shRNA。

20

【請求項 5 5】

shRNA が、配列番号 366、配列番号 367、配列番号 368、配列番号 369、配列番号 370、配列番号 371、配列番号 372 または配列番号 373 によってコードされる、請求項 5 4 に記載の shRNA。

30

【請求項 5 6】

【化 2】

5'-TGATGATGAGAACCCTTATATTnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATCATCA-3'

(配列番号 361) を含むポリヌクレオチド配列であって、ここで、nnnnnnnn は、CTCGAG (配列番号 362)、TCAAGAG (配列番号 363)、TTCG (配列番号 364) または GAAGCTTG (配列番号 365) であり得る、ポリヌクレオチド配列。

【請求項 5 7】

第 1 の部分、第 2 の部分および第 3 の部分を含むポリヌクレオチド配列であって、第 1 の部分は配列番号 19 ~ 360 のいずれかを含み、第 2 の部分は配列番号 362、363、364 または 365 のいずれかを含み、かつ第 3 の部分は、配列番号 19 ~ 360 のものに相補的なそれぞれのヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチド配列。

40

【請求項 5 8】

前記第 1 の部分が、前記第 1 の部分のいずれかの末端において 1 ヌクレオチド、2 ヌクレオチド、3 ヌクレオチドまたは 4 ヌクレオチド短縮され、前記第 3 の部分が、前記第 3 の部分のいずれかの末端において 1 ヌクレオチド、2 ヌクレオチドまたは 3 ヌクレオチド短縮されている、請求項 5 7 に記載のポリヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本出願は、2022年3月7日に出願された米国仮出願第63/317,155号に対して利益および優先権を主張するものであり、その内容全体が引用により本明細書に包含される。

【0002】

政府支援の通知

本発明は、米国国立衛生研究所から授与された助成金番号1R01HD094953の政府支援を受けて行われた。米国政府は本発明に対して一定の権利を有する。

10

【0003】

技術分野

本開示は、ショートヘアピンRNAを用いて、アンジェルマン症候群を有する対象においてUBE3Aの父方由来遺伝対立遺伝子からの発現を活性化するための組成物および方法に関する。

【0004】

配列表の引用

本明細書に記載された配列に対応する配列表が提出される。

【背景技術】

【0005】

20

背景

アンジェルマン症候群（AS）は神経発達障害であり、15,000人に1人の割合で発症する。ASを有する個体は、発達の遅れ、重度の認知障害、失調性歩行、頻繁な発作、注意力の欠如、発語の欠如、および特徴的な楽しげな態度を有する。AS患者由来の人工多能性幹細胞（iPSC）由来の神経細胞は、脱分極した静止膜電位、活動電位の発達遅延、自発的シナプス活性の低下を示す。Fink et al, 2017, Nat Commun 8。ASは比較的多くの患者集団に影響を及ぼしており、3,000人以上の患者を登録するレジストリが設立され、毎年約250人の患者が新たにASと診断されている。ASを有する個体は生涯にわたるケアが必要である。

【0006】

30

ASは、E3ユビキチンリガーゼをコードする遺伝子UBE3Aの母方コピーの機能喪失によって引き起こされる。この機能喪失変異は、母方対立遺伝子のいかなる遺伝子変異によっても起こり得る。UBE3Aは神経細胞では母方の対立遺伝子からのみ発現される。すべてのASを有する個体は、UBE3Aアンチセンス転写産物（UBE3A-ATS）と呼ばれる長いノンコーディングRNAによって、エピジェネティックにニューロンにおいてシスでサイレンシングされた正常な父方由来UBE3A対立遺伝子を有する（Rougeulle, et al., 1997, Nat Genet 17, 14-15; Chamberlain and Brannan, 2001, Genomics, 73, 316-322）。父方由来対立遺伝子を再活性化すると、ASマウスモデルにおいてUBE3Aタンパク質の発現が回復し、行動障害が緩和されることが示されている。ヒトでUBE3Aの発現が回復すれば、特に乳幼児で回復すれば、疾患の改善が期待される。

40

【発明の概要】

【0007】

概要

本明細書に提供されるのは、父方由来UBE3Aのサイレンシングを阻害し、父方由来UBE3Aの天然制御エレメントからの発現を可能にすることにより、欠損した母方由来UBE3Aを置換または増強する、アンジェルマン症候群の新規治療法である。ニューロンにおけるUBE3Aの発現増加は、SNORD115および／またはUBE3A-ATSの転写を阻害することによって達成される。天然制御エレメントが発現を制御しているため、UBE3Aの過剰発現は阻止されている。このアプローチは、1回の処置でASの

50

症状を改善し、複数回の処置の必要性をなくすることができる。

【0008】

本明細書では、以下を含むポリヌクレオチド配列を記載する：

【化1】

5'-TGATGATGAGAACCTTATATTCTCGAGAATATAAGGTTCTCATCATCA-3'

（配列番号3）。配列番号3を含む発現ベクターを記載する。一態様では、発現ベクターはアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターまたはレンチウイルスベクターである。上記を含む医薬組成物を提供する。

10

【0009】

本明細書は、配列番号19～360のいずれかによってコードされるRNAに少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相補的なヌクレオチド配列を含むshRNAをコードするポリヌクレオチドを記載する。一態様では、ポリヌクレオチドは配列番号3である。一態様において、該shRNAは、父方由来UBE3Aの発現の活性化、または発現の増加を引き起こす。一態様において、該shRNAは、父方由来SNORD115およびUBE3A-ATSの発現の減少を引き起こす。該shRNAを含む発現ベクターが提供される。一態様では、発現ベクターはアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターまたはレンチウイルスベクターである。上記を含む医薬組成物が提供される。

20

【0010】

本明細書に提供されるのは、配列番号3のポリヌクレオチドを、それを必要とする患者に投与することを含む、アンジェルマン症候群を処置する方法である。一態様において、配列番号3のポリヌクレオチドは、父方由来SNORD115およびUBE3A-ATSの発現の減少を引き起こすshRNAをコードする。一態様において、配列番号3のポリヌクレオチドは、父方由来UBE3A遺伝子の発現の活性化または発現の増加を引き起こすshRNAをコードする。

【0011】

本明細書に提供されるのは、配列番号19～360のいずれかによってコードされるRNAと少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相補的なヌクレオチド配列を含むshRNAをコードするポリヌクレオチドを、それを必要とする患者に投与することを含む、アンジェルマン症候群を処置する方法である。一態様では、ポリヌクレオチドは配列番号3である。一態様において、shRNAは、父方由来UBE3Aの発現の活性化、または発現の増加を引き起こす。一態様において、shRNAは、父方由来SNORD115およびUBE3A-ATSの発現の減少を引き起こす。

30

【0012】

一態様において、配列番号3は、父方由来UBE3Aのサイレンシングを阻害できるshRNAをコードする。一態様において、配列番号3は発現ベクター内に含まれる。一態様では、発現ベクターはアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターまたはレンチウイルスベクターである。一態様において、UBE3A-ATS（配列番号1）およびSNORD115（配列番号2）によってコードされるRNAアンチセンス転写物による父方由来UBE3A遺伝子のサイレンシングを阻害する方法であって、配列番号2によってコードされるRNAアンチセンス転写物を切断するのに有効な量の配列番号3を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

40

【0013】

一態様において、配列番号によりコードされるRNAアンチセンス転写産物による父方由来UBE3A遺伝子のサイレンシングを阻害する方法であって、配列番号2によりコードされるRNAアンチセンス転写産物を切断するのに有効な、配列番号19～360のいずれかによりコードされるRNAに対して少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%相補的なヌクレオチド配列を含むshRNAの量を、それを

50

必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0014】

一態様において、本明細書で提供される s h R N A は、配列番号 3 の一部、例えば、太字のヌクレオチドを有する部分によってコードされ、これは前記太字のヌクレオチドのいずれかの末端で 1 ヌクレオチド、2 ヌクレオチド、3 ヌクレオチドまたは 4 ヌクレオチド短縮されている。同様に、一態様において、本明細書で提供される s h R N A は、配列番号 3 の一部、例えば、イタリック体のヌクレオチドを有し、イタリック体のヌクレオチドのいずれかの末端で 1 ヌクレオチド、2 ヌクレオチドまたは 3 ヌクレオチド短縮されたものを含み得る。一態様において、本明細書で提供される s h R N A は、いずれかの末端が 1 ヌクレオチド、2 ヌクレオチド、3 ヌクレオチドまたは 4 ヌクレオチド短縮された配列番号 19 ～ 360 のいずれかを含むポリヌクレオチドによってコードされている。

10

【0015】

一態様では、ポリヌクレオチド配列は以下のように提供される：

【化 2】

5'-TGATGATGAGAACCITATATTnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATCATCA-3'

(配列番号 361) であり、ここで、nnnnnnnn は、C T C G A G (配列番号 362)、T C A A G A G (配列番号 363)、T T C G (配列番号 364) または G A A G C T T G (配列番号 365) であり得る。

20

【0016】

一態様において、第 1 の部分、第 2 の部分、および第 3 の部分を含むポリヌクレオチド配列が提供され、第 1 の部分は、配列番号 19 ～ 360 のいずれかを含み、第 2 の部分は、配列番号：362、363、364 または 365 のいずれかを含み、そして第 3 の部分は、配列番号 19 ～ 360 のヌクレオチド配列に相補的なそれぞれのヌクレオチド配列を含む。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図 1】図 1 はアンジェルマン症候群の染色体変異を示す。

【図 2】図 2 は、父方由来 S N H G 1 4 および U B E 3 A 遺伝子の図を示す。

30

【図 3】図 3 は、s h R N A 標的のゲノム上の位置を示す(実線の吹き出し)。インプリンティングされた S N H G 1 4 / U B E 3 A 遺伝子座を含む 15 q 11 - q 13 領域の U C S C Genome Browser 表示(破線の吹き出し)。S N O R D 1 1 5 s n o R N A クラスター内の s h R N A 標的の位置。

【図 4】図 4 は、S N H G 1 4 標的化 s h R N A (S N O R D 1 1 5 s h R N A 1、S N O R D 1 1 5 s h R N A 2 および S N O R D 1 1 5 s h R N A 3) または非標的化対照 s h R N A (S C R A M) による処理後の、アンジェルマン症候群 h E S C 由来ニューロンの q R T - P C R 解析を示す棒グラフである。S N O R D 1 1 5 s h R N A 3 は S N O R D 1 1 5 および U B E 3 A - A T S をノックダウンし、父方由来 U B E 3 A を活性化させた。

40

【発明を実施するための形態】

【0018】

詳細な説明

U B E 3 A は E 3 ユビキチンリガーゼをコードする遺伝子である。U B E 3 A のゲノム座標は hg19 chr15:25,582,381-25,684,175 である。U B E 3 A には 3 つの正常なアイソフォームがある：アイソフォーム 1 (受託番号 X 9 8 0 3 2)、アイソフォーム 2 (受託番号 X 9 8 0 3 1)、アイソフォーム 3 (受託番号 X 9 8 0 3 3)。神経細胞(ニューロン)では、U B E 3 A は母方対立遺伝子からのみ発現される。父方由来 U B E 3 A 対立遺伝子は、配列番号 1 によってコードされる長鎖非コード RNA U B E 3 A アンチセンス転写産物 (U B E 3 A - A T S) によってエピジェネティックにサイレンシン

50

グされる。UBE3A-ATSのゲノム座標は、プラス鎖のhg19 chr15:25, 223, 730-25, 664, 609である。以下のゲノム座標が特に注目される：hg19 chr15:25, 522, 751-25, 591, 391（プラス鎖）。

【0019】

UBE3A-ATS/Ube3a-ATS（ヒト/マウス）は、UBE3A遺伝子座の近くのSNHG14（SNORNA HOST GENE 14）と呼ばれる大きな転写産物の一部として転写されるアンチセンスRNAである。ヒトUBE3A-ATSはSNHG14の一部として、中枢神経系（CNS）において父方由来対立遺伝子からのみ発現されている。転写産物は約600kb長で、SNURF-SNRPNから始まり、反対鎖のUBE3Aの最初のイントロンに伸長する。例えば、図2を参照のこと。SNURF/SNRPNのプロモーターは、ブラダーウィリー症候群インプリンティングセンター（PWS-IC）である。SNHG14（Small Nucleolar RNA Host Gene 14）はRNA遺伝子であり、lncRNAクラスに属する。UBE3A-ATSはSNHG14の一部である。

10

【0020】

SNHG14はブラダーウィリー臨界領域内に位置し、SNRPN（small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N）遺伝子およびSNURF遺伝子が共有するいくつかのプロモーターのうちの一つで開始する、長いスプライシングされた母系インプリンティングRNAを産生する。この転写産物は小核小体RNA、C/Dボックス115および116クラスターのホストRNAとして機能している。Runte et al, 2001, Hum Mol Genet 10, 2687-2700を参照のこと。このRNAはUBE3A遺伝子の領域にアンチセンスで伸長し、脳におけるUBE3Aのインプリンティング発現を制御していると考えられている。SNURF-SNRPNのメインプロモーターはPWS-ICであり、PWS-ICの約35kb上流にはAS-ICがある。この2つの領域がSNHG14転写産物全体の発現を制御していると考えられている。プロモーターから始まり、転写産物全体が転写され、転写後さらに処理され、スプライシングされる。

20

【0021】

SNURF/SNRPNは2つのタンパク質をコードする転写産物、SNURFおよびSNRPNをコードするバイシストロン遺伝子である。SNURFタンパク質およびSNRPNタンパク質は両方とも細胞核に局在する。SNRPNは小核リボ核タンパク質であり、SNURFの機能は不明である。SNRPN/SNURFで始まる転写産物もこれらの遺伝子を越えて続いており、そのイントロン内にはいくつかのC/DボックスsnRNAの配列がある。ボックスC/D低分子核小体RNA（SNORD）は、低分子ノンコーディングRNAのよく定義されたファミリーであり、アンチセンスベースの機序によって制御機能を発揮する。ほとんどのC/DボックスsnRNAは、非RNAメチル化において機能している。

30

【0022】

多くのオーファンSNORDは、ヒトの15q11q13および14q32にある2つの大きなインプリンティング染色体ドメインから生成される。例えば、図3を参照のこと。上記のように、インプリンティングされたヒト15q11q13領域（ブラダー・ウィリー症候群（PWS）/アンジェルマン症候群（AS）遺伝子座またはSNURF-SNRPNドメインとしても知られている）には、いくつかの父系発現タンパク質コード遺伝子、ならびに2つの主要な反復DNAアレイとして組織化された多数の父系発現神経特異的SNORD遺伝子が含まれている：それぞれ29個および47個の関連遺伝子コピーからなるSNORD116およびSNORD115クラスターである。

40

【0023】

SNORD115は低分子核小体RNA（snRNA）をコードしており、15番染色体上に他の類似するsnRNA数十個とクラスター形成されている。これらの遺伝子は、ほとんどがSNURF-SNRPN/SNHG14転写産物のイントロン内に存在し、母系にインプリンティングされ、PWS/AS領域から発現されている。SNORD115のゲノム座標はhg38_dna range=chr15:25159221-25269858である。

50

【0024】

本明細書に記載の組成物および方法は、SNORD115およびUBE3A-ATSを標的として、父方由来UBE3A対立遺伝子を不活性化することが記載されている。本明細書に記載のショートヘアピンRNA (shRNA) によるSNORD115およびUBE3A-ATSの効果的な阻害は、SNORD115およびUBE3A-ATS発現レベルの低下、ならびにそれに伴う父方由来UBE3A対立遺伝子の発現レベルの上昇をもたらす。本明細書に記載のshRNAは、SNORD115遺伝子座から発現するRNA内の単一箇所または複数箇所を切断することを標的とし、神経発生初期にインプリンティングするように操作したH9-AS (hESC) 由来ニューロンを用いて試験された。SNORD115 shRNA 3 (配列番号3) は、複数の箇所でRNA転写物を特異的に切断する、すなわちSNORD115クラスター内の複数の配列を標的とするshRNAであり (図3参照)、したがってshRNAが転写物を切断し、父方由来UBE3Aを活性化する可能性を高め、それによってアンジェルマン症候群を処置するための治療的アプローチを提供する。注釈付き48個のsnRNAのクラスターのうち、SNORD115 shRNA 3は、SNORD115-1 (配列番号4)、SNORD115-5 (配列番号5)、SNORD115-9 (配列番号6)、SNORD115-10 (配列番号7)、SNORD115-12 (配列番号8)、SNORD115-13 (配列番号9)、SNORD115-17 (配列番号10)、SNORD115-18 (配列番号11)、snord115-19 (配列番号12)、snord115-20 (配列番号13)、snord115-21 (配列番号14)、snord115-27 (配列番号15)、snord115-37 (配列番号16)、snord115-40 (配列番号17)、snord115-42 (配列番号18) の15個のsnRNAと相同性を有する。配列の下線部は、標的となる部分を強調している。

10

20

【0025】

一態様において、本明細書に記載の組成物および方法は、ASの処置または予防に関する。このような処置または予防が必要な患者は、ASを有するか、またはASを発症するリスクがある。本明細書で用いる用語“それを必要とする患者”とは、ヒトを含む、これらの処置または予防方法を必要とする何れかの哺乳動物が含まれる。対象は男性でも女性でもよい。特定の局面において、本明細書で提供される方法および組成物によって処置された、ASを有する、それを必要とする患者は、不安、学習、バランス、運動機能、および／または発作の改善を示し得るか、または本方法は、神経細胞の静止膜電位を約-70mVに戻し得、活動電位発達遅延を改善し得、自発的シナプス活性を増加させ得、レオベース、活動電位特性 (例えば形状)、膜電流、シナプス電位、および／またはイオンチャンネルコンダクタンスに関連する神経細胞の表現型におけるさらなる変化を改善し得る。

30

【0026】

一態様において、ポリヌクレオチドは、SNORD115配列 (配列番号2) の発現低下をもたらすショートヘアピンRNA (shRNA) をコードする第1のヌクレオチド配列を含む。一態様において、ポリヌクレオチドは、UBE3A-ATS配列 (配列番号1) の発現低下をもたらすショートヘアピンRNA (shRNA) をコードする第1のヌクレオチド配列を含む。例えば、本明細書に記載のshRNAの一部は、配列番号2によってコードされるRNA配列またはその中に含まれる配列に相補的であり得る。例えば、本明細書に記載のshRNAの一部は、配列番号3によってコードされるRNA配列またはその中に含まれる配列に相補的であり得る。一態様において、本明細書に記載のshRNAは、第1のヌクレオチド配列によってコードされるRNAポリヌクレオチドである。第1のヌクレオチド配列を包含するポリヌクレオチドは、培養およびその後のウイルス粒子の産生のための適切なベクター (例えば、プラスミド) へのクローニングに適したDNAポリヌクレオチドであってもよい。その結果、ウイルス粒子は、感染に適した形でヌクレオチドコード配列を有するDNAポリヌクレオチドを含み得る。従って、第1のヌクレオチド配列は、ウイルス粒子産生用のプラスミドにクローン化されたDNA配列であってもよく、ウイルス粒子に封入されたDNA配列であってもよい。レトロウイルスはRNAポ

40

50

リヌクレオチドの形でヌクレオチドコード配列を運ぶため、レトロウイルス粒子（例えば、レンチウイルス）は、対応するRNA配列として第1のヌクレオチド配列を含むRNAポリヌクレオチドを含む。

【0027】

本明細書で開示するのは、SNORD115を切断してUBE3A-ATSの発現を低下させ、その結果ニューロンにおけるUBE3Aの父方由来遺伝コピーを活性化する新規shRNAである。これにより、アンジェルマン症候群で欠損している細胞型にUBE3A遺伝子産物が供給される。LNCA Tのゲノム配列には、約60 kbの潜在的な探索スペースがあり、潜在的なshRNA標的が見つかる可能性がある。しかし、予測されたすべての配列が実際にSNORD115および／またはUBE3A-ATSを減少させ、UBE3Aを回復させるわけではない。したがって、本明細書のある実施例で示したように、どの配列が機能するか、あるいは機能しないかを予測することは困難である。例えば、図4を参照のこと。

10

【0028】

最初のヌクレオチド配列はshRNAをコードする。例えば、第1のヌクレオチド配列は、以下の配列番号3であり得る。

【化3】

(5'-TGATGATGAGAACCTTATATTCTCGAGAATATAAGGTTCTCATCATCA-3')

20

第1のヌクレオチド配列はまた、配列番号3中の太字のヌクレオチドが配列番号19～360のいずれかで置換され、配列番号3中のイタリック体のヌクレオチドが配列番号19～360のヌクレオチドと相補的なヌクレオチドで置換された修飾された配列番号3であってもよい。本明細書で用いる“標的”とは、SNORD115の大きなゲノム配列内のヌクレオチド配列から転写されたヌクレオチド配列など、水素結合を介してヌクレオチド配列にハイブリダイゼーションを受けることができる作動性RNAポリヌクレオチドを意味する。SNORD115の大きなゲノム配列を有するヌクレオチド配列から転写されたヌクレオチド配列への作動的RNAポリヌクレオチドのハイブリダイゼーションは、作動的RNAポリヌクレオチドの不存在下でのSNORD115の発現レベルと比較して、作動的RNAポリヌクレオチドの存在下でのSNORD115の発現レベルのより大きな低下をもたらし得る。一態様において、作動性RNAポリヌクレオチドは、SNORD115の大きなゲノム配列内にコードされるRNA配列に相補的なshRNAのヌクレオチド配列を包含する。例えば、shRNAは、配列番号19～360によってコードされるRNA配列に相補的なヌクレオチド配列を含む。従って、作動性RNAポリヌクレオチドとは、shRNAが標的生物に同化され、機能的状態にプロセッシングされた後のshRNAの作動性部分を意味する。

30

【0029】

“発現の減少”とは、SNORD115および／またはUBE3A-ATSの発現または活性の減少または遮断を意味し、必ずしも発現または活性の完全な消失を示すものではない。標的の発現を低下させる機序には、作動性RNAポリヌクレオチドと、より大きなゲノムSNORD115および／またはUBE3A-ATS配列内の配列または配列から転写された標的配列または配列とのハイブリダイゼーションが含まれ、ハイブリダイゼーションの結果または効果は、標的分解または標的占有であり、それに付随して、例えば転写またはスプライシングを含む細胞機構が停止する。

40

【0030】

特定の理論に拘束されることを望むことなく、本明細書におけるshRNAは、以下のことによって、父方由来UBE3Aのサイレンシングを阻害し得る：（1）配列番号2によりコードされるRNA転写物を切断する；（2）配列番号2によりコードされるRNA転写物の定常状態レベル（すなわち、ホメオスタシスにおけるベースラインレベル）を低下させる；（3）配列番号1によりコードされるRNA転写物の定常状態レベル（

50

すなわち、ホメオスタシスにおけるベースラインレベル)を低下させる；(4)配列番号2の転写を終結させる；および、(5)配列番号1の転写を終結させる。例えば、配列番号2によってコードされるRNA転写物の定常状態のレベルの切断および減少は、RNA誘導サイレンシング複合体(RISC)が関与する機構を介して起こり得る。shRNAはRISCを利用していてもよい。shRNAのゲノム物質を有するベクターが宿主ゲノムに組み込まれると、shRNAゲノム物質は宿主内でpri-マイクロRNAに転写される。pri-マイクロRNAはDroshaのようなリボヌクレアーゼによってpre-shRNAにプロセッシングされ、核から輸送される。pre-shRNAは、Dicerのようなエンドリボヌクレアーゼによって処理され、低分子干渉RNA(siRNA)を形成する。siRNAはRISCに負荷され、センス鎖は分解され、アンチセンス鎖はRISCをmRNAの相補配列に導くガイドとして働く。RISCは、塩基配列が完全な相補性の場合にはmRNAを切断し、不完全な相補性の場合にはmRNAの翻訳を抑制する。したがって、第1の核酸配列によってコードされるshRNAは、SNORD115および／またはUBE3A-ATS RNAの定常状態レベルを低下させることによって、父方由来UBE3Aの発現を増加させる。

10

【0031】

本明細書において、用語“核酸”とは、単量体ヌクレオチドからなる分子を意味する。核酸の例としては、リボ核酸(RNA)、デオキシリボ核酸(DNA)、一本鎖核酸、二本鎖核酸、低分子干渉リボ核酸(siRNA)、ショートヘアピンRNA(shRNA)などがある。“ヌクレオチド”とは、ヌクレオシドの糖部分に共有結合したリン酸基を有するヌクレオシドを意味する。“オリゴヌクレオチド”または“ポリヌクレオチド”とは、ヌクレオチドが連結したポリマーを意味し、それぞれのヌクレオチドは修飾されていても修飾されていなくてもよく、互いに独立している。

20

【0032】

本明細書で用いる“ショートヘアピンRNA(shRNA)”には、前駆体マイクロRNA(pre-miRNA)を形成する従来のステムループshRNAが含まれる。“shRNA”には、マイクロRNAを組み込んだshRNA(miRNAベースのshRNA)も含まれ、miRNA二重鎖のガイド鎖およびパッセンジャー鎖は、既存の(または天然)miRNAに組み込まれるか、改変または合成(設計)されたmiRNAに組み込まれる。転写されると、従来のshRNA(すなわち、miR-451 shRNA模倣体ではない)は、一次miRNA(pri-miRNA)、あるいは天然のpri-miRNAに非常によく似た構造を形成する。pri-miRNAはその後、Droshaおよびその補酵素によってpre-shRNAに処理される。したがって、用語“shRNA”とは、pri-miRNA(shRNA-mir)分子およびpre-shRNA分子を含む。

30

【0033】

“ステムループ構造”とは、二本鎖または二重鎖を形成することが知られている、または予測されているヌクレオチドの領域(ステム部分)を含み、片側が主に一本鎖ヌクレオチドの領域(ループ部分)によって連結されている二次構造を有する核酸を意味する。ループ部分が少なくとも4ヌクレオチド長、6ヌクレオチド長(例えば、配列番号3の下線配列)、8ヌクレオチド長、またはそれ以上であることは当技術分野で知られている。本明細書で用いる用語“ヘアピン”構造および“フォールドバック”構造とは、ステムループ構造を意味するのに用いられる。このような構造は当該技術分野でよく知られており、この用語は当該技術分野における既知の意味と一貫して用いられる。例えば、CTCGAG(配列番号361)、TCAAGAG(配列番号362)、TTCG(配列番号363)、およびGAAGCTTG(配列番号364)は好適なステムループ構造である。当技術分野で知られているように、二次構造は正確な塩基対を必要としない。したがって、ステムは1つ以上の塩基のミスマッチまたはバルジを含み得る。あるいは、塩基対は完全なもの、すなわちミスマッチを含まないものでもよい。一態様では、ポリヌクレオチド配列は以下のように提供される：

40

50

【化 4】

5'-TGATGATGAGAACCTTATATTnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATCATCA-3'

(配列番号 361) であり、ここで、nnnnnnnnは、CTCGAG (配列番号 362)、TCAAGAG (配列番号 363)、TTCG (配列番号 364) または GAAGCTTG (配列番号 365) であり得る。一態様において、第 1 の部分、第 2 の部分および第 3 の部分を含むポリヌクレオチド配列が提供され、第 1 の部分は、配列番号 19～360 のいずれかを含み、第 2 の部分は、配列番号 361、362、363 または 364 のいずれかを含み；そして、第 3 の部分は、配列番号 19～360 のヌクレオチド配列に相補的なそれぞれのヌクレオチド配列を含む。

10

【0034】

一態様において、shRNA は、これに限定されないが、インビボでの安定性が向上した shRNA を含む修飾 shRNA を含み得る。修飾 shRNA には、核酸塩基、糖または骨格に付加、欠失および／または置換を有する分子を含むヌクレオチド類縁体を含む分子；架橋された分子；または、その他の化学的に修飾された分子が含まれる。修飾されたヌクレオチド（複数可）は、shRNA 分子の一部であってもよいし、shRNA 分子全体であってもよい。例えば、shRNA 分子は、その 5' 末端、3' 末端、またはその両方の領域、および／またはガイド鎖、パッセンジャー鎖、またはその両方の鎖内、および／または 5' 末端、3' 末端、またはその両方にオーバーハングするヌクレオチド内の領域で修飾され得るか、あるいは修飾された核酸を含み得る。(Crooke、米国特許第 6,107,094 号および同第 5,898,031 号；Elmen et al., 米国公開公報第 2008/0249039 号および同第 2007/0191294 号；Manoharan et al., 米国公開公報第 2008/0213891 号、MacLachlan et al., 米国公開公報第 2007/0135372 号；および、Rana、米国公開公報第 2005/0020521 号を参照のこと。これらの内容全体は引用により本明細書中に包含させる)。

20

【0035】

本明細書における shRNA は、全ゲノム SNORD115 配列 (配列番号 2) 内から転写された RNA ヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を含み、UBE3A-ATS による父方由来 UBE3A のサイレンシングを阻害する。一態様において、shRNA は、配列番号 19～360 によってコードされる RNA 配列に相補的なヌクレオチド配列を含む。一態様において、shRNA は、配列番号 21 (5'-GATATCACCTTACAGAAATTA-3') によってコードされる RNA 配列に相補的なヌクレオチド配列を含む。一態様において、shRNA は配列番号 2 のヌクレオチド配列によってコードされる。一態様において、shRNA に含まれ、SNORD115 遺伝子から転写された RNA ヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列は、17～21 ヌクレオチド長である。相補的なヌクレオチドは連続していてもよいし、相補的ではないヌクレオチドが間に入っていてもよい。一態様において、相補的ヌクレオチド配列は、配列番号 3 の太字の配列で示されるように、長さが 21 ヌクレオチドである。shRNA は、17 ヌクレオチド、18 ヌクレオチド、19 ヌクレオチド、20 ヌクレオチドまたは 21 ヌクレオチドが配列番号 19～360 のヌクレオチドと相補的であるヌクレオチド配列を含み得る。17 個、18 個、19 個、20 個または 21 個の相補的ヌクレオチドは連続していてもよいし、相補的ではないヌクレオチドが間に入っていてもよい。ループを含む shRNA の全長は 40～50 ヌクレオチド長、例えば 44～48 ヌクレオチド長、例えば 48 ヌクレオチド長であり得る。

30

40

【0036】

配列が標的核酸に特異的にハイブリダイズ可能かどうかを決定する方法は、当技術分野でよく知られている。一態様において、本明細書で提供される shRNA ポリヌクレオチドは、SNORD115 (配列番号 2) から転写される RNA 配列と特異的にハイブリダイズ可能な核酸配列を含む。

50

【0037】

s h R N A は、R N A 標的配列に相補的な 17～21 の連結されたヌクレオチドの領域を含む R N A ポリヌクレオチドを含んでいてもよく、ここで、R N A ポリヌクレオチド領域は、S N O R D 115 R N A 核酸配列の等しい長さの領域に対して、その全長にわたって少なくとも 85 % 相補的である。一態様において、17～21 R N A ポリヌクレオチド領域は、例えば、配列番号 4～18 によってコードされる、S N O R D 115 R N A 核酸配列の等しい長さの領域に対して、その全長にわたって少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または 100 % 相補的である。

【0038】

s h R N A は、配列番号 19～360 のいずれか、例えば配列番号 21 によってコードされる R N A 配列に少なくとも 85 % 相補的であり、それと等しい長さのヌクレオチド配列を含み得る。s h R N A は、配列番号 19～360 のいずれかによってコードされる R N A 配列に少なくとも 90 % 相補的であり、それと等しい長さのヌクレオチド配列を含み得る。s h R N A は、配列番号 19～360 のいずれかによってコードされる R N A 配列に少なくとも 95 % 相補的であり、それと等しい長さのヌクレオチドを含み得る。s h R N A またはマイクロ R N A は、配列番号 19～360 のいずれかによってコードされる R N A 配列に 100 % 相補的であり、それと等しい長さのヌクレオチド配列を含み得る。

【0039】

一態様において、s h R N A は一本鎖 R N A ポリヌクレオチドである。一態様では、R N A ポリヌクレオチドは修飾 R N A ポリヌクレオチドである。相補性パーセントとは、本明細書中、アデニンとチミン、アデニンとウラシル（R N A）、グアニンとシトシンの間の塩基対を意味する。

【0040】

s h R N A と S N O R D 115 ヌクレオチド配列との間の非相補的核酸塩基は、s h R N A が S N O R D 115 ヌクレオチド配列に特異的にハイブリダイズできることを維持する限り、許容され得る。さらに、s h R N A は、S N O R D 115 ヌクレオチド配列の 1 以上のセグメント上でハイブリダイズしてもよく、その際、介在または隣接するセグメントはハイブリダイゼーション事象に関与しない（例えば、ループ構造、ミスマッチ構造またはヘアピン構造）。

【0041】

一態様において、本明細書で提供される s h R N A、またはその特定部分は、S N O R D 115 R N A ヌクレオチド配列、S N O R D 115 領域、S N O R D 115 セグメント、またはそれらの特定部分に対して、少なくとも、70 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 相補的である。S N O R D 115 ヌクレオチド配列に対する s h R N A の相補性パーセントは、常套的な方法を用いて決定できる。

【0042】

例えば、20 塩基中 18 塩基が S N O R D 115 領域と相補的であり、従って特異的にハイブリダイズし得、90 % の相補性を示し得る。この例では、残りの非相補的核酸塩基は、相補的核酸塩基とクラスター化または点在していてもよく、互いにまたは相補的核酸塩基と連続している必要はない。このように、標的ヌクレオチド配列と完全に相補的な 2 つの領域に隣接する 4 つの非相補的な核酸塩基を有する 18 塩基長の s h R N A は、標的ヌクレオチド配列と 77.8 % の全体的な相補性を有し得、従って本明細書に記載される発明の範囲内に包含される。S N O R D 115 ヌクレオチド配列の領域と s h R N A の相補性のパーセントは、B L A S T プログラム（基本的なローカル・アライメント検索ツール）および当技術分野で公知の P o w e r B L A S T プログラム（Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656）を用いて常套的に決定できる。パーセント相同性、配列同一性または相補性は、例えば、Smith and Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489) のアルゴリズムを使用する、G a p プログラム（Wisconsin Sequence Analysis

Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis) により決定できる。

【0043】

一態様において、本明細書で提供される s h R N A、またはその特定部分は、S N O R D 1 1 5ヌクレオチド配列、またはその配列番号1の転写産物の特定部分に完全に相補的（すなわち、100%相補的）である。例えば、s h R N Aは、S N O R D 1 1 5ヌクレオチド配列、またはその領域、またはセグメントもしくは配列に完全に相補的であり得る。本明細書で用いる“完全に相補的”とは、s h R N Aの各核酸塩基が、S N O R D 1 1 5ヌクレオチド配列から転写された対応するR N A核酸塩基と正確に塩基対形成できることを意味する。

10

【0044】

一態様において、本明細書で提供される s h R N Aは、配列番号3の一部、例えば、太字のヌクレオチドを有し、太字のヌクレオチドのいずれかの末端で1ヌクレオチド、2ヌクレオチド、3ヌクレオチドまたは4ヌクレオチド短縮されたものを含み得る。同様に、一態様において、本明細書で提供される s h R N Aは、配列番号3の一部、例えば、イタリック体のヌクレオチドを有し、イタリック体のヌクレオチドのいずれかの末端で1ヌクレオチド、2ヌクレオチドまたは3ヌクレオチド短縮されたものを含み得る。例えば、以下である。

【化5】

5'-GATGATGAGAACCTTATATTCTCGAGAATATAAGGTTCTCATCATC-3' (配列番号 366)

20

5'-ATGATGAGAACCTTATATTCTCGAGAATATAAGGTTCTCATCAT-3' (配列番号 367)

5'-TGATGAGAACCTTATATTCTCGAGAATATAAGGTTCTCATCA-3' (配列番号 368)

5'-GATGAGAACCTTATATTCTCGAGAATATAAGGTTCTCATC-3' (配列番号 369)

5'-TGATGATGAGAACCTTATATCTCGAGATATAAGGTTCTCATCATCA-3' (配列番号 370)

5'-TGATGATGAGAACCTTATACTCGAGTATAAGGTTCTCATCATCA-3' (配列番号 371)

30

5'-TGATGATGAGAACCTTATCTCGAGATAAGGTTCTCATCATCA-3' (配列番号 372)

5'-TGATGATGAGAACCTTACTCGAGTAAGGTTCTCATCATCA-3' (配列番号 373)

5'-GATGATGAGAACCTTATATTnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATCATC-3' (配列番号 374),

5'-ATGATGAGAACCTTATATTnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATCAT-3' (配列番号 375)

5'-TGATGAGAACCTTATATTnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATCA-3' (配列番号 376)

40

5'-GATGAGAACCTTATATTnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATC-3' (配列番号 377)

5'-TGATGATGAGAACCTTATATnnnnnnnnATATAAGGTTCTCATCATCA-3' (配列番号 378)

5'-TGATGATGAGAACCTTATAAnnnnnnnnTATAAGGTTCTCATCATCA-3' (配列番号 379)

5'-TGATGATGAGAACCTTATnnnnnnnnATAAGGTTCTCATCATCA-3' (配列番号 380)

5'-TGATGATGAGAACCTTAnnnnnnnnTAAGGTTCTCATCATCA-3' (配列番号 381)

50

ここで、上記の配列番号 374～365 のいずれかについての nnnnnnnn は、CTCGAG（配列番号 362）、TCAAGAG（配列番号 363）、TTCG（配列番号 364）または GAAGCTTG（配列番号 365）であり得る。

【0045】

同様に、一態様において、配列番号 19～360 のいずれかに示される配列および／またはそれらの相補体は、いずれかの末端を 1ヌクレオチド、2ヌクレオチド、3ヌクレオチドまたは 4ヌクレオチド短縮し、例えば上記に示されるように shRNA に組み込むことができる。

【0046】

shRNA の有効濃度または用量は、UBE3A-ATS による父方由来 UBE3A のサイレンシングを、少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、または少なくとも 100% 阻害できる

10

【0047】

shRNA の有効濃度または用量は、UBE3A-ATS の転写を少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、または少なくとも 100% 停止させることができる。

【0048】

shRNA の有効濃度または用量は、UBE3A-ATS の定常状態レベルを少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、または少なくとも 100% 低下させることができる。

20

【0049】

shRNA の有効濃度または用量は、SNORD115 を切断し、それを少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、または少なくとも 100% 減少させる。

【0050】

shRNA の有効濃度または用量は、UBE3A-ATS の発現を少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、または少なくとも 100% 減少させ、父方由来 UBE3A の発現を少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、または少なくとも 100% 誘導できる。

30

【0051】

本明細書で用いる用語“UBE3A-ATS”および“Ube3A-ATS”とは、特定の種またはオルソログを意味する綴りを大文字にすることなく、互換的に用い得る。“UBE3A”および“Ube3A”は、特定の生物種またはオルソログを意味する綴りを大文字にすることなく、互換的に用い得る。さらに、“UBE3A”、“UBE3A（イタリック体）”、“Ube3A”および“Ube3A（イタリック体）”は、特にこれに反する記載がない限り、核酸またはタンパク質を意味するイタリック体なしで互換的に用いられる。“SNORD115”および“SNORD115”は、特定の種またはオルソログを意味する綴りを大文字にすることなく、互換的に用いられる。

40

【0052】

ウイルスベクター

“ベクター”とは、プラスミド、ファージまたはコスミドなどのレプリコンであり、その中に DNA セグメントまたは RNA セグメントが挿入されてよく、挿入されたセグメントの複製をもたらすものである。一般に、ベクターは適切な制御エレメントと結合すると複製が可能になる。適切なベクター骨格としては、例えば、プラスミド、ウイルスゲノムを

50

含むプラスミド、ウイルスまたは人工染色体など、当技術分野で常套的に用いられるものが含まれる。用語“ベクター”には、クローニングベクターおよび発現ベクターならびにウイルスベクターおよび挿入ベクターが含まれる。

【0053】

当業者には明らかなように、用語“ウイルスベクター”とは、一般的には、核酸配列の細胞への移入および／または核酸配列の細胞のゲノムへの組み込みに介在するウイルス粒子への核酸分子の移入を促進するウイルス核酸エレメントを含む核酸分子（例えば、移入プラスミド）を意味するのに広く用いられている。

【0054】

ウイルスベクターは、主にウイルスに由来する構造的および／または機能的遺伝子エレメントを含む。ウイルスベクターは、毒性がなく、免疫原性がなく、製造が容易で、かつDNAまたはRNAを保護し、標的細胞に効率よく送達することが望まれる。本明細書に記載の組成物および方法によれば、ウイルスベクターは、本明細書に記載の1以上のshRNAをコードするDNAを含み得る。一態様では、ウイルスベクターはレンチウイルスベクターまたはアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターである。

【0055】

本明細書で用いる用語“レンチウイルス”とは、複合型レトロウイルスの一群（または属）を意味する。例示的なレンチウイルスとしては、これらに限定されないが、以下が含まれる：HIV（ヒト免疫不全ウイルス；HIV1型、HIV2型を含む）；ヒズマエジウイルス(HMV)ウイルス；カプリン関節炎-脳炎ウイルス(CAEV)；ウマ伝染性貧血ウイルス(EIAV)；ネコ免疫不全ウイルス(FIV)；ウシ免疫不全ウイルス(BIV)；および、類人猿免疫不全ウイルス(SIV)。本明細書で用いる用語“レンチウイルス”はレンチウイルス粒子を含む。レンチウイルスは分裂している細胞および後成細胞に導入される。

【0056】

用語“レンチウイルスベクター”とは、主にレンチウイルスに由来する長鎖末端反復(LTR)を含む構造的および機能的遺伝要素、またはその一部を含むウイルスベクター（例えば、ウイルスプラスミド）を意味する。レンチウイルスベクターは、核酸配列（例えば、コーディング配列）の逆転写、複製、組み込みおよび／またはパッケージングのためのレトロウイルス、例えば、レンチウイルス配列を有するハイブリッドベクター（例えば、トランスファープラスミドの形態）である。用語“レトロウイルスベクター”とは、主にレトロウイルスに由来する構造的および機能的遺伝子エレメント、またはその一部を含むウイルスベクター（例えば、転移プラスミド）を意味する。

【0057】

アデノウイルスベクターは、生きている対象に直接投与できるように設計されている。レトロウイルスベクターとは異なり、アデノウイルスベクターのゲノムのほとんどは宿主細胞の染色体に組み込まれない。その代わりに、アデノウイルスベクターを用いて細胞に導入された遺伝子は、染色体外エレメント(エピソーム)として核内に維持され、長期間持続する。アデノウイルスベクターは、気道上皮細胞、内皮細胞、肝細胞、および様々な腫瘍など、インビボの多くの様々な組織で分裂している細胞および分裂していない細胞を形質導入し得る(Trapnell, Advanced Drug Delivery, Reviews, 12 (1993) 185-199)。

【0058】

用語“アデノ随伴ウイルス”(AAV)とは、ヒトおよび他の霊長動物に感染する小型のssDNAウイルスを意味し、疾患を引き起こすことは知られておらず、非常に軽度の免疫反応を起こすのみである。本明細書で用いる用語“AAV”とはAAV粒子を含むことを意味する。AAVは分裂している細胞にも分裂していない細胞にも感染し、そのゲノムを宿主細胞のゲノムに組み込むことができる。これらの特徴から、AAVは遺伝子治療用ウイルスベクターの候補として魅力的であるが、ベクターのクローニング能力は比較的限られている。一態様では、用いられるベクターはアデノ随伴ウイルス(すなわち、AAVベ

10

20

30

40

50

クター) 由来である。天然の A A V 血清型は 30 種以上ある。A A V カプシドには多くの天然変異体が存在するため、特定の種類の標的細胞に特異的に適した特性を有する A A V を同定し、使用できる。A A V ウイルスは、従来の分子生物学的手法によって設計でき、s h R N A D N A 配列の細胞特異的な送達、免疫原性の最小化、安定性および粒子寿命の調整、効率的な分解、核への正確な送達などのために、これらの粒子を最適化することが可能である。

【0059】

“発現ベクター”とは、制御領域を含むベクターのことである。Novagen (Madison, Wis.)、Clontech (Palo Alto, Calif.)、Stratagene (La Jolla, Calif.) および Invitrogen/Life Technologies (Carlsbad, Calif.) などから多数のベクター および発現系が市販されている。発現ベクターは、特定のウイルスに由来するウイルス発現ベクターであってもよい。

10

【0060】

本明細書で提供されるベクターはまた、例えば、複製起点、足場付着領域 (S A R)、および／またはマーカーを含み得る。マーカー遺伝子は、宿主細胞に選択可能な表現型を与えることができる。例えば、マーカーは殺生物剤耐性、例えば抗生物質 (例えば、カナマイシン、G 418、ブレオマイシン、ハイグロマイシン) に対する耐性を付与できる。発現ベクターは、発現されたポリペプチドの操作または検出 (例えば、精製または局在化) を容易にするように設計されたタグ配列を含み得る。緑色蛍光タンパク質 (G F P)、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (G S T)、ポリヒスチジン、c-myc、ヘマグルチニン、F I a g (商標) タグなどのタグ配列 (Kodak, New Haven, Conn.) 配列は通常、コードされたポリペプチドとの融合体として発現される。このようなタグは、カルボキシル末端またはアミノ末端など、ポリペプチド内のどこにでも挿入され得る。

20

【0061】

さらなる発現ベクターは、例えば、染色体、非染色体および合成 D N A 配列のセグメントもまた含み得る。適切なベクターとしては、p L K 0.1 puro の誘導体、S V 40 および R P 4 のようなプラスミド；ファージ D N A、例えば、ファージ 1 の多数の誘導体、例えば、N M 989 および他のファージ D N A、例えば、M 13 および糸状一本鎖ファージ D N A、真核細胞で有用なベクター、例えば昆虫または哺乳動物細胞で有用なベクター、プラスミドおよびファージ D N A の組み合わせに由来するベクター、例えばファージ D N A または他の発現制御配列を採用するように改変されたプラスミドなどである。

30

【0062】

ベクターは調節領域も含み得る。用語“制御領域”とは、転写または翻訳の開始および速度、ならびに転写産物または翻訳産物の安定性および／または移動性に影響を及ぼすヌクレオチド配列を意味する。制御領域には、限定されるものではないが、プロモーター配列、エンハンサー配列、応答エレメント、タンパク質認識部位、誘導性エレメント、タンパク質結合配列、5' および 3' 非翻訳領域 (U T R)、転写開始部位、終結配列、ポリ阿德ニル化配列、核局在化シグナル、およびイントロンが含まれる。

【0063】

本明細書で用いる用語“操作可能に連結された”とは、核酸中の調節領域と転写されるべき配列との位置関係を意味し、そのような配列の転写または翻訳に影響を及ぼすように位置することを意味する。例えば、コード配列をプロモーターの制御下に置くために、ポリペプチドの翻訳リーディングフレームの翻訳開始部位は、一般的にはプロモーターの 1 ～ 約 50 ヌクレオチド下流に配置される。しかしながら、プロモーターは、翻訳開始部位の約 5,000 ヌクレオチド上流、または転写開始部位の約 2,000 ヌクレオチド上流に位置し得る。プロモーターは通常、少なくともコア (基本) プロモーターを含む。プロモーターはまた、エンハンサー配列、上流エレメントまたは上流活性化領域 (U A R) などの少なくとも 1 つの制御エレメントを含み得る。含まれるプロモーターの選択は、効率、選択可能性、誘導性、所望の発現レベル、および細胞または組織優先的発現を含むがこれらに限定されない幾つかの要因に依存して変わる。コーディング配列の発現の調節は、コ

40

50

ーディング配列に対してプロモーターおよび他の調節領域を適切に選択し、配置することによって達成できる。

【0064】

ベクターはまた、遺伝子導入および／または遺伝子発現をさらに調節する、あるいは標的細胞に有益な特性を与える他の構成成分または機能性を含み得る。以下により詳細に記載および図示するように、このような他の成分には、例えば、細胞への結合または標的化に影響を及ぼす成分（細胞タイプまたは組織特異的結合に介在する成分を含む）；細胞によるベクター核酸の取り込みに影響を及ぼす成分；取り込み後の細胞内でのポリヌクレオチドの局在化に影響を及ぼす成分（核局在に介在する薬剤など）；および、ポリヌクレオチドの発現に影響を及ぼす成分が含まれる。このような成分はまた、ベクターによって送達された核酸を取り込み、発現している細胞を検出または選択するために使用できる検出可能なマーカーおよび／または選択可能なマーカーなどのマーカーも含み得る。このような成分は、ベクターの天然の特徴として提供することもできるし（結合および取り込みに介在する成分または機能性を有する特定のウイルスベクターの使用など）、ベクターを変換してこのような機能性を提供することもできる。他のベクターとしては、Chenら、*BioTechniques*, 34: 167-171 (2003)に記載されているものが挙げられる。このような多くのベクターは当技術分野で知られており、一般に入手可能である。

10

【0065】

“組換えウイルスベクター”とは、1以上の異種遺伝子産物または配列を含むウイルスベクターを意味する。多くのウイルスベクターはパッケージングに伴うサイズの制約があるため、異種遺伝子産物または配列は、通常、ウイルスゲノムの1以上の部分を置換することによって導入される。このようなウイルスは複製欠損型になる可能性があり、ウイルスの複製およびカプセル化の間に（例えば、複製および／またはカプセル化に必要な遺伝子産物を担持するヘルパーウイルスまたはパッケージング細胞株を用いて）欠失した機能をトランスで提供する必要がある。

20

【0066】

一態様では、本明細書で用いられるウイルスベクターは、例えば、細胞あたり少なくとも 10^5 個のウイルスゲノムの濃度で用いられ得る。

【0067】

適切なプロモーターの選択は容易に達成できる。適切なプロモーターの例には、RNAポリメラーゼIIまたはIIIプロモーターが含まれる。例えば、候補shRNA配列は、RNAポリメラーゼIIIプロモーターU6またはH1、あるいはニューロン特異的エノラーゼ（NSE）、シナプシンI（Syn）、または Ca^{2+} /CaM活性化プロテインキナーゼII α （CaMKII α ）を含むニューロン特異的RNAポリメラーゼIIプロモーターの制御下で発現させることができる。

30

【0068】

遺伝子発現のために用いられ得る他の適切なプロモーターとしては、763塩基対のサイトメガロウイルス（CMV）プロモーター、ラウス肉腫ウイルス（RSV）（Davis, et al., *Hum Gene Ther* 4:151(1993)）、SV40初期プロモーター領域、ヘルペスチミジンキナーゼプロモーター、メタロチオネイン（MMT）遺伝子の制御配列、PGK（ホスホグリセロールキナーゼ）プロモーター、アルカリホスファターゼプロモーター；および、動物の転写制御領域、これは組織特異性を示し、トランスジェニック動物に利用されている；ミエリン塩基性タンパク質遺伝子制御領域、これは脳のオリゴデンドロサイト細胞で活性を示す；ならびに、性腺刺激ホルモン放出ホルモン遺伝子制御領域、これは視床下部で活性を示す、が挙げられるが、これらに限定されない。ある種のタンパク質は、天然プロモーターを用いて発現され得る。エンハンサー、あるいはtat遺伝子またはtarエレメントのような高レベルの発現をもたらす系など、発現を増強し得る他のエレメントを含めることもできる。次に、アセンブリまたはカセットをベクター、例えば、pLK0.1、pUC19、pUC118、pBR322などの既知のプラスミドベクターに挿入できる。Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring

40

50

Harbor Laboratory Press, (1989)を参照のこと。プラスミドベクターは、アンピシリン耐性のためのβ-ラクタマーゼ遺伝子のような選択可能なマーカーを含み得るが、ただし、そのマーカーポリペプチドが処理される生物の代謝に悪影響を及ぼさないことが条件である。カセットはまた、WO 95/22618に記載されるシステムのような合成送達システムにおいて、核酸結合部位に結合させることもできる。

【0069】

s h R N Aのコーディング配列は、Sambrookら (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y. (1989))、Coffinら (Retrovirus, Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y. (1997)) および “RNA Viruses: A Practical Approach” (Alan J. Cann, Ed., Oxford University Press, (2000)) に記載されている。一態様において、s h R N A D N A配列は、制限エンドヌクレアーゼによって切断されるプラスミドおよび／またはベクター上の配列と相補的な隣接配列を5'末端および3'末端に含む。当技術分野でよく知られているように、隣接配列はプラスミドおよび／またはベクターの制限消化中に用いられる制限エンドヌクレアーゼによって変わる。したがって、当業者であれば、s h R N A D N A配列の5'末端および3'末端の隣接配列を適宜選択できる。一態様において、標的部位は、Gateway、PCR infusion、Cre-lox P、およびCreatorを含む、当技術分野で現在知られている核酸融合および交換技術によってベクターにクローニングされ得る。

【0070】

一態様において、発現ベクターは、プロモーターおよび本明細書に記載のs h R N Aをコードする第1のヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを含む。一態様において、プロモーターおよび第1のヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドは、作動可能に連結されている。一態様では、プロモーターはU6プロモーターである。一態様において、発現ベクターに含まれる第1のヌクレオチド配列は、配列番号3であり得る。一態様において、発現ベクターに含まれる第1のヌクレオチド配列はまた、配列番号3の太字のヌクレオチドが配列番号19～360のいずれかによって置換され、配列番号3のイタリック体のヌクレオチドが配列番号19～360のヌクレオチドと相補的なヌクレオチドによって置換された、改変された配列番号3であり得る。一態様において、発現ベクターに含まれる第1のヌクレオチド配列は、配列番号362～365のいずれかであり得る。一態様において、発現ベクターに含まれる第1のヌクレオチド配列は、配列番号361～381のいずれかであり得る。一態様において、発現ベクター中の第1のヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドは、D N Aポリヌクレオチドである。一態様において、発現ベクターの第1のヌクレオチド配列はD N Aヌクレオチド配列である。発現ベクターの第1のヌクレオチド配列によってコードされるs h R N Aは、本明細書に開示されるバリエーションのいずれかに記載されるようなものであってもよい。

【0071】

後述するように、組換えウイルスベクターは、組換えウイルス粒子のパッケージングに必要なエレメントとともに、パッケージング細胞または細胞株にトランスフェクトされる。トランスフェクトされた細胞上清から回収された組換えウイルス粒子は、s h R N Aを発現させるために標的細胞または生物に感染させるために用いられる。形質導入された細胞または生物は、一過性発現のために用いられるか、または安定的発現のために選択される。

【0072】

ウイルス／ウイルス粒子

ウイルス粒子は、S N O R D 1 1 5 R N Aを標的とするs h R N Aのコーディングヌクレオチド配列を送達するために用いられる。本明細書では、ウイルスおよびウイルス粒子という用語は互換的に用いられる。ウイルス粒子は通常、核酸に加えて様々なウイルス成分、時には宿主細胞成分も含み得る。核酸配列は、s h R N A核酸配列をそれを必要とする患者の標的細胞に送達できるウイルス粒子中にパッケージ化できる。

【0073】

ウイルス粒子は、(a) ウイルス発現ベクターを適当な細胞株に導入し；(b) ウイルス粒子の産生を可能にするような適当な条件下で細胞株を培養し；(c) 産生されたウイルス粒子を回収し；そして、(d) 要すれば、回収された感染性ウイルス粒子を精製すること、によって産生できる。

【0074】

本明細書における1以上のshRNAをコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターは、当業者が容易に利用できる周知の技術を用いて、増殖または発現のために適切な細胞株に導入できる。これらには、細胞の核への微量のDNAのマイクロインジェクション (Capechi et al, 1980, Cell 22, 479-488)、CaPO₄介在トランスフェクション (Chen and Okayama, 1987, Mol. Cell Biol. 7, 2745-2752)、DEAE-デキストラン秋剤トランスフェクション、エレクトロポレーション (Chu et al., 1987, Nucleic Acid Res. 15, 1311-1326)、リポフェクション／リポソーム融合 (Feigner et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 7413-7417)、パーティクル・ガン法 (Yang et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 9568-9572)、遺伝子銃、トランスダクション、感染 (例えば、感染性のウイルス粒子)、および Sambrookら (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001)に見いだされるような他の技術が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0075】

一態様では、発現ベクターに欠陥がある場合、感染性粒子は、相補性細胞株で、あるいは非機能性ウイルス遺伝子をトランス供給するヘルパーウイルスの使用によって、産生できる。例えば、アデノウイルスベクターの相補化に適した細胞株としては、293細胞 (Graham et al., 1997, J. Gen. Virol. 36, 59-72) ならびにE1機能を補完するために通常用いられるPER-C6細胞 (Fallaux et al., 1998, Human Gene Ther. 9, 1909-1917) が挙げられる。他の細胞株は、二重欠損アデノウイルスベクターを補完するように操作されている (Yeh et al., 1996, J. Virol. 70, 559-565; Krougliak and Graham, 1995, Human Gene Ther. 6, 1575-1586; Wang et al., 1995, Gene Ther. 2, 775-783; Lusky et al., 1998, J. Virol. 72, 2022-2033; WO 94/28152 および WO 97/04119)。感染性ウイルス粒子は、培養上清から回収できるが、溶解後の細胞からも回収でき、要すれば標準的な技術 (クロマトグラフィー、例えば WO 96/27677、WO 98/00524、WO 98/22588、WO 98/26048、WO 00/40702、EP 1016700 および WO 00/50573 に記載されているような塩化セシウム勾配での超遠心分離) に従ってさらに精製される。

20

30

【0076】

一態様において、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載の核酸分子、ベクター、または感染性ウイルス粒子を含む宿主細胞である。用語“宿主細胞”とは、組織、器官、または単離された細胞における特定の組織に関する限定なしに、広く理解されるべきである。このような細胞は、固有のタイプの細胞であっても、異なるタイプの細胞群であってもよく、培養細胞株、初代細胞および増殖細胞を包含する。

40

【0077】

したがって、宿主細胞には、原核細胞、酵母のような下等真核細胞、昆虫細胞のような他の真核細胞、植物細胞、脊椎動物のような高等真核細胞、そして特別な好ましくは、哺乳動物 (例えば、ヒトまたは非ヒト) 細胞が含まれる。適切な哺乳動物細胞としては、造血細胞 (万能細胞、幹細胞、白血球、リンパ球、単球、マクロファージ、APC、樹状細胞、非ヒト細胞など)、肺細胞、気管細胞、肝細胞、上皮細胞、内皮細胞、筋肉細胞 (例えば、骨格筋、心筋または平滑筋) あるいは線維芽細胞が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、宿主細胞としては、大腸菌、バチルス菌、リステリア菌、サッカロミセス菌、BHK (ベビーハムスター腎臓) 細胞、MDCK細胞 (マディン・ダービー犬腎臓細胞株)、CRFK細胞 (克蘭デル猫腎臓細胞株)、CV-1細胞 (アフリカサル腎臓

50

細胞株)、COS (例えば、COS-7) 細胞、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、マウス NIH/3T3 細胞、HeLa 細胞、および Vero 細胞を挙げることができる。宿主細胞はまた、上記で引用したような、本明細書で利用可能な複製欠損ベクター (例えば、欠損アデノウイルスベクター) の少なくとも 1 つの欠損機能を相補できる相補細胞も包含する。

【0078】

一態様では、宿主細胞はカプセル化され得る。細胞カプセル化技術は、以前にも記載されている (Tresco et al., 1992, *ASAJO J.* 38, 17-23; Aebischer et al., 1996, *Human Gene Ther.* 7, 851-860)。例えば、トランスフェクトまたは感染した真核宿主細胞を、微多孔膜を形成する化合物でカプセル化し、さらに前記カプセル化細胞をインビボに移植できる。目的の細胞を含むカプセルは、移植細胞と宿主細胞との接触を防ぎながら、カプセル内部と外部との間のタンパク質と栄養素の自由な通過を可能にするのに適切な分子量カットオフを有する中空微多孔膜 (例えば、Akzo Nobel Faser AG, Wuppertal, Germany; Deglonら, 1996, *Human Gene Ther.* 7, 2135-2146) を用いて調製され得る。

【0079】

本明細書での使用に適したウイルス粒子には、AAV 粒子およびレンチウイルス粒子が含まれる。AAV 粒子は、本明細書で shRNA のコーディング配列をゲノム DNA の形で運ぶ。一方、レンチウイルス粒子はレトロウイルスのクラスに属し、本明細書では shRNA のコーディング配列を RNA の形で運ぶ。

【0080】

SNORD115 RNA を標的とする shRNA をコードする DNA (レンチウイルス粒子の場合は RNA) を含む AAV 粒子、人工 AAV 粒子、自己相補性 AAV 粒子、レンチウイルス粒子などの組換え操作されたウイルス粒子を標的細胞に送達して、UBE3A-A-TS による UBE3A のサイレンシングを阻害できる。AAV の使用は、比較的毒性がなく、効率的な遺伝子導入が可能で、特定の目的に合わせて簡単に最適化できるため、DNA の一般的な導入方法となっている。一態様では、選択された AAV 血清型は、天然の神経刺激性を有する。一態様では、AAV 血清型は AAV9 または AAV10 である。

【0081】

好適な組換え AAV は、本明細書で定義する AAV 血清型キャプシドタンパク質またはそのフラグメントをコードするヌクレオチド配列; 機能的な rep 遺伝子; 最小の、AAV 逆転末端反復 (ITR) およびコーディングヌクレオチド配列からなるミニ遺伝子; および、ミニ遺伝子の AAV キャプシドタンパク質へのパッケージングを可能にする十分なヘルパー機能を含む宿主細胞を培養することによって生成できる。AAV ミニ遺伝子を AAV キャプシドにパッケージングするために宿主細胞で培養するのに必要な構成要素は、宿主細胞にトランスで提供できる。あるいは、必要な構成要素 (例えば、ミニ遺伝子、rep 配列、キャップ配列、および/またはヘルパー機能) のいずれか 1 以上を、当業者に公知の方法を用いて必要な構成要素の 1 以上を含むように操作された安定な宿主細胞によって提供することもできる。

【0082】

特に記載しない限り、AAV 逆転末端反復 (ITR)、および本明細書に記載の他の選択された AAV 成分は、AAV1、AAV2、AAV3、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAVRec3、または他の既知および未知の AAV 血清型を含むがこれらに限定されない、何れかの AAV 血清型の中から容易に選択できる。これらの ITR または他の AAV 成分は、AAV 血清型から当業者に利用可能な技術を用いて容易に単離できる。このような AAV は、学術的、商業的、または公的な情報源 (例えば、American Type Culture Collection, Manassas, Va.) から単離または入手できる。あるいは、AAV 配列は、文献または、例えば GenBank、PubMed などのデータベースで入手可能なような公開配列を参照して、合成または他の適切な手段によっ

て得ることができる。

【0083】

本明細書中、*rAAV*を産生するのに必要なミニ遺伝子、*rep*配列、*cap*配列、およびヘルパー機能は、そこに担持された配列をトランスファーする何れかの遺伝子エレメントの形でパッケージング宿主細胞に送達できる。選択された遺伝子エレメントは、何れかの適切な方法で送達できる。本明細書の態様を構築するために用いられる方法は、核酸操作の当業者には公知であり、遺伝子工学、組換え工学および合成技術を含む。例えば、Sambrook et al, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y.を参照のこと。同様に、*rAAV*ビリオンを生成する方法は周知であり、適切な方法を選択することは制限されない。例えば、K. Fisher et al, 1993 *J. Virol.*, 70:520-532 および米国特許第5,478,745号などを参照のこと。本明細書におけるすべての文献は、引用により本明細書に包含される。

10

【0084】

これらおよびその他の一般的なベクターおよび調節エレメントの選択は常套的に行われており、そのような配列は数多く入手可能である。例えば、Sambrookら、およびそこで引用された文献、例えば、3.18-3.26頁および16.17-16.27頁ならびにAusubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, 1989を参照のこと。もちろん、すべてのベクターおよび発現制御配列が、本明細書中のすべての導入遺伝子を発現するために同じように機能するわけではない。しかしながら、当業者であれば、これらの、および他の発現制御配列の中から選択できる。

20

【0085】

医薬組成物および治療的処置

*shRNA*の所望のコーディング配列を含むウイルスは、投与に適した何れかの手段によって、必要な患者またはヒトに投与するために製剤され得る。このような製剤には、薬学的および／または生理学的に許容されるビークルまたは担体、特に脳への投与に適したもの、例えば頭蓋下注射または脊髄注射によるものの使用が含まれる。さらに、本明細書では1以上の*shRNA*を併用治療で投与できる。併用治療では、異なる*shRNA*を同時に、別個に、順次、および何れかの順序で投与できる。

30

【0086】

本明細書における医薬組成物は、ヒトまたは動物への注射による送達に適切な担体および／または希釈剤を含む。このような担体および／または希釈剤は、用いられる投与量および濃度において、一般的に無毒でなければならない。単位投与量または複数投与量のいずれかの形態で経口投与するため、あるいは連続点滴または定期的注入により直接注入するための組成物を製剤するために通常用いられるものから選択できる。一態様では、等張性、低張性または弱高張性で、糖類、多価アルコールおよび等張生理食塩水などで提供されるような、比較的低いイオン強度を有する。代表的な例としては、滅菌水、生理的食塩水（例えば、塩化ナトリウム）、静菌水、リンゲル液、グルコース溶液またはサッカロース溶液、ハンクス溶液、および他の生理学的にバランスのとれた塩類水溶液が挙げられる（例えば、Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, A. Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkinsの最新版を参照のこと）。組成物のpHは、ヒトまたは動物への使用に適切であるように、適切に調整され、緩衝化されており、例えば、生理的またはわずかに塩基性のpHである（約pH8から約pH9の間、特にpH8.5が好ましい）。適切な緩衝液には、リン酸緩衝液（例えば、PBS）、重炭酸緩衝液および／またはトリス緩衝液が含まれる。一態様では、例えば、組成物は、1Mサッカロース、150mM NaCl、1mM MgCl₂、54mg/l Tween 80、10mM トリス pH8.5で製剤される。一態様では、例えば、組成物は10mg/ml マンニトール、1mg/ml HSA、20mM トリス、pH7.2、150mM NaClで製剤される。これらの組成物は-70℃で少なくとも6ヶ月間安定である。

40

50

【0087】

本明細書における医薬組成物は、種々の形態、例えば、固形（例えば、粉末、凍結乾燥形態）、または液体（例えば、水溶液）であってもよい。固形組成物の場合、調製方法としては、例えば、真空乾燥および凍結乾燥があり、これにより、あらかじめ無菌濾過した溶液から、活性剤および何れかのさらなる所望の成分の粉末が得られる。このような溶液は、必要であれば、滅菌アンプルに保存し、滅菌水を加えて再構成し、すぐに注射できるようにすることもできる。

【0088】

ネブライザー製剤またはエアロゾル化製剤も適している。適切な推進剤、例えば二酸化炭素のような気体、またはネブライザーを含む加圧容器またはディスペンサーから、処置される個体の鼻咽頭に組成物の液滴、スプレー、または乾燥粉末形態を投与することを含む、鼻腔内投与の方法は当該技術分野で周知である（例えば、WO 95/11664を参照のこと）。経口投与用の胃耐性カプセルおよび顆粒、直腸または膣投与用の坐剤などの腸溶性製剤も適している。非経腸投与の場合、組成物は粘膜の孔径を大きくする吸収促進剤を含み得る。このような吸収促進剤には、デオキシコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、ジメチル-β-シクロデキストリン、ラウロイル-1-リゾホスファチジルコリン、その他粘膜のリン脂質ドメインと構造的に類似した物質が含まれる。

【0089】

組成物はまた、例えば、製剤のpH、浸透圧、粘度、透明度、色、無菌性、安定性、溶解速度、ヒトまたは動物の生体内への放出または吸収の調節または維持など、望ましい薬学的または薬力学的特性を提供するための他の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。例えば、ポリエチレングリコールのようなポリマーは、溶解性、安定性、半減期およびその他の薬学的に有利な特性などの望ましい特性を得るために使用できる（Davis et al., 1978, Enzyme Eng. 4, 169-173; Burnham et al., 1994, Am. J. Hosp. Pharm. 51, 210-218）。安定化成分の代表例としては、ポリソルベート80、L-アルギニン、ポリビニルピロリドン、トレハロース、およびそれらの組み合わせが挙げられる。プラスミドベースの組成物に特に適した他の安定化成分としては、ヒアルロニダーゼ（WO 98/53853に記載されているように、宿主細胞の細胞外マトリックスを不安定化すると考えられている）、クロロキン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドンまたはその誘導体などのプロトン性化合物、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジエチルスルホキシド、ジ-n-プロピルスルホキシド、ジメチルスルホン、スルホラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラメチル尿素などの非プロトン性化合物、アセトニトリル（EP 890 362を参照）、アクチンG（WO 99/56784）などのヌクレアーゼ阻害剤、マグネシウム（ Mg^{2+} ）（EP 998 945）およびリチウム（ Li^{+} ）（WO 01/47563）などのカチオン塩、およびそれらの何れかの誘導体が挙げられる。本明細書における組成物中のカチオン性塩の量は、好ましくは約0.1mMから約100mM、さらに好ましくは約0.1mMから約10mMの範囲である。粘度向上剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、デキストランなどが含まれる。組成物はまた、特定の臓器の血液バリアまたは膜を通過する浸透または輸送を促進するために、当技術分野で知られている物質を含み得る（例えば、トランスフェリン受容体に対する抗体；Friden et al., 1993, Science 259, 373-377）。動脈細胞への投与を容易にするために、ポリリジンおよびラクトースのゲル複合体（Midoux et al., 1993, Nucleic Acid Res. 21, 871-878）またはポロキサマー407（Pastore, 1994, Circulation 90, 1-517）を使用できる。

【0090】

ウイルス粒子および医薬組成物は、治療上有効な量を患者に投与できる。本明細書で用いる用語“治療上有効な量”とは、所望の生物学的効果を実現するのに十分な量を意味する。例えば、アンジェルマン症候群を処置するための治療上有効な量は、本明細書に記載されるアンジェルマン症候群の1以上の症状（例えば、発達遅延、重度の認知障害、失調性

10

20

30

40

50

歩行、頻繁な発作、短い注意力、欠語、および特徴的な楽しげな態度）を改善するのに十分な量である。さらに、A S i P S C由来のニューロンは、静止膜電位の脱分極、活動電位の発達遅延、自発的シナプス活性の低下を示す。したがって、A Sを処置するための治療上有効な量は、神経細胞の静止膜電位を約 -70 mV に戻し、活動電位発現遅延を改善し、自発シナプス活性を増加させ、あるいはレオベース、活動電位特性（例えば、形状）、膜電流、シナプス電位、イオンチャネル伝導性などに関する神経細胞の表現型のさらなる変化を改善し得る。

【0091】

適切な投与量は、特定の活性薬剤の薬力学的特性、宿主生物の年齢、健康状態および体重；処置すべき状態、症状の性質および程度、同時処置の種類、処置の頻度、予防または治療の必要性、および／または所望の効果などの既知の要因によって変化し得る。投与量もまた、選択された特定の投与経路によって計算される。処置のための適切な投与量を決定するために必要な計算をさらに細かくすることは、関連する状況に照らして、担当医が行うことができる。一般的な指針として、ウイルス粒子に基づく組成物は、例えば、細胞あたり少なくとも 10^5 個のウイルスゲノムを投与する形で製剤できる。力価は、常套技術で測定できる。ベクタープラスミドに基づく組成物は、 $1\text{ }\mu\text{g}$ から 100 mg の間、例えば $10\text{ }\mu\text{g}$ から 10 mg の間、例えば $100\text{ }\mu\text{g}$ から 1 mg の間の用量の形で製剤できる。投与は、単回投与でもよいし、一定の時間間隔において1回または数回繰り返して投与してもよい。

【0092】

本明細書における医薬組成物は、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨て注射シリンジまたは複数回投与バイアルに封入できる。すべての場合において、組成物は無菌であるべきであり、容易に注射できる程度に流動性があるべきである。製造および保管の条件下で安定し、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されていなければならない。無菌注射液は、活性剤（例えば、感染性粒子）を必要量、上記に列挙した成分の1つまたは組み合わせで組み入れ、次いで濾過滅菌することにより調製できる。

【0093】

本明細書におけるウイルス粒子および医薬組成物は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射または点滴、髄腔内または頭蓋内、例えば脳内または脳室内投与を含む非経腸経路によって投与できる。一態様において、ウイルス粒子または医薬組成物は、脳内または脳室内に投与される。一態様において、本明細書におけるウイルス粒子または医薬組成物は、皮内投与される。

【0094】

一態様において、上記のウイルス粒子および医薬組成物は、それを必要とする患者またはヒトの脳内または脊髄内への頭蓋下注射によって対象に投与される。一態様において、脳への頭蓋下投与の使用は、グリアおよびニューロンを含む脳細胞に、本明細書に記載のコード化ヌクレオチド配列を直接投与する結果となる。本明細書で用いる用語“ニューロン”とは、脳の機能に含まれる、または関連する細胞を意味する。この用語は、単極性、双極性、多極性および擬似単極性を含む、いずれか1つのタイプのニューロンを意味し得る。

【実施例】

【0095】

実施例

s h R N Aベクターの作製およびレンチウイルスの調製

s h R N Aをコードするオリゴヌクレオチドを、U6プロモーター（Addgeneプラスミド#8453）によって低分子RNAを発現させるpLKO.1-puroベクターにクローニングした。具体的には、s h R N Aを生成するためのポリヌクレオチドは、標的とする特定の21ヌクレオチド配列およびその逆相補体を包含し、C T C G A Gのループ配列で分けられ、プラスミドベクターにクローニングするためにC C G Gの5'隣接配列およびT T T T T Gの3'隣接配列が付加されていた。s h R N Aをコードする以下のオ

リゴヌクレオチドならびにスクランブル s h R N A 対照を用いた：
【化 6】

SNORD115 shRNA 1 (配列番号 382):

(5'- CAATGATGAGAACCGTATATTCTCGAGAATATACGGTTCTCATCATTG -3')

SNORD115 shRNA 2 (配列番号 383):

(5'- GGTAACCTGTTCTCCAAATTTCTCGAGAAATTTGGAGAACAGGTTACC -3')

SNORD115 shRNA 3 (配列番号 3):

(5'- TGATGATGAGAACCCTTATATTCTCGAGAATATAAGGTTCTCATCATCA -3')

クローニングはサンガー配列決定によって検証された。第 2 世代のレンチウイルスパッケージングプラスミド (p s P A X 2、Addgene プラスミド # 1 2 2 6 0 ; p M D 2 . G、Addgene プラスミド # 1 2 2 5 9) を用いて、H E K 2 9 3 T 細胞でクローニングした s h R N A からレンチウイルス粒子を作製し、Lent I - X Concentrator K I t (タカラ) を用いて濃縮した。レンチウイルスの力価は、5 ' L T R を検出する q P C R キット (Applied Biological Materials) を用いて推定した。

【0096】

幹細胞の培養および神経分化

アンジェルマン症候群 (A S) 人工多能性幹細胞 (i P S C) およびヒト胚性幹細胞 (h E S C) は、m T e S R - p l u s 培地 (Stem Cell Technologies) 中、マトリゲルコート基質 (Corning) 上でフィーダーフリー条件下で維持した。h E S C は、37 °C、5 % C O ₂ の加湿型インキュベーターで培養した。細胞を毎日フィードし、4 ~ 5 日毎に 0 . 5 m M E D T A を用いて継代した。グルタミン酸作動性ニューロンは、ヒトニューロジェニン 2 (N G N 2) 導入遺伝子のドキシサイクリン誘導性発現により、h E S C から作製した (Fernandopulle et al., 2018, Curr Protoc Cell Biol. 79(1) : e51)。簡単に説明すると、ドキシサイクリンで誘導可能な N G N 2 コンストラクトを、一対の A A V S 1 ターゲティング T A L E N S を用いて A S i P S C / h E S C のセーフハーバー A A V S 1 遺伝子座に安定的に組み込み、その後クローン細胞株を得た。これらの h E S C を、D M E M / F 1 2、N 2 サプリメント、非必須アミノ酸 (N E A A)、L - グルタミン (すべて Gibco 製品)、および 2 μ g / m L のドキシサイクリンからなる神経誘導培地で 3 日間培養することにより、神経細胞の誘導を行った。その後、D M E M / F 1 2、ニューロベース培地、B 2 7 サプリメント、ペニシリン / ストレプトマイシン (すべて Gibco 製品)、B D N F (1 0 n g / m L)、G D N F (1 0 n g / m L)、N T - 3 (1 0 n g / m L)、ラミニン (1 μ g / m L) からなる皮質ニューロン培地で、神経細胞を終末成熟させるために播種した。ヒト i P S C / E S C 由来の N G N 2 誘導ニューロン (誘導後 7 ~ 1 0 日) を、M O I 1 0 でレンチウイルス粒子を導入した。

【0097】

定量的 R T - P C R (q R T - P C R) 分析

ウイルス導入 7 日後に R N A 単離および q R T - P C R のためにニューロンを回収した。R N A - S T A T 6 0 (AMS Biotechnology) を用いて、製造元のプロトコールに従って h E S C 由来ニューロンから全 R N A を単離した。c D N A は、High Capacity c D N A Reverse Transcription Kit (Life Technologies) を用いて作製した。遺伝子発現解析は少なくともトリプリケートで行った。q P C R アッセイはすべて TaqMan Gene Expression Assays (Life Technologies 社製) を用いた。各遺伝子の C t 値は、ハウスキーピング遺伝子 G A P D H に対して正規化した。相対発現を、キャリブレーターサンプルに対する $2^{-\Delta \Delta C t}$ として定量した。

【0098】

データ概要および結果

AS hESC由来のニューロンをレンチウイルス粒子で形質導入し、SNHG14ロング・ノンコーディングRNAを標的とする選択されたshRNA配列を発現させた。qRT-PCRを用いて、非標的対照shRNA (SCRAM) で処理したニューロンに対する、SNHG14-shRNAで処理したニューロンにおける、SNORD115宿主遺伝子であるUBE3A-ATSおよびUBE3Aの発現を測定した。図4は、SNHG14標的化shRNA (SNORD115 shRNA 1、SNORD115 shRNA 2、SNORD115 shRNA 3) または非標的化対照shRNA (SCRAM) で処理したAS hESC由来ニューロンのqRT-PCR解析を示す。UBE3A-ATS、UBE3A、SNORD115の発現はハウスキーピング遺伝子GAPDHに対して正規化し、発現はSCRAM-shRNA処理ニューロンに対する相対値で示した。エラーバーは平均値の標準誤差、n=3生物学的複製。図4に示されるように、SNORD115 shRNA 3は、SCRAM対照と比較して、UBE3A-ATS (40%減少) およびSNORD115 (55%減少) のRNAレベルを効果的に減少させた。SNHG14転写レベルのこの減少は、UBE3A RNAの口バストな増加 (SCRAM対照の2.8倍の増加) と関連していた。SNORD115 shRNA-1およびSNORD115 shRNA 2は、UBE3A-ATSおよびSNORD115のRNAレベルを低下させ、UBE3Aの発現を増加させると予測されたが、そのような効果はなかった。

10

20

【0099】

上記の詳細な説明および添付の実施例は単なる例示であり、添付の特許請求の範囲およびその均等物によってのみ定義される本明細書に記載される主題の範囲に対する限定と見なされるものではないことが理解される。開示された態様に対する様々な変更および修正は、当業者には明らかであろう。このような変更および修正は、化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、組成物、製剤、または使用方法に関するものに限定されることなく、その精神および範囲から逸脱することなく行うことができる。

【0100】

30

40

50

配列

SEQ ID NO: 1

ヒト UBE3A-ATS ゲノム配列

TGAGATGACCTAAACAACCTGTGGAGAATCATTGATATATTTCCCTTTTTTCACTGTTTCATGTTGG
GTGAAAATAATCTTGTAGTGAAATTCACATGTTCTAAATATTGTTTTTTTACATCTTTATCTGG
CACATTCATAACATAGATGTTTCTATACATATTAGTACTGTAATCATACCATATATTTATTCTGT
TACCCCACTTACTCCTTAAACTTTTAGTTAATTAAAGAGTTTTTTATAAAGTCCCCCAATAGATT
TTTTTTTTTTTGAGACATAGTCTCACTCTGTTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGTGATTTTGGC
TCACTGCAACCTCCCCATCCTGGGTTCAAGCAATTCTCCTGCCTCAGCCTGCCAAGTAGCTGGG
ATTACAGGTGCCTGCCACCACGCCCCGACTAATTTTTGTATTTTCAGTAGTGACAGGGTTTCACC
ATCTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGACCTCGTGATCCACCCGCTTGGCCTCTCAGAGTG
CTAGGATTACAGGCTTGAGCCACTGCACCCGGCCAGATTTTAATCTAATTTTATTAGAACAATT
CAGTCATATGTTTTTTTCATGCTATGTATATGAGAGTTCCATTATTCAGATACTAAACAAATGTC
TACTGTACATTTACTGTTCTCACTGATGATGCATTAGATAACCATGCACAAAATAAGCCTGGCT
GTGGAAACGCTTATTTGTTGGGAGGGTGCTTGTTTGGATCGATGATGAGAATAATTGTCTGAGG
ATGCTGAGGGACTCATTCCAGATGTCAATCTGAGGTCCAGATGTGCGGCCCTCCAATAGGACAA
ATAAGACTCTCAGAGCCTGGCTCTATTTGGGGATCCCTCAGTGACAACATAGTACCCCTGTGAG
CGTGCCTTTTCTATCTCTTGAAGAGGGCAGTGGCATCCTGCTCTTATGAGTCAGTGTGCACTTT
AGTGTGCCTAGTGACCCAAGACTTGCTTTAATTGTAGATAGATACTTACATATAGGAAATATTT
CTTAAGTAACAAATGAAAACTTTAGAAGATTGAATTAAGGGTCAAGCAACTGTGATATGTCTG
AAAATCTCATTAGTGTTGTGCTGAAAGAAGGAAATATGGCATGCCTCTATTAAATAATGACAGT
GGAACCAAGTTTATTGCTTTGTTATTTTTACTGTGGAGTATTTTCTAAGATTATTTTTGCTTTT
TTTTTCTTTTCATGTTTTGCTGAGATAGAAGGCCTGGAATCTGATCCTCCACTTCAGAGAACAGG
GGTGAGTAGCTAAGCCATTATCTTTTGAAATTCATATGTCATGTGCTCTTTGCTAGGTCTTTAG
GTCGTTTTGTACATCTTTTCAGAAGCTTATTGGAGGACATTTTCATGATATGTCCTTTTCCTCA

10

20

30

40

50

TTGAGACCCCTCACCATGTCACCTACACTATTGAATCCTTATCATTCTCTTTTAATTTTAACTC
TCTTTTGCTTTTATGGAAAAATGTAGAATTTAAGAGAATTTTGGCAATTCATATTGGATCAA
AATGTATTGTAGTGAAATCCAGGTGTGCCAAAATATTAACAGATTTTCCCATCTGTTTAATTA
TTGGGGTTTCAGAATAGAGACTCCATGGTTCATAATATCTTTGTGGTCATACTACATTATATTT
CTGCTTCTAATTTAATTATTAAATATTGACTTGAATTAGTCTTTTCCTCATTGTTGCAACAAGG
TAAGTTATATAGGAAATTTCTTCTCTTGATGGCATGTCTGAGATAATCATAGATATAAGACAC
CTGGCTGGTTTCTAGAATGCATGTAATTTTATTTCTTGATCTGTGTGTTGAGTACTTGCTGTG
ATTGCATCATCCAAATACATTGAGCTTTACAATTTTAGTGTATGCACTTTTCTACATGTATATT
ATTCTTCGATAGAAAGTAAAAAAACTTATCGAACTAGTCAAAATATTGGTTAATACATAAAAA
AAGTCTCAAGTAGATTGTGTATTACATGGTGCTTGTTGATTGATGCCCTCATAATAGATCAAGT
GGGTTCTCTCTTTAGCACAGGGCTTTTtagCAAATCATGTCATGAGTAGTTACTCAAGTATTTT
TATTTTAAACACATTTATATTTTTCTATGTATATTCTTAAATTCTCTTATACTTTTTCTCTGT
TATAAAACATGCTGAACAATCTCAAGTCTTAAGGATTGCAGTATTGTCCCCACATATTCATGT
ATTTTGGTACTCAATTCCTTATACTTTCTTTGACAGATCACTTGAACCTGGCACATGTCTCTTGT
TTTGCAGAGAGGGAATTAATGTGATACCTTCATGCTTTTCTATTCTATGTGCTACATAAATTGAA
TATACAAGCAAATATAGTTGTTAAGATTTAGTGTGATTATTTCTACACCACATGCAAAGAAGTT
TCTCATAGATCTTAATAGAGGCCACATGCATTGTACAGTTTAGAATTTGGGGAAATATTGATG
AAGTTGGGTAAAGTATAAAGCCAAAAGTCAGAACAGTGAACCTCCTTGCTTAAGGATTTCTTGG
AGATTACTTAGTCAATACACAACCTGATAAATTTAAGTGCTTTTCACTTTTGAGTTCTCGACAT
ACTAAAGCTAAAATGTGTTTCAACTTTTAAATCCTGCTTCCCTGATTTTCCCTTTTTTAGTCTGA
GATCAAAGAGTTTCAGCCATAAATTACTGCCAAGAGTAATCACTTCATTTTAAAGAAAGCTTAAC
AATATAGAAGAATATAAAATTATTTATGACAGATGTATTTTAACTTTTCCCATGCTTTCCA
GAGGAAATATGTTTAAATCATCTGCCCTATATTAGGGAAAACTTTCTATGCTAATACAAGTATC
TATCAATCCATTTATCTTTCTATATAAGATGTATTGATCATAACCAATTAACCTTTACTGTAAAT
GAGCTTTAGATTTGACATTTTGGTAGTAATATATGTTGTACAATCTCCTGAGGTCCTATAGGTC
TTGAGGTCTCTATGTCAAAAACATAGATGTGCCAGTGTCTCAGTGAATGTGAAGGACACCAC
ATTTTCTCTAGCCATTTCTTGTTTTCAGAATAATGGTTATCAACATTTTGCTACTGCAAGATAC
CATACATTTATAATCGGAATATGCCAGTTTTTATGCACTCATGCCTCTGTTTCTGTAGAGCATT
CCCAGAATGAGTAATGCTTGAAAATTAGGTCCATGTGATTTCTTTAATGAGTTATAGTCAAATC
ATGAAATATTCAGGTTACCATTATTTCACTAATGTATTAGAATGTCAAGGTAAAGTTATCTACA
TTGTATATATACACACAACATAGATATAATTTATACAACATCTATATTTATACAACAGATATAT
ATTTATGTATATATTTATACAACATAAAATATATTTTATTATTTAAACATAAAATATATTTTAT
TATTTAATATAGATTCCTTAAGTGATAAATATGTTTAAATATTATTAATAAGGTTAAATAGGTT
ATAGTTAGTACAGTGAATTTGGCAGCCCTTTTACAAAACATATGCCATAACTATAGCATTTAT
CACTGACAGTCATACCAGGATAGTCTTTTATTTCCAATCACTTAAATATTCCTAATTGCAAAAG
AAATTTGAAGACTAAAATTCAGAAGTTTGAAGAGCCATTGCCTGGGTAAACTATACAGGTTT
CAGTTTTATTTATAATAATTATGAGGCCAGGCGCAGTGGCTCACACCTGTAATCCCAACACTTT
GGGAGGCCGAGGCGGGTGGATCACGAGGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACACGGTGAA
ACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAAATTAGCCGGGCGTGGTGGCGGGCGCCTGTAGTCCCAG
CTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCTGGTAGGCGGAGCTTGCAGTGAGCCGA
GATCGCGCCACTGCCCTCCAGCCTGGGAGACAGTGCGAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAATTAT
GTATATATTTATAAATTAATACTTAATAAATTAATAACTTGTGATAGGCAATGCAAAGATGACA
GTAAAGGACAAAATTGATTAGATTGATAAAGTCCTGTTAACATGAAGAAATTGACCAGGATAC
CATCCACACTATAAAGTTAGAGAAATTTATCAGGACAATTCCTTAAATACTCTTCTCAATTTT

10

20

30

40

50

40

TATGCCAACATTTTTCAATAACTTAAATGAAATGGAAAAATTCCTTGAAAGACACGAACTACAA
AAACTCAGTGAACAAAGTAAATAACCTGAATAGCCCTGTATCAAGTAAATTGAATTTGTAGTTAA
AAGCCTTCCAACAGAGAAAACCTTCAGGTACCTATAGCTTCATATGAAATGAAAAAAAAAATACC
AATCCTCTACAAGATTCCAGAACATTTAAAAGAAGGGAATATTTCCCAACTTATTCCATTTGGA
CAGCAATACCCAGGTAAGAAAAAGAGACACAGAAATTTAAAAAGAAGAAATATACATTATTCCTT
AGGAACATAAATGCAAAGAAATCTAATCAAAATTTTGGCAAATGAAATGTAGAAATACTTTATG
ACCAAGTGAGAGTTACCCAAAGAATTTAAGGTTGGTTTATATGTAAAGATCAACCAATATAGG
AAAATCACTTCTGGAAAGTCAGAGTAAGAAACTCCAAAAATCTACTCCTCCATAAAACCAATAA
CAGCCTTGATAGAAATAGTTGAAATTAATTTTCCAAAACTTTGGAAATTAACCAAAGGCTTACA
AAATTCCAGAGAACATTAATTCAAGAAAAATGGCTGAATCAGTAAGAACAGCCAGCTTTGTGGC
ATTTTAATATGACCCCTTCCCATGCTTTTCTCCCTAGTGCTGAGATAGTCTTAAAAATTAGCAG
GATAGCAACCCTGGAGAAGAAAGGTTTGGAAATTTCCCAAAAAGTTCCATCCCCATAGAATTA
TCACTATTTGACCTCTAAAGCCCCAATCTATAGGATTTATATTCATTTGGACTGACTCAGAGCTC
ACTCAGTAAGGAAATCTCAATTTCAAGGTATTGGTCAAAAAGAATCCATGGCAATTGTTGACTA
TCACAACTGCCTGAAGTCTTGGTAACAGTTGGGATAAACAAAGAAGCTGATCAAAAACCTGAAAAC
TAAAATCTTGGGAATGAGATATCTACAGGATGCTTCAAAAAGCTTTGATACATTCTCTGTTATC
TAGAAAGCTACATGCAGGCTGGGTGCAGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCC
GAGGCGTGCGGATCATGAGGTGAGGAGTTTGGAGGCCAGCCTGACCAACATGGTCTCTACTAAAA
ACACAAAAATTAGCCAGGCGTGGTGGCGTGCATCTGTAATCCTAGCTACTCAGGAGGCTGAGAC
AGGAGAATCGCTTGAACCCGGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATTGTGCCACTGCACTCC
AGCCTGGGCGACAGAGCAAGGCTCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCACATGCATGTAA
TTGTTTACCTCTGGCTTTCCTTTTATGCTCTGGGCAAGCTAAGGAAGAGTTGTGAACTACCTAA
GTGCTGAATGGGAACCATAACACACACACACACACACACACACACACAGCACCTTAGTAA
AGGGTGAGAGGCATGTTAGTTAGAAGCATTAAAGGAAATCTCTTTCTAGTCATTATCTGTGCAC
TAACCTAACTGAGCAGAGACTTCAGTATCCACATACTACAGGGCATATAAACTTTACAGAATTA
GTCCAGGAAAATCATATCTAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAGTAACAAAAATAAACTCTGGGAAAGGGG
AGAATATGATTTAAAGAGTTGCCACATTATACATAATATGTCTAGTGTTCAACAAAAAATTACG
AGACATGCAAAGAAATAGAAAAATATGGCACAAGAGGATAAGATGAAGTCAGTGAACTATCC
TCGAGGAAGACCAGATGTTGGTCTTACTAGACACAGACATTGAACCAGCTATTAAAAATACGTA
CACAGAACTAAGAAAAACATGTCAAAGGGTTAAAGAAAGGTATAAAAAATAGTGTCTTACCAA
TATAGACTACCAATAAAGAGATAGAAATTATAAGAAAAGACAACATGAAAAAATATAAAGCAA
AAAATTAGACAATTGAAACAAGAGGGCCTCTATTGCGCAGATTTGAGCAGGCAGAAAGAAAGATC
AGTGAACCTGAAGATATGTCAACTGAGATTATCCAGTCTGAGCAACAAAGGTGGGAAAAAATGA
AGAAAACCTGAGCAACAAAGAACTGTAGAACAGCATCTCTCATACCAATGGATACATAAACTGGA
GCCCTAGAAGGATGAAAAAAGGAGAAGGAAAGAAAACCTCCCAAATTTTAAGAAAAACATTAAT
TTATATACCCGAGATGACCAATAAAATCCAATTAAGATAATCTCAAAGAGACCAACACCTATAC
ACATCATAGTCAGCGTGTCAAAGACAAACATAAGGAGAGAATTCTTGAAGATAGTAAGAAAAA
AATTATTCATAACATACACACCATCCTCAATAAGTCTGACAATTGACTTCTCACTGTAAACCAT
GCAGGCTAAAAAGGCAATGTACATAACCAAAGTGATGAAATAAAAACCTTCAACCAATCATTCT
AGATCCAACAAAACCTATTGTTCAAAGAAAGAAATGAAGACATTCCTAAACAAAATCTCAGAGA
AATGTTCTCTATAAGACTTGTCTTAATAGAAATGCTAAAGGAACTCCTTCGGTCTGAAATAGAA
AGGCACTGGAGAGTAAATCAAATCCACGAGAAGAAATAAAGAGAACCAGTATAAGTAACCTACAT
GTGTAAGTTTAAACAAAGTATAAATTTATTTTGTGTTGTAACATTTGTCTTTTCTCTATTGATT
TAAATATAATCTCAATTATAAACTTGTGTTGATGGTATTATATAAAGATGTAATTTTGGGTTA

10

20

30

40

50

TAGCACCAAAATGGCAGAATAGGAATTTTCTGTAGGTGTTTCCACATAAGTATCAATTTTGAC
AACCATCCATGGGCAAGAGTACCTTGTGGGAGTTGAGGAGTTGACAGTAAACTTCAGCACACC
AGAGGAGTAAAGAAATCTAAGAATAGATTCAATTGGAAAGGGTATAAACAGTTTCACTTTACCTG
CATCACCAACCCCAAAAGTGGCACAGCTCAGTAACAAGAGCCCATTATTTCTTCCACAGAGGA
AAAGGAGAGTATAATAAGTAAGTGTCCAGTTTCTCAAGACATACAGGCCCTGCCAAGAGATC
CACTTTATTTTCATCTCACCCAGAATATTGAGGTGATCAGCAAGGTGGAGTGCTTGGGAGAGGG
TAAAAGCAGGAAAGAGAGATGGGGA CTCAAACAGCAGCCCATACTTGGA ACTGCCATAGATCCT
ACCAGTTACTTTCATGGACTCCATCAGGAACCCACCTATAAGCCACAGGGGATGCATCCCTCCCA
TCTTGCCAACAAAACCCCGAATGCTCCAAATGCCTCACCCACTCTTTGGCTGGCTCCCAAGTGC
GCTCCTGTGAAAAGCGAGTGAGTATCTCTGCAGATGGCTTGCAAGCACATGTTGACAGCTGGCT
CCACTCTGTAGAACTGGAAAAAGCTCACATACATGAGAATTTGAGGACACTACCTTAAAAAA
AAAATGAGACTTCAGCACCTGGCCTGGCTTTATGCAACCTAGAGAAGGTGATATGATTTGGCTC
TGTGTCCCCACGTAAATCTCATGTCAAATTGTAATCCCCACGTGTTGGACAAGGGACTTGGTGG
GAGGTGATTGAATCATGCGGGTGGACTTCCCTCTTGCTGTTCTTGTGATAGAGTTGTTATGAGA
TCCAGTTATTTGAAAGTATGTAGCATGTCCCCCTTCACTCTCTTGCACTCCTGCTCCACCTTGG
TAAGACTTGCTTGCTACCCCTTTGCCTTCTGCCATGATTGTAAGTTTCCTGAGGCCCTCCAGCT
ATGCTTCCTGTATGGCCTGCAGAACTGAACTGTGAGCCAATTAAACCTCTTTTCTTCATAAATT
ATCCAGTCTTAGGTAGTTCTTTATAGCAGTGTGAGAATGGACTAATGCAGAAGGCATACAACCT
TTAGAATTTGCCCCCTTGAGGGAAACAAGATGTGTGAAGCAGGTTTCATCCATAGAAAATGTCTGA
GAGAACCTCAAAATCCCTAACCTGACTAACTGATGAAAGTGTTTCTCTCCTAAGGCCAGTCAGT
AAAGACCAGAGGGGGTACTGTTTCTTTAAATGCAAAGGCAGCAGCACAATAATTCAAGAAACA
TGAAAAATCAAGAAAACATGACACCACCAGAAGAACACAATCATTTTCCAATAACCAACTCCCC
AAAAATGGAGATTTACAAATTGGTTTATAATGAATTCAGAACAATTATGTTAAGGAAGCTCAGC
AAACTAAAAGGAACACCAATAGACTACTCTGTGAAGTCAGGCAAACAATTCATGAACAAAACCTA
GAAATTCAAAAAAGAGAAAAATTATCTTAAAAAGAAAACCCAGAAGTTATGGAGCTAAAGAATAC
AATGCATGAAATGAAGGAGCGTATCAACAGCAAAGTTGATCAAGCATAAGAAAAAAAAAATCTG
TGAAACTGAAGACTGGCTATTTGAAATTATTCATCAGAGGATTAAAAAAAAAAGAAATGAAAAGA
AATAAGAAAGCCTACAGGATGTATAAAACACCATCAAGAGAACTAATATAAGGATTATTGGAG
TCATAAAGGACAAGAGAGAAAAGGGTAGAAAACCTATTTAAGAAATAATGGCTGAAAACCTCTCC
AAATCTAGGAAAAGATATGAGCATCCAGGTATATGAAGCTCAAAGATCCCCGTACAGGATACAT
TCCAAAAGACTTCACCAAAACACATGATAATCAAACCTGTCAAAGCAAATCAAGACGATGAA
TAAACCACCAATCACTAAGAGGGAGACAGGATCTTATGTTGTGCTATTATTATTTACATATAATT
TCAGTAAATGTTATTGGAAAATTTATAATGTTTAAAAAAGAAATTTGAAAGCACCGAAAGAA
AAGAGACTCATCACATACAGGGAACCCCTTTTAAGGCATTCAAGAGATTTCTCAGTAGAAACCTT
ACAAAATAGGAGAGAGTGGGATGAACTATACAAGTGCTGCAAGGAAAAAAAAATGCCAACCAACGC
TTTACCTGGCAAAATCTGTTCTCAGAAATGAAGGAGAGAGAAGAACTTTCTCAGTACAAACAAAA
GCTGAGGCAGTTTCATCACCCTAGACCTGCCTTACAAGACATACTAAGGGGAGTTCTTCAAGCT
GAAATGATATGGCAATAGTTAGTAATATGAAATGATAAACCTCACTGGTAAAGGAAAGTACATA
GTCAAATTTAGAACACTTTGATACTATAATGATGGTGTATAAATAATTTTACTGTGCTATGAAG
GTTAAAAGACAAAAGTATTAAAAAAAACCCATAGCTGCAATAGCTTGTCAATGCATACTACAGT
ATAAAAAGATGTAAATTAGAACATTAAAAACATAGCATGCAAGGGTAGGGAAGTAAAAGTGTAG
TTTTCATATGTAATCAAATTTAATTTGTTATCAGCTTAAAAATAAATTTGTTATACCTATGTTTTA
TGTAAGTGTGATGGTAACTATAAAGGAAAAACCTCTAGTAGATACACAAAAGAAAAAGAGAAAG
GAATCAAAACATAACACTACAGAAAATTATCAAATTACAAAGGAAGACAGCAAGGGAGGAACAA

10

20

30

40

50

AGTAAAAAGAGCAAGAAAAAATTTAACATAATGAAAAACAGTAAGTCCTTACGTGTCAATAATTA
CTTTAAATGTAAATGGATTAAATTATCCAAACAAAAAACAGACTGGACAAATGGATTTTAGAA
ACAACAACAACAACAAACACCGCACACACACACACACACACAAACCACCCAGCCCCAACTAT
GTGCTGCCCTACAAGAGATTTACTTCCACTTTAAGGACACATACAGGCTGAAATTAAAAGAACAG
AAAAAGATATTGCATGCAGATAGAAACCAGAAGAGAGGAGAGGCATCTATACTTACAGCATACA
GAAAAGATTTTAAAGTTAAAAACTATATCAAAAGGCTAAGAAGGTCAAAATGGTGAAGCAGTTAA
TTGTTCAAGAAGACATAAAAAATTGTAAATATTTATACACCCAATATTGAAGCACCTAAATATAT
AAGGCAAATATTAATACATATAAAAGGAGAAATATACAGCAATACAGTAATAGTAGTGAACCTC
AGTGCCCTCCCTTTCAAAAATGGATAATCCAGACATAAAAATCAATAAGGAAACATTTAACTTAAA
CTTCACTTTAGACCAAATGGATCTAACAGACATTATACTGAACATTTTCATCCAACAGTGGTAGA
ATTACATTTCTTCTCAAGCACACATGGAACATTTCTCCAGGATAGATTATATGTTAGCTCACAAA
ATAATATTACAAAATTTAATAAAGCTGAAATATCAATTATTTTGCACCACAATAGTATAACACT
AGAAATCAATAACAAGATGGAAACTGGAAATTTACAAATATATAGCATTAACATATTCCTGAAC
AACCAATGGGTCAAAGAAAAAAATCAAAAATAATTTTGTGACAGCAAAGTAGAAACACAACATAC
CAAAACATACAGGACACAGCAAAGCAGTTCTATGAGGTAAGCTTATATTGATAAACACATTTA
AAAAAGATTTTAAATAAACAAACATTACACCTCAAGGAACCTACAAGGAAGAAAAAAAACAAGC
CCCATGTTATCAAAGGGAAGGAACCTAACAAAGATCAGACAGAAATAAATGAAACATAGACTAGA
AAAACAATAGAGACTATTAAATAAACTTAGAGTTAGTTTTTTAAAAAATAAAATCAACAAACCT
TTAGCTAGACTAAAAAAGAGAAGACTCAAATAAAATAAAAAATGAAAGAGGAGACATTACAAC
TGATACCACAGACATACAAATTAAGAGAAAACTATATGCCAACATATTAGTTAACTTGCAATGG
GTAAATCCCTAGAAACATACAACCTACAAAACTGAATCATGAAGAAATGGAAGATCTGAACAG
ATCAATAATGAATAAGGGAATTGAATCAATATTTCAAAAATCTCACAAAAAGAAAAGCTCAGGAT
CAGATGGCTTCACTGGTGAAGACTGCCAACCATTTAAAAAATTAATAACCCTCTTTATTAAGC
TCTTCCAAAAAATTTGAAGAGGAGAAAAACACTTTCAATTCATTATAAGAGGCCAGTTTTACCT
TGATATCAAAGATTTAAAAAGAACACTTTGAGAAAGGAAAATTACAGGCCAAAACCCTTGATAA
ATATAGATGCAAAAATGCTCAGCAAAATACTAGCAAACCTAATTCAGCAACACATTATAATGGC
ATACATCATGACCAAGTGAGATTCATGCCCTCGGATGCAGGATAGTTCAATATAATCAAATCAAC
AAATGTTACACTACTTTTAACAGAATGAAGGATAAAAAATCATATGATCATCTCGATGGTTGAACT
AGTTTACAGTCCCACCAACAGTGTA AAAATGTTTCTTCTCCACATCCTCTGCAGCACCTGT
TGTTTTCTTAACCTTTTTACAGATCACCATTCTAAGTGGTGTGAGATGGTATCTTATTGTGGTTTT
GATTTGCATTTCTCTGATGGCCAGTGATGGTGTGAGCATTTTTCAAGTGTCTGTTGGCTGCATAAA
TGTCTTCTTTTGAGACGTGTCTGTTTCATATCCTTCACCTACTTTTTGATGGGGTGTGTTGTTTT
TTTCTTGTAATTTGTTTGAGTTCTTTGTAGATTCTGGATATTAGCCCTTTGTCAGATGAGTAG
ATTGCAAAAATTTCTCCATTCTGTAGGTTGTCTGTTCACTCTGATGGTAGTTTCTTTTGCTG
TGCAGAAGCTCTTTAGTTTAATTAGACCCCAATTTGTCAATTTTGTCTTTGTTGCCATTGCTTT
TGGTGTTTTAGACATGAAGACAGTGTGGTGATTCCTCAAGGATCTAGAAGTAGAAATACCATTT
GACCCAGCCATCCTGTTACTGGGTATATACCCAGAGGATTATAAATCACGCTGCTATAAGCCAT
AAAAAATGATGAGTTTCATGTCCTTTGTAGGGACATGGATGAAGCTGGAAACCATCATTTCTCAGC
AAACTATCACAAAGGACAAAAAACCAACACCGCATGTTCTCACTCATAGGTGGGAATTGAACAA
TGAGAACACATGGACCCAGGAAGGGGAACATCACACACTGGGGATGGTTGTGGGGTGGGGGGAG
GGGAGAGGGATAGCATTAGGAGATATACCTAATGCTAAATGACGAGTTAATGGGTGCAGCACAC
CAACACGGCACATGTGCACATATGTAACAAACCTGCACGTTGTGCACATGTACCCTAAAACCTTA
AAGTATAAATTA AAAAAAATAATGCTGCTATAAAGACACGTGCACACGTATGTTTCATTGCGGCAC
TATTCACAATAGCAAAGACTTTGGAACCAACCCAAATGTCCATCAATGATAGACTGGATTAAGAA

10

20

30

40

50

AATGTGGCACATATACACCATGGAATACTATGCAGCCATAAAAAAGATGAGTTCATGTCCTTTG
TAGGGACATGGATGAAGCTGGAAACCATCATPCTCAGCAAACCTATCACAAGGACAAAAACCAA
ACACTGCATGTTCTCACTCATAGGTGGGAATTGAACAATGAGAACACTTGGACACAGGAAGGGG
AACATCACACACTGGGGCCTGTCTGTGGGGTCAGGGTAGGGGGAGGGATAGCATTAGGAGATATA
CCTAATGTAAATGACGAGTTAATGGGTGCAGCACACCAACACAGCACATGTGTGCACATGTACC
CTAGAACTTAAAGTATAATAAAAAATAAATCATATCATCTCAGTAGATTTAGAAAAGCATT
TAACAATATTCAACATCCTTTTCAAGAACTAAAACTCTCAATAAATCAGGTATAGAAAGAATGTG
CCTCAACACTATAAAAAGCCACATATGACAAACCTGGAGGTAATATACTCAATGGTGAAAAGTAA
AAAGCTTTGACTCTAAGATCAGAACCAAAACAAGGATGTCCATTCTCACCACTTATATTTAACA
TAGTAGTTGAAATTCTAGCTAGAGCAATTAGGCAAGAAAAAGGCACCCAAGTTGGAAAGAATG
AAGTTAAATTGTCTCTGTAGATGACATGATCTTATATATAGAAAACACTAAAGACTCCACCAA
ATGCTGTTTTAATTAGAGCTTAAAAAATAATTCACTAAAGTTGCAGGATACAAAATCAGTATA
CAAAAATCAGTTGCATTTCTAAACACCAAAAAACAAGTTATCCAAAAAATTAAGAAAACAATCCT
ATTTGTGATATCATCAAAAAATAAAATACTAAAGAATACCAAAGAAACTGAAAAATAATGGAAA
TAAATGGAAAGATAGCCCATGTTTCATGGATTAGATGAATTAATACTGTTAAAAATGTTTCACTA
CCCAAAGCAACCTACAGATTAAGTGCAATTCCCTACTAAAATTCCAATGACATTTTTTCACAGAAA
TAGAAAACACACTCCTAAAGTTTGCATGGAACCGCAAAAGACTCAAATAGATGAAGCAATTTTG
AGCAAGAACAGTAAAGCTGGAGACATCACACTACCTAAGTTCAAAAATTTTATTAATCAAAACAG
CATGACATAAAAAACAGACAGAAAAGACCAATGGAACAGAATAGAGAGCCCAGAAAATAAATC
GTTTATAGAGTCAACTAATATTCAACGAAGGTGCCAAGAGTACACAATGGGGAAAGTATAGTCT
CTACAATAAACAGCACTGGGAAGACAATATCCAAATGCAAAAGAATGAAATTACACCCTTATCT
TATACCATACACACAAATCAAATCAAAATTGATAAAGACTTAAATATAAGACCTGAAACCATAC
AATCTTTAGGCCAAAACTCATTGACATTGGTCTTGGCAATGATTTTTTTTGATATGACACCAGAA
GCACAGGCAACAAAAGCAAACCTAAACAAGTGGGACCCTAACAAACTAAAAAGTTTCTGCACAG
CAAAGGAAACAATCAATCATCAGAATTAAGAGGCAATTTATGAAATGGGAGAAAATGTTTGCAA
ACCACATATCTGATAAAGGGTTAATATCCAAAAATATATAAGGAATGCATAAAATTCATAGAA
ATAAACAAACAAATAATCCAATTTTAAATGGGTGAAGAACCTGAATAGACATTTTTTCAAAGA
AGACTTACAGATAGGCAACAGGCATATGAAAAATGCTTGACATCACTAATAATCAGGGAAATG
CAAATCAAAGCTCCAGTGAAATACCACCTCCAATATTAGGATGGCTATTATCAAAAACTCAAA
AGAAAAACAAGCTGGGGGAATGTAGAGAAAAAGGAAAAAGAAGATCCTTATACACTGTTGGTGTGA
ATTTAAACTGGAATAGCCCTTATGGAAAAACAGCATGGAGGTTCTCAAAAAATTAATAATAGAA
CTACTATATGATCCAGCAATTTCACTATTGAGTATATATCCAAATGAATTAAATCACTGTCTT
GAAGAGGTATTTGCACACTCATATTTATTTTCAAGCATTATTCACAATAGCCAAGACATGGAATCA
ACCTAAGTGTTCATCAGTAGATGATTAGATAAAGAGAACGTGGTATATAGACACAGTGGAAATCT
ATTTAGTGTTCAAAAAGAAGGAAATCCAATTTTAAATCCTTTAAAAAGTTAAACTCATAAAA
ACAGAGAGGAGAATGGCGGTTTCCAGGAACTGGAGGGTGGGAGAATGGGGAGATGTTGGTCAAA
AGGTACAAACTTTTCAAGTTATAAAATGAATAAGTTCTAGAGATCTAGTGTACAACAGCATTACTA
TAGTTAATAATAATATTTTTTATACTTGAAATTTGCTAAGAGTAAATATCAATATTCTCAATAC
ACACAAAACAGAACTATCTGAAGGCACTGATATGTTAATTATCTTCATTATAGTAATCATTTCA
CAATGTATAATGAATATCAAAACAATAGTGTACATCTTAATATATACAGTTTTGATTTGTTAA
TCATACATCAATGAAGCTAGAAAAAATGTTGTAATTTTTTAAACAATAGTAATATAAATTAGGG
GTGAAGGAATGACCTATGTTGGAGAAAAGTTTTTGTAACTATTTAAATTAATTGGTATCCAT
TCAAGCTAGATTATTTTTTAATTGTTAATTTAATTGTAATACTAAGGCAACCACTAAAAAGCCT
TTAAAAAATATAGCACTTGAGGCTGGGCATGGTGGCCCTCAATTATATATATAATATATATAA

10

20

30

40

50

AATATATATTATATATATAGTAGATGAACAACAATGGGATTTAAATGGTACACTAGAAAATATC
TGTTTAAACAAAAAGAAAGCAATAGTGGAGAAATATAAGAACAAAACCATGTAAGATTTATAGAA
AATGAATAGCAAATTTGGTTGACCTAAACCCCTATCTTATAATTATATTAAAGATAAATGAAATAA
ATACTACATCAAAAAGGCAGAGATTATCAGAATAGAGAAGAAAAATCCAAACCATAATTCAACCT
TATGTTATCTGTATTTAGAAATATTTAGAGTCAAGACACAAATAGATAGAGTTCCATTTGGGCGT
GAAAATATTTACCATGCAAAATGTAATTTAAATAGAGCTAGAGCAGCAATACTAATATCTGACA
AAATATACTTTAACA AAAATTTGTTGCTAAAGACAAAAAAGAACATTTTATAATAAGACACAACA
ATTATAAACATATACACCAAACAATAGAGCCCAAAATATACAAAGCAAAAACCTGCTAGAATTGA
AGAAAGATAGAAAAATCAATGATTACAGTTGGAGGTGTCAATACCAAACCTTTCAGTAATACACA
GAACAACAAGTCAAAAGCAAAAAGGAAATAAAAACTACACATTATCATACAACACCTTAATAC
GATATCCAACAATAGCAGAATACACATTATTCTGAAGTGCACATGGAATATTCTTCAGGATGAC
ACATATTAGGCTGTAAAACATATCTTAATAATTTAAAAGAATTGAAATAATACAGCACATATTC
TCTGACTGCAAAATATTTAAACCAATTACAGAAGAAAATGTGGGAAATTCACAATGATATGGAGA
TTTAAAAATACTTCAAAGTAACCAATGAATCAAAGAACAAATCACAAGAGAAATTAGAAAATAT
TTTAGATGAATAAACTGAAGAAACAACATACCAAAATTTTGTGGTTGTAGCTAAAGCAGTGCT
TCAAGGGAAATGTATAACAGTATATCCCTAAATTTTAAAAAATCTCAATCCAATAACCTAATT
TTTCACCTTAAGAAATGAGAGTGAAAGAGCAGACTTAACCCAAAGTAAACAGAAGGAAGAAATA
ATAAAGATTAGCATGGAGATAAGTAGTGAAAATAAAAAACAATAGAGAAAATTAATAAACTTGAA
AGTTGGTTCTTCTGATATATCAGTAAAATTGACGTATTATTAGTTTGACCGAGAAAGAACAAAA
GAGAGAAGATTCAAGTTACTAGACATAAAATGAAAGTATAGATATCACCTTACAGAAATTTAAAG
AATTCTAACAGAATATTGTGAAAAAGTGAATGTCAAAAAATTAATTTATATGAGATACACAAAT
CCCTCTAAAGGCACAACTACCACAGCTGGTGTAAAAACATGAATACACCATTTACAGTTAAAA
AGACTGAATAGATAAAAAATTTTAAGAAGAAATTGAGTAAGTAATTTAATTTTCAAACATAATC
CCAAGACCAGATGTTTTTCATTGGTGAATCTTACCAAACCTTTAAAAGGATTAATATCTATTTTTT
ATACACTCTTTCAGAAAATAGAAAAGGAGGGAACACTCTATAACTCACTGTATGAGGTCCGTA
TTACCCTTATATCAAGACCAAACATCATAAGAAAAGAAGACTAAAGACTTATGGTTTCTGCTCT
GATATGTTTGGAAAGTCATCACTACTATTGTCAAGGAAAAATCTGAACAACTAAAGTCAACG
ATTTCTTAAACTAACCATAGAATTGAGGTAACGGGCGAAAACTGGAGATGTAGGCAAATACAAA
AAAAATCACAGTTTATCAGGAGCAGAACTGCTGAAACCAGCAACTCGTATGAACATGTTAAGT
GGTAATTGACAAATTTCTGGAGATTGAATGTGGACTGGATTGAGAGTTAGGAACCTCCTAAGTGC
CCAGTTTTTGTATGACCCACACACTTTTGTAACTAGACTTCCAAGAGCCCAAGCAAGTTTCTT
ACAGTGAAGACTGCAGAAAAATCCCCTGATGCTTCAGATAGGAGGAAGGGAAAAGCAACTATTT
TGAAATAAGCCCAGGGGACAAGTAGTTATTTCTAAACACTCTCAGAGCATTTTCTTTCACACGG
CAGGGGGCTCCCTGCAAGGGAAGCTACTTTGCCTGAGCCTTGTCTGATGTAGGAGAAAAGGAAT
TGGATGGCTCAAGCTCCATCTAGCCTTTCTGATTTATATAAGGGAAGCAAAAAATAGGTTAAGA
AACTCTTCTGAAAGTCACAACTCAGATTTATTTTATATTTATTTATTTATTTATATTTTTTTGAG
ACGGAGTCTCGCTCTGTGCCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCGATCTCGGCTCACTGCAAGCTC
CACCTCCCGGGTTACAGCCATTCTTCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGCGCCC
AGCTAATTTTTTGTATTTTTTAGTAGAGACGGGGTTTTACCACGTTAGCCAGGATGGTCTCGATC
TCCTGACCTCGTGATCCACCTGCCTCTGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACC
GCACCTGGCCTCACAACCTCAGATTTAACCATAAGATTATAGAACACTTCTCCTCCCAAAACAGA
GATATAGATCAATGGAACAGAACAGAGCCCTCAGAAATAACGCCGCATATCTACAACCTATCTGA
TCTTTGACAAACCCGAGAAAAACAAGCAATGGGGAAAGGATTCCCTATTTAATAAATGGTGCTG
GGAAAACTGGCTAGCCATATGTAAAAAGCTGAAACTGGATCCCTTCCTTACACCTTACACAAAA

10

20

30

40

50

ATTAATTCAAGATGGATTAAAGACTTAAACGTTAGGCCTAAAACCATAAAAACCCCTAGAAGAAA
ACCTAGGCATTACCATTTCAGGACATAGGCATGGGCAAGGACTTCATGTCTAAAAACACCAAAAGC
AATGGCAACAAAAGACAAAATTGACAAACGGGATCTCATTAAACTAAAGAGCTTCTGCACAGCA
AAAGAACTACCATCAGAGTGAACAGGGCAACCTACAAAATTTTCACAACCTACTCATCTGACAA
AGGGCTAATATCCAGAATCTACAATGAACTCAGACAAATTTACAAGAAAAAACAACCAACCTC
ATCAAAAAGTGGGCAAAGGATATAAGCAGACACTTCTCAAAAGAAGACATTTATGCAGCCAAACA
GACACATGAAAAAATGCTCATCATCACTGGCCGTGAGAGAAATGCAAATCAAAACCACAATGAG
ATACCATCTCACACCAGTTAGAATGGCGATCATTAAAAAGTCAGGAAACAACAGGTGCTGGAGA
GGATGTGGAGAAATAGGAACACTTTTACACTGTTGGTGGGACTGTAAACTAGTTCAACCATTGT
GGAAGTCAGTGTGGCGATTCTCAGGGATCTAGAAGTAGAAATACCATTTGACCCAGCCATCCC
ATTGCTATATATATATATATATATACCCAAAGGACTATAAATCATGCTGCTATAAAGACATATGCA
CAGGTATGTTTTATTGCAGCACTATTCACAATAGCAAAGACTTGGGAACCAACCCAAATGTCCAAC
AATGATAGACTGGATTAAGAAAATGTGGCACATATACACCATGGAATACTATGCAGCCATAAAA
AAGATGAGTTCATGTCTTTTGTAGGGACATGGATGAAATTTGAAATCATCATTCTCACTAAACT
ATCGCAAGGACAAAAAACCAAACTGCATGTTCTCACTCATAGATGGGAATTGAACAATGAGA
ACACATGGACACAGGAAGGGGAACATCACACTCTGGGGACTGTTGTGGGGTCTGGGGGAGGGGGG
AGGGATAGCATTAGGAGATATACCTAATGGTAAATGACGAGTTAATGGGTGTAGCACACCAGCA
TGGCACATGTATACATATGTAACAAACCTGCACATTGTGCACATGTACCCTAAAACCTTAAAGTA
TAATAATAATAAAAAAAGGCTACCTAAAAAAGAAACACTTCTCCTCCCAACACCATA
TCACCACATCAACCAGGACTCCAGTGTAAATAGCAGTGAATTTCTAACTGAAAGAGGTGAAAGACA
CTGATTCTATTTAAGAAAGATCTTCTAAGGAAATCCAAAAATAGTAGGGGAGATCAAAACAAAG
ATACTAGAGGAAATTGAATATGTGACACCTATAGCTACAAAAAATTAACATAACATAGCCCT
AACCATATAAACATAAAACCTCACACAAAGACCTATTATCTGAGATTCTGTTGCCTGATACATT
GCGTTTTATTTCAATAAAAAAATTAGAGGGTATGTTAAAAAGCAGGAAAAGTTAGTCTAAAGAG
ACAAATTGAGCCTCAGAAGTAGGCTCAGATATGGCAGAGATTGGCAATTATACCTAGAGTTTA
ATATAAATGATTAATATAATAAGTGTCTAACAGAAAAAGGCAACATGCAAGAACGGATGGGTA
ATGTGATCAGCAAGAAGGAACTCTAAGAAAGAAGTCAAAAGGAAATGCTAGGAATAAAAAACCT
ACAAGAAATAAAGAATGCCTGTGATGGGTTCCCTCAGTAGACTGGACAAGGTCAAAGAATCAGTG
GATTTGAAAAATATGTCAACAAAAACTGCCCCACTGAAATACAAAAGAAAAATAGAATTTTAAAA
ACGTAACACAATCTCCAAAACAGTGGGACAAATTACAAAAGATGTAATGTGCCTAATGCAATGA
CAGTAGGAGTATAAAGGGAGAAAGGAATAGAAAATCTGAAGTAATAATGGCAGAGAGTTTCCA
AAATTAATGCTAAACCACAGATACAGCAAGCCCAGAGAACAAAGGAGGAAATTTAGTAAAGC
GTCTGCAACCAAGTATGTCATATTCAAGCTGACAAAACCAAAGGTGAAGAGAAAATATTGAAAG
AAGACAAAGAGGAAAATAAATATCAAGAAAATACATACGAAAATACATCATACATACATAAGAAA
TACATCAGACCATAACAAGCAAGAAGAGAAATGGAGTGAAATGTTTAAAATGTTGAAAAAAAACCT
ATCAATTTGCAATTCTGTATCCAGTGAGATTATCTTTCAAAAGTGAAGAGGGAAATGCCAGAGA
AGTCATCTCCAAGACCTATGTTTCCCTTCACAGAAACACTGAAAAATATGAACAAAAGTGGTC
AGAATTAACTTTCTAAGAATTCTATAAAATGGTAAAATGTTTACACCAGTAAAGCAAATGCTGA
ATTGAGAAGGCAACTTAAAAAGGTGAAGAAAACCTTCGTATTATTTTTATGTGTCCTTGCCCCAC
GTCCTTCCCTACCTTAGTCTTGAAGATGGCAGCCACATTTCTACTGTGGGGCTCTGGTTTCTG
TTTCCTGGTTCAAGAGGGAGAATAACAGACCTTACTTTTAGTCATTATTATTTCTTCTTTCTG
ATTTCTTGGGTTTATTTTGCTCTTCTTTCTACTTTATTGAAATGAGAAGCTAAGATTATGATTT
GAGACATTTTCTAATGTAAGCATTTAGTGCTATAAATTTCCATCTCAACACTGCTTTAGTCAC
ATCCACAAATTTTTATATGTTGTAATTTCACTTTCATTTAGTCTATTTTTAAATTTTTCTT

10

20

30

40

50

TTTATACTTCCTCTGACTCACAGATTACTTAGAATTGTGTTGTTTCAGTTTTCAAGGATATTGTA
GATTTTCCTGTTTCTCTGTTGTCTAATAGTTCTGTTCCATTTTGTACAGATAGCTCACGCTGTA
TGATTTCAATTTTTTAAAAAATTGTGCTTTGTTTTATGGCCCAGATATGGTCTGTGCTGTGAAT
ATTCCATGTTATTATAAAGTATGCCTGTTATATTATTATATATATAATATATATAATTATAA
AGCATGCCCGTTTTGTATTGTTAGCAGAGTATTTCTAGAAATGTCAATGAGATCTTGTTGGTTGA
TGGTGCTTTTTCAGTTCTATATCTTTGCTAATTTTTTTTTTTTTTGGCTTAGTAGCTATATGAGAT
TCTGAGAGAGGAAATTGAAGTCTCCAACCATAATTGTGGATTGTCTATTTCTCCTATCAGTTC
TATCAGTTTGTGCATCACATATTTGAGGCTCTGTTGTTTGGTGCATACACAAGTGGAATCATTG
TGCOCTCTTGGTGGCTTATTTTATGATTATATAGTGCCTATCTTTGTGGTATTTTTATTTGCTC
TTAAATCTACTTTGTGTTATATTATATACCCATTCTTTTTTAAAAAAAATTGTTTGCCTGATA
CATCTTTTCCATTCTTTTAATCTCAGCCTATCTGTGCCATTGAATTTGAAGTGAGTTTTCATAT
AGAGAACATATTATTGAATCATCATTTTTAAAAATTCCTTTTGCCAATCTTTTTTATACTGAGGT
AAAATTGACATAAAATTTATCATTTTTAAAGTGTACAATACAGTGGCATTGGTAATACACATGT
TATGCAACGTTAACTCTACCTGGCTCCTAAATGTTTTTCATCATCCCCAAAAGGAACTTCATAC
TCATTAAGCAGTTAATTCCCATTCCTTCTCTCGGCCACTGGCATCCGCAAACCTACTTTTCTGT
CTCTATGAATTTACCTATTATGGATATTTTGTATAAATTGAATTATACAATAAGTGACCTTTAT
GTTTGGCTTCGTTGCTTCGCATACTATTTTCGATATTCAACCATGTTGTAGTATGTATCAGT
TTTATTTGAATAACTCAATTCCTTTTGTGTTATAGCTAAAAGTTGATTCCTAGGTGATAATGAT
AATTCTATGTTTAGTTTATTGAATAGCTGCCAAAGTTTTTCCACAGTGGCTCTGTCAATTTAAA
ATCCCACTAGCAATGGATGAGAGTTCCAATATCTCCACATCCTTACCAATATTGTTATTTTATA
TTTTTATAATTATAATTTTCCCTAGTGAATACGCAATGGTATCTCATTTGTTTGGTTTGCCT
TTCCCTAATGACTAATGATGTTGAGCATCTTACAATGTACTTGTTAACTATTTGTGTTCTTTAG
AGAAATGCTCTATTCAAGTGCTTGTCCATTTTAAAAATCGAGTTGTCTTGTGACTTATGAGTT
CTTTAATACAGTAAACGCTTATCAGATATGATTTATAAGTATTTTAACCCATTCTGAAGGTCAC
CTTTTCACTTTTGTGGTAGACCATTATGCACAAAGGTTTTAATTTTGATAAATCCAATTTATCC
GCTTTTGTGTTGTTTTTGTGTTGCTGCTTTTGCAAAACCTAGTGTCATGAGGTTTTCTCATT
ATCTTTGGAGAATTTTATAGTTTGGGTCTATACATGTAGATTATTGATCTAATTTCCATTAATT
TGTGTGTATGCTACGAGGTAGGGGTCCAAATTCATTTTTTGCATTGAATTGAAAATTCATATTT
TCAGTTTCAAATTTCAACTGCATATTCAGTTGTTGCAGCACAATTTGTTGAAGAGATCATTCTT
TACCACAGGGAATGATCTGGGACCTTGTCAAAAATCAATTGATCATAGATGTATGGGATTATT
TCAGACTTTAGATCTTGTTCCATGAATATGCCTATTTTTTATGCCAGCACTGCAGTATTTTCATT
ACTGTAGCTTTATCATAAATTTTGAAATCAGGAAGTATGTATCCTCCAAGTGTGATTTTCATTT
GCTAGAGTGTTTTGACTATTTGGGGTCTTTGCAATTCATATGAATTTGAGAATTGGCTTTTCA
TTTAAAAAATGGTAGTTGAGATTTTCATAGGAATTATATTGAATCTACAGATCACTTTGGGTA
GTATTGCCATCTTAACAATATTGTATTCCAATCCATAAACACGGATGTATTGCCATTCATATCT
TTTTTTCTTTTCTTTTCGGCAACATTTAGTATATGACACTTGTAACCTCCTTGGTTAAATTTATAC
CTAAGCATTTTATCCTTTCTGATGCTGTTTAAATGGAATTATTTTATTAATTTCTCTTTTAGAT
GGCTTGTTGCAGGTGTATAGAAATAGAACTGATTATTGTGCTTTTATTGAATTATCTGAAACTT
TGCTGCATTTATTAACTCTAGTAGGTTTTTTTTTTTCTTTAAAGTTGTCTATATATCTTGCTCTG
TGAATAGATAATTTTACTTCTTGATCTCCAATATGGATGCCTTTCTTTCTTTTCTTACCTAAT
TGCTGTAGCTAGAATTTTCAGTATAATGTATGATAGAAGTTGTTCACAACTATCCTTGTCTTCT
TTCTGATCCTAGGGGTATAGCTTTTCACTCTTTTACCATTAAAGCACAATGTTAGCTGTGGGGTTT
TCTTAGATGCCATTTAATATATTAAGGAAGTGCTCTGCTATTTCTAATTGGTTGAGTATTTTAA
TTATAAAATGGTGTTAGATTTTATGACTTTATGTACTGCATAATTGAGATTATCATGTGGTCTT

10

20

30

40

50

TTCATTTCGATTAAATGTGGTATATTTTATGATTTTCATATGTTGATCCACCTTTATATTCTTGGG
GCAAATCCCACCTGTGTACACGGGTTTTTTAGGGTCTCCTAATTTTCTTCATTCTTTTTCTTTTC
TCTCCCTGAGACTGAATAACGTAACTGACCTATCTTCAAGTTTACTATTTTTCTTCTGCTGT
TCAAATCTGCTTGAACCTATAGAGTGAATTTTTTCATTTTACTTATTGAACTTTTTCAGCTCCAAA
ATTTCTCTTTGGCTACTTTGTATAATATCTATCTCTCTATAGATATTCTCTATTTGGAAAGACA
TTTTTCTCCTGGTTTTCTTTACTTATTTGTATTTTTTAAAGTCTTTAAGCATATTTGAGACAGT
TGATTTAAGTATTTGTGTACTAAGTCCATTGCCTAAGCTTTTGCATAGAGATTTTATATTAATT
TCTTTTTTTTTCTGTGAACAGGTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAGAAAACTG
GACATTTTGAGTAGTATAAAAGTGGCTATTTTAGAAATAATTTCCCTCCCTCCTTAGGTTTTGT
TTCCACTTGTGTGCATGTTGCTGTTGTTGCTCATTAGTGACTTTTCTAAAGTATTTTGAAAAGT
CTGTGTTCTTGATCATGTGGGTCCATTGAATTCTGTATTCTGTAAATTTCATAGTCAGCTAGTG
TTCTGAAAGTTCCCTTAAGTGCATAGAGCCAATAAAAGAAAAAGAAAAAGAAACACAGAAAAAGA
AAAGAGGAAAAAAGGAGGGGAAAGAGATTTAAAAAATAATGTCGGTTGGGCATGGTGGCTCATG
CCTGTAATCCCAGCACTTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCAATCACTTAAGGTTGACCATCCTGGC
CAACACGGAGAAACCTTGTCTCTACTGAAAATATAAAATTAGCCGGGCATGGTGGCACATGCCT
GTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGAGGTAGGAGAATCACTTGAACTCGGGAGGTGGAGGTT
GCAGTGAACCTGAGATCACACCACTGCCTCCAGCCTGGGCAACAAGAATGAACTCCATCTCAA
AAAAAATAATAATAATAATGCCTTTGCCGATTTGCTCTGTGTTTGGGCCCTCATTCAATGCCT
AGTCAGGCCATTTACAACCTCTCTTAACTTTCACTACCTGCTTGTGTACTGACTGAAGGCCAC
CTATAGGTGAAAGCTTAACATCATCTCAGATCTTTTTGGACCATGAATCCTACCCTGGGTATGC
ACATGATCTTCTTAATTTCCCAGTAGATGCAAGAGTTTTAGTGTTTTAAAGTCCCTATTCCCT
CATCTATCTTCTTTTTCTGACCTTTTTTCAGTCTGCTTATTGTTTCATCTGAACTGACATCCTTTGC
CCCAAGCGGCTGTGGCAAAAACCTTTTACCTTTAAATGCTTTCACCACAAGCCACTTGGGAAGCT
GCCCCAGACCTGGGACTGCTCTGACCTTGATGAACAAAAGACAAGACCTTGACAGCCAGGCAG
CCATAAGACAAGTCCATAACCCAAACCACAGTTCTTTTCAAGAATAAGGTCTATATTGGATTCTCTG
GCCCTAGTAACCAGCATGAGTCTGGGCTTGCCATCTTCATGGCCACTTGTCTTAGTTTGCTAGG
GCTGCCATAACAAAATATGAGAGACTGAGTGGCTTAAACAAGAGAAATTTATTTTTTCACAATT
CTGAAGACCAGAAGTCCATTACTCTGAAATCTCTCTCCTTGGCTTGCAGATACTGCCTTCTTGC
CGTGTCCTCACACAGCCTTTTCTCTGTGTACACATCCCTGGTGTTTTTTAAGCCTGTCCAAATT
TTCTGTTCTTCTGAGGACACCAATCAGATTGGATTAGCGACCAACCCATATGATCATTTTACCTT
AAGTACCTCTTCAAAGGTATCAGAGTAGTATATTTGCTACAGTTGATGAACCTGCATACAACAT
CATCACTTGAGGTCTGCAGTTTACATTAGAGTTCATCGTTAGTGTTATATATTCTAGGGTTTGT
TTTGTTTTGAGACAGAACAGAGTCTTGCTGTGTTACCCAGGCTGGAGCGCAGTGGTACAATCTC
ATTGCTACCTCTGCTTCCCAGATTCAAGCAATTCTCATACCTCAGCCTCCTAAGTAGCTGGAAC
TACAGGCGCACACCACCATGCCAGCTAATTTTCGTATTTTATGTGGAGATGGGGTTTACCAT
GTTGGCCAGGCAGGTCTTGAACCTCCTTGCCTCAAGTGATCTGCCCCCCTCAGCCTCCCCAGTG
TTGGGATAACAGGCATGAGTCACCATGCCTGGCCTTATTCTATGGGTTTTGAAATGTATAATGA
CATGTATCCATCGTTGTAGTATTAGATAGAATAGCTTCATTACCCTAAAAGTCTTCTTTGCACT
GGGTTGAGTTTTTAAAGCTCTTTGATTATTTTATGACAGTTTCTTATTAGATATATCTTTTGCA
AGTATTTTTATCAGTCTGTGGTTATCTTGTCTTTTACAGAGCAGTAATTTTTTAATTTAATAAA
ATCCAATTTGTCAATTACTTATCTCATATGACTCTGGTGTACATCTAAAATGTTACCACCATA
CTCAAGGTCACCTAGGTTTTCTCTAGGAATTTTATGGTTTTGCATTTTACATTTGGTGTATGAC
CCATTTGAAGTTAATTTTTGTGAGGTTGTAAGGTCTGTGCCTAGATTCATTTTTTTTTTTTTTG
GCATGTTACTTCAGTATTCATAAGAAACATTGTTCTGTAATCTTCTTTCTTATAGTATCTTAGT

10

20

30

40

50

CTTGCTTTAGTTTTTGGGCAATGCTGGCCTCACTGAATAAATTCAAAGTGTTCCCTCCTCTTCA
ATTATTTGGAAAAGTTTTGAGAAAGACTATTGTTAACTGTTTTCTAAATTTTTGGTGGAATTTAC
CAGTGAACCAACTGGTCCTAGGCTTTTTCTCCAGTAGGTGGTTTTGATTATGCTTTCAATCTCTT
TACAAGTTACACATCTATACAGACTTTTATAATTCAGTCTTGGTAGGTTGTGCGTATTTAGGAA
TCTGACCACTTCATCTAAGTTATCCAATTAGTTGGCATGCAATTATTCGTAGTTCCTCTGAATAA
TCATTTTTATTTCCACAAAATGGTAATATCCCAGTTTCCATTTTTTATTTTCATTGAATCTTCT
TTTTTCTTAGCTAATCTAGCTAAATGTTTGCCAATTTTGTTGATCTTTTGAAGAACCAACTTT
TGATTTATTAATTTTCTCTACTCTTTTTCTGTTCTTTATATTATTTATTTCCACACTAATCTTT
ACTATTTTCTTCCTTCTGTTGGCCTTTAATTTTTTTTTTTAATTTTAAAGGTGTAAATTTAGG
TTGAGAAATTTTTTAAATGAAAGCATTTAGAGCTATAAATTTTCCTTCTGGTGTTCCTTTCACT
ACCTGCCATAAATTTTGATATGTTGAGTTTTTGTGTTGCTTGGAGTATTTCTAATTTGTCTTC
TAATTTCTTCCTTGACCTATTGGTTATTTAAATGTATTTAATTTTTGCATATTGTGGATTTCCC
AGTTTTCTTCTGTTATTGATTTCTAGTTTTATTCATTGTGATCACAGAAGATATTTGTATA
ATCGCAGTCTATTAACATTTTATTAAGTCTTGTGGCCTAACAGAGGATCTATGTTGGAGAATGTT
CCAAGTGCAATTGAGAATACTATTCTGGTGCTATTAGGTGAAGTATTCTCTATATGTCGTAA
GTCCAATTCATCTATAGTGTGACGTTTCCTGTTCCTTACTGATTTTCTGACTTATTATTCTAT
CCATTATTAAGAGTGAGTGGAAGTCTCTATTATTGTAGAACTCTCTGTTTTCAAGTCTAT
CAATATCTGTTTCATATATTTTGGAGCTCTGTTTGGCTGCATATGTGTTTACAATGTATATCT
TCTTGGCAAAATGACCAAGTTTCATCAACATAAAATATAATTCTTATTGTCTTCTAACAGTTTAT
TTTTCTTTTTACATAAAGCCTATTTTATCTGATCTTAGATTCCCTCACACTCCACCCCAGCAG
CTTTTGGTTACATTTACATAATATATCTTTTCCATCCTTTCATTTTCAACCTGTTTGTGTCTTT
AGATCTAAAGTGAATGTCTTACAGACAGCATAAGCTATGTCATTAAAAAATCCATTCTGCTTA
TCTCTGCCTTTTGACTGGGGAGTTTAAATCCATTTGCATTTAAAGTAATCACTGATCATTAAATA
CTTTCAGTATTTTGTGTTTATGTATGTCTTATAACTCTTTTGTCTTTCATTTCTTCTCAATAT
TGCCTTTGTGTTTAGCTTATCTTTTGTGTCACACTTTGATCCCCTTCTCATTTCTTTTTTATA
TTTTCTTTGTGGTTACCAGGAGGACAATGTATCAACTTTTAAAGTTATTACAATTTTATTTTTT
TAAATCTCTCCCATTTCGGGGATTTTAGGAAGGTAAATAATAATGTAAATGAGATACCTAGAAC
AATATAAGCATTCAGGAATTTAATACTCAATTCCAATCCTTCCTCCACCTCCACCTCTTCTCT
GTGAGATTATAGAAAAGATGACAAAAAGGATGTTTTCTGAGCCCTTTAATTGTTGAGAATGATC
TTTGAGAAAAAGAAAAAATGAAAGCACTAGGAATGTACAACAGCCTGGAAGTATAATTAAGT
GTAAATTAATAGATAAAAGTTATAAGCAGAGGAAAGTATAGTAGAACTCAGTATTTAAAGAG
AATCAATGTGAAAATTATATAAATTTATGTAAAATAAACTACCAGACAAATCTGATATCCTTA
GGATTTTTCTTCTTTCATGTGATTTCTAATTGCTACATATGACACTAAACCATTGATCTGAGC
TGTAAGAGAACTGGAAATTGTTCTGTTATCTTTGTAAAGATTCTAGAACATTTTGGCCCTCAG
ACTTAAATGCCAACGTATTTCTCACTTATTGTTTACTGCTTTTGGATTTACATATGATTTGATT
CTTTCTTATCTTATCCTTACAATGTAATTCAACTGATGCCAATTTAAGTTCAATTGCGTAC
AAAACTCTACTCCTATGCAGCTCCGCCCCATCTAATTTACATTATTGATGTCGCAAATTCAT
CTTTGTACATAGTTTACATATTAACATGGATTTATACATTTTTATGTATTTGGTTTTTAAATCC
TGTAAGAAAATAAAAAGTCAACACACCAATATTAAAATAAATACTGGTTTTTATATTTGTCCATGT
GCTTACCTTTATCAGTGTCTTTACATCTTTATACGGGTTTGAAGTACTGTCTTGTGTCTTTTA
GTTCCAACCTAAAGAACTCCCTTTAGCATTTTATAGGGCAGGTCTAGTGGTAATGAACTCTCT
GAGTTTTTATTTAGGGATGTCTTAATTTCTAGCTCCTGTTTGAAGTAAATTTTCTGGATATAC
AATTCTCTGTTGATTGATTTTTGTTCATTTTCCCTTCAGCTCTTTTAAATACATTATCCCACCTT
TCTTCTGCCTTCCAAGGTTTCTATTAACAAAATTCAGCTTATAATCTTATTAAAGATCTCATGT

10

20

30

40

50

ACATGAGTGGCTTCTCTCTTGCTGTTTTCAAGATTCTGTGACTTTGGTTTTCTGATAGTTTAAAT
ATAATGTGTCTTATTGTGGGTCTCTTTGGATTATCCTAGAGTTTCTTGGTCTTCTTACGTTGG
TATATCCATGTATTTCAAGACATTTGAGTAGTTTTCAAGCATTATTTCTTCAAACAATCTCTCC
TCTTTGGGGACTTCCATTTTACCTATATTGGTTCTTTTGATGGTGTGGCACCAGTCCCCTAGAC
TTTGTTCACTTTTTTCCAGTCTTTTATTTCTGCTTCTCAGACTCAACAGCTTCAAGTGTTCTGT
ATTCAAGTCTGCTGACTCTTTCTTCTTCCAGCTCAAATCTGCTGTTGGATCCCCCTTGTAATA
TTTTTAATCCATTTTAGTGTTTTTCAAGTTAAGTATTTTTATTAGGTTCTTTTATAAATTC
TTTTTGTTGATATTCTCATTTTTATTACACATAATTTGTCTGATTTCCATTAGTTTTTTTCTTTG
TTTTCTTTAGCTCTTTGAAAATATTTAAGACATTTTAAAAGTCTTTATCCAAGTTCAATTTCT
ATGGTCTGTAGAGAFATTTTCTGCCAGTTTATGTTCTTCTTTTCCATGGGCCATGTTTTCTCTG
TTTCTTTGTATACTTTCTAATTTTTTGGTTGAAAAGTGGCATTGAAAATAGAGCCAACCTTCC
CAGTTTCTGCAGAGAGTCTTTATGCCACAGTATTCGTTCACTGATTAAGTGGGTATATCTAAGC
TTAGGGAGCAGCTGAGTCAAAGTTTAAAGGTCTTCTCAGGTCTTTTCTGAGTATACATGTTTCC
TATGCCCTGTGTGAAATGTTCTCAATTTCCCTATATAAACAGCTACTTCTTCTTTTTTTTTTT
TTTGAGATGGAGTCTCGCTCTGTCAACCCAGGCTGGAGTGCAGTCATCTCAGCTCACTGCATCCT
CCACCTCCCAGGTTCAAACAATTTCTCTATACAGGTGTGTGCCACCACGTCTGGCCAAATTTTG
TATTTTGTAGTAGAGACAGGGTTTTCGCCGTGTGGCCAGGCTGGTCTCAATCTCTGACCTCAGG
AGGATTACAGGCTTGAGCCACAGTGTCCAGCCTAAACAGCTACTTTTGAATGCTTTAATTTCT
GAATAGTCTCAACCCAGTTTTTCTTGGAGGTCTTAGGTGGTCCATTGTATGTCTCCACCCATAG
TTGCTTGCCCCAGGCATCTGTGGGTCTGTGGTACCAGTGCAGCTTTTCAACACCTGTAGCTGCCA
CCTTTCCCTATCTGAGATCCAGGTTAGGTGAGAGAGATCATTCCTTCACGCAGTCCCATGACAG
GTTGGAACATTTCAAATAAGGTCTGTTCTGCTCCTCTGGTTGAAGGGAGAAAATGGGAACCGG
TTTCCCACCTTCTACAAACCAAGATCTCATGTTGCCACGGGAGTGGCAGGGCAAGTGCAAGTGA
AAATGCCATACAATTTTCTACCATTTTGAACGCGGGTTTTTCTCAATGGTCATTTGCTTGGTT
GCTGTAGGCCCTTCTACTGTTTTCCAGAGCTCCCATAAGATTACTTTAGCCAGTTTTTGTCTT
TCCTGATGCTTCCCTGGCAGAGTAAGGGTTGGAACCTCCACCATTTTGTGATTCATAACTCTG
TAGTCAGTTTTAAATATATTGATACTTGAGTTTGTGTTTTATGGCCAGAATATGGTCTTGGTAAA
TGTTTACATATACTCAGAAAGAATGTGTATTCTGATGTTGTTACATGGGCTGTTCTATAAATG
TTACTTAAGGTGGTTAATAATGTTGCTCAAGTCTTCTATATTCTTGCTGATTTTCTTTTATTTA
TTTATTTTATTTTTTTTATTATACTTTTAAAGTCTAGGGTACATGTGCACAACATGCAGGTTTG
TTATATATGTATACATGTGCCATGTTGGTGTGCTGCATCCATTAAGTCAATCATTTACATTAGGT
ATATCTCCTAATGCTGTCCCTCCCTGCTCCCCCACCCTATGACAGGCCCCAGTGTGTGATGTT
CCCCCTTCCCTGTGTCCAAGCGTTCTCATTTGTTCAATTTCCACCTATGAGTGAGAACTTGCAGGTG
TTTGTTTTTTTGTCTTGTGATAGTTTGTGAGAAATGATGGTTTCCAGCTTCATCCATGTCCCT
ACAAAGGACGTGAACCTCATCTTTTTTATGACTGCATAGTATTCCATGGTGTATATGTGCTACA
TTTTCTTAATCCAGTCTATCATTTGATGGACATTTGGGTTGGTTCCAAGTCTTTGCTATTGTGAA
CAGTGCTGCAATGAACATACGTGTGCATGTGTCTTTATAGCAGCATGATTTATAATCCTTTGAG
TATATACTCAGTAATGGGATGGGTGGGTCAAATGGTATTTCTAGTCTAGATCTTGAGGAATCA
CCACACTGTCTTCCACAATGGTTGAACTAGTTTACAGTCCCACCAACAGTGTAAGGAGTGTCCCT
ATTTCTTCACATCCTCTCCAGCACCTGTTGTTTCTGACTTTTTTAATGATCGCCATTCTAAGT
GTGTGAGATGGGATCTCATTTGTGGTTTTGATCTGCATTTTTCTGATGGCCAGTGATGATGAGCA
TTTTTTCATGTGTCTTTGGCTGCATAAATGTCTTCTTTTGAGAAGTGTCTGTTCATATCCTTTG
CCCCTTTTTGATGGGGTTGTTTTGTTCTGTATATTTGTTTGAGTCTTTGTAGATTCTGGAT
ATTAGCCCTTTGTGAGATGAGGAGATTGCAAAAATTTTCTCCATTCTGTAGGTTGGCTGTTC

10

20

30

40

CTCTGATGGTAGTTTCTTTTGCTGTGCAGAAGCTCTTTAGTTTAAATGAGACCCCATTTGTCAAT
TTTGGCTTTTGTGGCATTGCTTTTGGTGTTTTAGACATGAAGTCCTCGCCCATGCCTATGTCC
TGAATGGTATTGCCTAGGTTTTCTTCTAGGGTTTTTATGGTTTTAGGTCTAACATTTAAGTCT
TTAATCCATCTTGAATTAATTTTTGTATAAGGTGTAAGGAAGGGATCCAGTTTCAGCTTTTTAC
ATATGGCTAGCCAGTTTTCCCAGCAACCATTATTAATAGGGAATCCTTTCCCATTTCTTGTT
TTTGTGAGGTTTGTCAAAGATCAGATGGTTGTAGATGTGTGGTATTATTTCTGAGGGCTCTGTT
CTGTTCCATTGGTTTTATATCTGTTTTGGTACCAGTACCATGCTGTTTTGGTTACTGTAGCCTCG
TAGTATAGTTTGAAGTCAGGTAGTATGATGCCCTCCAGATTTGTCCTTTGGCTTAGGATTGTCT
TGGCAATACAGGCTCTTTTTTGGTTCCATATGAATTTTAAAGTAGTTTTTCCAATTCGTGAA
GGAGTCAATTGGTAACCTTAATGGGGATGGCATTGAATCTATAAATTACCTTGGGCAGTATGGCC
ATTTTCACGATACTGATTCTTCCATCCATGAGCACGGAATGTTCTTCCATTTGTTTGTGTCT
CTTCTATTTTCGTTGAGCAGTGGTTTTGTATTTCTGCTTGAAGAGGTCCTTCACGTCCCTTGTAA
TTGGATTCCTAGGTATTTTGTCTCTTTGACGCAACTGTGAATGGGAGTTCACCTCATGATTTGG
CTCTCTGTTAGTCTGTTACTGGTGTATAAGAATGCTTGTGATTTTTGCACATTGATTTTGTATC
CTGAGACTTTGCTGAAGTTGCTTATCAGCTTAAAGGAGATTTTGGGCTGAGACGATGGGGTTTTC
TAAATATACAATCATGTCTGCAAAACAGGGACAATTTGACTTCTCTTTTCCTAATTGAATA
CCCTTTATTTCTTCTCCTGCCTGATTGCCCTGGCCAGAACCTTCCAACACTATGTTGAATAGGA
GCGGTGAGAGAGGGCATTCTGTCTTGTGCCAGTTTTCAAAGGGAATGCTTCCAGTTTTTGCCC
ATTCAGTATGACATTGGCTGTGGGTTTGTCAAAATAGCTCTTATTATTTTGAGATATGTCCCA
TCAATACCTAATTTATTGAGAGTTTTTAGCATGAAGGGCTGCTGAATTTTGTGCAAGGCCTTTT
CTGCATCTATTGAGATAAACATATGGTTTTTGTCTTTGGTTCTGTTTATATGATGGATTATGTT
TATTGATTTGTGTATGTTGAACCAGCCTTGCAACCCAGGGATGAAGCCCACTTGATCATGGTGG
ATAAGCTTTTTTGATGTGCTGCTGGATTCASTTTGCCAGTATTTTACTGAGGATTTTTGCATCAA
TGTTTCATCAGGGAAATTGGTCTAAAATTCTCTTTTTTGTGTGTCTCTGCCAGGCTTTGGTAT
CAGGATGATGCTGGCCTCATAAAATGAGTTAGGGAGGATTCTCTCTTTTCCCTATTTACTGTAC
ATTTATTCCACCAGTGACTAAAACAGGTGTATCAATAAAATCTGTTCCCTCAGGTTTTGCTTCA
GGTATTTTGAGGGTCTGTTATCAGGTGCATAAACAAGATTGTTATGTCCTATTCTTAAATTAAT
CTCCTTATAATTATGAAGTTAATTTTTTTTTTCTTGAGATGCAGTTTTGCTCTGTGCCCCAGGC
TGGAGTGCAGTGGCACAATCTCGGCTCAGTGCAACCTCTGCCTCCTGGGTTCAAGCATTTCTTT
GCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGGTTACAGGTACCTGCCACCACGCCCGGCTAATTTTTTTGT
ATTTTTTAGTAGAGATGGGGTTTACCATCTTGGCCAAGCTGGTCTTGAACCTCCTGAACCTCTGA
TCCACCCACCTTGGCCTCCCAAGGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCCACTGCGCCTGGACCTGG
CCCGAAGTAACTTCTTTACCCTTGCTAATGATCTTTGCTCTGAAGCATGCTTTGCTGGTATTA
ATATAGTCATTCCTTCTTTCTTTGATTCATGTTTGCAGGGTATATCTGTTCCATTCTTTTACT
TTTAACTTATTGTCCTTTATATTTAAAGTGCAATTTCTTGTAAGTATAAATTGGTTTCTTAAATCC
AATTATCTGCCCTTTAAATGTCAATTTTATATGATTTGCATAAATATGATTATTTACAGCTA
AATTGAAATCTGTCACTTGTATTTGGTTTTCTATTTATCCCATTTTTTCCCTCTTTTTTTG
CTTTCCTTGAGATTGAACATTGTATTAGTTTTCTAGGGTTGCTGTAAGAAAGTGACATAAAGTG
GATGGCTTAAACAACAGAAATTTATTGTTTTCAGTTTGGAGGCTAGTCATCTGAAACCAAGGTG
TCATCAGGGCCGTATTCTCTCTGAAACCTGTAGGGAAGAATCTTTCCCTGCCTGTTCTAGCTTC
TAGCATTTTCCAGCAATTCTTGGCATTCTTTGCTTGTAGATGTATCCCTCCAATCTCTGCCTC
TATCATAACATAGCCATCTTCTCCTTTATCTGTCTATTCTTCTCATCTTATAAGAACATTAAT
TACTGAATTGGGGCCAGCATAGATTAGGCCTAATCTCATCTTGAATAGGTTACATCTGCCAAA
GATTCTTCTTCCAAATAAGATCACTTTTACAGCTTTTACAGGTAAGTGTAGAACCTCAAT

10

20

30

40

50

ATATCCTTTGGTGGGGACCGACCTCTTACCCATAAAAAAGTATTTTATATGATTCCATTTTATCT
CCTTTTTTAGGTTATTAACCTACAATTTTTTTTTTCTTTTTTTTGAGATGGAGTTTGGCTCTTGTAG
CCCAGGCTGGAGCGCGATTTTGGCTCACTGAAACCTCTGCCTCCCGGGTCAAGTGATTGTCTCT
GCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGATTACAGGCATGTGCCACCGTGCTGGCCAATTTTTGTAT
TTTTAGTAGAAACAGGGTTTCACCATGTTGGCTAGGGTGGGTCTCAAATTCCTGACCTTAGGTG
ATCCACCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGAGAGCCACCACGCCTGGCTTTA
TAATTTTTTTTTTAATTCAGTGGATGTTTTAGGGTTTTATAGTATACATCTTTATCACAGTCTAGC
TCCAAGTGATATATCCCTTTATGTATAGTACATGACCCTTACAGTAGTGCAATTTCCATTTTTCC
TCTCTGGCATTTAGGCTATTGCACACACATACACTCAATTCATCCCTTTGTGTAGATCCGTATT
TCCAGCTGCTATCTTTTTGCTTCTGTCTGAAATPATATGTATGATTTCTTTTATGACTATTTTGAG
AAATTTGGTTATGTGCATTTGTCTATTTTTCTTTATGTACTTTTAGCTCATCAATCTTAAGTCTG
TGAGTTTATAGTTTTTAAAAACAAATTTGAAATTATTTGGCTATTATTTCCCTCAAATATTTTTT
TCTGCCGCCCTGCTTTCCCTTTCCCTTAGGGATCTCTGATTTCCACCTATATTACTCTGATTGA
AGTTGTTCCACGTCTCTTTTGAAAATCTCTGAAAAATCTTTTATCATTTGGATAATCTGTATTT
GTACATCTTCAAGTACATTAAATATTTCTTTTGCAATGTTTAAATCTGCTGTTAATCCCATGTAG
TGGATTCTTCATCTCAGGTATTGCTGTTTAAATCTCTAGAAATTCATTGAAGTCTTACTTGAT
GAAAAAGGCAGATAAAAAACAAATGTTGGCAAAGATATGGAGAAATCAGAATCTGCACACACTGA
TGATGGGAATGTAAAATGGTCAAGGCAATTTGGAAAGCAGTCTGGCAGTTTCTCAAAGGCTAA
ACGTAGTTCCCATATGACAGCAATCATTCATCTAGGTATATACTCCAGAGAAATAAAAAACATAT
CCACACCAGAACTTGAACATTAATTTTCATAGCAACATTATTCCTAGGGGTTTTAAATTTTTTA
CATTATTTTTATTTAAATAGAGACAGGGTCTCACTACGTTGCATAGGCTGGTCTGGAACCTCCT
GGAATTAAGCATTCCTCCTGCCTTTGTCTGTCTTCTCCACTGGAAAAGAATAAACTTTGTAC
ACTTGGACTAACAACCTCCCGATTCCCTCCTTTACCAACATGCCCCACAGCCTCTAGTAACCTTAC
TCTCTACTTTTCATGAATCAACTTTTTTAAGATTCCACATATAAGTGAGATCATACAATATTTG
TCTTCTGTGCCTGGCTTATTTCTCTTAGCATAATGTCTCCAGATTTCATACATGTTGTCTTAA
ATGACAGGATTTACCTTCCTTTAAAGGCTGACTAGTACTTCATTGTGTATATGTATCACATTTT
CTTTATCCACTTATCTGTTGATGGGCACTTAAATTGTTTCAATGTCTTGGCTACTGTAAGTAAT
GCTTCAATAAACATGGGAATGAAGATATCCCTTCAACATATTGATTTCTGTTCTTTTGGATAAT
ACTCAGAAGTGAGATTACTGGATCATATGGTTGTTCTATTTTTTTTTCAGAAACCTCCATACTGTT
TTTCATAGCGGCTGTACTAATTTACATTCCCACCTAACAATGCATGAGTTCACTTTTCTGGACAT
CCTCCCCAACACTTGTATCTTTTCATCTTTTTTCATAAAAGCCATTATATAATAGGTGTGAAGTG
ACATCTCACTGTGGTTTTGATTTGCATTACTCTAATAATTAGTGTGAGCATTTTTTTTTTTTTCA
TGTACCGAATGTCTTTTGAGAAAGGTCTCTTCATTCCCTTTGCCATTTTAAATCAGGTGGTTT
TCTTGCTCTTGAGTTGTTTGAGTTCCTTATGTATTTTAGATATTTACCCATTTCCAGATATATC
ATTTATATTTTTTCTATTCTTTGAGTTCCTCTTCACTGTGTTGTTTCCATTGCTGTGCAGGT
CTTTTATTTTGATGCCACCCCATTTGTTCTATTTTTGCCATGCTTTTGCAGTCATATCCAAAAA
ATCATTTCCCAAGACCAATGCTGTGGAGATTTCCCCCTATGTTTTCTTCAGTAGGTGTACAGTTT
TAGGTCTTATATGTTAAGTTTTAAATCTATTTTTTTTATATGGTGTAATAAGGGTCTAATTTAA
TTCTTTTGCATGTGGATATCCAGTTTTTCCCAACACCATTTATTGAAGACCCTGTCTTTTTATAC
TTTTCAGTATGCAGATCTTTTACCTCCTTAAATTTACACCTCAGTATTTAATATTTGTTGCTAT
TATGAGATTTTCATAATTTCCCTTTTCAGATAGCTCATTAATAGTAGATGGAAACACTACTGATT
TCTGTAAGATGATTTTGTATTACGGAACTTTACTGAGTTTGTGTATCAGTTCTACCAGGTTTTA
GTTTTGTTCTGGTGGAGACATTACAGTTTTTTGTATATGGTTATGTCATCAGTAATTACAGATG
ATTTAACCTATTCCTTTCTATTAGGATGCCTTTTTTTTTCTTTCTCTTGTCCAACCTGCTCTGGT

10

20

30

40

50

TAGGACTTCTAGTACTATGTCAAAAAGTGATGAGGGTCGTACATGGCCTCCATACCTAATCTGT
TGAGAGTTTTTACCATGAAACCAGGTTGAATTTTGTCAAATGCTTTTTCTGCATCCATTGAGAT
GATCATATGATTTGATTTACACCCCTCCATTTTGTTATGTGGTATATCACACTTTTTGATGTGCA
TATGTTGAACCACCCTTGCATCCTAAGGATAAATCCCACTTCATCATGGTGAATCATTCTTTGT
ATTGCTGAATCCAGTTTGCTAATATATTGTTGAGGATTTTGCATCCATGTTTCATCAGGGATAT
TACTTTGTAAGTTTCTGTCTTAAAGTGTCTTTCTCTGGCTTTAATAACAGTGTAACTACCC
TTGTAAAAATGAATTTAGAAGTATTCCCTCTGCTTCATTGTTTTGGAAAAGTTTGAGAATTTTA
TTAGTTCTTTAAATGTCTGGTAAAAATTCAGTAGTGAAGCTGCCTAATCCTGGGCTTTCCCTTGG
TGGGATACTTTTTAATTACTGGCTCAATCTCTTTTCTTGTATTGGCTTATTCAGATTGTGTTCT
TCATGATTCACCTCTTTGTAGGTTGTATATGTCTAGGAATTTATTCATTCTTTAGGTCATCCAA
TTTGATGGTGCATAAECTTCATAGTAGTTTCTTATAATCCTTTGTATTTGGTGATATCAGTAGT
AAATGTCTCCTCTTTTCATTTCTGATCTTATTTGAGTACTCTTTTTTCTCCTAGTCTAGGTAAG
AATTTGTTGATTTTATCTTTCAAAAAAAAAAAAAAACCACCTCTTAGCAACTCTTAGTTTTGTTT
ATTTTTTCCAGTCTTTATTTCAACTGTGATCTTTGTTACTTACTTCTTTATGCTAACTTTTCGG
GCTTAGTCTGTTCTTTTCTAGTTCCCTTAGGTGAAAAGTGAGATTGTGATCCTTCTTCTTTAT
TGGCGTAGGTTTGTATCGCTATAAAATTTCCATTAGGACTGATTTTGCTGCATCACATAAGTTTT
GTTTCCATTTTCATTTGTCTCAAGGTAATTTTTTATTTACTTTTTGACTTCTTCTGTGAACAT
TAGTTGTTTGGGAGCATATTGTTTAAATTTCCACATATTGCTGTATTTTCCACCAGAATTGATTC
TTGTTCTTGATTTCTAGTTTTCACGCCATTGTAATCAGAAAAGGGATTGATATGATTTCTGTCC
ACTTAAACTTAAGATTAGTTTTGTGGACTAACATATATCCTGGAGAATGTTCCATGGGCATTTG
AGAACAAAATGTATTTTGTCTGCTTCTGGATGGAATGTTTCATATATGCCTGTAAAGTCCGTTT
GTCTAAAGTGTAATTGAAATCCATTGTTTCTTTATTGATTTTCTGTCTAGGTGATCAATCTGCC
CATGGTGAAAAGTAGAGTATTGAGGTCCCGTATTATAGTATTGCAGCCTATCTCCCTCTTCACA
TCATTTAAAAATTGCTTTATGTATTTAGGTGGGTCAATGTTGGGTGCATATACTTTTACAATTG
TTATGTCTTCTTGGTGAATTAATCCCTTTATCATTATATAACAACTTCTTTCTTTTATAGTA
TTGACTTAAAGTCTATTTTGTCTGATAGAAGTATAGCTACCCCTGCTCTCAATTTCCATTTATA
TAGAATATCTTTTTCCATCCCTTCACTTTTCAGTCTATGTGTATGTTTAGTAGAAAAGTGAATCT
CTTGCCCGGCGCAGTGGCTCACTCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCGGCGGGATC
ACCAGAGGTTGGGAGTTAGAGACCAGCCTGACCAACATGGAGAAAACCTGTCTCTATTAAAAAT
ACAAAATTAGCCAGGCGTGGTTGTGGGCCCTTGTAATCCCAGCTACTCGAGAGGCTGAGGCAGG
AGAATTGCTTAAACCCGGGAGGTGGAGGTTGCGGTGAGCTGAGATCATGCCATTGCACTCCAGC
CTTGACAAATAGCAAACTCCGTCTCAAAAAAAGAAAAAGAAAAAGAAAAAAGTGAGTCTCTT
ATAGGCAGTATGTGGTTGTGACTTAAAAAATAAATCCATTCTGTCTATTCTATGTCTTTT
TGTTGGAGAACTAATCCGTTTACATTCAAGGTAACATTGGTAAGAACTGCTAGTGTCAATTT
TGTAATTTGTTTTCTGATTGTTTTGTAGGTCCCTTGTCTTTTTTCCCTATTGCTACCTTCCT
TTGTGGTTTGGTGGTTTTCTGTGGTGGTGTGCTTTGAATCCTTTCTTTTATAGTATATGCGATT
ACCATTGATTTTGTGTAAGGCTAACTTAAACATTTTATCCTTAGGCTACTTTAAGCGATAAA
AACTTGCTTTAGTTGCATACAAAACTCTACGCTTTTACAACCCCCCGCCTTTCTGTGATTTT
GATGTCAAAGTTTACACTTTTTTAAATTTGTATCTCTTATTGTAGCTACAGTTACAATTACTTC
TTGTAGCTACAACCTATTGTAGCTACAGTTGTTTTTAATAGTTTCATCTTTTAAACCTCCTAAT
AGGAATAACATTGCTTTACCTGCCACCTTTACAATACTAGAGAATTCTGACTATGAATTACTTA
TACCATTTAGTTTTTTACTTTTATGTTTCTCATTAAGTACAGTCTTTTATTTAAGCCTAAAGA
ACTCCCTTTTAGTAATTCAGTAGAGCAGGCCTAGTAGTGACAACTCCCTTAGGCATTGTTTTA
TCTGAAAAGTGTTTTATTTCTCCCTTTGCCAAGTAAAGTATTCTTAATTAACAGCTTTGTTTCC

10

20

30

40

50

TTCAGCACCTTTGAATATACCATCCCACCTCTCTACTGGCCTGTAAGGCTTTTGCTGATAAAGCCA
CTGAATCTGTATTGGGGCTACCTTGAATGTGATGTTTCTTATCTTTGCTGCTTTTCAGTATTCTT
TGTCTTTGATTTTTGATAACTTGGTTGTGATGTGTCTTGGTGAACCTTTAGGTTGAATCTGAT
CGGTGACCTCAGCTTCCTGTTCTGAATTTTGTGATCTTTTCTCAGATTTGGGAATTTTTCAGC
TATTACTTCCTTAAATATGCTTTCTAGGCCTTTTTCTTTCTTTTCTCCTTAAGGACCTCCTATT
ATGCAAAAAGTTAGCTAGCTTGATGTGTCTGTAATTTCTTATAGGCATTCTTTTTTGTGTTTGT
TCTCATTTGGATAATTTCAAATGTCTTACCTTTGAGCTCATTGATTCTTCTGCTTGATCAAGTCT
GCTGTTGAAGCGTTCTACTTAGATTTTCAGTTCAGTTACTGTATTCTTTATCTTTAGAAATTTCT
ATTGTTTTTGTGTTATATTTGTTAAACTTCTCATTCTGTTTCAGATGTTGTTTTCCAAATTTTCATT
TTTCTATCCATATTTTCTTGTACTTTGTTGAACCTTAAGAGGATTAGTCTAAATTTATTTGTCATT
TCACAGGTCTCCATTTCTTCTGAGTCTGTTACTGGAGCTTTCATATCCAATGTACACCAGAAAC
TTTGCTAATTCACAGTAAATGTTAGAAATGGGTTTTTATTGATAAAATCAGTGGCTTGCTAAT
TAGTATGTTAGAAGCTGGCTTGCAATTGGTGAAGTTGAGGGTATTCGATATACGTATCCCGGCTA
AAATACTTCTAAAGAACCTCTCCAGCTTTGCAAGAATAGAGTATAGGAATCTGAGGAGGCCTTT
AACATGGCCCTCAGAAAGGACACACAGGGCTTGACCTCTAAACATATAAAACATATACAGAAACG
AGGTGAGAACATGTTTTGACTGATGCCAGTAGTAACACAGCAGAGCCTATTGCTGGTCACTGTT
ACCAATACCTTGTGTAATAAACCTTTCATTTAAATTGAGAGGTTGTAAGCCCCGAAAAAGCAAA
GGGCTTACAGTACCTCTTGCCTGAACACTCCTGTGTGTGCTTTCTAAGAAATGCTTTTAAAATA
ATGCCTGTGGCACAAATTGATTTGACACTGGCTCTCTTTATAAGCTGCTATCAAGGTTGTGGGG
AATAGCTAACTCTTACCCACTTTCCCTGACAAATAGGAACCCGTAGTTACCTACCAAAAGTATG
TAAAAGCTATATCCGACCCAAAGGCCACTTAGGTCAAAACACCTTGAAAGGAGCTCAGTTTAAAG
GAAATCAGTGGTGTACAGTGCCCCACTAGCGTGTAAGTTTTTCATAGTTTGACTATCGGATG
TGCTTAGTTTACAGCTGAGTCTTACCTTGTGATACTTTTAGAGCAAAAGTCAAATCAAAGATG
ATTTAAAAAAACATTTCAAAGATTATAAAGAATAAATGCCTCCTCAGGAAGTCTTCTGGAGTT
CTGCCCCTTCCCTTAGGTGGCTCTTTACTGTGCCATCTCATAGCCTGTCTCCTTCCACTTGG
TGTATTGCAGAGTAAAGCTCACTGTTTACAGGGGTGGTAGAAAGTGTGGTCCTTTCCAGACTC
CTTTTTCCCTTCCCTCTTCTCATTTTTTCAGAAGATGTGTTTGATAATAAACGAAACAAAATGACT
AACACATTGAGCTGAGCTACATAAGCAGATGTCAGTTTGACGTGAAGAGTTTAAAAGATCTATG
CATTATCTGGGGACTCCTCCCCCAGACCTGAAGGATCAGGTGCTGCCTTCTATGCCACCTGTGC
AGACAGCAAAAGAGGAAAACCATACCCACGTTTCAGTATGAACAAAGGGGACATTTGAACTCTGT
GTGGACCCCTCATTGGAAGGGTGTCTTCTCTCCTGCTGCATCCACAAAGAGCACTCCTTAGCCT
TGCTTTTGTGTCAGTTCTCTCTCCAATAAGGCTTGAGCAGAGACAAOCCAGTGCAGTTCAGAGAG
ACTGAAGTCTGGTGTTCAGGTCTGAGTCTTAGCTCTAGCTCTCTGTGTAACCTTTGGGATGTCC
CAAAGTAACTTTTCACTTGTATAGGTGTTAACTTGAATTTTGGATACAGGTGACTCTTAGCC
CATCCCCCTCTCTGTGCTTCAGATATGTCATCACTTGGGCCATATGACCTCTGGACACCTTTCT
ACTTTCCACAATTTTCAGAGCAGCAGAGCAGACTGGAGCTCCTGCTGCCTCTGAGCTTCAGTGAA
TTATCACTCGTTGGAGGGAAGCTTCAAGCATTTTGTATCTTTCAAGAGCAAACACAGTGTCTG
TCAGCAAGAATATGTAGCAGATGCTAGTGAACAGCAGTGATTAGGGTTGAATGCTGGATTTAAA
TATGGAGCTTAGGCTGTGAAGGAAGCCTGAAGAACCTAGAGCCCCATGAAGCTGCCCTCTGTGA
GATCTGACACCATTTCCCACTGATGAGCCATGGGTCTAATGGGTAGCACTGATTCCACATACAG
TATGTGAGTGCAATACAGTGAAAGCAAAGAGAATAAATGATGGCTAACATGATGTTCCAACT
TTAAACAGGAGAAAAACACACAATTCCATTATGTATAAGAACCCACACAGAGATCAGGAGAATA
ACCTCATTGGAGAATGAATGACCTGTGTGGGGAATTTAGGGTAGAGTTGAGATTGAAAAATGG
GCCGAAGTCAGGTGGCCAAGGGCCTTAATACCTTGTATACAAGATGTGTAGTCAAGGAAGACCA

10

20

30

40

50

TGCCTTACTTATGCATCAATTCCCTTGGGCCCTACAAAGAGCTGCCTAGCCTGGGACTGTTGTAG
AGAAAAGCTACAGTGTTCGAATGACACAGGGACTCCTCCATGTATGTATGAGTGCCCAGCTGGC
TCTGTAATAAATCTTATTTTTTATTTATTAACCTTTCTTGCGCATTGGCTTGATGCATCAGTTGG
AAGTCAGAGGCCAAACGAAGTGAACACTGAGCCAAAGGAAGTTCTCAGCCTTTAGGGAGGCAGA
ATTCACCTTTAAACACAATAAACAAATGAACCTCACATTATACAGGAGAGAGTCAGAAGATCCCAG
TGGCTGGTGTTCATCGGGCCATATTTGCCCGAAGTGCCTATTCCCTTATAGGAACCCACTCCCAGG
GTTGATGGGCTACATCCTTAGGAGGCTTTATGCCTATGTTCTCCTGACCACTGGCTCCTCCAGG
GCTGGCCTTTTTTAGTCTCTCTGTAGAGGTTCTGTAGCTGGTTGGATATAGGCTTTTACAGAA
GGGTCAGTGCCTTGGGTCTGGTTACAGGACTGTTAATCTTGCTTTGTTAAGAGTAATGTTATTT
CCCCATTTCCAAATCTCCAGGGAGATGGAATGTCAAAGATAGTATGACTGTAGCACCTAAATC
CTGGGTTCCAGAAGCAGAGAAGAGAATACACTGAAGCTGTAGAAAAGGCCTATTAGTCCATGTCA
GAGATTAACCTGGATGCGAGGACCATTTCTGGGATGGTGTATACAGAACTGGAGAAGCTGGATAGG
GAGTCAGAAACAAAGAGCTGAAGATGATGCCTTTGAAGTTTCCAACGTGGATAACTAGGTCAAC
AGAATATTACTCAAGAAAGTATTAACATAGGATTGAGATGCAGTCAGTAGTAATGGAATTGAAA
TTTCAAAGTATATACCTCATGGATCTCAGGGGGTGTGAGCTGATCACCTGGGCTAACACTCCT
ATGACCCTGGGGAAAATCAAATGACCTGGTACTGTAGCCATGGTAGGGGTGTCATCACCTTAAT
CCAACCTGGGACAGTGTCTTTGATATTCATCTGGAACCTGGTGCAGACCCACATTTTGCTGGGT
TTCACCACAACCAAGGCTTTTTTGATTCTTTTCTCTTTTAACATCAGTACATCACTGCAAAGTT
AATCCTCATATAATAGGAGATGAAACTAATTGCTTATAAAAAACAAGATTTTTACAACACTAAAA
TTGTTCAAGCATATGGGCATATTTATAGTTGTCAGGCAGTGTTCAGATGCAGACTGTTCTTGGC
TGCAGTGGTTGTTTACAGGCAGCATCTGTTCTGATTAAATATTTGATGATTATCCCCGAATGTT
TTAAAGCATAGTACTGGGCTCTGCTGACTGTACAACAACTGGCATTTTTGACCTATAGGGCAC
TGGGCTAGGAGATACAGTCTGAGGGAAGTGAAAGATAGTTAACAACCTGCACAACCTGACCCTTT
ATTAGTTGCAATAAAGCAATCCAACCACCCAACCCACTGTGATGGCTTTCCTACTATTTAAGGT
TGGTGGTGTCAAAGAGACACCCTCCTGTACAGTGTGCAGTGAATCAACATCATTTCCACAAAAC
CTCCTTCTGTCACAAAGGAATTATCATACTTTGTTACGAAGTAAAAATTTTCCTGTATCAGTCAC
AGGAGTTCAACCAGTTAAGATACTGTTAGTTGAAGACTTCTGGGGTGACTTAATGAAATAGCTCA
GCCATCTGGTTTTAAAACTGGATTCTTCTATCCCTCCACACAGCTGTCCATGCACCTGCATCAT
CTCAAGGCTGGTCTCCCTGGTGGTAGAAAGGCTGACAGTAAAACTGGAGCCACATGATTCCTT
GCTTAGGCAGTGTTCCTTCACTCTCACATGAGAGCAGGCATGTTCTTTCCCTAGGCTCACAG
TAAACACTCTGTCAAATCTCACAGGCCCAAAGTGCTTTTGGTTATCCCCATTCCAAGCCAATCT
GTGGCATGGAAGATAGCATTACCCTGACTGCCTTAGACTAATATACCTACTCCACTTCTGGGGC
TGGGAATAATTTTGAGGTCAACCATCCAACTGCATGACAGCCATTCCATGGAAGAGGTATGGC
CTAAATCTTTGGGGCAACCTGAATTCATGAAAACCTCTCTTAGATTTATGTAACATATTTTATAGAA
TTCACTTCTGTATCATTTAATTTTACTAATAAAAAATACCACCTTTACCCATAATGTCAGCCAAG
CGTAAGGCTCCGTTGGGACAGAAGGAACCTATCAAAGCTTTGTGTTTTTATACATTAGCAGCATT
TGACAAAGAAATAACTCTGAAGGAAGGAGAATAACCAGGCAGAGTCTAGATGCATGGAAAAGAA
GTCTTTGAGAAGGCTTCGAGGCTGAAGGAAAGGGCAGGACTACTTCAGGAATACAACGTTTAA
GTAAAAGAGGTTGGGGTCTGTTGATCTTGAGGAGAGATGAGGATGGACTGGAAAATAGGAGTGA
GATATAGTAGGAGAGGAAAGGATATGGATGATGTATATACTGTATGGGTAACCATCAGTCGACC
CTAAGAAGATAATAGTTGTTAAATGGTTAGCTATTTAATGAAAGAAACCTGAACAAGTAATAAT
CTTGAGTTGCAAAGTGGCTGGAGTCACACAACAGACTAAATTTCTGGTAGAACAAATCCAGCAG
CTTATGTGAAGGTTACCATGTCTGAAGCTGGATAGAAAAGGTCTAACTTCCAACCAAAGTCACA
GTTCTTGAGCTCGGTACACAGAGACAGACTGCTAACAGCTGATGTGTCCTCAGCGAGAGTGTCC

10

20

30

40

50

TCATTTATATCCTCGTTCTCTTCTGCCTCCTTTTTTTGTTTTAAACTTTTGGGAAGTCTCATCA
TTCAATACAGTTCTAATATATCACAATAACAGAGGCGGCCCAATTTCTACAAATTGACTAATTC
TATCCCTGAAAAGTTCATACAATAAAACTATACAAAGCATCATTTTCAACCATCCTATAGAAAA
ATTTCCCTATTAAATTTTAACTCTAAATCCTCTATCTCTGTAAATAACCTTACTAAAACTTCC
CCATCACTGCCTGCCAGGGAGATCAAAAGAAACCAAATTTAAGAAACCTCCAACACCTGTACCT
GACTGAAAAGCAAACATACAGACCTTTTCAGTCTGCCCCCTACTATTTCAGCTCCTATCACAGAGA
CATGGTGGATGTCCCCTTGGGAAGCGGATAGCTCTTAGGTGGAAGCTAGGCCTGCAATAAGCAG
GCCAGGAAACATGTCTCCAGGCCCCATACTCTTGGCAGAAGCACTTGGCCACCAGACAGCATG
TCCTGTCAACCTACAGAGTTCTTAAAAACAAACACTGGGACCCAGAATAGTACCCTGTGCTCAT
AGTGCCACAGTTCACTAAGCACCCCTCACAGGTCTTTGACAGAACACTGACTGCCAGGTCACCT
GGTGGGCAGAGAAATGGAAGATTCCCAGGCCCACTAGCATCTCAGGGAAGAACCACAAGCAGA
GCAACTTTTCAGAGCTGGTGGCCAGCGTTGGCACCCAGGGAAGCAAGTGCTATTCCATATTTGG
AGAGAACATAAACTCAAGGAAAACAGAGAAGTCTACTCAATACCGTTCTCAACTGAAAAACAAG
AGAACTTGCAAAAAAGAAACCCAGTTTCTGAGTCCATGGAGAAATATGAAGCCAATGCTCGG
CTAACAGAGCAGAAAGCCTTTTATAAATAATGCCAGTCAAAGCTCCAAAGGTTCAGAGCTGATGC
ATGCCGGATTGTTCTGACAATTTCTTAGGTTTCTAGGCAACAAGGAGCTGGTCAAACAGCTCAC
CTCCAAGGACATACTTTATAATACCACCTGGTAGACGAGAGCGAGGCAGCAGTGAAGCCAATA
GTCAAGAACAGGAGAGGGAGGTAAAGAACAAAGATGCTCTTCAGACAGTCTGGACAAAGACAGTC
CCTACCCAGCTCTCAGGAGTTGCCTCCTTAAGAAGGTGGAGGCCCAGGCAGCTCCCAGGGTGAC
CCTAAAGACAGACTCCAAGGAAAAGGGTGTGAGGGCAATGGTGAATATAAGGAGGTCCCCTTTC
AGTAGGCAGAGCAAGTCAGTTCAGGTCTTATTTTTAGAGTCTCTGAACAGTGAAGAGAAGCTTT
CTGTGGACAGCATTCCACCACCATGGGAGGGGAAAGGTGCCATGAGAGACTTCTCCAGTGGGGC
ATACAAGCATTGTGCAGTGATCCCAAGATCCAGCCACTGCCAGGAAATCGAAAGGCAAGCTTC
TTAAATACATAGTATATGGAGACAGAAAGTGTGGAGCACTCCCAAAATGAAAGGCCAAGACCCAG
GAACAACCTCCACAACCTGGAGTATATACAAATGAACCCAGCCCTGCTGACTCAGATCCACACC
ATCCTAAAGCAGGGGTTTCTCATGAATGAAAGGGCTAAGTATTTGGTGGAGAGAATGAGAAGTC
TCCCCTGCCCCACACATTTTTCTTCAGAGATTTCTTTTCCAAGAGCCCCTTGAATAAAGGAAG
GGAGGGAGCACTGAATGCCCCAGAAATCAGAATGCATGGTGGGGAAGACGACAGGAAATAGTT
CTCAAAGAGATCAGAAAATAAATTTGGAAGCAATTTTCATTACCACAAAGAACAGACATTTTTTCT
AAGGCACCCCTCCCCTTTCCACCCAATTGTTCATTTCAGCAACTACTGAATACTTACCAATGAAAA
ACGTTACCCCTGACCTCAAGGCTGCTCCTGAGCTCTGGTAGAAAATGCTTTCCTTGCTATATAA
ACATGGCAAGCAAGGCAGGATTTAACAGTAAGGGCACAGTAGCACTGCAAGCCTTCAAATGGAA
ACCTGGAGACAAGCAGTGAGAACAGGAAGCAAAAGCAGGGCAGGTGAAGCTAGGACCAGGGCAT
CTGGAACFTTCCACACAGGTGGATCTCCATGCCAGACAACAGTTTTTCAAGGAAAAATATCTAA
GAGGAACATGACTTTGGGAAACTTTTGGCAGTACTGCTTACTGTATACTAGAGAGTAAAAGAA
TTTGGGGAACATTCACCAATTTGCTTCTTCAGGGGCTTGGGTAGGGAACGTGAACAGGAACCTG
GCTCTAATTTCTGAACFTTTTTTATCAGTAAAAACAATCCAACAAACGAAAGCTAGTCAGTGAGA
GAACTGGGAGGGTCTGCCCTCCTTCCCTGAGTCAAGCCTTCTGGGGGGACCTCCTGACATTTAA
TTAAGCAAAGACAACGCCCACTGAAGGAAGCTGACCTGAAAGTGACACGCTACTGTGAAATGAG
CATGAAGTGGGAGCTTGTTACATATATGAAATGGCCAGCGATCCTGAGCAAAGCGCTTCAGAGC
TTGAGACCTAAGTCTTCTCATCTATATACTGAGGGCTGGACAAGATGATCTGTCAAGCCATTTT
TATCCCTAATCCACCAAAATCCAATGCTTTAGTTTATTGTACAAAAGCAGGTATCGAATGGCT
ATCCTGCAGTGCCTCCAATCAACATTCAGACTTTTTCCCTGAGGCAATATAAGATAACAGTTAA
CATGTTTTTATCAATTAGGTGGTCATGAGATAAATATATATGGGAAGTGGTAGTTTTTCACTTA

10

20

30

40

50

AATGCATATAATAATGGTACAGCTCTCTTTGAATAGTATTTGTTTATTTCTTAAATATTTAAGT
TCCTAAAGACGGTAAGAATAACCCAAGGAAGTGAAATCAATGTCACAAAGCACATGGCTAAATA
ACTGCAGGTTTGCAGTGCCATGTGTGAGATCAGATGACAGAAGGGAGAACTACCTTTAGGCAGA
GGCTTCTCATGTCCCCTGGAGTGGCCATGTGCTGTTCTACATGACTACTTCCACTTCGGTTATG
TAGAAGCTATTTAAAGCACACAGATGTTTGTGATGAGAAAAAAGCCACCCTTAATTGAATAATG
GAAATTATAAGCATGATTTGAGGGTGGGGGTGGAGGTGGGAGTAGAGATGGGTAGAAAGGAGTG
CAATGGAAACAAAGGAGCCTTCATAAAATTCAAGTCACTTCTTAGGATAACGTGATTGATTTAC
TCACCACCTTCTTAGGAACATAAAGCAAACAAGTGGGTTTTCTTTTACTGCTTTTCTGAAATG
AGCTACACTCAAGAAAGCAGCACGGGGGTGTGCTGTCCCTGCACAGTGGCAGGAGAGTATGAG
GAGCAGGTGAATGCCACAACAGCTCCATCCAAGATCATTTTTTCACATGCAGGAACCATTTCTTAT
ACTACCCTTTACTGGTAATTTCTGTAGAAATCTGGAAGTCTGGTTGACACCCTCCTGTACAGTG
TGCAGTGAATCAACATCATTTCCCTTGGACTTTGCAATCACGGTGGCATTTCATACATTCATTCA
ACAAGTATGTATGTACAGGACAGTGGAGTAAAGAAAAACAGATAGTTCTTACTCTCACGAGGCTT
AAAATTTTCAGGAGGGAAGTACAGTCAAGTAAACATAAAAAACACAGATTGTAATAGGCAC
TAGAGAATAATGAAGACTTTGGGGAACACAATTTAAATTGGAAAAATATCTCAGTTCGGTTAAC
ACATGTTGAAGGGGAATAGCATTTGTTTGGCTGGATTTGGGGCCTGGATGCAAGCATGTTGGGTA
TGCATTGTAGGGTAATGCATTTCCCTCCATTTGGGCCCAAGTGTATATTTACCACCCAGTTGTG
ATGAGCTGGGATCCTCCTGCTCAATCTCAGCTTGAAGCACTTGGAGGTTATCTGCCTGCTGTGG
GTGATTATTTTGGAGCAAGGTACTTCATTTGCCTCAAGAAACAGATTTGATAACCACTACTGTGC
CCTTTTGGAACAGAGAAGTAGGCAAGACCCCAAGTGTGAGGCAGAGTGATGGGATCTTTAGGGAC
ATAATTGATGATGTAAGTATGATGATTTTGGAGTTTATACATTTCCAAAGTTTCAAAATATTT
TCACTTGGTTGATTTATCTTTATGGTGATGACACTACGTAGATATATGCCCTTCTTAAAAGTTA
CAGTAAGAGGCTGGGAGCGGTGGCTCACGCCTATAATCCCAGCACTTTGGAAGGCCGAGGTGGG
CAGATCATGAGGTGAGGAGATTGAGACCATTCTGGCTAACACGGTGAAACTCCGTCTCTACTAA
AAATACAAAAAAATTAGCCGGGCGTGGTGGCGGGCGCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAAGCTG
AGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCGGGAGGCGGAGCTTGCAGTGAGCTGAGATTCCGCCACTGCA
CTCCAGCCAGGGCAATGAGCGAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTTA
CAGTGAGAGTTGACATTGAGAAAAGGGAGGCCAGCCAGGGTTATGCAAAGACACAGTAGGGAG
GAGGATGGGAAGTTTCTGAGACACCCCAAGTAACTGCATGGGTCCACAAAGCACATGTACAGTCT
GCTCTATGCACTGCAGGTACAGCCACGAATAAGACAAAGTCTCTGCCCTCATGGAGCTTGGTGT
CTGTCTACTGGAGCAGACAAAAACAAACCTGCTTTTTCTCATTTGCCTCTACTGTGGGTCCGT
GTATAACTCTCAAATGCTAGCATTTCCATGCATTCCATCCTTGTCCTTCTCTCCTCTCTGCCCTT
TTCCAGGAGAATTTTCCCTAGCCACAGGTTTCAGCTATGGTCTATGTGCTGGAGTCATACATTTTT
ATCTTCTGTGTACGTTTTTCTCTAGACCCATATTTTTAATTGCCTTAGGACAGCTCTCCCTGGA
TATCCCTCAGACACAACATAAAACATCATTTCAATTGTACTATTAATAATTTTCCCTTCAAAATCC
ACTCCTCTTCTCTATAGACCTAACAGCAACACTGTCCGTCCAGCTCTCAAAACCTGAAATGTGG
GAGTTGTCTTTGACTCTTATCTTTCCCATGCATGAGCACTGAATCAATCAGAGTCCCTAGCATG
TCTTGGACTGTGGCCTCCCTTCTATCTTCAGATTATCTGCCTTTTTAGAATTATGGCAATAACT
TAACTGCAAAGACCACATGTGCACTTGTGCTCTTTCAGTTTGTAATAAATATAAAATGAAAAGT
GATTATGTCTTTGCTTAACGTCTGCAAAATAAAAGTCCAAAGTCCTTGGTATGGTCTATAAGGC
CCTCATTTATCTGACCTGCCTGCCTTCCCAATCTCATCTTAATCCCTTACAGCCTGACACTCAGA
CATACTAGACTTTCCACCTAACTCACTCACATACACCTATCCTGTATGTCAAGATTCGGCTTGA
CCTTCATCACCTACCTATCTGCAGTATTTTTGGATCTGAATTCCTCTGCCACATTGTACTTTCA
CATACTTCTTTTACCCTTAGTGGTTGTACTTATGCCTGGTCTAACTAGATTGTCTCCCTGTAA

10

20

30

40

50

CAGACTTCTTGATTCAACAAAGCAGCTCTGAATCAGCCTGAAACCTATGGGCACACTGCAAAATG
GCAAAACATTCAATAGGTATTTGCCCAGTAAATGTTAATGAAAGGAAAAAAATTCAAACTTCAGT
TGGAATAGGATTAGAGACAAGTTAAAAAAAAGTTTCCCATAGAAATCTTCCTCATCGTAAATAT
CATCATCCTAAATGTCCCGAGTCTTTCCATGGGTCTAATTTACCAAATCATGAAGACTCTCTTT
CTCACTGTGTATGTGTAGTGGGAGAGGCAGAGACAGAACGGTTTTTTTTTTTTTTTGAAGTCT
GCTCTCTGGATTTCGTTTTTCTGGGGATGAAATCTCAGGCTATGTAGCTTTTCTGGTCCCTTTTT
GGTAATCAACAAATCATCAGTTTCTCTAGGTATTAATAAGCCTACACTTTTGAAACACCAAGAG
GCCAAACTCTCTCTTAATTGAAAACATAATTCTGCCTCTTACTGAGGTCTTTGGGTGGGAAGCT
TAAAGACAGCAGTGTGGGGCAATTGGTTTTTCTTTTCTCCCTCCACCTTCTTTCCCATTCAA
GAGCTGTTGCTGCCCTTTCTGGAGGGGAGGGAATTAGAAAAAAGATCCTGCCTTACCCAGTCA
CTGTTAATTATTACTTTGAGCCAGGGTGGGGAATGACTTTCTTTCTCGGAATACACCCTGCTGG
AAACCACAGCTGAGATTCTCTAAGCTGGCAGCTTCCAACCTCTCCTCCCTCAACAGCTTCAACA
TTATATGGCACTCAGCTGCAGGGTGCCTGGCTCCAGGCCGGCAGTCCATTTGTGCAGGGTAGTT
TTCAAGATGGCTCATAGCCCATCTCTTTCAGTGACCAGCGTGGCCTATGGGAAACATACATCTT
GACTCCATTATTGGTAGGAGTACTCTTTAGTTAACTGCCACAGGCCAGTTCAGACACGTCTTAC
CCTGAGAGCCTTTTCAGAGTCAGGTACCATCCCTGTGTCCCCCAGCATCTGAAGATCACAGGTG
AAGGTCTCCAAGTAGTTCACTTAAAAAATACCTCAGTAGGTTTAAGAACAGGGAAAGCTCCCAA
TTCATTCTGTGAGGAGTATGACTCTCATCCCCAACTGGACAGATATATAATATGAAAACACTACA
GACCAATATTTCCTTATGAATATAGATGCAAAACATTCTAAACAAAATACTAGCAAACCAAATCCA
GCAGCATAGAACAAGSTTTATGTAGCATGGACAACCTGAGATTATCCAGGAATGCAAAGTTAAT
TCAATATACAAAAGTCCATTAAATACAACATATTAAATAAAGGACAAAACAACATGAAAATCTTGA
TACAGAAGAAGCATTTAACAAAACCCACAGCCCCCTCCTTTTTTTTTTTTTTTGATTAAAAAACACT
CAGTAAACTAGGTTTAAATAAAAGAATTTCTCAACTGAAGCAAACCCACAGCTAGCTAACATC
ATACTCAATGGTGAAAGACTGAATGCTTTCCCCTTAAATCAGGAACAAGAAAAAGATGTCTGC
TCTTGTCACTTCTATCCAATATTGTACTGGAGGTGCTAGCCAGCACACTAAGGCAAGAAAATGA
AATAATAGGAATCTAGACTGGAAAGGAAGTAAGTAAAGTATTTCTGTTACAGATGCATGATCT
CATATGCAAAAAATACTAAGTGACAAAAAAGAATTTTAGAAAAGCTACAATATACAAAATCAA
TATACAAAAATTAAATTTTATTTCTAACACCAGTGATGAATACAAAAATAAAATTAGAAAATAA
TCATATAATTAAAGTGGCATCAGTAAAATACCTTAGAAAAAATTAAAGACGTCAAGACTTGCAC
ACTGAAATCTCTAAACATCACTGAAATAAAGACCTAAGCAANTGCAAAGACATCCCACAGTCA
TGGAACAGAAAACCTAACACCATTAAAATAGCAGTTATTTCTCAAATTTATCTACCAATTCAAC
TAAATCCCTATCAAGATCCCAGCTGTTTTGCAGGAATTGACACAATGATCATATAAAAATTCAT
ATGCAATGCAAGGGACCCAAAACAGACAAAATGATTTTGGGGAAAAAATAAATGGAGG
ACTTGCACATCCCAAATCTAACTTACTACCAAGCTACAGCCATCAAGACAGTGCAGGTGCTGGT
ATAACGACAGACATATAGGGCAATGGAGTAAGACTGAGAATCCAGAAAGTCTTATATTTATGGT
CAACTGTTCTTTGACAAGGGTACCAGGACCATTTCATGGGGAAATAATAGTCTTTTCAACAACCTG
GTGCTTGGGCAGATGGATATACAGATACCAATGCACTTATGCAAAAAATGGATGAAATAGGAAA
CTTCACTACATTCTACTGCATGCTCGGTCAATTTCAATCATTTAGGTGGCAACACTGACAAGAT
AACAGAAAAGATGGAGGTAATAACATGTGAAAGGCAAAATGGTTTGTTTTTTTTTTTAAAAATGA
CAGTCTCTATCATGAATTTACTTACACTCCAGGCAAAGGTTATTAGAAGAAAAAAGATGTAAG
AAAATTCCTTAACTGAAATGTGGAAAGAGTATCAAGAGGAGACCCTAAGACACTCTGTAAGAAT
CCCAGTGACTCCTCACTGTTCAACTAAGAAATGTACCCCATTTATGCTGTGCTACCACGGAAGCA
TTGGAGGCACTTTGGGGGTTGATGAAGTCTTCATGGATGAGGTACTTTAAATATCTGGTCATGA
AGAGTATTTGAGAAATATGACAAGTGAAGATGCTGGGTAGGAATGCAGCGAGGAAAGTGTGTAA

10

20

30

40

50

CACAAGGCCAAATTGGAAAGGTCAGTGAGGGGGCAATCTGTGGAGGCACTGAATGCAGAGGATA
TTAAAATTAGCAAGATAGTGTTCTAGCACAAATGAAAAGGATTGGAAGAGGGAGATGAGAGTCAG
GGAGTGAAATTAGGCAGCTGCTAAGAATGTCCGGGTGAGTCAGAGGATCAGGACCTGTAAGGGC
AGTATAAAGAAGGAAGGAATGATGGGAGAGGTTTAGGGGGAAAGAAGTGACAACCTGTGACAAT
TGAGGAATGAGAGATTTTGATGATTGGGGTGAAGGTTACATTTCTTAAAAAGAAACAAAGAATG
GTCGGTCGATAGAGATGCAAGATGAAGAATTTTGTTTTTAGGACTACTGACTATGAGGTAACAA
AGAAATCCCAGAGACAGAGGTCTGAGCAAAAGATATGGGATTGGGGAAGAATCTTTGGGAGTGA
CTGAGGTTGACTAGAGGGAACCTGGGCAAGAACAGGTAAGGACTTTAAGCAGAATTGGAGGAGTA
TCCATCTAAAATCTGGGTAAACTGGGATGGAAAAACAAGTAGCCAGAGAAGCAACAGCCCAAGC
TAGGGTGTGTCAAGGTTATAGATGTTACTGATTTTGGCAATGAGGAGATTATAAGGATCCTTG
AAGACTGTACTTTTCGGTGAAACTACCATGCAATTAGTAGCCTTTTACAGTGATATCTACCCACAC
CCTGCATCAAAATCTTGAGTGCCTATTAATAAATGCCAACCCACTAACGGGGAGGGGAGAAAA
GACTTGGGACTCTGTACTTGTAAAAACCTCTACCCTCCCCAGGCAATTCTTTACACACTAACAC
TGTTGAGGTAAGAGGAGACAAGTGAGGGAGCAATGGAAGGTGTGTTTTTGGATTATACAGTGG
CTCATGGAAGGGTGGGAGGGGTACAGATGGCCCTTAGACACTGCCGGAAGTCAGAGAAAAAAA
ATTACAGTAAGCAGGTAAAGGGATCAAGACTACACAGGGACTAGTCTTGGGACGACATTTCTTC
CTCTGACAGTTTGTATGGAATTCTTGAGAAAAATTCCTCGAAGGGGCTGAAATCTCAGAATGG
TCATGTTTTTAATGGGAATAGGGAGTGATGCTGCCCATTAACAACCATCTGTTCTAACAGAATG
TCTGTACCGAGGAGGGATGAGTAACATCGGCAAGTCTGTTTGAAGCCTTTTTCAAGTTTCTTT
TTGATATGTATCTATCTATCTATCATCTCCCTATACAAGCAAGCATCCCCAAAAGTAGTTGTCT
CAGGAAACCAGGGTTAGGATGACCAGCTCATTTGCTGGAGCTGCCAAGGTCCAGAAAAGTTTGG
CTGCAGGCTGTTTTTATGTTTATGTATGTTTGAATGTTCTATAATAATAAAGGTTAAAAAA
GTTTACATTTATTTGGAAAACAGTTACTTTAGTTTATGGTTCTTTTTTTCCCTCCAGAGCTT
CCTGGAGATTGAGGTCTAATTCAAAGAAAAACCAAAATATATAATAGAGTACCTGGGCAAAAAAA
GTACTTTTATAACATAACATTTGGGGTAGAGGAAGTATCCACTGTAGTCAAAATGTCTATGTTT
TGCTCTTCCTTATTGTTTCAGGGACATTCCATTAAATAGTAATGAAAAGGCAGCAAAAGTAAGAG
GAGTGACAACATGCCCGGCATAATTAAGCAAGCTAGAGCAGCTATTCTGTGCAACCGACGATTT
TTTTTCTCTAAAATTTTAAAGGGTAGGTTTCTGACTCTGTAAAAAGTCTACTTGATGTGAAC
AACTCTATATCTGATAACCTATTTCAATTACCCTTTAAAACCTTGTATATGGATACGTTATTA
CAATTGTAGAACTTTAAATAAATACCATAATAATAAACTTGAGAACTGAAGAGCACACATTTCT
TCACGAATTTATTATATAAAACGCCCTCAGAGTATTTAATTTCTCCTCACTTTAATTACACATT
AAGAAGCACAGTGGATGAGAAGCCTTTAAGATGACTACAGTTGCAOGAAGGTCCCTTTTCATCAA
GGTAGCCTATGTACCCTAACAGTGTTCTAAAGGCTGGCCAGAAAAACCCCATGTTACCTTATC
ACAATATGGAAAGCATTGTCTTCTTTTCCACTAAATTAAATTATGGTGAAAAGTGCCACAGTT
TTATTTAGCATTATGGTACATAACAAACAGTTCTGTCTCAATTATGAAAAAAATTAATTAATAA
AATCCTGAAAGACATCCTTTTTCTCCCCCAATGATTTGAAAGCTGCATTTTTCTGCCAATTT
CAAACAAACAAATCATCAGGTTGATCTACAGTAATCAGTTAAAACAATCAGTCAATCAATCAAT
CAATCACCAAGGCACAAGCTCAGCACATTAGCTATAGCTTGTAGCAAAAGGATATATCAATGTC
TCACCTTAGTTAAAAATACATAATCCTTTTATTTTATAATGCAATAAAAGAAATTAACAACATC
ACATAACAGAAAGACTAGGAAAGGGGAAACTACTTACTTCTGGAAATCAGTAATGTAAACCTAC
TTGTACTTTTCCATAGTACATGAAAGTAACGTTTAAACATGTTTTGAATTAATTAATTAATTTA
ATCTGTGGGGCTATACAATGTAATTCTTAGGAGTAATAGTTTCATTCTATTTCCAGGTCAGCTTA
CTGTATGATTAAAGTAACACAAGGCACAGTAGCCATCTTTTTTCAATTATGTTGCAACACTGATCAC
GTGCCTCGATAAAATGGCTGATTCAACAAGATGATGGCAACACGAAGGGGAGACTTTGGATTGT

10

20

30

40

50

CTATTTAAAATCTAGGTAATAAGTAAGTAATTAATAAAAACTCTATCTTAAGTGCACTTTTACA
TGCTTTTTGTTTATAATAAACAAACAACAACTTCCTAACTTTGTTGCAATAGGCTTGACTACC
ATTTCAATTTGGCCAAATGCACTTTCCCCAGTAAACTTAAAAACAACGAGAACAACAAGAACA
AAAAATCCCTGTCTTTTCATATACTAAGAAAGAGGATTGGCTACTGAAACAGTTCATTGCAAGAC
ACATGAAGACGACATACTGTGGCATGAGTTGTTTTTGTTTTAAATTTGTTGTGCTGTTACTAAA
GTTCTGAGGGCTGCAGTTAAAACATTCCAATTTCTCCCTTCCTTCCATCTTTCTTTATTGATTG
ATTCTCAAGATTTTGCACAGAAAACCTCTTTGGGGGCTAGAACAGCAGTAATTGCATCACACTGT
TTTCAAGACTTCAAGTTTCAAAAGCAAATCATTAAAAAAAATACAGTTCCTGATTTGAGTTAGA
TACAGGGACAAAAAAGTAGCACATACTTGAAGGTTACGTGGTCTACAAATGGTGGCAATATTTT
CCTTGGGAGAGTAGTTCTGTTGGTATATATTTTTTAAATACTCAAAAGGCTCAACCTCAAGCAG
TAATAAACACAAGCAAAAGTGATTTAACCCTTAAATAAATATTCAGAAAAACCTCTCTGTACA
TACAAGTGAAAGAATATGTAACACTTTTACGCAAAAAAATAATTATAATAATAAAGGATTT
GTTTCATATATGTAGCTGAAATCTGCTGTTCCAGCCCACATGTCCCCAATAAAGAAGGGAGGCAC
AGACATAGGTGACTACTGTGGTTGACTATCTTACAGCCTTTTTTGTACTGGGACACTATCACCAC
CAAAAAATTTATCCCTCGTTATATTTTTTAAATTTTTTAAATTTTTCTTTTTTTTTCTTCCTT
TTTTTGTTTTATTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTACAGCATGCCAAATCCTTTGGCATACTGATGG
CCTTCAACAATCTCTCTTTAAGTTTTTCTTTGCTTGAGTATTCGGAAGTAAAAGCACATTA
GCAAGTATGAGATGTAGGTAACCTAAATAGAGAAAAGGGGAAAAAACAGGAAAACCTGTAAGTC
ATGGGAAATACACTTAGAATTAATGCTCCTATTTTTTAGATTGTATATAGTTGAGACGGTCTGC
AATGCAAACTATACATTAATGCAAAATCATAAACTTTTTTGTGTGTAACTACCAAGTTGCCTTTA
TCCTATAAATTAAGCTAGTGACGATGATAAGATACTGTATCCATTTGAGTTTTTACTACA
TAACAGATACCATTTTAGGTACTGAATTCCTTACAGTTTCATTTAACTAAATCTTTCCACAACAAA
ACCACAGAGAGGACATCAGTAAATGCACTTTTAGAGGTTAGGTCACTGAGAAGTCAAGTAACTTC
CTCTAAGGTGGAGAAAATACTCAAACCTGTTTTTACAAGACTGCAAAGTGTGTGCTCTTAAATGC
TTATTAGAAACACTGCTGGCAATATGACTAAGAAAATGATTTGATAACAGGATTCTAGCACAAT
CAAATGATAATCTTCCGAGCCTCAATGTAACCATTCTAAATAGATGATCATGTTATATGGCTTT
CAATTAACAAGCTGGGAATCAAAAAAGTAAATGAATCACACTAATTTGATTCCAAACCAATGTG
AGCCCCATAATAATTTTTTAACTAGGGCAATTTCTTAAAAGTTTCCTCACACAATGACAGCAAAAG
TATTTTCTCAATTTGTCTAATATGATTTGGGGATTTGTATATAAAATCAGGAATGTGCTCAGAAA
CTATAAAGACAGTTTCATATGTATGTGACGAGGAATGCAAGGTTTTTCGGTAGGTATACAGTCACA
AGTTAATAATTACCTACCTTTCTGTGTCTGGGCCATTTTTGGCTATAATCATCTTTAATTTTCC
TAGTCTCCACAGGTGCTCTGTCTGTGCCCCGTTGTAACTGCAAGAAGAGTCTTTTCTGTTCA
TCTGTAAATGAATGAACGATTTCCCAGAACTCCCTAATGAGAAAAAATACAATACTGGTTTTAG
TTTGGCATTCATTATGACTGGTACTAACATAAGCTTATGATTTGCATTAAAACTATATTAAGAG
ACAACCTTGAAGTTAATATCAGGATAGTATCACTTCTGGTGATTTAAAAATTTCCAAGCAAAAT
TTATCCTGAACAGCTCTGAATACGTAAAAATTTAGATTAGATTACAATATAGTAAAAATATTAGT
ACTACAATAGTAAAAAATTTGAGAAAACCCAAGTGTGTAGTAACAGGAAGTGACTATTTAAACTA
TGGTATAATCACATTATGCAGTCAGTAATGAGCAAAAGACAAAAATCCTATGAATTGAAAAAGAC
TGAAATGAATATTTGGAAAAATTAACCTCCAGGTGCCTTTGGGTATATATTTTATTTATCCTTTC
TCCTTTATTCTCCTGGTCTACTCATCCTTTAACTCAACTTTGGGAGGAAAAAGTGATACAGATT
AAGGACAAAAGAAAAAAGACCCCTGCCCAACCAACTGGCCCCAATGCAAACAACACTACATA
CCTAATAGCAGTAATACAAAAGTTCAATTTTTATATGAAGTAGAATACTTTAAACAAGTAATAT
GTGCTGTGTATGGAGGAGGAGAATTATCTGACATTTCTGCCACCTGCAGTTATTTTAAAGAGAA
TGATTTATCCTGTGGCATTCCTAAAATCTATGTAATAAAAGCTATGTTTTAATGACACTTATGT

10

20

30

40

50

TAGTTTGAGTTCTAAAAAACGAAATACAAGCTCATAAAGTGCAATCTTGAAGTTTATTTGAATA
ATCAGGCATCTATAAACATATATACACTAGTTCATAGCTAAATAAATTTTTTTTTTTTGGAGA
CAGAGTCTTGCTCTGTGCTCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCGATCTCGGCTCATTGCAAGCTCC
GCCTCCTGGGTTTCGCGCCATTGTCTGCCTCAGCCTCCCAAGTGGCTGGGACTATAGGTGCCTG
CCACCACGCTGGCTAATTTTCTGTACGTTTAAGTAGAGGCAGGATTTACCATGTTAGCCAGG
ATGGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCCGCCACCTTGGCTCCCAAAGTGCTGGGATTGCA
GGCATGAGCCACCGCGCCTGGCCTATAGCTAAATAATGTTAAGATTAAAAAATTAAAAA
TTAAAGTATTTTTAGTTGCTTATATAATATAAAATGCATTTTAATAGTTATTTAGAAAGTTCT
TTCCAGAGCCAGGTGTGGTGGCTCATGCCGTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCCAGTG
GATCACCTGAGGTGAGGGGTTCAAGATCAGCCTGACCAACGTGGTGAAACCCTGTCTCTACTAA
AATACAAAAATTAGCCGGGCGTGGTGGCAGATGCCTGTAATCTCAGCTACTTTGGGAGGCCAAGG
CAGAAGAATTGCTTGAACATGGGAGGCGGAGGCTGCAATGAGCTGAGATCACACCATTGCACTC
TAGCCTGGGAAACATTTTGGCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAATTTTCATCTCAAAAAAAAA
AAAAAAAAATTCAGAATGTTAGCAGAGAACATCACACATCCCAAACCAGTAATTACAATTTTCT
ACCTTTTGATATTCTAATATCCCAACATACTATTTTTATTACCAAATGCTGGCATTTTGGTG
CTGCAACACCATTTATCTGAAATACTTAAAGTTTTATTAGAATTCTTGGCTTTCTCCAATCT
CTTGCCACTTCCCTTCCCTGCCCCCTTTACAAATCCACCAGTCAGCAAGAGAAAAACAAAAAGAA
ACACACAACAACAGAAAACTGGACATGAAACTTGCAGGAGCATCTCTCAGGTAAGGAGGAGAGG
AATCGGACCCCAAGTTCATGATACTCCTTTTGGGGAGGCTGACAAGAGAAAAACAAGTCTGCTGTA
GCACAGAACCCTCCAACATAGCAGAAAAGCTGCCCTGCAGTGGGTGGTAATAAAGCCTCCTCAC
ACTGCAGGAGGGCTCTGAAGCTTAAGTGAACCAGCTACACCTAAGGAGGTAGACCAAAGAGCAC
CACCGAAGAACAGAGACAGACCTGTCAGGAAGTGGCAGATCAGCAGTGGTCACAATGACCAGTC
TGGCTATATTATTACGGAGCTGTTTCTTTGGACTTTTAAACGAAACCTTTAAAAATTTTATACA
ATGAAAACAGGGAACAAAATGCATCTCTEATTCCTATAAGTGTTATGTGTGTTACATTAACTTT
TGAATTAAACAAGAATGCATATATTTAGAAAGCTGAAGAAAACACGAAGAAGCTTCCAGGTTTC
CACATAAAAGTGGTGGCTGTATCGATCACATCCTACTCACATCTCTAAAAATCTACCCGGATCA
AAAAGGGGAAAATAAAAAAAAAAACCTATGACTTAGGTCTAGAGTAAAACTAGGAGACAGAACAA
TAAACTCCAAATACCAAAGAAGTGGGGAAATGAGCAGGGTCCAGCAGGAGCTACATCGAAGAGT
GGCTTGTGCGGAATCATACTGATTAGGGATCACCAAGGCCAGACCCACCCCTCCACCACCT
GCCCCCTCAACAGAGCACTACTGAGTGTAGGTTAGAGCACTGGCAACAGGGTGGTTAAAGGAAGG
ACTACAGAAAAGTACTTGGGTCCAGCAATGGCAGGCTCAGGAAGGCACCATGCATGAAAGGAAG
GGGGGTACCTTCAAAGCAGAAAGTGTCCCTTAAGCGGCTGTAAAGGGGTGGAAGCAGCTAATGA
AAAAGAGTCTTCATTAAAGCTACATGGAGCTGAAAAATCAGAAAGTGGTGATTCTGCCCTTACTA
AAGCAACAGAAGAGGGATCCCTTCAACCAAGACCCCTAAAGGCCACACAATTCCTCCCTGCTCCA
CCATGAGGTCTAGTAATAACAGGTCCAGAAAAAGTAACATCTGTTATAGAAACATAAACAAGA
AAAACAGAATTCGGAAGTCTAAATAAAGTTATTATGGGAAGAGTCTGGCGAATGAGAAGCAAAA
CTTTCCGGTAGACAAAAGTAGACCAGAAAAATTCAGTCATAAACAATGGGAACTAGTAACACC
ACATTCCAACACAAAAGGAGAATGCAGCAGCAGACAAGACAGACCACCAGTGATGAGAAATACA
AATTCAGAAAGAAATGAGCACATCTTAAATAAAAAATAAGAATACTAAAAATACTGAAGAAATA
TGCAAGGTAACCTTTGGAAATAAAGGCTAATTTTATTATAAGGTGACCAAAGAAGAAGCAGTATG
ACTAAAAATTTCTACTGAGGACAGACTCTAGAAAATTAAAAAACAAAGAAAATGAATAAAATAAA
CATAACTAAAGAAATGCATATCAAAGCATAATAACGAAAAAGATTAAATAGCTAACTACATAAAC
ATAAAACCTTTTCATTTGGCAAAAAATCCTATAAGCAAGGTAAAAGACAAATGACAAACTGGG
AAAAAATATTTGCGAATTTACCAGCGTTAAAGGACTAATCTCCTTAACATATAAAGTTTCTAAA

10

20

30

40

50

AGTGAAGAAAACGACCAGCTGAGCAGCAAAATGAGCAAAAGACTATATAAACTATAAACAGCT
CTACAAGAAAAAATGTCCATTATCATTTCATAATTGAGGTAAGCTCAAAAATTGTAACATATAGTA
AAATACCATTCTCAATTGGCAAATAAGTAAACATCCACATTTAACAACACATTCTGTTTGGAA
AGTTTTAAGAAAAGAGATACTGTTGTAACTGCTGGTGGGAATGCAAAATGTTATTTTTCTGTG
AAGGAGGATTTGGCAGTATCTAGCAAAATTACACATGCATCTACCATTTGATGCAACAATCCCA
CTTCTAACAATTTATCTTAATGATACTTTACATATGTACGGAATAATGCATGAACATTAAGAGG
ATTCACCTGTGACATTAAGTACTAACAGCAAAAGGTTAAAAATAACCTCGATGCCCATAAATATTG
ATAAGCTATGCTGCATCCACACAAAGGAGCAGTATTTCAGTCATACAAAACAAAATGGAAAACAC
CTCTGCAATAATGTGGGATGATTCTCAGGATACACTAGGAAGATTATTTTCCTAGTTCTGTCTCT
CTGATAAGGCCTACAAGCAGTAACGTTCAAAAGCAAAGGCCATACTTTGCATCTAAAATCTGAC
TTCTAAATGCCATTCTCCAACAATTTATTGGAAAAATAACTTATTCCAGGCCTGAGAATGAATG
TTCGAGATTAGTTAGAAATCTCAAAATCTAATAGGGTCATTTTAAAAGCACACGATAGCTAAGC
AATTTGAATATCATTTAGAGTAATGACTGTGAAACGTATTAATACAAAACATTTCATTAGTTC
GTAATATTCAAAAAGGCAGCAAAAACCAACCAAAAAACAAAATTAAATTGTCATTATTAATTT
ATTACATTAACTCCTTACTCTAAAAACCTTAAATCTATTTTATCATGCCTTTTTCTGTAGAAGT
TTTTTCAAGGTAATCAAATGGCACCCAATGATGAGAAAAAGAATGCCAGGTATATATGTAGGA
CAAGCAGATGGAAATTTTTTTTCCCAACAGCCATTTTGCAATCCCAATGAGATAACAGATT
AAGGTAATGATACTGATAAATACGAAAATCAGGTGAAGGGCAGGTAGCAGGTTCTGGAAAGATG
ATGATGGCAACGACATAGTTATTATTATTATTATTTTTTGTTTTATTCCTCCCAACCTCCCT
ACAAAAACAGCAAACTGAATGAGAAAACCAAGACCCAGAGACATTATCTACAACAAAACCATG
AACCATTGCATATAATTGGACAGAAACAAAGCTCTGACAACTACAAGACTGGTTAGTAAGGAAG
CAGATGCAAGGTAAGTACTGCTGGGTTTCTGACAGCCCTGAGAACACTGCCAACCCACTGGAAAGC
ACAGGCCAATCTGAAAACAGGGCTTAAAGTTTTAAAAAGTTCTACAGGATCTAATTTGCAGATG
ATTACAAAGGGATCATGATGTAGTAAGCTCTGGGCCCTTAAACACCCGAATACCAAACCCCA
CCAGAAACAAACCTTGACCGAGGAAAACTTCTGGGAATAACTTCCGAATGGACCAGGTGAGT
AATAAAAAACCAAAAAAAGTTCAAATATATGTGTGGGATAGAGGAGTAAAGAAGGCAGTTTCAG
AAAGCACAAGGGCATATTTTTGACCATTTTACAAAACACAGACTTCTCCTCGTCCCTAAAAAG
CGAAAAAAGTTATCCTGGCCCATCTCTCCCTCGTCCAAGTATGAGAACTCATTTCACTCACAC
ACACACACACACACACACAAATAAATAAATAACAGAACAGAGTGAAACAGTGTAATTATTAGAG
AAAAAGTATGTGCATATACATGAGAATGGTGTCCCTACAGAAAATCAAAGTACATGAAACAATA
TGCAAATAAAACATGAAAACGTAACAAATTTCAAACCTGAGCTAAAAAGAATTTAAAAAATAA
CAAATCATTAGAAATGGGAAATTTCTGAATGAGGGTAACTGAAAAAAGGAAGACATGACACAA
CTAAGGAGTAATTAGAAATGCAAGGAAAAAATCCCATCAAATACAAAGAACTAAACTAAAC
TAGAAGAAACATAAAGGTGAATAAAACAGAACAAATAATACCAGAACCTGAAGGCAGAAGAAAAA
TCTTAAATCAAAAAGAAACAAACCCATGCTTGAGACTCTCCTTGCTGGTCCAGAGCCACAGTG
CTGCTGTGTACTGGCAGGAGGAATTCTGCTATAATTGGTCTGCTGGCAGTGTTACCTTTCTGCA
AGTGTTCACAGCCCAGGGACACAATGTGGTCAGGAGCACTGCCAGGAACACCAGCAAGGGGGA
GCCTGCCACAACAGGCACAAGGCTCAGGAAGCACTCTCCAGCCCACGAAAATCTAGTGGGGGTC
CTCTTCCCTCACCCAAACACACTCTGCGCAGCT

10

20

30

40

50

SEQ ID NO: 2

ヒト SNORD115 ゲノム配列

GGGTCATGAGGAGGTTTGTATGACATAAAAAATTATGCTCATAAGTATTATGCTGAGACCCATTCT
TGGGAGGAGATGTGGGGGTGTCCTAGGCTGTGCAAAACATAGCTATGGAAACAGAAGTTATTAA
GAGAAAAGAACAAGCAGTCAGTGAGAATTTAGATAAGAGACTGTAATAGAATAAAAGTATCAGA
TTAGTGAATGGTTGTCTAGTAATTTGGAAGAAAAAGGAATAAAAAATGGAGTCAGACTACTAAA
TGGCAAAAATAAAGACTTGAAGAAGCTTAATTTTATACCTGAGCTTTGCTTTGATTGAAAGTTGA
GAAATCCTGTGATTTGTGGGTATCATCATCTCAAATCAACTTATTTTTCATCTCAACATGAAGA
ATATCAGCTCTAGCCTTTTGGAAATTTGAGCAACTCAGATGCTTGTAGAACTTATCCAGGACTG
CTTGCAGGACCCAAAATACTAATAATCCATATGCCTTTTTTTCCAGCTGAAATTAGCTGTCTTA
AGAGTTGTTTTTTCAGTGCTCTGAGGATATCCACAAATATATCCCAAGGCCTCTGAAGTGTGTT
TTCAATCTTTGGCCCTGCACACTGGGGATGCCACTGGATGTTGCATGGAGTGTTCCTCCAGT
TGACTTTGATAGACACAATAAACACACAGCTGAGAGCCCCCTCATGAAGGAGGGCTGAGGACTTG
GAGTCCAATTCTCCACCTCCCCTGACAGATAGGCTATTCAATGCCTTGGGAATCCGACATGAAG
GACTGCTTATAGCAGTCCTTGAAAACCTTTCTACAGAATGTGAACTGGGAGAAGCTAAATGCTGT
ACTCACAAGCTGGGTGACTTCTCCATTGATTTTACCATAGCTCACTGAAACATTTTCTAAATT
AACAGGTATAAATTCACAGACAGATCAGAATAGATCCTTGGTCCTTTCCATTTTTCTGGCACTT
TTGTTGCCAGGAATTCAAATACAACCTAAGAGAAAAAGTGGGTAGCTAGCAAGAACAGATAGTTT
CTCAAATATTAGTGGCAGTAACCCAACTTTGAGAAAAATATGGAGAAAGAGAAGAAAAAACCTT
AAGACTGCAGTGTTAGCTGCCAGTTACAATTATTCACAAAGTGAGCAAATACTTATTTGGGCC
ACCAATAAATAAGAGGGCACAAGCTAACGGGAAATTAATACGTCACCTCATGTAAAAAGTCAACA
CATTAGAAAAAGGAATCTTGGATGAGATTGAGAAAGATGCAAGGGATAAAACCTGACAAGCTTT
ACAACCTCCTTGAGGAGGTCTTCCCTACTCTGTAAAAATCAGACAGAAAAATCATTGGCAAATGGA
GCAAAGCATGGGCAAAACTGATATAATGAGGAAACAGAGCTGGGAAAGGATAAATTTATGTGTC
TGTTTCTGTTTCTCTATCTTTTAATCCTTTTTTACCCTTTCTTCTGGATACTGGAGCAACGTATT
CTGCAATTTCTACAGGCCTTTTCTGTTTTATCCTAAACTAGGAAAAATATCCAGATATAAGTATT
TCTGGACTATCTGCTACCTCTTCTTTCTCCTCTGAGGTTTTTCATGCAAAATAGGCGAGGTCTTAT
TTGCATAAAATAGGAAGAATATGCCTTGTCTCCTAATATGCCCAATAATCTTTTAAGAAAGGGC
CTGCTGTGTAAACCAAGGGCTATGATCTTCTGTACTCTGAAGAGAGTGCTTTTGGAGCTTCTGG
GATGCAAGGTATCTACATTGCTAAATATGTGCTTTCTGAAACAAAAGATGGCTGTGGGAGAGTA
GGAGTCTCACTCAATGCTGGAGAAGCACTCCCAAGTTACAGAAAAATAAACCCATATCTATGAGT
CCTAGGAACAAATGATAAAGATTTAACAAAAGAGATCAATACCATTGTTGTAACCTTACAACAGA
GAAAAACCTTGGCCATGTATAGAACATTTTCTCTATTTTACCTCAAATATGATGTAATTAGAA
AAATTTTAAAAAACGTGGCATAGTTAAAAAAAATGGCACATTCACTTCATAATGCTTCCATAT
TGCCCTGTGGGAAAGTTAGGAAAACCTTGACAGGGAAAGGTCAAACCTGTTTATAGATTTATGCATGA
TCTTAGAGAAACAAGTTGTGATTCCTCTGACACTTGTAATTTCCAGCCTTGCCACTGTTTTAAT
ATCTGTTCCCTGAGTTATCTAAGTATTTTTCTGTGATGGATTTATGTTCAATGTTTTGTTCTCCA
TGTTTAGCTGGGGAGTGGAGGTTCTGTTTGTGAGTTTACCTGTGGAGCGGGAGGCTTTCAATATT
TGTGGCAACGGATCTTCCCTGGAATTCAGAGAGTCACCTACTCCATTCTCTGGGCATTTATAAGA
AAATATAAAGAATATTCCCTCACATTAGGATTCCATACTAATTGTTATTGATAGCTGCTAATAAC
TTACATGCTAGTAAAGAAGACATTTTAGCTTTACTAAATTTCTTAGACTCCCAGGACGTAAAAAC
CTCGCTAGCTAAGTTGCAATATTACCAACTGAAGTAAATATTTGGGATCTGTGTTATTGGCAG
ATGGAAGGTGGTTGCATCTTGAAGTCAGCCTAATATACAAATGAAACAACATGCCAAAAA
CTTCACCGATTTTGGAGGATTAATTTGTAGATCTTTGCGTTTTATGAAAAGGCTAAGCCTCTCACT
GAGATGTTACATGAAACATCACTAGAAGCTCTTTATTAAAGTCAAAATAAGGCTGAAGAAGTCTT
TTATGCCCTTAAAAATAGCTGCTATTTCTTCACTTGTATTACTTTTTTAACCTTGTTAAAAAAGG

10

20

30

40

50

AGTTCTACCTTTTCTGTCTTGAGATTAAAGGGTTACTCCAAAATTAGGCCTTGATTATAGGCACA
TTGCTTACCTTTCCAGGTTCTTGTATTTTGTCTCTCTGGAAATGCGATGATATTTATAAGGTAC
AGTGGCAACCACTCCCCTGATTAAAAAGGCTCATTCACTGCTTGACTCTGAGAAATTTAACTTA
CTTACAGGTACTTCATGTTGTTACTGCTATTTTACAAGTTCATAAGACACAACACTTGTCACTA
TGCTGTCAAACGAGCTAAGAACAAGTCTTATTGTGTGATCCTAATGCTATTCTAGGAAGGTGTA
ACCTTTTGACAGCTATTCTGTGGCCAGATCTTGACAGAATAAGTTGAACCTTGACTGTCTCAGAG
TGATTGAGGAAGACACTGGAGCATGGTCTAATTTTTGTAATATTCCTATTCCCAATGTTGACTG
AATATTCATGAATATATTCTGTGTGAAAGACCCACAAAGGAATATAAAAGCATGTTCTACGGTA
ATCAACCCCTCATGAAGCTTAGAGGCTTCTGTTTTTCGAAACATAAAATCAGCCCAAGTGGCAGA
ATTGTAGTTATTATACCAGCTGTTAAATTAGCCACCAGTTATAAAGCAGATATCTATACTGGTA
ATAACTATATGTTTGTGGTCTGTTATGTGACTAGCCAACCTTTGGAAGAATAGATGCTAACGTCA
ATAGGAACATAAATATTACATGAGAAGCTAATTTCTGATTAGTAGAGTCATTCAAACCTTCTCT
AACAGATTTATGTAATTTATTGTAGAGCTCACAGTGGAAAAACAAGATTAACTCTTTAAAAAGAA
ATTAATTTGCAGACCTAGCTGTGAAGGGCTTCTGACGTTTAGACTGGGGAAATCAAACCTCTAT
CACTTCTGTCCAAAACCTCCTATTCTAATTTTCAGAAATAGCCAACCTCTCTTAAGAATTAGAAA
ATTAGGAATGAAGGAGAACTAAGATGAACACCATAGGAAAATGAGAATTACATAATGAAATCTT
TCCTTTATTCCGATTGTTATATGATTGAGTGGCTTTTTTCATGCCACCAACAAGTTCGTTCAAGC
AAAAGGAATATGCTGACAACCTGAAATCTTTGTAATAGCATCATATAATTCAGGAAATAATATG
AAGATATGCTCTTTGTGAGAAAAATTCCTTCCCTTACCTAAAAATAAGTCAAGAAAGCCTACTAAG
GCCCATGATACCTAGGATCTGCTGGCACAAGAACCTTTATAGAACCTCCACCTTTAGAAGATAGT
AAATATTTTTTACCAGTGTGTGTATTGGTGTCTGGATAGGCTAAAGCAGATGCTCAAACAGTGA
TCAAGCTCTTACTGAATCATATCATCTCAACCACTGGAATTCCTGAATATCTGGAATTCAGTAG
GGGAATCATCTGTATTTGTGGGAATTCGGGAATTTTGTAACTCTACAAATACCAATAATTT
ACCTACCTGTTATCCCCAGTCTTCTGAACAAGTGAATGAGTGAACCACATACCCTAAAGAATT
ATTTAGCTGAATTATTTAGCTAAGTTATGTAAGAACTTACCATCCGTTTCATTTAAAAATAAGAT
TAAATCCCTCTAGCAAGCCCAACATTACTCCCTTTGAGTTTGGAAGGTCTACTAATCTTGGGCT
TAAGCCTAACCTTTCTCTGATACAATGGAAAATCCTCATGACCATATATGATACTTAAAGAGT
TTGTGGGTTTTCCCTAGGCTCACCTTGCCAACATGTGGCCAGATGCTGAAAAAGCCGCTGGGGA
AGTGTGTCATTGATATTGAACAGGAGATTCACTCTATATCAAAGTGTTCTGATGACAGACTGTG
ACCACACTGGACAGAACCCCTATCAAGTGTGGTTGAGAATTCATAGTGCTATCAAGATGAAGGAG
AAACCCAAGTGGATACACGCTTACATGTGAGACCAACATCCACCATCGAGTGGGGTATAATTC
CCATTTAGGACCTTAAGGATAAATTCCTCTAGATAGTAACCTTGAATAATATGCAAGCTAAAGAG
AAAAACTTATTTGATAGACAGCAGGAGAGATAGACTGTTTTGTTATTAATACGTTCTTCTTAAT
TATTTTGACCATTATAATTTTGATACTTAGTTTGTATTAATTTTGATACTTAGTTTGTATCAAT
TGAACATAAAGCTTATTATTAGTCTTTCTTTTAAAAGTTAGTATCTCAACCTCAAGGAATTTTG
TGCTAATTAAAAATTGTCCTGAATATGAGATCAGGACTTAAGAAAACCCCTTTCTTTGTCATAAT
ACTTCAAACCTCACCAACTGGATGATTTAAATTCAGAAGACATGAAAAATTTCAAATCTTCCCAC
TGATTAGTCAATATTACAAAAATCTTAAATATCATCACCTTTGTGTTATTGAAGATACTGATG
AGAAGAAATTTTAACTAATTAAGTTGAACGTAATTATATTCAAATTTGAAAGTCCCTGAAGGGT
ATCACAAAACCTCCAACAACCTCTGTATCTTTTTTTTTTTTTTTGAGCAGAGTTTCACCTTATTGCCCA
GGCTAGAGTGCAATGGCAGCATCTTGGCTCACCACAACCTCTGCCTCCAGGTTCAAGCGATTCT
TCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGATTATAGACATGCACCACCATGCCTGGCTAATTTTG
TATTTTTTTGTAGAGATGGGGTTTTCTCCATGTTGGTCAGGATGGTCTCAAACCTTCAAACCTCAGG
TGATCCACCCGCTTTTGACTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGTGTAAGCCACCACGCCCCGGCCC
AACTCTAGATCTTAAATAGCCATGGGGGTCCAATTTAATAAAGCTTAAATAGACACACAGATGA
GAAAAATATCCAGCCCAAATGGTGAGGGTTAGTTTCTTCAAAAACCCCCAAAACGTATCATCACC
TAAAAATGAGCTTACCCTGTTTAGAACCTGGCAGTCTCCAGTCCCCATACTTACAAACTCGAGG

10

20

30

40

50

ATAATTAAATGGTCTGTATCATTTAATATTACAATAGCTAATGTGAGTAAACTGAATTCTACTT
GTACATGATAGGCTTTACCACATGAAATGTTTTTACACAGGGACTAAAATGGCACTATGATCA
AACTGAAAGAGATTTCTTTTTTTAATAGATGGGGTCTGGCTTTGTTGCCTACACTGGAGTGCAG
TAGCACAAATCATAGCTGTCTATCGCCTGTAACCTCCTGGGCTCAAGGGCTTCCCTCCGTCTCAGCT
TCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGGACATGCCACCATGCCTGCCTATTTTTTTTTTGTAGAGTCA
GGTCTTGCTCAGGCTGGTTTCGAACCTTCTGGCCTCAAGTGATCCTGCTGCCTCGGCCCTCCGAA
GCACTGGGTTTCGCAGACATAAGCCACCATACCTGGCCAGAGATTATTAATACAGTATTAGGGG
GAATAAAACTAGGACTACAATTGTAAACTCTTCTGATATAGAAACAATTACTGATAAACAGTGC
ATTGGACAATTTCAGAAAGATGCAACATGATAGAAATCAAAATCTAAACAAGATATGACAAAG
AAAAACA AAAATGGAATTGGGAAAGCATTGGGAATTGGACATCTGGTAATAAAATCTTATGCA
AAAAAATATATAGTAAAGAATTTTCAGAAAGCCTTCACCTGCATTAGTGCACAAACCACTGGTTAT
TCAACAACACTACAATGTATACCTGCTGGTACTGAAGTACAAGATTATACCTACTCAGACAAAACA
TTAGGTATTGGACATACTACTGTCTATGTAGAGATTAATGATAGTGTAAAAAGGTTGATCATA
TTATAGGTAAAAAGAGCTGAAATCTGGCATTGCAGATTGAAATTTCTGAAAACGAAATAATAAA
ACTAATTTCACTAAAGTATGTACATTTTCTTATTTACATAGTTTATAATGTGTTATATAATTCA
TGAATCTTCAAAAGAAATATACTGAGCTATTTCAATAAAAAATTTACATTACAGCTTTAGGCCACC
AAGCCCCATCTATTGATTATGTACTTGGTGTAAATTTGGCGGGGGGAACAAAACAAGAGTGAAAA
CTGAGCCTCAAAATACAAAGCATGTAGCAAAACAGACTACTAAAATTATTCTCAATTTCTAAGC
CCATTATATGATGTCAGGAGAATTCTTATGTGTAGGTAATAAAGAATCTGTTCAAATATGTCATCA
GTGGTATGACAGTTTCAAATAACCCACTGAACTAGGAAATATTCACCACCAAGGAGGTCAGGTA
TACTGATTTGGTCAACCTGGATATTGACATGGGATGTTCTTACGGATTGACAGCTCCACTGTAT
GCTATCCTATCACAAAATATTATTACCTGATGTTGATATAATTAACAAGTCAATACAAAAAGTA
AGGTCTCTCTACAAGACAAGACTAACATCTCTGTAATATAAATGGGACTCTGAGTGTAAATAGAT
TTAGGGTTTCTGCAAGAAATTTTGAAAGTTAAGGATCCAACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGA
TTCGGGAGACGGGTGAGTACAGAGGTCAAGAGATTGAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAAACCC
CGTCTCTAATAAAAAATCAAAAAA AAAAAAATAGCTGGACATGGTGGCACACACCTGTAAAT
CCCCGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAAATCGCGTGAACCAGGGAGGCAGAGTTGCAAGTGA
GCCGAGATCGTACCCTGCACTCTGGCCTGGCAACAGAGCGAGACTCTGTCTCAAAAAAACAGG
AAAGCAAAAGAAAAAGTTAAGGATCCTACCAACAAAATTTGGAATATGAGACTGAGGAAATTCCT
ATTCCAGCTAAACCCAGAATTGATTATGTTGATGAACACATGAATTTTCATGTGTGTGAAAAACAT
ATGAACCTCCTCATTGTGTCAGTCTAATGAGAGTGAAACAACACATCGAAGATGCGGGGAGACGAC
AATACAGAGTGGGCTCATAACTGCATTCTAGATCTGGGATTACTTTCCATTAAAGGTATATAAT
TTTAGAATATCTCACAAATAGCCCATGCAAAATCCTGCGGAAAGGCAACCATAAAATATAGAGAG
AATATGTAAAAAAGTGGCATGGTCTAGTATATGCCAAACAAGGCAAGGGTATACAAAAACCTCA
AGGTCCCAGTATGACAAATCATGCTTGTATTGCACACCCATTAAAAAGTCTTCTAAAAAGTTTTT
TTTAATGGTGTGCAGGCAGGTTTATTTCAGAAAAAGCTCGGATTCATACTTGTA AAAAGTCTGAGA
AAAGCATTAAAAATGCTATTATGATACAGTTGACCCAAACAACACAGGTTTGAGCTGTGCAGGTC
CACTTATCTGTGGATTTTCTTCTACCTCTGCCACTGAGACAGAAAGACAAACTCCTCTGCTCC
TCAGACTACTCAGCATGAAGATGAGGATGAAGACCTTTAGGATGATTCACTTCTTCTAATGAA
TAGTGAATGTATTACTTCTTAATAACGTTTTTTTTTTCTCTAGCTTCTTGTAAGAATACAGTAT
ATAATATATGCAACACAAAAAATACGTGTTAATCAACTGCTTTATGTTATCAGTAAGGCTTCCA
GTCAATGGGAGACTAACTACTAATTAAGTTTTTGGGGAGTCAAGTTATATGCAGATTCTCCACT
GAGCAAATGTTTCAGCACTCTTAACTCCTGTGGTGTTCAGTGTCAACTGTATATATGTTTAAGA
GTTATTGTTTACCCAGTAGATCAAGCCAAGACCAAGTTAGGTTTATGTGTTTTTGGCTTAACCT
AAGAAAAATGTTTCAGACTAAAGCAGTCCATCAATAGAACAGACTGCCTTTTAAACCAGGGAACAA
CTTGCTTTGTAGGTATTTTAGGTATATGAATGACCATATGTGATCTGCTTTGGGTCATCTATG
GTCCCTTCCAACCTTAAACTTCTCTATTCATGAACATTGCATAACTGAATTGTGGATTTTCATAT

10

20

30

40

50

AAATAATATCTTGTGCTACTTTAGGTTTGAAATGTTTTCTTCTCAGTTGCATAGATATGTA
TAGCACCATCCCCACTATGAACCTCTCATGTAGAAAATACCAGATTCTAAAGTCATCTGTGAGGC
TAAATGTCAGACTTAGGCACCTCCACATAATGCTGCAAAAAGCAACAGCTTAAAGGTATTACTT
GCTCAACATGTCAATCCAAACACATACACTATGATTAGCAGCTGAATTTAACAGTATCTTTCCA
CTTTGAAAAACACTTTATATACCTTTACAAAAGAAGCCATAGTATCTCAGGGTAGAAAAACTCAA
CAGGTAGAAAACATGGCCTTCTCTTAGAAATGAGCTACGTAATTTTGAGTACTTATCTCAAAAT
CATTGCAGAAACATATCTAGTGCTTATGGAAAAAGAATCAAAAGATCTTTTTTTTTAGCTAAAG
ATTTTGAGTTTTTCTTGTGACATTTAAGTCTTTTAATGTATGCTGATTTTTATGATTATCTAAC
TGTTCATAATGGTTATTCTTGCCTCCATGAAAGGGAAGACTAGAACAAAAACCTGACAAGAAC
AAGTCTAGCTCCATCACCGACTTACTGAGTGACCCTAGGCAAAATCATGTGGGCTCTTTCTTGT
GTTTTAAGTTTTACCTCCAATGAAGTAACTGCCTCAGACTAGCTGTGAAGCTCTCATAAAGTGA
TGGATTTGAAAATGCCTTGCAAAGAATGAGCAGTTAATACATAGAAAGTTTCATGTACTTCCGT
ATATTCATGATGCCCCACCCAGGGTTAGGTTGATAACAGTTGTTGATCCAATAATGAAAGAAAT
AAAAAGAACTCTTTAAAATAACGAAGTAAAATAGCTAATTTTCTGTTGTAGTTTTAAAAATTA
TATAAACTATATACTAAACATATTTATGTTTATTATATATAATATGATATGCAATTACATAAG
ACATTATTATATAATGTTTTTATATAATGCTTAAGTAATTAAACAATTATATTTAAATATAAGT
TATACTTTCCTTCCCCAGATAAGACAAAGAACCTGTTTACTTCTCTGAGGGATTATTTGGTTCC
TGTGAAATCTGTGGAGGCCGCTAACACTCCATAGCCAGAGAATGACAACATATGATTTTCTTTT
CAGTCTTGTAGTATCCACAGTAGTGATGTCTGTCCATGTACAAGTGTCTGTCCAGGACATCCAT
TAAATTCATGCCTGCTCTGTGTGTTATGAGGGCAGGGACAGAAGACAGATTCACTGGTGGTAC
TTTCAAACAATGTGGTAGGCCCTTCTTTTGGGGTCTGCCATGACAATGATACCCCAGGCGGCCAA
TGCTAAGGCCCATGACCATCTTCATAATGGTCCATGGACCCGGGGGGTATCCCATCTTCATGGG
CTTCTGTGCCACCCAGTACACATACCCGCTTGCCTCCATCAGCCGCAACCCAGAAAAGCACGTGA
CAGCTCCAGCAGGTCTCCAACAGGTGGTGTCTGTCTGCTGAGGTGCGCGATCCGGGTGTAGCTG
GGGTGTCAGGCTTGGCAGGCACGGCGGCTTCTGCTGCTGAGGTGCGCGATCCGGGTGTAGCTG
AGGCTGGGACAACCTGAGACCCCGTGTCTGGAACCTCGGCTCCCTAAAAATTATGTTTAAAAA
ATACATAGAATCGGTAAGATGAGGAAAAAGCATAAAACGGTCAAAAACACTGGGATAATTCAAG
GTTCATTTTGACAATGGTAATACAAATAGAAAAACTGACAAAAAGAAAATACATCTTACATTA
GAAAACATACAAGAGTAGTTGTATACAAACGAAGACACGTACCAAAAATAAGTTACAAAATATG
AATGCATATACATAAAAAATGTAGTTTCAAACAATTCAAAAGTAAAATGATGCAAGACATTAAA
ATATTCACAAACACGCTCGAAAAATAAGAGCTGACGCCCAAATTAGACCAGTTCAACGGAAGTG
TGGGGTGTGGTTGGGGATCCGCCGAGAAAATCACGTGGCGCCCAGGCCAAGGCTGCAATTTCCC
ATGCTGCTTGGAGAAGACGCCCTGGGAGGGCTCCCACCATGCCAGGGGCAGGCTATGTGACTGC
CCGGTCTGCAGCTGTAAGTGGTTTCTGGGCCAGTCTCTTTGTCTGGTCATGACCTGGTTGGTGG
CCCTAGCTTGTGCCGAGTGGTCCCGGAGTGGCCAGGGGGTGTGTGTGGGGAGCCAGCGTGGG
CAGCGGAGGTGCTCCCTGGGGCTGTCAGTAGGGCACAGCCTCTGCATCTTGTGTGAGCCCAGTG
ACCCGCTGTCTGTCTCTTCCAGGGTTGGGTGGCAGGGAGGGCCAAGGGTGCCTGCGTCCGTG
ACGGGTGAGCGTTTCCAGCAAAATGGGTCCATGGAGGGAGAGCCTAGCTGAGCCGGCGGGCTCTA
CCACCTTCATGAGGTTCTGTTTGGACACCTGTCTACTCTCTGTTCCCCCAGATGGTGACCATGG
AGGAAGACTTGTGTTGGGCCCCAATGGCCCTCGGCCAGTGTCCGTCTGCCAGGTGCCAGCCCCCG
GTGCGCTGAAGCTCAGGCCATTCCGTGATGCCCTGGCCTCCTGCACTGAGCTGTGGTGAGCCCAT
CCGGGTCTGCTGGATACATGGGCGGGGAGGGGGTGCCTGGGTTGTGTTGATGATGAGAACC
TTATATTATCTTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCC
AGCCTAGGTGAGAATTTTGAAGAGGATGCTGGGATCCAGAGGCCCCCCGACGGGGCCACTGTAT
TTCGGGCTGCAGACCTAGAGGCCCTGAAGGGCATCTGAAGGTGGCCCAAGCCTATCTCTGAGCA
ACCCCGTGAGGCAGTCAAGGATCCCTGTGTGGGCATAGGCTGGGGCTCTGGTTCCTTAGGGGCA
GGGCATGTGGGTGGCTCCTCCCTGACCCCATCTCTCCCTGTGTCTTTCAGTGAGCTCTTCTGC

10

20

30

40

50

CCAGGCAGGCCCCCTGGCATTGACCGGCATAGGTGAGTGGATCCTGCTGGGGTCATGGGCCATG
AGCCAGGCTGCTGGGGTCGCCAAGGGTCAGCCTTTGGGACAGGAGGGTTTCCTTAGGGAGCCAA
CCTGAATCCCCACTGGGGAGGGCTAGGTTCTCCAGGAGGGCAGCTTCCCTGGGAGTCTGACCCA
AGGAGGATATCTTCTCTAAAGCCCTGCAGTGGTGAGGGTGGTCCAGGCAGCAAAGGGTTCCCTC
AACCCACCCAGGACAGCGCCAGCTGAGACTCAGTGTGCAGGTCTGGCCATGAGGACTGCCCA
GGTCACATAAGGGGGTCCATAGGAGCTCCGGGGCACCACAGGGGTCACACAGGAGCTCTCCTTC
CCCAGAGAGGGGTGAGCGATTGGGCCTATGGGGTCAGGCCTTTGGAGATCAAGGATTGGGCCCC
ACCCATGAACCTGAATGGGACTGAGCCTTTGAGCAATGGACCATCCCAGTGGTGCCTCGGAGCC
TAGTCGGGGGTGATGTGGCTTCAAGGGGGTTGGGTCAAGGCTGAGCTCTGGCCGGTGCCTGGTA
GTGCTGCAGGCTGGCCCTGGGACTCGCTGGCTTTGGGCAAAGGGGGCCAGCCCGTGTCCCACTGG
AGGTCACCCCCTTCCCTGTGGGCAACTAGCAGGAAGGGTGGCATCCTTAGCTGGGAAGGCCCACT
GTCCAGGGTCCCTGTCCAGGGAATTTGCCCTCCAGGCTTCTTCTGATCCACGGACTCACCTCCAG
GGTGGTGGGGTCTTGGGCCCGAGGAAAGGAGAAGATACCCTGTCTTCCCCAGTTGGCTGAGTGT
GGCTTGGCTCTGTGTTTGGGAGGTGTGTAGGGTATGAATGGGGACCCACCAGAGAACACACATG
GCCCAGGGCCCCAGGTTATGATTTCCCATGCACACTTGGAGAGAACTCTGGGTGAGTGCCTCC
ACTCCCAGGCACAGGCTATGCAACTGCCAGGTCTGCAGTGGCATGTGGCTTCCAGGTGAGCCTC
CTTGGTTGGCCATGAGCAGGTTGGTTGCCCTGTCTGTGCCAGTGGTCTTGGAGTGGCCCAGG
GGTCTGCAGGGGAGCTGCTGTGGGTAGTGGAGGTGCTTGTGGGGCCCTGCAATAGAGCGCAGCC
TAGGTGCCTTGCACGAGCTCAGTGACCCACCTGCCCTGTCTAGTCCTAGCTCAGTGACCCACC
CCCGCTTTCAGTGATGGGGAGTACCAAGCGTCTCCTGCGTCTGTGATGGGTGAGTGTCCCAT
CACATGGGTCCATGGAGGGAGAGCATGCATGAGCTGGCACCACCCACCACCTTCCCACTATGGA
GGCGTGAGGCCATGTTTGGACACATGTCTTCTTGTCCCCCAGACAGTGAAGCCTGGAGGAAGAC
TTGCCCTGGTCCCCTGTCCCTGGGCCAGTGTCCATCAGCCAGGTGCCAGACCCAGTGGCT
GAAGCTCAGCCCTCCCTGGCACTCTGGTCTCCTGCAGTGAAGTGTGGTGAAGACATCCAGGTCC
TGCTGGATGTTTGCATGGGGAGGGGCTTTCCCCGGGTGGGTGATGATGAGAAGCTTCTGTTT
TCTTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTATGCTGAGGCCAGCCTAGG
TGAGAATTTTGAAGAGGATGCTGGGATCCCCGGCAGGAGGCAATTTGGGGCTGGAGACCTGGAG
GCCCTGAAGGGTATCTGCAGGGGGCCCCATCCCTGTCTCTGCACTTGTCTGTGAGGCAGGCCAGT
TTCCCTGTGTGGGCTTCGTGTGCTGTCTGTTCCCTGGAGCAGGGCACGTGGGTGGCTCATC
CCTGAAGTCACGTTCTCCCTTTGTGTCTTTCAGTGAGCTCTTCCGCCCATGAGGGCCCCCTGGC
CTTGAGCAGCATAGGTGAGCGGATCCTGCTGGGCTCATGGACCAGGGCCACATGGGGTCACTGAG
GGTCAGCCTTCAGGACAGGAGGGATTCCTCAGGGAGACAACCTGAATCCCCACTGGTGAGGGAT
TGGTTCTCCAGGAGAACCACCTCCTTGGGAATCTGACCCAAGGAGGACACCTTCCCTGAAGCCC
TGCAGGAGTGACAGTGGTCCAGGCAGGAAAGGGTTCCATTAGTCCCATGACGGGCAGCTCCAG
CTGAGACTTGGTGTAGGGTCTGGCCTCGAGGACTGCCAGGCCACATGAGGCAGGGTCTCAGG
CTGCTATTTCCAGTGATGCTTGGAGAGGGAGCCTGGGTAGGCCCCCTCCCTGTGCAGGGGCAG
GCTGTGCATCTGTGGGGTGCAGCGGTGCCTGCCTTCAAGGACCAGCCTCCTTGGTTGGCTTGA
GCTGGATAGTGGCCTTGGCCCCACCCAGGGGTGATGGTGCAGGCCAGGAATTGCAGGGGAGCTG
GCATGGGGAGTGGAGGTGCTCCAGGGGCTTGCAGTAGGGCACAGCCTGGGCATCTTGCTTGAGC
CCAGTGACCAGCCTGCCCTGTTTTCCAGGGTTCAGTGGCAGGGAGGACCAAGGGTCCCCACGT
CCATGACTATCACTGTTTTACATGGATCCCATCAGGTGGGTCCATGGAGGGAGAGCATGTGTGA
GTCAGCACCCCCCTGCCTCCTTTCCCGCATGGAGGCATGAGGTTCTGTTCCGACACTTTTCCCTG
TCTCTCCAGATGGTGACCCTGAAGGAGGACTTGTGTTGGGGCCCAATGGCCTGGGGCCAGTGTCT
GTCAGCCAGGTGCCAGCCCTGGCGTGCTGAAGTTTGGGCCCTTCCCTGGTGCCCTGTTCTATC
GGGGGAACCCGCCCCCAATAATTCAACGTAGGTCTTTTCTATTTTCCCTAAGTGTGGGCCGGT
CTGAGAAATAAAGGGAAAGAGTACAAAAGAAAGAAATTTTAAAGCTGGGTGTCCGGGGGAGACA
TCACATGTCGGCAGGTTCCATGATGCCACCCAAGCTGCAAAACCAGCAAGTTTTTATTAGTGAT

10

20

30

40

TTTCAAAGGGGAGGGAGTGTACAAATAGGGTGTGGGTACAGAAATCACATGCTTCACAAGGCA
ATAAAATATCAGAAGGCCAAATGAGGGCAGAGCACCAGGGCCAAATTGAAATTGCTAATGAAGTT
TCGGGCACGCATTGTCTATTGATAACATCTTATCAGGAGACAGGGTTTGAGAGCAGACAACCGGT
CTGACCAAAAATTTATTAGGCAGGAATTTCCCTCGTCCCTAATAGGCCTAGGAGCGCTTCGGGAGAC
CAGGGCTTATTTTCATCCCTTATCTACAACCTGTATAAGACAGACATTCCCAGAGCGGGCCATTTTA
GAGACCTCCCCCTAGGAAGGCATTCTCTTTCTCAGGGTTGTTCTTGCTGAGAAAAATAATTCA
GCAATATTTCTCCTATTCTGCTTTTGTGAAGAAGAGAAATATGGCTCTGTTCCGCCCGGCTCTCAG
GCAGTCAGGCCTGATGGTTGTCTCCCTTGTTCCCTGAACATCGCTGTTATCCTGTTCTTTTTTC
AAGGTGCCCAGATTTTCATATTGTTTAAACACACATGTTTTACGAACAATTTGTGCAGTGAACGC
AATCATCACAGGGTCCTGAGGCGAAATACATCCTCAGCTTACGAAGATGACGGGATTAAGAGAT
TAAAGTAAAGACAGGCATAGGAAATAATAAGAGTATTGATTTGGGAAGTGATAAATGTCCATGA
AATCTTCACAATTTGTGTTCTTCTGCCATGGCTTCAGCAGGTCCCTCCGTTTGGGGTCCCTGAC
TTCCCTCAACACTGGTCTCTTCCACTGAGCCTTGGTGAGCCCATCTAGGTCCCTACTGGATGCAT
GTGTGGGGAGGGGGGTGCCCTGGGTGGGTCAATGATGAGAACCCTTATATTGTCCTGAAGAGAG
GTGATGACTTAAAAATCATGCTTAGTAGGATTACGCTGAGGCCCTAGCCTAGGTGAGAATGTTGG
AAGAGGATACTGGATGCTGAGGTCCCTGGCTGAGCTACTGTATTTTGGCATGGAGATCTGGTGA
CTCTAAGGGCACCTGAAGGGCCAGACCCTGTCTCTATGAGGCAGCCAGGCTCCCTGTGCAGGC
TTGCTGTTGGCACTCTGGTTCCCTGGGGTGGGACATATTGGTGGCTCCTCCCTGAGCCCTGTTTC
TCCCTTGTGTCTTTTCAGTGAGCTCTTCCACCAAGGAGGGCCCCCTGGCATTGACTGGCATAGG
TGAGTGGATCCTGCTGGTGTCTATGGGCCATGGGCCAGGCCACGTGGGGTCACCAAGGGTCAGCC
TTCAGGAAAGAAGGGTTTCTCAGGGAGCCAACTGAATCCCCACTGGGAAGAGATGGGTTCTC
CAGGAGGGCGGCTTCTGGGAAACAGGAACCAAGGAGGACGCCTTCCCTGAAGCCCTGCAGGGG
TGACGGTGGTCCAGGCAGGAAAGGGTTCTCTCAATTCCACCCAGGGCAGCTCCAGCTGAGTCT
CGGTGCTCGCGTCTGGAGTGCCTGACTATGTGGGGGGCCACAGGGGCTCTGGGGTGCCTTGGG
GGTCACACAGGTGCTCTTTGTCCCTGGAGAAAGGTGGGTGATCAGGCCCATGGAGTTGAGCAGT
GGAGATTCAAGGATTGCACCTGACACATGCTCCTGAATGGAACCCACCCCTGTTGAGCAATGGGC
CATCCCATGGGCCTCTTCAAGCCTGAAGAGGGGCGGTGCTGTTTCACTGGGTTTAGGTCAAGGC
TGAGCTCTGGCCGGTGCCTGCTGGTGTGCTGAGTCTAGCTGTTGGACTCGTGGGCTTTGGGCCAG
TGGGGCAGCCTGCATCCCTCTGGAAGTCACCCCTTCCCTGTGGCTGGAAGTTACCCCTTCCCAG
TGGGCGAATGTGGGAAGGGTCACCTCCTGAAGTGAGAAGGCCCACTATTGAGGGTCCTGTCTCT
GGCAATTTGCTGCCCATGCTGCTTCTGAGCCATGAGACACCTCCAGTGTGGTGGGATTTGGG
CCCAAGGAAGGGAGAGACACTGTGCCCCCGATTAGCTGAGTGTGGCCAGGCTGTGTGTTTAT
GAGGTGTGAGGGGCATGGATGGAACTCACCAGAGAAAGCATGTGGCCCTGGGACCCAGGTCTG
TGGTTTCCAGTATGTGCCAGATACAGCACATGGGTGGGTGCCACCATGCACAGGGACTGGCT
ATGTGACTGCCAGCTGTGCAGCAGCATCAGGCATATGGGCCAGCCTCCTTGGTTGACAATGAAC
TGGTTGCTGGCCCTGGCCTGTGCCAGTAGTCCTGGGTGACCCTGGTGTCTATACAGGGGAGCT
GGCATGTGTAGTGGAGGTGCTTGTGGGGCTTGCAGTAGGGCACAGCCCTGGCTTCTAGCCTGAG
CCCAGTGACCTGCCTGTCTATCCTTTTCGGTGTTCAGTGGCGGAGAGAGCATTTGGGTGCCCTGC
ATCCATGATGGGTAAAGTATTCCACATGGATCTCATCACATGGGTCCATGGAAGGTGAGCATCCC
TGAGCTGGCACACCACACCTTCTGTCCACATGGAGGGGTGAGGTTGTGTTTGGGCACTTGTCTCT
CTTCTGTCTCTTGAGATGGTGAACCCAGAGGAGGACATGCGTTGGGCCCGCTGTCCCTGGCCA
GTGGCCATCAGCCAAGTGCCCTAGCCCCCTATTGCACTGAAACTCGGGCCCTTCTGTACCTTGG
TCTCCTGCGTTGAGCTTGGGTGAGCCCATCCGGGTGCCACTGGATGCCCTAGGCAGGGAGGGGG
TGCCCTGGGTGGGTGATGATGAGAACTTTATATTTGTTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAA
TCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCAGCCTAGGTGAGAATTTTGAAGGGGACACTAGAA
TCCCAGGTTCCCAGCAGGGCTGCTGTATTTTAGGCTGGATACCTCGAGGCCCTGAAGGGCACC
TCATGGAGGGGCCCAATCCTGTCTGTGCTCCTCTATTAGGCACACCAGACTTTCTGTGTGGGCT

10

20

30

40

50

TGGTGTCCACGCTCAGCTTCCCTGGGGTGGGACACGTTGGCGGCTCCTCCGTGAGCCCCATTAT
CCTCTGTGTCTTTCAGTGAGCTCTTCCCCCAGCAGACCCCTGGGATTGACGAGCATAGGTGAG
TGGAGACTGCTGGTGTTCATGGGCCATGAGCCAAGCTGCGTGGGGTCCCCAAGGGTCAGCCCTCG
GGCCACCTGGGTTTCTCAGGAGCTGATCTGAATCCCAACTGGGGATGTGTTCTCCAGGAGGGC
AGCTTCCCTGGGAATCAGACATAAGGAGGAGGCCCTTCTCTGAAGCCCCGAGGGGTGGCAGTTG
TCCAGGCAGGAAAGGGTTTCTCAGCCCCACGCAGGGCAGTGCTCAGCTCAGACTTGGTGCTTG
GGTCAGGCCTCTAACATGGCCAGGCCACATGAGGGGGGCAACAAGGGCTCCGGGGAGCCAAAGGG
CATCTCACGGGGGCTCTCCAACCTGGAGAAGGGTGGGTGATTCGGTCCATGGGGTCAGGCCAT
GGAGATTTCATGGATTGCAGCAAACCCAGGACCCCTCAATGGGACTGACCCCTATAAGCAGTGGGCC
CTCCCAGTGGCACCTCTTTGAGCCATTGTGGGGCGGCGCTGTTTCTCTGAGGTGGGTCAAGA
CTAGCTCTGGCCAGTGCCTGATGGTGGTGCAATCCACTCCTGGGACTCGTGGGCTCTGGGCCAA
GGCTGCAGCCCATGTCCCGCTGGGGGTACCCCTTCATTGTGGGCGAGTGGCAGTAATGGCCTC
CTGAGTTGGGAAGGCCCGCAGTGAAGGACCTTCTCTGGAAATTTGCAGTCCAGGCTGCTTCTC
AGCCATTAGGACAACTCCAGCGGGTGGGGGGCAGGGGGCGGGTCTTAGGCCCCAAAGAAAGGAGA
AGATAACCATATGTCTCCCGGTGGCTGAGTGTGGCCCTGCTGTGTGTGTGGGAGGTGTTGTGTG
GGGCATGGATTGGGACACACCAGAGAAAGCTTGTGGCCCTGGAGCCCCAGGCTGCGATTTCCAG
TGCACCTTGAGGAAAGGAGGGTGGGTGCCCTCCATGCACAGGGCAGACTGTGCAACTGCCAGGT
AGGCAACAGCACGTGGTGTCCGGGCCAGGGTCTTGGTTTGTGTGAGCTCTTTGGTGTCCGTG
GCCCCATCCCAAGGATCCAGATACCACCCGGGGTTCATGCAGGGGAGCTAGCATGGGCAATGGAG
GTGCTCAAGGGGGCTGCAGTAGGGCACAGCCAGGTGTCTTGCTGAGCCAGGAACCCACCTG
CCCTGTCTTCCATGGTTTCAGTGGCTGGGAGAGCAAAGGGTCCGCTGATCTATGACACATCAG
TGTTTCCCATGGATCCCATCACATGGGTCCACGGAGAGAGAGCATGTGTGAGCTGGCACCCCCA
ACCCCATTCCTGTATGGAGGCGTGAGCCCATGGTTGGACACATGTCTCTCTCTGTCCCCCA
GATGGTGACTGTGGAAGAAGACTTGCTTTGGGACCGCTGGCCCCAGGCCAGTGGTTGTCTCCA
GGTGCCCGAGCCCTTGGTGCACCTGAGCTCAAGCCCTTCTGGTGCCCTGGCCTCCTGCCCTAAG
CTGTGGTGAGCCCATCCAGGTCCCACTGGATGCATGCATGGGGAGGAGGGTGGCCTGGGTGGGA
TCGATGATGAGAACCTTATATTGTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGG
ATTACGCTGAGGCCAGCCTTGGTGAGAAATTTGGAAGAGGATGCTGAGATCCCAAGGTCTCTG
GCAGGGCCACTGTATTTTGGGCTGGAGACCTGGAGGCCCTGAAGGGCATCTTAGGGGTGCCCGA
CCCCATCTCTGCGCTCTCTCTTGAGGCAGCCAGGCTCCCTTGCGGGCTTGGTGTGAGCCCTCC
AGTTCCCTGGGGTTGAGGCACATTGGAGGCTCTCTCTGAGCCCCCATCTCCCTGTGTCTTT
CAGCGAGCTCTTCTGCCCAGGGGGACCCCTGGCCTTAAGTGGGATAGGTAAGTGGATCCTGCTG
GGGTGCTGGACCATGAGCCAGGTGCTTTGGGTCACTGAGAGTCACCCCTCAGGCCACGAGGGA
TTCTCTCAGGGAGCCCATCTGAAACCCACCAGGGAOGGATGGTTTCTCCAGGAGGACAGCTTCT
TGGAAAGTCGGTCCCAAGAAGGATGCCTTCCCTGAAGCCGTGCAGAGATGATGGACCTCCAAGCA
GGAAGGGCTTCCTTCAACTCAATGCAGTGCACATCCTAGCTGAGACTCAGTGACACAAGTCAGGC
CTGGAGGACTTCCCAGGCCACATGAGGGGGTCCACAGGGTCTCCAGGGGCCACGGCTGTTATGA
GGGTGCTCTCTGTCCCCGAGGCTTGCAGAGGGGCAGGGTGTGGGTGATCGGACTTATGGAGTCA
GGCCGTGAAGATTCAAGGATTGGGCCCAACCCATGGCCAGCATGGGCCGAACCTGTAGAGCAA
TGGGCCATCCCGGTGGTGATCCTTGAGCCTTGTGGGGGTGGTGTGACCTTAGTGGGGTTGGGT
CAAGCCTGAGCTCTGGCCTTACCTGGTGGTGTGCTGCAGGCTGGCCCTGGGAATTTGGGCTTTGG
GCCAAGGGTGCAGTCTGTGTCCCGCTAAAGGTCAACCCCTCCCCAAAGTGGAGTGGCCAGAAGGA
TGGCATCCTGTGGTAGAAGTCCCACTGTCAAGGGTCTGTCTTGGCAATTTGTTGCCAGGCTG
CTTCTAAGCCATGGGTTTACCTCCAAAGTGGCGGGGTCTTGAGCCGAAGGAAAGGGGAAGACAT
CATGTGTTCCCTGATTGACTGAGCATGGCCTGGCTCTGCATTTGGAGGTGTGCGGTGCACGAAT
GGGGACCCATCAGAGAAGGCATGTGGCCCTGGGGCTCCAGGATTTGATTTCTGGTGTGAGCTTT
TACAGGGGGTCTGTAGTGGCACGTAGCATTCAGGTCAGCCTACTTGGTTTGGCTCTGAGCTTGT

10

20

30

40

50

GGTGGTCTCTGGCCCTGCCCAGTGGTCCCATTTGTGGCATAGAGTCATGTGAGGGAGCTGTGGCAA
GGAGGGCCAAGGGTTCCCCACATTTCATGATCGTTACTGTTTACATGGATCCCATCTCTTGAGTC
CATGGAGGGACAGCATGTGTGAGCCAGCACCCCTGCCCACCTTCTCCTGCATGGAGGGCTGAGGC
CGTATTTCTATACGTGTCCCCACCCCTCCAGATGGTGACCCAGAGGAAGACGTGCATTGGGT
CCGCTGGCCCCAGGCCAGTGTCTCTCAGCCATGTGCTCAACACCTGGTGAGCTGAAGCTCAGGC
CCTTCTCTGGCATCCTGGTCTCCTGCACTGAGCTGTGGTGAGCACATCTGGGTTCCTCTGGATAC
GTGTGCAGGGAGGGGGATGCACTGGGTGCGGTCAATGATGAGAACCTTATATTGTTCTGAAGAG
AGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCCAGCCTAGGTGAGAATTTT
GGAAGAGGATGCTGGGATCCCAAGTTCCCCAGCATGGCCAGTATATTTTAGGCAGGAGACCCTG
AGGCTCTGAACGGCATCTCCGGGGGGGCACAACCCTGGCTCTGGGCTCCTCTGGGAGGCAGCCCA
GGTTCCTCTGTGCAGGCTTGGGCTCTGGTTCCCTGAGCCCCCATTCCTCCCTCGTGTGTTTCAGTG
AGCTCGTCTCCTAGGTGGGGCCCCCAGGCATTGACCGGCATAGGTGAGTGGTCTCTGCTGGGGT
CATGGGTTCATCAGCAGGTTGGAGTCACCAAGGGTCAGCCTTTGAGACAGGAGGGTTTCCACAGG
CAGCCGACCTGAATCCACACCATGGAGGGATAGATTGGTCTCCTCAAGAGGGCTGTTTTTTTCG
GAATCAGACCCAAGGAGGATACCTTCCCTGCAGCCCTGCGGGGATGACGGTGGTCCAGGCAGGG
AAGGGTTTCCTTCAGTCTCACGCAGGTGAGCTCCAGCTGAGTCTCAGTGCATTGGTCTGGCCTC
CAGGACTGACCAGGCCACGTGAGGGGGGCAACAGGGGCTTCGGGATGCAGTGGGGTCAACACAGG
ATCTCTCCATCCCCAGAGAAAGGTGGGCATAGAACCCTGGAATTCGAGCTGCAGAGATTCAGA
ATCGCACACGAATTATTGCCCTGAATGGGACCCACCCTGTTGAGCAATGTCCCATCCAGGGSCA
CCTCTTTGAGCCTGAAGGGGGTGGTGTGTTTCCCTAGGTTTGGGTCAAGGCTGAGCTCTGGCC
AGTGCCCTGGTGGTGTGTAGTCTGTGTCATGGACTCGTTAGCTTTACGCCAAGGGGTGAGCCAC
GTCTACTGGGGATCTCCCTTCCCTGTGGCTGGAAGTCACCCCTTCCCCATTGGCAAGTGTCA
GGAAGGGTGACCTCCTGAGGTGGAAGTCTGTTGAGGGTCTGTCCCTGGAATATGCCACGCAT
GCTGCTTCTGAGCCATGGGGTCACCTCCAGGGTAGCGGGTCTTGGGCCCAAGGAAAGGAGAAGT
CACCATTGTGTCCCCGATTAGCCAAGTGCGGGCCTGCTCTGTGTTTAGGAGGTGTGTGGGGCAT
GGATGGGGACCCACCAGAGAAAGCATGTGGGCCAGGACCCAGGTTGCAATTTCTAGGACATG
CTGGGATGAGGACACTGTGTGGGTGTCCACAGGGATAGGCTATGTGACTTGACGGTC
TGCAGCGGCATCTGGCATCCAGGCCAGCCCTCCTTGGTGGGCCGTGAACCTGAATGGTGGCGCTGG
CCTGTGCCCAGTATATCTGGTATGACCCTGGGGTCTGTGTGGGGGAGCCGGCATGGGCATGGGAG
GTGCTTATGGGACCTGCAGTAGGACACAGTCGGGGCTTCTTGCCCAAGCCCAGTGACCCGCTTG
CCCTGTCTTCCAGGGTTTCGGTGGCTGAGAGAGCTTTTGTGTCCTGTGTCCGTGACGGGCCAG
TGTTCTGCATGCATCCCATCACATGGATCCATGGAGGGTGAGCATCCCTGGGCTGACACACCCC
ACCTTCTGCCCCCATGGAGGGGTGAGGTTGTGTTTTACACCTGTCTTACTCCTGTTTCCCCAG
ATGTTGAGCCCAGAGGAAGACTTGCACTGGGCCCAATGGCCCCAGGTGAGCGTCCATCAGCCAG
GTGTCCAGCCCTGGTGCATGAAGATCGGGCCCTTCCCTGGTGGCCTGGTCTCCTGCATTGAGC
TGTGGTGAGCACATCCGGATCCTGCTGGATGCGTGTGCGGGGAAGGGGGTGCCCTGGGTTGGGT
CAATGAGAACCCTTATATTGTCTGAAGAGAGGTGATAACTTAAAAATCATGCTCAATAATAGGA
TTACGCTGAGGCCCAGTCTAGGTGAGAGGTTTGAAGAGGATGCTGGGATTCCGAGGTCCCCAG
GAGGGCCCCCTGTATTTTTGGCTGGAGACCTGGAGGCCCTGAAGGGCATCTTGTGGGTGCCCCAAC
CCTGTCTCTGCGCTCCTCCTTGAGGCAGCCAGGCTCCTGTGTCAGGCTTGGTGTGAGCCCTCC
AGTTCCCTGGGTTTGGAGCACATGGGAAGCTCCTTTCTGAGCCCCGTTCTCCTCTTGTGTCTTT
CAGTGAGCTCTTCCACATGGAAGACCCCTGTGATTGACTGGCATAGGTGAGTGGCTGGCATCAT
GGGCCATGAGCCAGGCCGCGTGAGGTGCGCAAGGGTCAGCCTTCGGGAAAGAAGGGTTTCCTCA
GGGAGCCAACCTGAATCCCCACTGGGAAGATATGGGTTCTCCAGGAGGGCGACTTCTGGGAAA
CAAGAACCAAGGAGGTCCCTTCCCTGAAGCCCTGCAGGGGTGACGGTGGTCCAGGCAGGAAAG
GGTTCCTTCAGTTCCACCCAGGGCAGCTCCAGCTGAGGCTCGGTGCTTGCGTCTGGACTTAAG
GACTGCCCTGGCCATATGAGGGGTGCCACAGTGGCTCTGGGGTGCCATGGGGTCACACAGGCAC

10

20

30

40

50

TCTCTGTCCCTGGAGAAAGGTGGGTGATTGGGCCCATGGAGTTGAGCTGTTGAGATGCAAGTTT
TGCACCTGACACATGGCCCTGAATGGGACCCACCCTGTTGAGCAATGGGCCATCCCATGGGCCCT
CTTCGAGCCTGAAGGGGGGCGGTGCTGTTTCACTGGGTTTAGGTCAAAGCTGACCTCTGGCCGC
CACCTGGTGGTGCTGCAGTCCAGCCCTTGGACTCGTGGGCTTTGGGCCAAGGGGGCAGCCTGCA
TCCCCTGAAAGTCACCCCTTCCCTGTGGCTGGAAGTTATCCCTTCCCTCATGGGCGAGTGTGG
GAAGGGTGGCCTCCTGAAGTGGGAAGGCCCGCTATTGAGGGTCTGCTCCTGGCAATTTGCTGCC
CATGCTGCTTCTGAGCCATGGAGTCAACCACAGTGTGGTGGGGTCTTGGACCCGAAGAAAGGAG
AAGACACTGTGCCCCCGATTAGCTGAGTGTGGCCAGGCTGTGTGTTTGGCAGGTGTGAAGGGC
ATGGATGGAGACTCACCAGAGAAAGCATGTGGCCCTGGGGCCCCAGGTTGTGGTTCAGATATG
TGCTTGGATATGGCATATGGGTGGGTGCCCTACCATGCACAGGGACTGGCTATGTGACTGCCAGC
TGTGCAGCAGCATCAGGCATACGGGCCAGCCTCCTTGGTTGACCATGAACTGGTTGCTGGCCCT
GGCCTGTGCCAGTAGTCTTGGGGTGACCCTGGTGTCTATGTAGGGGAGCTGGCATGTGTAGTGG
AGGTGCTCGTGTGGTCTGCAGTAGGGAGCAGCCCTGGCTTCTAGCCTGAGCCCAGTGACCTGCC
TGTCTGTCTTTCAGGGTTCACTGGCGGAGAGAGCATCAGGTGGCCACAGTCTGTGATGGGCC
AGTATTCCACATGGATCTCATCACATGGGTCCATGGAAGGCGAGCATCCCTGAGCTGGCACACC
CCACCTTCTGCCAGCATGGAAGGGTGAGGTTGCATTTGGCACCTGTCTCTTCTTCTGTCTCTGA
GATGGTGACCCAGAGGAGGACTTGCATTGGGGCCACTGTCCCCGGGCCAGTGGCCATCAGCCG
GGTGCCTAGCCCCCTGTTGCACTGAAGCTCAGGCCCTTCTGTGGCCTGGTCTCCTGCATTGAG
CTTGGGTGAGCCCATCCGGTTGCCACTGGATGCCCTAAGCAGGGAGGGGGGTTCCTGGGTGGG
TCAATGATGAGAACCTTACATTGTTCTGAAGAGAGATGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGG
ATTACGCTGAGGCCCAGCCTAGGTGAGAAATTTTGAAGAGGACGCTGGGATCCCTAGGTCCCTG
ACAGGGCCACTGTATTTTGGGCTGGAGACCTGGAGTCCCTGAAAGGGCATCTGGAGGGGGCCCAA
ACCTGTCTCTACGTTCCCTCCATGAGGCAGTCCAGGCTCCCTGTGCGAGCTTCGTGTGCGTGCTC
AGATTCCCTTGGTGGTGCATGTGGGTGGCTCATCCCTGAGCCCCCTGTTCTCCCCTTGTGTCTT
TCAGTGAACCTCGTTTGGCCAGGAGGACCCCTGGGCTTGAGCAGCATAGGTGAGTGGATCCCTACT
GGGGTGCAGGGCCATGGACCAAGGCCACGTGGGGTCACTGAGGGTCAGCTATCAGGACAGGAGG
ATTCTCAGGGAGACAACCTGAATCCCCACTGGTGAGGGATTGTTCTCCAGAAGGGCCGCTC
CTTGGGAATCTGACCCAAGGAGGACACCTTCCCTGAAGTGCTACAGGAGTGACATTGGTCCAGG
CAGGAAAGGTTCCATTAGTCCCATGCAGGTGAGCTCCAGCTGAGACTTGGTGCTAGGGTCTG
GCCTTGAGGACTGCCCAAGCCACATGAAGGTGGCCCCAGGCTGTGATTTTTTGGTGCGTGCTTGG
AGAGGGAGTCTGGGCACCCTCCCTGCACAGGGGCAGGCTGTGCGTCTGCCAGGTCTACAGTGGC
GCCTAGCTTCAGAGCAAGCTTCCCTTGGTTGGCCTTAGCTGGTTGGTGGCCCTGGCTCCTACCCA
GGGGTCACAAATGCAGCCCAGGAAGTGCAGGGAAGCCGGCTTGGACAGTGGAGGTGCTCCAGGGG
CCTGCGGTAGGGCACAGCCTCGGCATCTTGCCTGAGCCTAGTTACTCGCCTGTCTGTCTCTTCC
AGGGTTTGGTGGTGGGGAGATACAAGGGTTCCCCAGGTCCATAACTGTCTCGTTTCACATGGA
TCCCATCACATGAGTCCACGGATGTAGAGCATGTGTAGCCAGCAGCCCCCTCCCCGCTTTCTCTGC
ATGGAATCTTAAGGCCCTATTTGGACACCTTTCCCCGTCCCTCCAGATGGTGAGCACAGAGGAA
GAATTGCGTTAGGCCCTTTGGCCCCGGACCAAGTGTCTGCCAGCCACGTGCTCAGCCTCCCGTGC
GCTAAAGCTCAGGTCTTCTGTCTATCCTGGTATCCTGCACTGAGGTGTGGTGAGTCCATCCAG
GTCCCTCTGGATGTGTGAGTGGGGATGGGGGTGTCTGGGTGGGTGCGATGATGAGAACCTTAT
ATTGTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCCAACT
TAGGTGAGAAATTTTGAAGAGGATGCTGGGAATCACAAGGTCCCCGGCAGGACCACTGTATTTT
AGGCGGGAGACCTCGAGGCCCTGAAGGGCATATCATGGAGGGGTACCCAACCCAGTCTGTGCTC
CTCCATTAGGCACACCAGGCTTCTGTGTGGGCTTGGTGTCTGCACTCAGCTTCCCCGGGGGTG
GGACACATTGGTGGCTCCTTCTGAGTCGCATTCTCCTCTGTGTCTTTCAGTGAGCTCTTCCCC
CCAGCAGGCCCCCTGGGATTGACTGGCAAAGGTGAGTGGATACTGCTCGTGTGATGGGCTGTGA
GCCAAGCTGCGTGGGGTCCCCAAGGGTCAGCCCTCGGGTCACCTGGGTTTCTCAGGAGCTGAT

10

20

30

40

50

CTGAATCCTGACTGGGGATGTGTTCTCCAGGAGGGCAGCTTCCTTGGGAATCTGACACAAGGAG
GAGGCCCTTCTCTGGAGCCCTGCAGGGGTGGTGGTGGTCCAGGCAGGAAAGGGTTTTCTCAGCTC
CACACAGGACAGTGGAGCTGGGCAGTGCTCAGCTCAGACTTGGTGCTCAGGTGAGGCCTCTAGG
ATGGCCAGGCCACATGACGGGGGCCACAAGGGCTCCAGGGCACCACAGACATCTCATGGGGGCT
CTCCAACCCCTGGAGAAGGGTGGGGCAATTTGGGCCATTGGGTGCGGTTCATGGAGCTTCAAGGAT
GCACCAAACCCATATCCCTCAATGGGACCGACCCTATTAAGCAATGGGCCATCCCAGTGGCACC
TCTTTGAGCCATGTGGTGGGTGGCGCTGTTTCTCTGAGGTTGGGTCAAGACTAGCTCCGGCCAG
TGCCTGATGGTGGTGCAGTCCAGTCCCTGGGACTCGTGGGCTTTGGGCCAAGGGTGCAGCCCCGTG
TCCTACTGGGGATCACCCCTTCCTTATGAGGGAGTGGTGGGAAGGGTATCCTCCTGAGGTAGGA
AGGCCCCGTGTGGAAGGAACTTTCTGGAAATTTGCAGTCCAGACTGCTTCTGAGCCATGAGGT
CATCTCCGGGGTGGCGGGGTCTTGGGCCCAAGGAAAGGAGAAGACACCATATGTCTCCCGATTG
GTTGAGTATGGCTCCACTCTGTGTGTGGGAGGTGTTGTGTGGGGCATGGATTGGGACCCACCAG
AGAAAGCTCGTGGCACTGGAACCCCAAGCTGCAATTTCCAGTGCACCTTGGGAAGGGGACTGGG
TGCTCACCCCTCCATGCACAGGGCAGGCTGTGCAGCTGCCAAGTTGGCAGTGGTGCCTGGCATCC
GGGCCAGCGTCCCTTGGTTGCGTGTGAGCTGGTTGGTGTCTTGGACGCTGCCAGGGGTCCAG
TGCTGCTTGGGGTCATGAGGGGAGCCAGCGTGGGCAAGGGAGGCCTGCAGTAGGGCACAGCCCCG
GGGGTCTTGCCCTGAGCCCAGGATCCTGCCGGCCCTGTCTTCCATGGTTTCGGTGGCTGGGAGGG
CAAAGGGTCCCCACGTCTGAGACACATCAGTGTTCACATGGATCTCATCACATGGGTCCATA
GAGAGAGAGCAAGCGTGAGCTGACACCCCCCACCCTTCCCTGTATAGAGGTCTGAGCCCCGTG
GTTGGACACATGTCTTCTCCTGTCCCCCAGATGGTGTCTGTGGAGGAAGACTTGCCATTGGG
TTGCTGGCCCCAGGCCAGTGGTTGTCATCCAGGTGCCAGCCTTGGTGCAGTGAAGCTCAGGCC
CTTCTGCTGCTCTGGTCTCCTGCACTGAGCTGTGGTGAGCACATCCGGGTCCCACTGGATGGG
TGTGTGTGGTGGGGGGTGGCCCTGGGTGGGTGATGATGAGAACCTTATATTGTCTGAAGAGAG
GTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCAGCCTAGGTGAGAATTTTGG
AAGAGGATGCTGGGAATTACAAGTTCCTGTGAAGTCCACTGTATTTTGAAGTGAAGACCTGGA
GGCTCTGAGGGCATCTGGAGGGTGGCCAAACCTGTCTCTGCACTCCTCCATGAGGCAGCCCCAGG
CTCACTCTGTGGGCTTGGTGTGCGCGCTCCTGTTACCCAAGGGTGGGGTACTTTGGCATCTCCT
CCCTGAGCCCCCATTTCTCCCTGTGTCTTTCAGTGACCTCTTTTGGCCGGCAGACCCCTGGCA
TTGACCAGCATAGGTGAGTGGATCCTGCTGGGGTCATGGGTGATGAGCCAGGCTGTGTGGGGT
GCCGAGCATCAGCCTTTGGCTGCAAGGGTTTCTCAGGAAGTGAACCGAATGCCACCTGGGAT
GGGTTCTCCAGGAGGGCAGCTTCCCTAGGAATCGGACCCAAGGAGGATACCTTCCATGAAGCCC
TGCAGGGGTTGTGGTGGTCCAGGCAGTAAAGGGTTTCTCAGCCCCATGCAGGGCAGCACCCAG
CTGAAACTCGGTGCTTAAGTCAGGCCTCTAGGATGGCCGTCACATGAGGGGAACACACAAGGG
CACTGGGGCGCCAAGGGGTCTTATGGGGGCTCTCCGACCTTGGAGAGGTATGTGTGATTGCGC
CCATGAGGTGAGGTTTTGGATTTTCAAGGATCTCTCCAAACCCATGGCCCTGAATGGGACCCGAC
CCTATTAAGCTATGGGCCATCCCAGTGGTGCCTCTTTGAGCCAAGTGTGGGGTGGCACTGTTTC
CATGAGGTGGGTCAAGACTAGCTCTGGTGACCCCATGATGGTGCTGCAGTCTGGCCCTGGGAC
TCGTGGGCTTTGGGCCAAGGGTATAGCCCATGTCCACCAGGGGCCACACCTTCTTGTGGGCA
AGTGGCGGACAGGGTGTCTCCTGAGGTGAGAAGGCCTGCTGTGGAAGGACCTGTCCAGGCTGC
TTCCAAGCTATGGGGTACCTACAGGGTGGTGGGGTCAAGGAAAGGAGAAGACACCATGTGTCT
CCCGATTGGCTGAGTGTGGCCCCACTCTGTGTGTGGGAGGTGTTGTGTGAGGCATGGATGGGGA
CATATCAGAGAACACACAGGGCCCTGGGTCCCAGGCTGCAATTTCCGGTGTGGTGTGGAGCAG
GGCCTGGGTGCTTGCCCTCCACACACAGGGGCAGGCTGTGCTACTGCCAGATTGGCAGCAGTAC
GTGGCATCCAGGCCAGCCTCCTTGGTTGGCGTGAGACGGTAGGTGGCCCTGGCTGACACCCAG
GGGCCAGTACAGCCCTGGGGTCATGTGAGGCAACTGGAGTGGGTAGTGGAGGTGCTCAAGGTGC
CTGCAGTAGGGCATAGCCAGGGCGTCTTGCCTGAGCCCAGTGACCTACCTGCCCTGTCTTCCA
GGGTTCAAGTGGTGCAGAGGGCCAAAGTTCCCTGTGTCCATGACACATCAGTGTTCACATGGA

10

20

30

40

50

TCCCATCACATGGGTCCATGGTGGGAGAGCAATCGTGAGCTAGCATCCCCACCCCCCTTCCTGC
ATGGAGGCCTGAGGTTCCATTTGGACACATGTCCACCTCCTGTCCCCAGATAGTGAGACTGGA
AGAAAACTTTCATTGGGCCCCGCTGTCCCGGGGTGAGTGGTCATCAGTCAGGTGCCAGCCCTTG
GTGTGGTGAAGCTCAGGCTCTTCTTGGCGCCCTGGTCTCCTGCACGGAGCTGCGGTGAGCACAT
CCGGGTCCCCGATGGATGCATGCGTGGGGATGGAGGGCGTCCCCTGAGTTGGGTCAATGATGAGA
ACCTTATATTGTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGG
CCCAGCTTAGGTGAGAATTCTGGAAGAGGATGCTGAGATCCGAAGTCCCCTGGAAGGGCCACTG
TATTTTGGGCTGGAGTCTTGAAGGCCCTGAAGGACACCTTCGGGGTGCCCAACCCAGTCTCTGC
ACTCCTCTGTGTGGCAGCCAAGGCTCCTTGTGCAGGCTTGGTGTGGCATTCTGGTTCCCTGGG
GGTGGAGCACATCGACGGCTCCTCCCTGAGCCCCGTTCTTCTCTGTGTCTTTCAGTGAGCTCT
TCTACCCAGCGGGCCCCCTGCCCTTGAGCGGCATAGGTGAGTGGATCTTGCTGGGGTCACGGGC
CAAGAGCCAGGCCACGGGGGCTCGCTGAGGGTCACCTTTCAGGCCACGAGGGTTTCCTTAGGGA
GCTGACCTGAATCCCCACCAGAGATGGATGGTTTTCTCCGGAAGGGCAGCTTCCTTGTTAATTGA
TCCCAAGAAGGACGCCTTCCCTGAAACCCTGCAGGGGTAATGGAGGCCAGGCAGAGAGTT
CCTTCAACCCAATACAGTGCAGCAGCTTGTTGCCTTGATGCTCCCCCTCCCTGGAGAAAGGTGG
GCATAGGGCCCCTGGAGTTGAGTTGCAGAGATTTAAGGATCGCACAGGACTTATTGACCTAAAT
GGGACTGACCTGTGAGCAACGTGCACCTTGGTGCATGGGTGAGGTGAGGAGCACTGCCAGGC
CACATGAGGGSTCCACTGGGTCTCTGGGGGCCACGGGTGTTATGCAGGAGCTCTCCGTCCCCAA
GGCTTGCAGGGGGGTAGGATGTGCGGTGATCGAGCTTATGCAGTCAGGCCGTGAAGATTCAAGGA
TTGGGCCCCAACCCATGGCCCTGATGGGACCGACCTGTGAGCAATGGGCTATCCCACTGGTGC
CTCCTTGAGCCTGGTGGGGGCAGTGCGGCCTCAGTGGGCTTGATCAAGGCTGAGCTCTGGCCA
GCACCTGGTGTGTTGGCCCTGGGAATCGTGGGCTTTGGGCCAAGGGTTGAGCCTGTGTCCCACTG
GAGTTCATCCCTACCGGAAGTGGAGTGGATGGAAGGGTGGCATCCTGTGGTGGAGAGCCACCG
TTAAGGGTCCCTGTCTGGCAATTTGATGCCAGGCTACTTCTGAGCCATGGAGTCACCTCCAGG
GTAGCAGGGCTCTTGAGCCAAAGGAAAGTTGAGGACATCATGTGTCTCTGATTGGCCGAGCGTG
GCCAGCTCTGTGTGTTAGGAGGTGTGCGGTGCATGAATGGGGACCCACCAGAGAAGGCATGTGG
CCCTGGGGCCCCAGGATGTGATTTCTGGTGTGTGCTTATAAAGGGTGCCTGGATGGSTTCATTT
AATGCCCAGGGGCAGGCCATGTGACTGCCAGGTCTGCAGTGGTACGTGGCATCCAGGCCAGCCT
CCTTGATTTGCTGTGAGCTATTTGGTGCCCATGGCCCTGCCAGTGGTCTGATGCAGCCAGA
TTCGAGCAGGGGATTTGGCGTGGGCAGTGGAGGTGCTCCAGGGTCTGCACTAGGGTGCAGCCT
GGGCGTTTTGCTCGAACCCTGTGACCCTCCTGCCCGTCTTCCAGGGTTGAGTGGCCAAGGGT
TCCTCGCGTAAATGACCATCACTGTTTTTACATGGATCTCATCTCATGAGTCCATGGAGGGAGAG
CATGTGTGAGCCAGCACCCCTGCCACTTTCTGTCATGGAGGCATGAGGCCTTGTGTTGGACAC
CTGTCCCCACCCCTTCAGATGGTGACCCAGAGGAAGACTTGCGTTGGGCCCCACTGGCTCTGG
GCTCAGCCCCCTGGTGAAGCTCAGGCCCTTCTGGCACCCCTGGTCTGCTGCACCTGAGCTG
CGGTGAGCCTATCTGGGTCCCACTGGATGCATGGGTTGCGGGGCAGTGGAGGGTGATGCCCTGG
GTTGGGTGCGATGATGAGAACCTTATATTGTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTC
AATAGGATTACGCTGAGGCCAGCCTAGGTGAGAATTTTGAAGAAGGTGCTGGGATCCGGAGT
TCCCTGGAATGACCAATGTATTTTGGGCTGGAGACCTTGAGGCCCTGAACAGCAGCATCTCGTG
GGGGCCCCAACCCCTTCTCCGTGCTCCTCTGTGAGGCAGCCCAGGCTCCCTGTGTGGGCTTGGTG
TTAGTGCTCCGGTTCTGTGAACCCCCATTCTCCCCTTGTGTCTTTCAGTGAGCTCTTCCACCCA
GGTGCAACCCCTGGCATTGACCAGCATAGGTGAGTGGTCCCGCTGGGGTCATGGGTGATCAGT
CATGCAGTGTGGGGTCACCAAGAGTCAGCCTTTGAGACAGGAGGGTTTCCACAGGCAGCTGACC
TGAATCCACACCATGGAAGGGTAGGTTGGTCTTCCAAGAGGGCTGTTTTTTGGGAATCGGACC
CAAGGATGATATCTTCTGTCAGCCTGTCAGTGTGACGGTGGTCCAGGCAGGAAAAGTTTCT
TCAATCTCATGCAGGGCAGCTCCCAGCTGAGTCTCAGTGCACCTGGTCTGGCCTCGAGGACTGAC
CAGGCCACGTGAGGGGGCCACAGGGGCTTTGGGATGCCATGGGGTCACACAAGAGCTCCCAT

10

20

30

40

50

CCCTGGAGAAAAGGTGGGCATAGAGCCCATGGAGTTGAGCTGCAGATATTTAAGGATCACACAGG
ATTTATAGCCCTGAATGGGACCGACCCTGTTGAGCAATGTGCCATCCATCCTATGGTACCTCTT
TGGGCCCTGGATGGGGTGTGCTGTTTCCCTAGGTTTTGGTCAAGGCTGAGCTCTGGCCAGTGCC
TGGTGGTGCTACAGTCCAGCCACGGACTTGTAGCTTTAGGCCAAGGGATCAGTCCACGTCCTG
CTGGGGATCTCCCCTTCCCTGTGGCTGGAAGTCAACCCCTTCCCATTGGCAAGTGTGAGGAAGG
GTGGCCCTCTGAGGTGGAAGGCCTGCTGTTGAGGGTCTTGTCCCTGGAATATGCCACCCACACT
GCTTCTGAGCCATAGGGTCACTCCAGGATAGTGGGTATTGGGCCAAAGGAAAGAAGTCAACAT
GTGTCCCTGATTAGCCAAGTGTGGCCCTGCTCTGTGTTTAGGAGGTGTGTGGGGCATGGATGG
GGACCCACCAGAGAAAGCATGTGGCCCTGGGACTCCAGGTTGTGATTTCCAGTTCATGCTGGGA
TAGGGCACCTGGATGGGTGCCCCACAATGCACCGGGGCAGGCTATGTGACTGCCAGCTTTGCAGC
GGCATCTGGCATCCGGGGCCAGCCTCCTTGGTTGGCCATGAACTGGTGGTGGCCCTGGCCTGTG
CCCAGTAGCTCTGTGTAATCCTGGGGTTCATGCGAGGGAGCCGGCATGGGCAGTGGAGGTGCTC
GTGGGAACCTGGGGTAGGACACAGCCAGGTCTTCTTGGCCGAGCCAGTGACCCACCTGCCCTGT
CCTTCCAGGGTTTCACTGGTTGAGAGTACAGGGTGAAGTGTGTCTGTGACAAGCCAGTGTCTGC
ATGGATCCCATCACGTGGATCCATGGACGGCAAGCATCCCTGAGCCGCCACACCCACCTTCTG
CCTCCATGGAGGGGTGAGGTTGTGTGTGGACGCTGTCTACTCCTGTTTCCCCAGGTATTGAG
CCTGGAGGAAGACTTGAATTGGTCCCAATGGTCCAGGCCAGCATCCATCAGCTAGGTGCTGAG
CCCCTGGTGCATGAAGATTGGGCACCTTCTGGCACCCCTGGTGTGCTGCACCGAGCTGTGATGA
GCACATCCGGGTCCTGCTGGATGCATGCGCCGGGAAGGACGTGCCCTGAGTTGGGTGATGATG
AGAACCTTATATTATCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTG
AGGCCCAGTCTAGGTGAGAGTTTTGGAAGAGGATGCTGGGATCCTGAGGTCCCCTGGTAGAGCC
AATTGTATTTTGGGCTGGAGACCTGGAAGCCCTGAAGGGCATCTGGGAGGCCCCAACCCCTGTCTC
TGTGCTCCTCCATGAGGCAGCCCTGGCTCCCCTGAGCCCATTTCTCTCCTGTGTCTTTCACTGAGCT
CTTCCCCACAGGTGGGCCCCCTGGCATTGACTAGCATCGGTGAGTGGATCCTGCTGGGGTCGTG
GGCCGTGCACCAGGCTGCATGGGGTACCAAGTATTAGCCTTCAGGACAGGAGGGTTTCTCAG
GGAATCGACCTTAATCCTCACCTGTGGAGAGATGGGTTTGTCTCTAGGAGGGCAGCTTCTGG
GAAATCAGACCCAAAGACGATGCCTTCCCTGAAGCCCTGCAGGGGTGACGGTGGTCCAGTCTGGA
AAGGGTTCTTTCAGTCTCATGCAGGGCAGCTCCCAGCTGACACTTGGTGTGAGAGTCTGTCTT
GAGGACTGCCCAGGACAAATGAGTGGGACAACAGAGGCTCCCGGATACCACAGGGATCACTCAG
GGGCTCTCCGTCCCTGGAAATGGGTGGGCGATCGGGCCCATGGGGTGGGGCTGCGGAGATTCAA
GGATCGTGCCCTGCTCATGGCCCTGAATGCAAATGACCTGTTGAGCAATGGGTACACACAGTA
GCTCCTTTTTGAGCCTGGTGGGTGGCGGCTCAGCTTCAACTGGTTGGGTCAAGGCTGAGCCATG
ACTGGTGTCTTTGTGGTGCCGACGGCCAACCCTGGGACTCATGGGCTTTGGGTCAAGGGTGCAGC
CCGCCTGCTGTGGGGGTACCCCTTCTTCGAGGTCACTGGCGGGAAGGGTCACGTCCCGAGGT
TGGAAAGCCCCCTCATGAGGGACCTGTCTGGGAATTTGTTGCCCAGGCTGCTTCTGAGCCATG
TGGTCACTTCCGGGTGGCGGGGTCTTGGGCCCAAGGAAAGGAGAGGGCACCATGTGGCTCCTGA
TTGGCTCAGTGTGGCCAGCTCTGTGTTTACAGGGGTCTGGGGTGTGGATGAGGACCCACCAG
ACAAAGCACGTGGCCCTGGGCCAGGCTGTGATTTCTGGTGGTGCTTGGAGAAGGATCCTGGG
CAGGCATTCTCTCCAAACAGGGGCAGGTTGTGGGACTGCCAGATTGGCAGCAGTGCCTGGCATC
CAGGCCAGCATCCTTGGTTGGCTGTGAGCTGGTTGGTGACCTTGGACCTGCCCAGGGTTTCCG
TTGTGGTCCAGAGTCATGCAGTGGGGCCAGTGTGAGCAGTGGAGGTGCTCCAGGGGCCCTGCTGT
ATGGCACAGCCAGGGCATCTTACCCAAGCCCTCCTGCACTGGTCTCCTGCACTGAGCTGTGGTG
AGCCCATCTGGGTTTCTGTGATGCCTGTGCGGGGAGGGGTTGCCCTGGGTGGGTGATGATG
AGAACTTATATTGTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGA
GGCCAGCCTAGGTGAGAATTTTGAAGAGGATGCTGGGAATTATGAGTTCCCTGGCAGAACCA
CTGTATTTTGGGCTGGAGACCTGGAGGCTCTGAGGGCATCTGGAGGGTGCCCAACCCTGTCTCT

10

20

30

40

50

GCGCTCCTCCGTGAGGCAGCCCAGGCTCACTATGTGGGCTTGGTGTTGGCACTCCTGTTACCCG
GGGGTGGGGCATTTTGGCATCTCCTTTCTGAGCCCCCAATCTCCCCCTGTGTCTTTCACTGAGCT
CTTCTGCCCAGCAGCCTCCCTGGCAGTGACCAGCATAGGTGAGTGGATCCTGCTGGGGTAATGG
CCCATGAGCCAGGCTGTGTGGGGTCACCAAGCATCAGCCTTCAGCCATAAGAGTTTCTCAGGA
GCTGACCCGAATGCCCACCTGGGATGGGTTCCTCCAGAAGAGTGGCTTCCTTGGAAATCATACCC
AAGGAAGATACCTTCCCTGAAGCCCTGCAGGGGTTGCAGTGGTCCAGGCAGTAAAGGGTTTTCT
CAACCTCATGCAGGGCAGTGCCCCACTAAGACTCAGTGCTCTGGTCAGGCCTTTAGGATGGCCA
GGCCACATGAGAGGGGGCCACAAGGGCTCTGGGGCACCAAGGGGTTCTTGCAGGGGCTCTTCAAC
CTTGGAGAGGTGTGTGTAATTCAGCCCATGAGGTGAGGCTGTGGATTTTCAAGGATTGCACCAA
ACCCATGGCCCTGAATGGGACAAACCTTAATAAGTTATGGGOCATCCCAGTGGTGCCTCTTTGA
GCCAAGTGTGGGGTGGCACTGTTTCCCTAAGGGTGAGTCAAGACTAGCTCTGGCTGGCACCTGAT
GGTGGTGCAATCCTGCCCCTGGGATTGGTGGGCTTTGGGACATGGGTACAGCCCATGTCCCATTG
GGGTCACCCCTTTATTGTGGACAGGTGGCGGGGAAGCATGTCTCTGAGGTGGGAAGGCCCTGCT
GTGGAAGACCCTGTCTCAGAAATTTGCTGTCTTGGCTGCTTCTGAGCTATGGCGTCACCTCTGT
GGTGGCGGGAGTCTCGGGTGAATGGATCCTGCTGGGGTCATGGGCCATGAGCCAGGCCGGGGTG
GGGTCCCTGAGCGTCACCTTTCGGGTCTATGAGGGTTTCCCTAAGGGAGCCGACCTGAATCCCCAC
CAGGGATGAATGGTTTCTCTGGGAAGCAGGTTTCCCTTGAAATCAGTCCCAAGAAGGACACCTT
CCCTGAAACCTTGCAGGGGTAAACAGAGGTCCAGGCCAAGAGAGGGTTCTTTCACCCCAACGCAGT
GCAGATCCTAGCTGAGACTTGGTGACAGGTGAGTCCCTGGAGGACTGCCCAGGCCACATGAGGG
CATCCACAGGGTCTCCGTGGCCAGGAGTCTTATACGGGAGCCCTCTGTCCCCGAGGCTTGCAGA
GGGGTTGGGTGTGGGTGATCTGGCTTACGGAGTCAGGCCGTGAACATTCAAGGGTGGGGAACCA
CCCATGGCCCTGAATGGGACCGACCCCTGTTGAGCAATGGCCATCCTGGTGGTGGCACCTTGAGC
CTGGTGGGGGTGGCGCTGCCTCAGTGGGGTTGGGTCAAGGCTGAGCTCTGCCTGTACCTTGTG
GTTGGCCCTGGGAATCATGGGCTTTGGGCCAAGGGTGCAGCCTGCGTCCCGCTTGAGGTCACTC
CTACCTGAAGTGGAGTGGCCGGAAGGGTGGCATCCTGTGGTGGGAGACCCACGGTCAAGGATCC
TGTGCTGGCAATTTGCTGCCCAGCCTGGTTCTGAGTCATGGGGTACCTCCAGGGTGACAGGGT
CTTTGTCAAAGGGAAGGAGAGGACATTATGTGGCCCTGATTGGCCAAGCATGGCCCAGCTCTG
TGTTTGGGAGGTATGCGGTGCCTGAATGGGGACCCACCAGAGAAGGCACATGGCCCTGGGGCCC
CAGGATGGTATTTCTGGTGTGAGCTTATAAAGGGTGCATGGATGGGTGCATTCCATGCCAGTG
GCGGGTTATGTGACTGCCAGGTCTGCAGTGGCACATGGGGTCCGGGCCAGCCTCCTTGGTTTGC
CATGAGCTGGTTGGTGGGCCAGGCCCTGCCTAGTGGTCTCATTGCAGCCCAGAGTCATGTGGGG
GAGCTGGCGTGGGCAGTCGAGGTGCTCCAGGGTCCACAGTAGGGTGCAGCCTGGGCGTCTTGC
TGGAATCCCATGACCCACCTGCCCTATCCTTCCAGGGTTGAGTGGCAGGGAGGGCCAAGGGTTC
CTCGTGTGCATGACTGTCACTGTTTACATGGATCTCATCTCATGAGTCCATGGTGGGAGAGCA
TGTGTGAGCCAGCACACCCTACCCACTTTGCCCTATGGAGGCACAAGGCCCTGTTTGGACACCT
GTCCCCACCCCTCCAGATGCTGACCCCTGGAGGAAGAATTGCACTGGGCCCCACTGGCCCCGGGA
AAATGTCCCTCAGCCAGGTGCTTAGCCCCCTGGTAATCTGAAGCTCAGGCCCTTCCCTGATGCCCT
GGTCTCCTGCACTGAGCTGTGGTGAGCACATCTGGGTCCCAATGGATGCATGCATGCGTTGTGG
GGTGGTGGTGTCTGGGTGGGTCGATGATGAGAACCTTATATGTCTGAAGAGAGGTGATGAC
TTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCAGCCTAGGTGAGAATTTTGAAGAGGAT
GCTGGGATTTCTAGGTCCCTGTCTATGGGCACCTGTATTTTGGACTGGAGACCTCCGGGCCCTGAA
CAGCATCTCGGGGGGAGCTTACCCCTGTCTCCACATTACATGTGAGGCAGCCAGGCTCCCTTT
GTGGGCTTGGTGTCTGCACTCTGGTTCCCTGTGGTAGGGCAGCTTGCTGGGTCTCTCTGAGCC
CCTGTTCTCCCTTTGTGTCTTCTGTCTTTCACTGAGCTCTTCAGCCCAGGTGGGCTCCCTGACA
CTGATGCGCATAGGTGAGTGGATTCTGCTGGCATCATGGGCCATGAGCCAAGCTGCGTAGGGTC
ACCAAAGGTCACCTTTTAGGCCACGTGGGTTTCCCTCAGGGAGCCGACCTGAATCCCCACAGGT
TGGGACAGTTTCTCAGGAGGCTGGCTTCTTGGGAATCAGACCCAAGACAATGCCTTCCCTGA

10

20

30

40

50

AGCCTTACAGGGGTAACAGTTGTCCAGACAGGAAAGGGTCCCCTCAGTCCCATTGAAGGCAGCT
CCCAGCTGAGACTCAGTGTGCGAGTCTGGCCTCAAGGATGGCCCAGGCCACATGAAGGAGGCCA
CAGGGGCTCTGGGGTGCCACAGGGGTACACGAGAGCTCTCTTTCCCTGGAGTGGGGTGCTCGA
ATGAGCCCATGGGGTCAGGCTGCAGAGATTCAAGGATCGCATCCCAACCGTGGCCCTAAATGCG
ACCGACCATGTTGAGTAATGGGCCATCTCAGTGGGGCCTCTTTGAGCCTGGTGGGGGGCGGGGC
TGTTTCCCTGGGTTTGGGTCAAGGCTGAGCTCTGGCCAGCGCCTGGTGATGCTGCAGGCCAGCC
CAGGTTCTTGTGGGCGTTGGTCCATTCCGGCAGCCCTGTCTCCTGGAGGTCAACCCCTTGCCCTAT
TGGTGATTGGCTGGATCCTGAGGTGGAAAGACCTGCTGTTGATGGTCCTGTCCCAGGAATTTAC
CACCCAGGCTGCTTCTGAGCCATGGGGTCACCTCCAGGGTGGCGGAGTCTTGGGGCTAAGAAAA
AAGAGGACACTATGTAGCCACGGTTGGCCAAGGGTGGCCTGACTCTGTGTTTGGGACATGTGC
GGGGCATGGATAGGGACCCGCCAGAGAAAGCACGTGGCCCGGGGACTCCAGGCTTCGATTTTCAG
GTGTGGCTTGCAAATAGCACCTAGGCAGGTGCCCCACCACGCCCTGGGGCAGGCTATGCAACTTC
CATCTCCACAGTGGCGCATGGCTTCTGGGCCATTCTCCTTGGTTGGCCATGAGCTGATTGGTTTC
CCCTGGCCTGTGCCCTGTGGTCCCGGAGTGGCTCTGGGATCGTGTGGGGCAGCCAGCATGGACA
GTGGAGATGCTATCAAGGCCTTCAGTAGGGTGCAGCCCAGGTTTCTTGCCCTGAACCCAGTGACC
CACCTACCCTGTGTTTTTCAGGGTTTGCTGACAGGGAAAGGCCAAACGTGCCCCACGTCCATGCTA
GGTCAGTGTTTCCTCATGGACCCCATCACATGGGTATCCCTTACCCCTTCCCCACATGGAAGTAT
GAGGCTCTGTTTGGACACATGTCCCTCTTCTGTCCCCCAGATGGTGAGCCTGGAGGAAGACTT
GCATTGGGGCCCAATGGACCCAGGCCAGTGGCCATCAGCCAGGTGCCACCCCTGGTGTGCTGAAG
CGCGGGACCTACCTGTTGTCTGGTTTCCCTACACTGAGCTGAGGTGAGCACATCTGGGTCCCTC
TGGATGCATGCATGGGGCGGGGGGTGCCCTGGTTTGGGTCAATGATGAGAACCTTATATTATCC
TGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCCAGCCTAGGTGA
GAATTTGGAAGAGGATGCTGGGATCCCAAAGTCCCAAGTAGGGGACTTTATTTATTTATTTTGGG
CTGGAGCCCTGGAGGCCCTGAAGGGCATCTGGGGGGCCAGCCCTGTCTCTGTGCTCCTCCGTG
AGGCAGCCCAGCCTCCCTGTGTGGGCTTGCTGTTGGTGGTCCAGTTCCTTGGGGCGGGGCACGT
GGACAGCTCCTCCTTGAGCCCCCTGCTCCACTTGTGTCTTTCAGTGAGCTCTTCAACCCAGGC
GGGGCACCCCTGGCATTACCCAGCATAGGTGAGTGGATCCTGCTGCCATCGTGGGCCATGGGCCA
GGCTGGGTAGAGTCACTGAGGGTCAGCCTTCGGGACAGGAGAGTTTCCTCAGGGAGCCGAACCTG
AATCCCCACCAGGGAGGGATAGGTTGGTCCCTCCAGAAGGGTGGCTTCCTGAGAAATCGGACCCA
AGGGGGACGCCTTCCCTGGAGCCCTGCAGTGATGACGGTGGTCCAGGCAGGAGAGGGTTCCCTTC
AGTCTCACACATAGTAGCTCCAGCTGAGTCTAGGTGTTTCGAGTCTGGCCTTGAGGACTGCCCA
GGCCACCTGAGGGGGCCAAACAGGGACTCTGGGACACCATGGGGGTACATAGGAGCTCTCCATTTC
ATGGAGAAAGATGGATGATAGGGCCCATGGAGTCCAGCTGTGGAGATTTAAGGATTGCGCCCAA
TGTATGGCCCTGAATGGGACAGACCCTGTTGAGTAATGAGCCATTCTATGGGCCTCATCGAGCC
TTGAGCGGGGCGGTGCTGTTFCCCTATGTTTGAGTCAAGGCTGGACTCTGGCCGGTGCCTGGTG
GTGCTGAGGTCTGGCCATGGACTCGTTGGCTTTGGGCCAAGGGTCAGCCTGCTCCCCCTGGAA
GTCCCCCTTCCCCGTGGCTGGAAGTCATCCCTTCCCAAGGGGCAAGTGTGGGAATGGTTGCC
TCCTGAGGTTGCAAGGCCTGCTATCTAGGGTCTTGCTTTTGGAAATATGCTGCCCATGCTGCTTC
TGAGTCATGGGGTCACCTCCAGGGTAGCGGATCTTGGGGCCAGGGACAGAAGATGCCGTGTGTC
CCCTGATTAGCTGATTGTAGCCCTGCTCTGTGTTTCAGGAGGTGTGTGGGGCATGGATGCAGACC
CACCAGAGAAAACGTGGCCCTTAGACCCAGGTTGCAATTTCCATTATGTGCTGGGATAGGGC
ATCTGGGTGGGCACCCACTATGCACAGAGATAGGCTATGTGACTGCCAGGGCTGTAGCGGCATC
TGACATCTAGGCCAGCTTCCCTGGTTTCCCTGCGAATGAGTTGGTGGCCCTGGCCTGTGCCCTAGT
AGTTCTGGGGTGACCCCGGGTCGTGTGGGGGAGCCAGCAGGGGGCCAGTGACCAGCCTGCCCTG
TCCTTCCAGAGTTCTGTGGCTAAGAGAGCACTGGGTACCCTGTGTCCGTGATGGGCCAGTGTTTC
CGCATGCAAACGATCACATGGGTCCATGGAGGGCAAGCATACTTGAAGTCCACACCCCCACCTT
CTGCTCACATACAGGAGTGAGGTTGTGTTTGGACAGCTGTCTACTCCTGTTCCCTTAGACTGT

10

20

30

40

50

GAAATGGGAGGAAGAATTCTGTGTGGGCCCAATGGCCCTGGGGCCAGTATCCGTCAGCCTGGTGTG
CAGCCCCCTGGTGTGCTGAAGCTCATGCCCTTCCTGGTGCCCTAGTTTCCCTGCACTGAGCTTGGT
GAGCCCATTGTTGGTACTGCTGGATGCATGGGTGGGGAGGGAGGTGCCCTGGGTGGGTGATGA
TGAGAACCTTATATTGTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATTCTCAAAAGGATTATGC
TGAGGCCACCCCTAGGTGACAATTTTGGGAAGAGGACACTGGAAATCAATGAGGTCCCTGGCAGG
GCCACTATAATTTGGGGTGGAGACCTGGAAGCCCTGCAGGGCACCTCGTGGGGGCCCAACCCCTG
TCTCTTCACTCCCTGTGAGGCAGCCCAAGCTCCCTCTGTAGGCTTGGTGTGGGCACTCTGCTT
TCCTGGAGGCGGGGCATTTTGGCTGCTCCTTCCTGAGCCCCGTTCCTCCCTGTGTCTTTTCACT
GAGCTCTTTTGGCCAGAAGACTCCCTGGCATTGATCGGCATAGGTGAGTGTCTCTGCTTGGGT
CATGGGCCATGAGCCAGACCATAGGGTTGCCGAGGGTCAGCATTTGAGCCATGAGGGTTTCTCTC
AGGAGGCGACCTGAATCCCCACCTGGGATGGGTCTCCAGGAGGGCAGCTTCCTTGTGAATCTG
AGCCAAGTAAGATGCCTTCTCTGAAGCCCTGCAGGGGTGCCAGTTGTGCAGGCAAGAAAGGGTT
CCCTCAGCCCCAGGCAGGGCAGCGCCAGCAGAGACTCGGTGGTTGGGTAGGCCTCTAGGATG
ACCAGGCCACATGAGGGGGGCCACAAGGGCTCTGGGGCACAACAGGGGCTTCGCAGGGTCTCTG
CGACCCCAAAGAGTGGTGGGCGATTCCGGCCCATGGGATCGGGCCCCAGATTCAAAGATCACACC
ACACCCATGGCCCTGAATGGAACCGACCCCTGTTAAGCATTGGGGCATCCAGGGGTGCCACTTT
GAACCTGGTGTGGGGTGCCGCTGTTTGCCTGAGGTTGGGTGAGACTAGCTCCGGCCAGCACCT
GATGGTGGTGCAGTCCGGCCCTGAGATTAGTGGGCTGTGGGCCAGGGTGCAGCCTGTGTCCCG
CTGGGGGTCACTCTTCTGTGGGCGAGTGGTGGGAAGGGCATCCTCCTGAAGTGGGAAGGGCC
GCTGTGGAAGGAAGTCTCTGGAAATTTGCCATCCAGGCTGCTTCTGAGCCATGGGGTGCCTC
CAGAGTGGCAGGGTCTTGGGCCCCAAGGAAAGAGGAGGACACTGTGTTTCCCTCAATTAGCTGAG
TGTGGCCCTGCTCTCTGTGTGGGAGGTGTTGTGTGGGGCATGGATAGGGACCCAGAGACAA
CACATGGCCCTCGGGCCCCAGGCTGCAATTTCTCAGTGCATGCTTGGAGACGGTCTCTGGGCTC
CTCCATGCCAGGGTCAGGCTGTGCAACTGTGAGGTAGCGGGCGCATGTGGTGTCTGGGCTG
TCTACTTCGTTGTCCGTGAGCTGCTGGTGGCCCTAGCCCTTTCCAGGGGTTCAGGTGCAGCCC
TGGGGTTGTGTGGGACAGCCAGTGTGGGCAAGTGGAGCTGCTCTGGAGGCTGCTTTAGGGTGCA
GCCTGGGTGTCTTGGCCGAGTGTAGTGACCCGCTGCCGTGTCTCACGGGTTCCCTAGCAGG
AAGGGCCAAGGGTCCCCTGTGTCTGTGACACGTGAGTGTTCCTCATGGGTCCCATCAAATGGGT
CCACGGAGGGAGAGCATGAGTGAAGTGGTACCCCCACCCCCACCCTCTTCCCCACCTGGAGGC
ATGAGCCCCCTGGTTGGACATATGTCTCTCTCTGTACCCCCAGATGGCAGCGCTGGAGGAGGAC
TTGTACTGGGGCCGCTGGCCCCACATCAGTGTCCGTCATCCCGGCGTCCAGCCCCCTGGTGTGCT
GAAGCTCAGGCCCTTCCTTGTGCCCTAGTCTCCTGCACTGAGCTTGGTGAGCCATTTCGATAC
TGCTGGATGCATGGGTGCGGAGGGAGGTGCCCTGGGTGGGTGATGATGAGAACCTTATATTG
TCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATTCTCAAAAGGATTATGCTGAGGCCCGGCCCTAGG
TTAGAATTTTGGGAAGAGGATGCTGGGATCCTGAGGTCCCCAGGAGAGCCCCCTTATTTTGGCT
GGAGACCTGGAGGCCCTGAAGGGTATCTGGGGGGCCAGCCCTGTCCCTATACTCCTCTGTGAG
GCAGCCCAGGCTCTCTGTGTGGGCTTGGTGTGGGCACTCTGGTTTTCTGGGGGCGGTTTCAAGTT
GCTGGTTCCTTCTGAACCATTTGTTCTCCCTTGATTCTTTCACTGAGCTCTTCTGCTCAGGCGG
GTCCCTGGCATTGACCAGCATAGGTAAGTGGATCCTGCTGGGTTCATGGGCCATGAGCCAGAC
CACATGGAGTGAAGTGGGGTCAAGCCTTCAGGACAGGAAGATTTCTCAGGGAGCCAACTGAAT
CCCCACCGTGGAGGGATGTGTTAGTCCTCCAGGAGGGTGGCTTCCTAGGGGAATCTGACCCAGG
AGGACACCTTTGCTGAAGCCCTGCAGGGGTGATGGTGGTCCAGGCTGGAAAGTTTTCTTCACT
CTCATGTGGGGCAGCTCCCTGCTGACATTCCGTGCCCTGCGTCTGACCTTGAGGACTGCCCGGGC
CACATGAGTGGGGCAACAAGGGCTCCAGGGTGCCACGGGGATTATGAGTGGGGCTCTCCATCCC
CGGAGAGAGGTGGGCAATCAGGCCCATGTGGTCAAGCTTGTAGGGTTCCGTGGTGGGGAGAGCC
AAGGTTTCCCTGGGTCCATTACCGTCACTGTTTCACTGGATCCCATCATGAGGTCCATGGAG
GGAGAGCATGTGTGAACAGGCACCCCTTGCTCCCTTTCCACATGAGCCCCCTGGTTGGACATAT

10

20

30

40

50

GTCCCTCCTCCTGTCCCCCAGATGGTGGCCCTGGAGGAGGACTTGTATTGGGGCCACTGGCCCC
ACGTCACTGTTCCGTGAGCCTGGCATCCAGCCCCCTGGTGTGCTGAAGCTCAGCCCCCTCCTGTTG
CCCTAGTCTCCTGCACTGAGCTTGGTGAGTCCATTGCGGGGACTGCTGGATGCATGGGCGGGTAG
GGAGGTGCCCTGGGTTGGGTGATGATGAGAACCTTATATTGTCTGAAGAGAGGTGATGACTT
AAAAATCATTCTCAAAAGGATTATGCTGAGGCCCCGGCCTAGGTTAGAATTTTGGGAAGAGGATTC
TCGGATCCTGAGATCCCCAGCCAGGCCACTGAATTTTGGCTGGAGTCCCTGAGGCCCTGAAGG
GTGTCTGAGGGCTGCTGAAACCTGTCTCTGTGCTTGTCCGTGAGGCAACCCACATTCGCTGTGT
GGACTTGCTGTTGGCCTTCCCGTTCTCCGGGGATGGGACATACTGTCAGCTTGTCCTGAGTAC
CCGTTCTCCCCCTGTGTCTTTCAGTGAGCTCTTCTGCCAGETGGTCCCCCTGGTCTTGATGGGC
ATAGGTGAGTACATCCTGCTGGTGTCTGGTCCATGAGCCAGGGTGCCTACGGTTGCCGGAGGT
CACCTTTAGGCCATGTGGGTTTCCCTCAGGGAGCTGACCTGAATCCCCACTGGGAGGGATGGTTT
CTCCAGGAGGATGTCTTCCATAGAACTGGTTCCAAGAAGGATGCCTTCCCTGAAGCTGTGCAG
GGGTGACGATGGTCCAGGCAGGAAAGGGTCCATTCAACCCAATGCAGTACAGCTTCTAGCTGAG
ACTCGGTGCACGGGTGAGGGCTTGAGGACTCCAGGCCAACATGAGGGGTTCCACAGGATCTCCG
GAGGCCACAGGTGTTAAGCAGGAACCTCTCCATCCTTGAGGCTTGCTGGGGGTGGCGGGATGGCA
GCAGGGTGTGGGTGATCGAGTTTATGGATTTCAGGCCAAGATTCAAGGGTCAGGCCCCACCCATT
GCCCTGATGGGACCAACCCTGTTGTGCAATGGGCTGTCCACTGGTGCCTCCTTGAGCCTGGTG
TGGGCAGCGTGGCTTCAATGGGGTTGGGTCAAGGCTGAGCTCTGGCCCCACCTGGTGGTTGGC
CCTGGGAATTGTGGACTTTGGGCCAAGGGTGCAGCCCCGCTGCCCTCTGGAGGTCATCCTACCCA
GAGGTGGAGTGGCCGGAAGGGTGGCAGGCATCCTGTGTTGAAAGGCCCACTGTTGAGGGTCCCTG
TCCCACCAATTTGCTGTTTCCGGCTGCTTCTAAGCCATGGGTTTACCTCCAGAGAGGCGGGATCT
TGAGCCCAGGGAAAGGAGAGGGCATCATGTGTCCCTGATTGGCTGAGAATGGGGAGAGTGTCTT
GGGTGGTATGTGGTGCATGAATGGGGACCCACCAGAGAAGGCGCGTGGCCCTGGGCCCCAGGAT
GCAATTTCCGGCGTGTCTATAGAGGGCGTCTGAGTGGACACTCTCCATGCCAGGCGCAGGCTA
TGTGACTGCCAGGTCTGCAGCAGTTTGTGGCATCTGGGCTAGCCTCCTTGATTGCTTATGAGCT
GGTTGATAGCCCTGGCCTGTGCCGAGGGGCTCTGGTGGCGCCCTGGGGTTGTTTCAAGGGAAACC
GGCATGGGCASTGGAGGTGCTCTTGGGGCCTGCAGTAGGGCACAGCCCAGGTGTTCTTGCTTGA
GCGCAGTGAACCACCTGCCCTTTCCTTCCAGGGTTCCGCTAGCAGGGAGGGCCAAGGGTCCCCCA
CGTCCATGACAGGTGAGCGTTCCCTCCTGGATCCCATCACATGGGTACATGCAGGGAGAGATGT
GTGAGCCGGCACTCCCCACTCTCTTCCCCGCATTGCAGGGTGAGGCCCTGTTTGGACCCATCTT
CCAGCTATCTCACCAGATGGTGAGCCCAGAGGAAGACCCCGTGGCTCTGGGCCAGTGTGCGTCA
GCCAGGTCCCCAGCCCCAGTGTGCTGAAGCTCAGGCCCTTCCCAAGGCCCTGGTCTCCTGCAC
TGAGGTGTGGTGAGCACAAACCAGGTCCCATTGGATGCATGCACAGGGAGGGATGTGCCCTAGGT
TGGGTCGATGATGAGAACCTTATATTGTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAA
TAGGATTATGCTGAGGCCCACTGCTAGGTTAAAATTCTGGAAGAGGATGCTGGGATCCCCAAGTTC
ACAGGCAGGGCCACTGTATTTTGGACTAGAGAACTCGAGGCCCTAAAGGGCATCTTGAGGGGGT
CCAACCTGTCTCTGTGCTCCTCCATGAGGCAGCCCTGGCTCCCTGTGTGGCCTTGGTGTGGTG
CTCTGGTCCCAGGCGTGGCATGTGGGCACCTCCTTCCAGAGCCCCATTCTCCCCTGTCTCTT
TCAGTGAGCTCTTCCGCCCATTTGGGCCCTCTGACATTGACCGGCATAGGTGAGTGGATCCTCT
TTGGGTCATGGGTGATGAGCGAGGCAAAGTGGGGTCACCATGCATCTGCCTTGGGGCATGAGA
GTTTCCCTAAAAGTGTGACCTGAATTTCCACCGGGGATGAGTTATCCAGAAGGGCCACTTCCCT
GGGAATCGGACCCAAGAAGGACGCTGTCTTGAAGCCCAGCAGGGGTGGTGGTGGTCCAGGCCT
TGAGGACTGCCCAGGACACATGAGGTGGCCACAGGGGCTCCGGGGCACTACAGGGGGTCTGCAG
AGAGGGGTAGGCGATTGGGTCCGTGGGGGTGATGCCCGGAGTTTCAAGGACCCCATGGCCCT
GAATGGGACTGACCTGTTGAGTAATGGGCCATCCCAATGGCACCTCCTTGAGTCTGGCGGTGG
GTGGTGCTGTTTCCCTGGGGCTAGGTCAAGGCTGAGCTCTGGCTAGTGCTGTGGTGCTGCAGG

10

20

30

40

50

CTGGCCCTAGAACTCATGGGCTTTGGGCCATGGGGACAGCTTGTGTGTCATGCTTGGGGTCACCCC
TTCCCGGAGGTTGGAATGGCGGGAGTGGTGGCTTCCTAAGGTGGGAAGTCCTGCTATTGAGCAAC
CTGTCTCTGGGAATTTGCCACCCAGGCTGCTTCTGAGACATGAGGTACCTCCAGAGTGGCAGCA
TCTTGGGTCCAAGGAAAGAGGAGCATAACATGTGTCCCCAGATTGGTTGAGTGTGGCCTAGCTC
TGTGTTTTGGGAGGTGTGCAGGGTGTGGATGGGGATGTATCAAAGAAAGTACATAGCCCTGGAGC
CCCAGGCTGTGATTTCCAGTGTGTGCTTGGAGAGGGGCGAGGAGCAGGCTCTCGACTGCCAGGTC
TGCAGCAGCGCGTGGCATCCGGGCAAGCCTTCTGGTTGGCCATGTGCTGGTTGGTGGCCCTGGC
CTGTGCCCAGTGGTCTCAGGGTAGACCTGGCATTGTGCAGGGCAGCCAGCAGGGCAGTGGAGGT
GCTCTCAGGACCTGCAGTAGGGGCGCAGCCTGGACTTTTTGTGTGAGACCACTGACCCACCTGCA
CTGTCTCTCCAGGGTTGGGTGGCTGGGAGGGCCAAGGGTGGTCCATGTTTGTCTCCGTGACACA
TCAGTGCTCTGCATGGATCCTATCACATGGATATCCCCACCCACCTTCCCCACATGGAAGCAT
GAGGCCCTTACTTGGACATGTGTCTCTCTCTAGATGGTGAGCTCGGAGGAAGACTTGCATTG
GGCCCAATGGAGCTGGGGCAGTTTCTGTGAGCCAGGTCCCCAGCTCCTGATGCACTGAAGCTCA
GGCCCTTCTGGAGCCCTGGTCTCTGCCCTGAGCTGTGGTGAGCCCATCTGGGTCCCCTGGA
TGCATGCATGGGAGGGGGTTGCCCTCGGTTGGGTGATGATGAGAACCCTTATATTTTCTGAAGA
GAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCCAACCTAGGGGAGAATTT
TGGAAGAGGACGCTGGGATCCTGAGGTCCGTGGCAGGGGCCACCGTATTTTGGGCTGGAGACCTC
AAGGCCCTGAAGGGCATCTTGGCAGCCCCCAGCCCTGTCTCTGCACTCCTCCGTGAGGCAGCCC
AGGCTCCCCGTGTGGGCTTGGTGTGAGAGTCCATTCCCCAGGGGCGGGGCGAGGTTGGCGGCTC
CTCCCTGAGTCCCCCTTCTCCCTTGTGTCTTTGAGTGACTTCTTCTGCCAGGTGGGGCCCCCTG
GCSTTGACCAGCATAGGTGAGTGGAACCTGCTGGTGTGATGGGCCATGAGCCAGGCCATGTGGG
GACTCCAGGTGAGCCTTCAGGACAGGAGAGTTTCTCAGGGAGCAGGGGAATCCCCACTGGGGA
GGGATGGGTTCTCCAGAGGGCCACTTTCTTTTGAATCGGACCCATGGAGGACATCTTCTCTGA
AGACCTGCAGAAGTGATGATGTTCAGGAGCAAGGGGTTTTTTCAGCCCTGCAGGGCAGGCA
GCTCCAGATGAGATTCTGTGCATGGGTGAGGCTCAAGAACTGCCAGGCCACATGCGGGGTG
CCACACAGGCTGTGAGGCCACACAGGGGTCATGCAGGAGCTCTCGGTCTTCAGGCTTGTGTGG
GGGTGGTGACAGAGTGATCAGGCCACAGGGTCAGGCTGCAGTGTTCAGGATCGCGCCACC
TGTGGCCCTGAATGGGACCGATGCTGTTGAGCAATGAGCCATCCAGTGCGCTCCACATTGAGCC
TGGTGGGGGCGCCACTGTTTCAGTGGGGATGGGTGAAGCTTGAGCTCTGGCCAGCACCTGATGG
TGTTGCAGGCTGGCCAGGGACTTGTGGGCTTTGGGCCAGGTCGGCAGCCTGAGTTCTGCTGGG
GGTCACATCTTTCTGAGTTTCAGTGTGAGGATGCATGGCCTCCTTAGGTGGGAAGGCCTGCTG
TGGAGGGTCTGTCTCTGGGAATTTGCTGCCAGGCTGCTTCTGAGCCATGGCGTCACCTCCAGG
TGGTGGGGTCTTGGGGCCCAAGGAGCAGAGAAGACACCATGTGGCCCTGATTGGTCGAGTATGG
CCTGGCTCTGAGTTTGGGAGGTGTGCAGGGCATGGATGGGGACCCACCAGAGAAAAGCACGGGCC
AATGAAGCCCCAGGCTGCGATTTCTGATGCGCACTTGGAGAGGGGCGCCTGGTTGGGCGCCACC
ATGCCCAAGGCTAGGCTATGCAACTACCAGGTCTGCGGCAGTGCCTGGCATCAGGACCAGCCTC
CTTTGPTGGCTGTGAGCTGGTTGGTGGCCCTAGCCCGTGTCCAGTGATCTCTGTGCAGCCCTGG
GGTCATGTGGAGCAGCCAGTGTAGGCAGGGGAGGTTATCTTGAGGTGTGCAGTAGGCACATCCC
AGGCATCTTGCCCCAGGCCAGTGACCTCCCTGCCCTGTCTTCCAGGTTCCGGTGGCGGGGAGG
CCCAAGGGTACCCTGTGTCCATGACAGGTGAGTATTTTCATGTGAATCCCATCACATGGGCCCTC
CTCCTGTCCCCCAGATGGTGAGCCTGGAGGAAGACTTGCACTGGGCCTTCTGTGCGCCGGCCA
GAGGCCATCAACCAGGTGCCAGGTCCTTTTGTACTGAAGCTTGGGCCCTTCTGGCACCCCTGG
TCTCCTTCATGGAGCTGGTGAGCCCATCCGGGTTCTTCTGGATGTATGCATGGGGAGCGGGGTG
CACTGGGTGGGTCAATGATGAGAACCTTATATTGTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATC
ATGCTCAATAGGATTACGCTGAGTCCCAGCCTAGGTGACAATTTTGAAGTGGACACTGAGAAT
CACAAGGACCCTGGCAGGGCCACTGTATTTTGGGCTGGAGACCTGGAGGCCCTCAAGGGCCTCT
CACAGGGACCCAACCCTGTCTCTGCCTCCTCCGTGAAGCACAGCAGGCTCCCTGTGCGGACTT

10

20

30

40

50

GGTGTGGCACTGTTTCCAGGGGCAGGGCACATTGGTGGCTTTTCCCTGAGTCCCCATTCTTG
CCTTGTGTCTTTTTCAGTGAGCTCTTCAGCTCAGAAGGGCCCCCTTCACCTTGATTAGCCTAGGTGA
GTGCATCCTGCTGGTGTGATGGGCCATGAGTCAGGCCGCTGGGGTCACCAAGGGTCAGTCTTT
AGGACAGGAGGGTTTCTCTCAGGGAGCCAACTGTATTTCCACCGGGGAGGGATGGTTTCTACAG
GAGGGCGGCTTCCCTTGGGAAGTGGACCCCAAGATGTTGCCTTCCCTGAAGCCCTGCAGGGATGACA
GTGGTCCAGGCAGCAAGACTTCCCTCAGCCCCGTGCAGGAGAGCTCCCAGCTGAGACTCAGTG
CATGTGTGAGGCCTCGAGGATTGCCGAGGCCACATGATGGGGGCCACAGGGCCTCCGGGGCACC
ACGGGGGTCATGCAAGAGTTCTCTTCCCTGGAGAGGGGTGCTTGAATGAGCCTATGGGATTGG
GCCGTGGAGATTCAAGGATTGTACCCAACTATGTCCCAAATGGGACTGACCCGTGTGAGCTAT
GGACCATCCCATGGTGCCTCTTTGAGCTTGGTGGGGGGCAGTGCTGTTTTCCCTGGGTTTGGGTC
AAGGCTGAGCTCTGGCCAGTGCCCTGGTGGAGCTGTGGCCGGACCTGGGACTCGTGAGCTTTAG
GCCAAGTCGACAGCTTGTGTCTGTGGAGGTACCCCTTCCCATGGGTGAGTGGCTGGAAGA
GTGGAATGTGGGTGGGAAGCCCCGCTGTTGATGGTCTTATCCTGAGAATTTGCTGCCCCAGACT
CTCTGTGCCATGGGGTCATGTCCAGGGTGGCAGGGCTTGGGGCTAGGGAAAGGAAAGGACACC
ATGTGGCCCCAGGATTGGCCAAAGGTGGCCCCGAGCTGTGTTTTGGGACATGTGTGGGGCATGGAT
GGGGACCCACAGAGAGAAAGCACATGGCCCTGGTACTCCAGGCTGTGATTTTCAGGTGTGGCTTGG
AGAGAGTGCCCTGGGCAGGTGCCACCATGCCAGCGGCAGGCTATGCAACTTCCATGTCCACGG
TGGCACATGGCTTCTGGGCCAGGCTCCCTCGGTTGGCCATGAGCATGTCCGTGACCCCTGTCCCAT
GCTCAGTGGTCTCTGGGGCAGCCCTGGGATCGTGTGAAGGAGAAGTCAGAGGGGGCAGTGGATGT
GCCCTCAAGGTCTGCAATAGCATGAAGACCAGGGGTCTTGGCCAAAGCCAGTGATCCACCTGCC
CTGTTTTTTCAGGGTTTGGTGTATGGGGAGGGCCGAGAGTGCCCTGTATCCGTGACAGGTCACTG
TTCCACATGGATCCCATACATGGGTATCCCTTACCCCATTTCCCCACCTGGAGGTATGAGGCC
TGTTTTGGACACATGCTCCTCCTGTCCATCCAGATGGTGGAGCCTGAAGGAAGACTTGCATCAG
GACCAATGGACCCCTGGCAAGTGTCCGTGAGGTCAGGCTGCTCAGCCCCCTGGTGCAGTGAAGCTCAG
GCCCTTCCCTGGCCCCCTTGAATCTCCTGCACTGAGCTGTGGTGAGCACATCCGGGTCCCGCTGGAT
GTATGTGTGGGCAGGGGGGGTGGCCCTGGGTTGGGTCAATGATGAGAACCCCTATATTGTGTGAA
GAGAGGTGATGACTTAAATACCATGCTCAATGATTACGCTGAGGCCCAACCTAGGTGAGAAA
TTTGGAGGAGGATGTCTGGGATCCCGAGATTTCCGGCAGGGGCCACTGTATTTTGGGCTGGAGCCC
TGGAGGCCCTGAAAGGTATCTGGAGGAGGCCAACTCTGTCTCTGCACTCCTCTGTGAGGCAGC
CCAGGCTCCCTGTGCGGGCTTGGTGTGGCCCTTCTGTGTCCCCAGTGAAGTGGCACGTGGGTGG
CTCCTCCCTGAGCCCCAGTTCTCCCTTGTGTCTTTTCAGTGAGCTCTTCTGCCAAGGGGGGGCC
TCCTGGCAATTGACCAACATAGGTGAGTGGATCCTGCTGGCATCATGGGCATGGGTTCACTGAGG
GTCAGACTTCAGGCCATGAGGGTTTCCCTCAGGGAGCTGACCCCAATTCCCATCAGGGAGGGATG
GTTTTCTCAGGAGGGCGGCTTCCCTGGGAATCTTACCTGAGGAGGATGCCTTCCCTGAAGATCT
GCAGGAATGACAATGGTCCAGATAGCAAAGGGTTCCCTCAGCCCCATGCAGGACATCGCCAGT
TGAGACTTGGTGTGCAGGTGAGGCCCTGAGGACTGCCAGGCCACATGAGGCGGGGCCAGAAGGG
CTCCAGGGTGCCACGGGTTTCACTTGGGAGCTCTCGGTCCCCGGGCATGTTTCTGGGGGGGGTG
GTGATGGGGTCCGGCCATGGAGGTTCAAGGATCTCATCCACCTGTGACCTGAATGGGGCTGA
TCCTGTGTGAACAATGGGCCATCCAGTGGCACGTATTGAGCCTGGTCAGGGGTGGTGCAGTTTC
AATGGGGTTGGGTCAAGGTTGAGATCTGGCCAGCTCCTGGTGGTGGTTCAGGCCAGTCTGTGA
CCCATGGGCTTTGGGCTAAGGGGGCATCCCATGTCCCATGGGGGTACCTGTTCTCCATGTTTTG
AGTGGCAGTAACAGTGGCATTCTGAGGTGGGAAGGTCCACTGTCTAGGGTGTGTACCGGGAAT
TTGCCACCCCGCCTTCTTAGCCAAGGGGTACCTCCAGGGTCTCGGGATCTTGGGCCCAAGGAA
ACGAGAAGATACCATGTGGCCCTTGATTGGCCGAGTGTGGCCAGCTCTGTGTTTGAAGAGGTGT
GGGATATGAATGGGGTCCCACAGTGAAAGCTCATGGCCAGGTCCCAGGCTGTGATTTTTAG
TGCACACTTGGGGAGGGCTCCTCAGTGGGTGCCACCACGCCAGAGGCAGGCTATGTGACTGC
CAGGTCTGCAACGGTGCATAGCTTCCAGGCTACCCCTCCTTGGTTGGCTGGGAGCGGGTTGGTGG

10

20

30

40

50

CCATGGCCCATGCCCAGTGGTCACAGGGCAACCCTGGGATCATGCAGGGGAGCTGGTGAGGGCA
GTGGAGGTGCTCTCCGGAACGGAAAGTATGGCTCAGCCCAGGTATCTGGCCCAAACCCAAATGACC
AGCCTGCCTTGTCTCTCAGGGTTTGGTGATGGGGAGGGGCCAAGGGTGCCCTGCATCTGTGATGG
GTCTGTTCCACATAGAACCCATTACAGGGGATCCCTTCTCCACATGGAGATGTGAGGCCCTATT
TGGACACATATCCTCCTCCTGTCCCCCAGATGGTGAGCCTGGAGGAAGATTGTCATTGGGGCCC
AATGGCCCTGGGGCAGTGTCTGTCAGCCAGTTTCCAGCCCTGGTGCCTGAAGCTCAGGCCCT
TTCCTGGCATCCTGGCCCTCCTGCACTGAGCTGTGGTGAGTATATCATGGTCCTGCTGGATGCAT
GTGCAGGGAGGGAAGGTGCCCTGGGTTTCAGTCAGTGTGAGAACCTTATATTGTTCTGAAGAGA
GGTGGTGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCAGCCTAGTTGAGAAATTTTG
GAAGGGGACAGTAGGATCCGAAGTCCCTGGCAGGGGCCCTTATATTTTAGGCTGGAGACTTCAA
GGCCCTGAAGGGCACCTGGAGGTGGCTCAACCTGTCTCTGTGCTCCTCCATGAGGCAGTCCAGG
CTCCCTCTGTGGGCTTTCTGTTGGCACTCTGGTTCCCTGGGCCAGGGAACGTTGGTGGCTCCTC
CCTGAGCCCTGTCTCCTCCTGTGTCTTTCAGTGAGTGCTTCTGCCCAGGCAGGCCACTTGGC
ATTGACCGGTATAGGTGAGTGGATCCTGCTGGGGTCATGGGTCATGAGCAAGGCCACATGGGTC
GCCGAGGGTCAGCCTTACAGCCATAAGGGTTTTCTCAGGGAGCCCACCTGAATTCCCACCGGGG
AGGCATAGGTTCTCCAGGAGGGCGGCGTTTTGGGGAATCAGACCCAAGGGGGACACCTTCCCTG
AAGCCCTGCAAGGGTGATGGTGGTCCAGGCAGGAAAGGGTTTTTTTCAGCCCCACACAAGGCAG
CTCCTAGCTGAGAAATCGGTGCTTGGGTTCAGACCTCAAGGATTGCCAGGCCACATGAGGGCGAC
TGAGAGCCTCCGGGGCACCACAGGGGTACAGTGGGAGCTCTCGGTGCCTGGCGTGTGATGCACA
AATGGACCTCTTGGGTTTGTTCATGGAGATTCAAGGATCGCACCCACCATGCCCCGTAATGGG
ATGGTCCCTCTTGAGAAATGGGCCATCCAGTGGGTCTCCTGGAGCCTGGTTGGGGGGTGGCAT
TGTTTTCCCTGGGGTTGGGTGAAGGCAGAGTTCTGCCCCGCACCTGGTGGTGCTGCAGGTCAGCA
CTGGGAACCGTGGGCGTTGGGCCAAAGGAGAGCCCGAATCCCACTGGGGGTCAACCTTTTTTCCA
ACATCAAATGTCTGGAAGGGTGGCCCTCCTGAGGTGGGAAGTCTGCTGTTGAGGGACATGTCTCT
GGGAATTTGTCACTCAAGCTTCTTCTGAGCTTTGGTGTCACATCCAGGGTGGCAGGGTCTTGGG
TCCAAGCAAAGCAGATGGGCACCATGTGTCTCCTGTGATGGCCAAGTGTGCTGGCTCTGTGTGGG
AGGTGTGCAGAGATGGATGGGGACCCACGAGAGAAAGCACGTAGCACTGCAACTCCAGGCTAT
GATTTCTGTTGCATGCTTGGAGAGGGTGCCTGGACAAGCGTGCCATGCCAGGGGCAGGCTGGG
CAACTACCAGGTCTTCAGCGGAGTGTGACATCTGGGCCAGCCTCCTTGGTTGGCGTGGACCTGG
TTGGTGGCCCCGGCTCTGTGCCTACTGGCCCCAGGGCAGCCCTGGGATCATGCAGGGGAGCCATT
TTGAACAGTGGAGGTGCTCTTGGGGCCTGTAGTATGGCACAGCCTAGGTGTTTTTGTCTCAAGCCC
AGTGACCCACCTGCCCTGTCTCCTCCGGGATCGGTGGAAGGGAGGGCCAAAGGTGCTCCGTGTA
CTTGATGAGTCAGTATTTACATTGAACCTCATCACATGTGTCCATGGAGGGTGAGCAAGGGTGA
GATGGCACTGCTGACCCCTTCCCCACGTAGAGGTGAGTTTGGACACTTGTCTTCCCTCCTGTCT
CCCCACATGGCGACCCACAGAGGAAAACCTTGTGTTGGGCCCCGCTGTCACTGGGCCAATGTGAGTC
AGCCAGGTGCCAGCCCTGGTGCGCTGAAGCTTGGGCCCTTCTGGCACCCCTTGGCTCCTGCAC
TGAGCTGTGGTGAGCCCATCTGGGTCCTGCTGGATGCATGTGCAGGGAGGGGGATACCTGGGTT
AGGTCGATTATGAGAAACCTTATATTGTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCCCAAT
AGGATTACGCTGAGGCCAGCCTAGGTGAGAGTTTTTGAAGAGGATGCTGGGATTCTGAGGTCC
CTGACAGAGTAAATGTATTTTGGGCTGGAGACCTTGAGGCCCTGAAGGGCATCTGGTGGGCCCCA
CCCCATATCTGTGTCTCCTCCGTGAGGCAGCCAGGCTCCCTGTGCTGGCTTGGTATCTGGGCT
CCGGATCCCTGGTTATGGGGCATGTTGGAGTCTCCTTCTGAGTCCCCGTTCTCCCTGTGTCT
TTTGGTGAGCTCTTCTGCCCAAGTGGTCCCCGCGGCCCTTGAGCGGCATAGGTGAGTGCATCCTG
TTTCGGTTCATGGGCCATGAGTGTGATGCAGCATGGGGTCCCTCGACATTGAGCCTTCGGGGCCACTAG
GGTTTTCTCAGGCTGCCAACCTACTCCCCACCAGGGAGCAATGGTTTTCTCCAGGAGGGGCCACTT
CCTTGGGAATCTGACCCAAGGAGCACATCTTCTGAAAGCCCTGCAGGGGTGACAGTGGTCCAG
GCAGCAAAGGGTTCCTTCAGCCCAATGTAGGGCAGCTCCCAGCTGAAACTCGGTGGACAGCTCA

10

20

30

40

50

40

GTTCCTTCTGCCTAACATAGGACAGTGCCTAGTTGAGACTCGGTGCTGCAGTAAGGCCTTGAGG
ACTGCCCAGGCTACATGAGGGGGGCCAGAGGGGGCTACGGGGCACCACAGGGTTAATGGTGACCT
CTTGGTCCCCAGAGTGTGGTGGTGAATGGACCCATGGTGTGGGTGTGGAGATTCAAGGATA
GTGCCCCACCTATGGCCCTGAATGCAACTGTCCCTGTTTAGCAATGGGCCATCTCAGTGGGTCT
CCTGGAGCCTGGTGGGGGGCAGAGTTGTTTCCTTGTGACTGGGTAAAGGTAGAGCTCTGGCCAG
CACCTGGTGGTGTGGCAGGTGAGCCCTGGGACTCTTGGGCTTTTGACCAAGGGGCAGCCTGTAT
CCCGCTGGGGGTGATCCTATCTCTGAGGTCAAGTGTGCTGAAGGGTGGCCTCCTGAAGTGGGAA
GGCTCGCTGTGAGGGGACCTGTCTAGGATTTTATTGCTCAGGCTGCTTCTGAGCCATGGTGTG
ACCTCTAGGGTGATGGGGTCTTGGGAACAAGCAAAGGGGAGGGCACCATGTTGCTCCGGATTGG
GCAAGTGTGGCCAGCTCTGTGTGTGTGAGGTGTGCAGAACATGGATGCTGACCCACAGAGAA
AGCACATGGCCCTGTAGCTCTAGGTTGTGATTTCCGTGCACACTTGGAGACAGCATCTTGATGT
GTGCCCCAACACGCCAGGGGCAGACTATGCGATAGCCAGGTCTGCAGCGGTGTGTGGCATCTGG
GCCAGCCACCTTTGTTGGCCATGAGCTGGCTCATGGCCCTGACCCATGCCACTGGTGTGAGG
GGCCCTGGCGTCTGTGAGGAGCCATCTGTGGCAGTGGAGGTAGACTCAGGGCCTGCACTATGG
CGCAACCATGCAATTTTGCTGAGCTCAGTGACCTACCTGCCCTGTTCCCTCCAGGGTTTGGTGG
CAGGGGGAGCCAAAGGGTGCCCCACATTGGTGCAGGATTAGTACTTCACATGGATCTCATAACAT
GTGTCCGTGGAGGGCAAGCAAATGTGAGCCCGCACCCTACTGCCTTCCCCACATGGAGGTCA
GTTTGGACACATATCATCTCTGCTGTCCCCCAAATGGTGAGACCGAAGAAGACTTGCCCTGGGCC
CTCTGTTCTTGGGCCAGTGTGAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGT
TTTCTCTGGAATGCTCGGCTCCCCGCACTGAGCCAGGGTGAGCAGCATCCGGGTACTGCTGGATGCA
TGTGTGGGGCAGGGGTGCGCCCTGGGTGGGCTGATGATGAGAACCCTTATATTGTCTCTGAAAAG
AGGTGATGACTTAACAATCATGCTCAATAGGATTACATTGAAGCCCAGGATAGGTAAGAATTAG
GGAAGATGATGACAGGGATCCCAAGATCTCCAGCTAGACCACACTTATTTGCACTGGAGAACTT
GAGAACTTTGAAGGGCATCTCAGGGGAGCCCCAACCTGTCTCTGAGCTCCTTCGTGAGGACGCC
AGGCTCCCCCTTGGGGCTTGGTGTGTGTGCTCCGCTTCTCCAGGGACAGGGCAATTTGGTGTTC
CTTCTGAAATGCTCCTTCTTCCCTGTGTCTCTCAGTGAGCTCTTCTGCCAGGTGGGGTCCCTA
GCTTTGAGCGGCATAGGTGAGTGCATCCTGTTGGGGTCAATGGGCCATGAGTGAAGCAGCATGGG
GTTGGTGAGAGTCAAGCCTTCAAGGCCACTAGGGTTTTCTCAGGGAGCCAACCGATTACTCACCGG
GAGGGATGGTTCTCCAGGAGGGTCACTTCTTGGGAATCTGACCCTAGGAGCACACATTTCCCTG
AAGCTCGGCAGGGAGATGGTGGTCCAGGCAGGAAAGGGTTCCTTCAACCTAACGTAGGGCAGTT
CCCAGCTGAAACTAGGTGGGCAGGTGAGGCTTGAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAG
AGGGGCTTTGGGGTGGCCTGGGAGTCAAGTGGAGTCTTCCCCCAAGAGGGATGGGTGATAGG
GTCCACGTGGTCAAGGCTGCGGAGATTCAAGGAATGCCACCCACCCATGGCCCTGAATGGGACCA
ACCCTGTTGAGCAATGGGCCATTTTCGGCATGTTTCAATGCAGTTGGGTCAAGGCTGAGCGCTG
GCTGGTGCCTGGTGGTGTGTCAGGCCGGGCCCTGGGGCTCATGGGCTTTATGCCAAGGGGGCAAC
TCCCATCCCACTGGGGTAATCCCTTCCCTGAGGTCCAGTGGTGGGAAGGGTGGCCTCCTGAGGT
GGGCAGACCTGCTGTCAAGGGACCTGTCTGGGAATTTGCCACCTAGGCTGCTTCTGAGCCATG
GGGTCACTCCAGGATGGCGGGGTCTTCAAGCCCAAGGAAAGGAGAGGACACCATGTGGTCTCTG
ATTGGCTGAGTGTGGCCTGGCTGTATGTGTGGGAGGTGTGCAGGGCATGGATGGGGACTCATCA
GAGAAAGAATGTGGCCCTGGAGGGCCCCCAGGCTTTGATTTCTGGTGTGTGCTTGGAGTGGGCAC
CAGGGTGGCCCTACCATGCCAGGGGCAAGGTCTTTGCCTGCCAGGTCTGGAGTGGCTCCTGGC
ATCAGGACCACCCCTCCTTGGCTCAACCAACCTTCAAGCAGGTGGCTGCCTTGGCCCGTGCCCCA
TGGTCCCGGTACGACCCTGGGGTGTTCGGGGGATCTGGCCCAGGCAGTGGAGGTGCTCTTGGG
GCCACAGTAGGGCACAGCCAGGCCTCTTGGCCAGCCAGTAACCCACTTGGCCCTGTCTTTC
CAGGGTTTTGTGGCAGGGAAGGCCAAGGGTGTCTGCGTCCATGTTGGGTGAGTGTCTGTAAAG
GATTCCATTACAAGGGTATCCCTACCCACCTTCCCTACATTGATACATGAGGCCCTGGTTGGA
CACATGTCTCTCCTGTCCCTACAGATGGTGACCCTGAAGAAAGACTTCAGTTGGGCCTGAAG

10

20

30

40

50

GCCCCGGGCCAGTGTCCATCATCCAGGTGCTCAGCTCCCAGTGCACTGAAGCTCAGACCCTTCC
TGGTTCCCTGGTCTCTTGCACTGAGCTCTGGTGAGCACAACTGGGTGCTGCTGGATGCATGCAT
GGGGAGGGGGGTGCCCTGGGTGGGGTGGTGATGAGAACCTTGATTCTTCTGAAGAGAGGTGA
TGACTTAAAAACCATGCTCAATAGGATTACACTTAGGCCGAACCTAGGTGAGAATGTTGGAAGA
GGACGTTGGGATCCTATTATCCCTGGCAGAGCCACTGTATTTTGGGCTGGAGACCTGGAGGCC
TGAAAGGGCATCTGGAGGGGGGCCAACCTGTCTCTGTGCTCCTGCATGAGGGTCCCCAGGCTC
CCTGTCCAGCCTTGGTGTGGTGCTCTGGTACCCTGGGGATGGAACAAGTTGGTGGCTCTTTCC
TGAGCCCCCATCTCCCTTTGTGTCTTTCAGTGAGCTTTTCTGCCAGGTGGGCACCCTGGCAT
TGATTAGCCTCCTTGGTTGTCCATGACCTGGCTGGTGGCCCCATCCTGTGCCAGTGGTCCCAG
GGCAGCCCTGGCATCATACGGGGCAGCTGTTTTGGGCAGTGGAGGTGCTCTCCAGGCCTGAAGT
ATGGCACAGCCTGGGCATTTTACCTGAGACCAGTGACCTGCCTGCCTTGTCTTCTGGGTTCG
GTGGCAGGGAGGGCCAAGGGTGGCCTGCGTCAGTGATGAGTCAGTATTTTGTGTGGATCTCATC
ACCTGTCCATGGAGGSAAGCAAGCATGAGCTGGCACCCAAACACCCCTTCTCCCATGGAGGG
TGGTCACATGTCTCCACCTGTGCCCCAGATGGTGAGACTTGAGGAAGACTTCCACTGGGCCT
GCTTTTCTGTAGCCAGTGGCCATCACCCAGGTGCTCAGTCCCTGGTGCCTGAAGCTCCAGCCC
TTCCTGGCGCCCTGGTCTCCTGAAGTGAAGTGTGGTGAGCACATCCGGGTTTCACTGGATGTTT
GTGCGGGGAGGGGGTTCTCTGGGTGGGTCAATGATGAGAACCTTATATTGTCTGAAGAGAGG
TGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCAGCCTAGGGGAGAAATTTGGC
AGAGGATGCCGGGATCCCAAGATTTCCGGGAGGGCCACTTGATTTTGGGTGGAGACCTGGAG
GCCCTGAAGGGGCTCTGGAGGTGGCCAGTGCTTTCTTTGGGCTCCTCTGTGAGGCAGCCAGG
CTCCCTTTGTGGGCTTGGTGTGGTGGCTCCTCTTCTCCAGTGATGGGGCAGTTGGGGGCTCCT
CCCTGAGTCTCTGGTTCTCCCTTGTGTCTTTCAGTGAGCTCTTCTGCCAAGCGGTTCOCCTGGC
ATTGACCAACATAGGTGAGTGGATCCTGCTGGCATCATGGGCTATGAGCTAGGCCGCATGGGTT
TGCTGAGGGTCAGACTTCAGGCCCCAAGGGTTTCCCTCAGGGAACCGACCTCAATTCCCACCATG
TGACTGCCAGGTTTGCAACAGTGCATAGCTTCCGAGCTACCCCTCCTTGGTTGGCCGGGAGCTGG
TTGGAGGCTGTGGCCCATGCCTAGTAGTCACAGGGCAGGCAGACTGCCCTGTTTTTTCAGGGTG
TGGTGACGGGGAGGGCCAAGGGTGGCCTGCATCCATGATGGGTGAGGATTTTCAAGAGGGATGG
TTTCTCCAGGAGGGCAGCTTCCCTGGGAATCTTACCCAAGGAGGATGTCTTCCCTGAAGCCCTG
CAGGGGTGACGATGGTCCAGATAGCAAAGGTTTCCCTCAGCCCCATGCAGGACATCACCTAGTT
GAGATATGGTATGTGGGTGAGGCCTTGAAGACTGCCAGGCCACCTGAGGGGGCCAGAAGGGCT
CTGGGGTGCCACAGGTGTTATGTAGGAGCTCTCAGTCCCCAGACTTGTTTCTGTGGGTGGTGA
CGGGGTGGGTGTGGSAGGTTCAAGGATTTTATCCACCTGTGACCCTGAATGGGGCCAACCT
GTTGAGCAACAGGCCATCCCAATGGCACGTATTGAGCCTGGTGGGGTGTGGTGCAGTTTCAATA
GGGTTGAGTCAAGGCTGAGATCCATCTGGTGCTTGGTGCTGCTGCTGGCCAGCCCTGGGACCCG
TGGGCTTTGGGCTAAGGGGGTAGCCACATCCTATTGAGGGTAACCCATTCTCCGAGTTTGAGT
AACGGTTAACAGTGGCATTTCTGAGGTGGGAAGGCCACTGTCTAGGGTCTTATACTGGGAATTT
GCCACCCCGGGTCTTCTGAGACAAGTGGTCACCTCCAGGGTCATGGGGTCTTGGGCCCAAGGA
AAGGAGAAGATAACCATGTGGCCCTTGATTGGCTACATGTGGCCAGGTCTGTTTGGGAGGTGTG
TGGGATGTGGATGGGGTCCACCAATGAAAGCACATGGCCCTGGGTCCCCAGGCTGTGATTTTCA
GTGCACACTTGGAGAGGTTGCCCTGGCGGGTACCTACCACATCCATGGGCAGGCTATGTGACTA
CCAGGTTTGCAACAGTGCATAGCTTCCAAGCTACCCTCCTTGGTTGGTGGGAGCTGTTGGAG
GCTGTGGCCCATGCCCTAGTGGTCACAGGGCAGGCAGACGGCCCTGTTTTTTCAGGGTATGGTGA
TGGGGAGGGCCAAGCATCCATGATGAGTCGGTGTTCACATGGAACCCATTACGTGGGTATCTC
TTACCCCTTCTCATATGGAGATGTGAGGCCCTATTTGGACACATATCCTCCTCCTGTACCCCC
AGATGGTGAGCCTGGAGGAAGACTTGCCTTGGGGCCAAAGGCCCTAGACCAGTGTCTGTGAGCC
AGGTTCCCAACCCCGATGCGCTGAAGCTCAAGCCTTCTCTGGCACCCCTGGTCTCCTGCACTGA
GCTGTGGTGAGTATATCCTGGTCTGTGGATGCATGTGCAGGGAGGTGGGTGCCTTGGGTGG

10

20

30

40

50

GTCAATGATGAGAACCCTTATATTGTTCTGAAGAGAGGTGATTATTTAAAAATCATGCTCAATAG
GATTACGCTGAGGCCAGCCTAGTTGAGAATTTTGGAGGAGGACACTGGGATAACCGAAGTCCCC
CGCAGGGACTCTGTATTTTGGGCTGGAGACCTTGAAGCCCTGAAGGGCATCTGGAGGTGGCCCA
ACCTGTCTCTGTGCTCCTCCCTGAGGCAGCCCAGGCTCCTTTTGTGGGCTTGGTGTGGGGCTC
CAGTTCCCCAGGTCCAGGGAATATTGGTAGCTCTTTACTGAGCCCCTGTTCTCCCTTTGTGTCTT
TCAGTGAGCTCTTCTGCCCAGCGGGCCOCCCTGGAATTGATGGGTATAGGTGAGTGTCATCCTGC
TGGGGTCATGGGCCATGAGCCAGGCCACGTGGGGTCACCAGGGGTCCCCCTTCTGGCCATGAGG
GTTTTCTCAGGGAACCGACCTGAATTACCACTGGGGAGGCATAGGTCTCCAGGAGGGCGGCTA
TTTTGGGAATCGGATCCAAGGGGGACACCTTCCCTGAAGCCCTGTGGGTGTGATGGTGGTCCAG
GCAGGAAAGGGTCCCTTCCACCCACACAGGGCAGCTCATAGCTGAGAGTTGATGCTCAGGTCA
GGCCTCAAGGATTTCCCAGGCCACATGAGGGGGACAGAGGAGCTCTGGGTGCCACGGGGGTAC
ATAGGAGCTCTCAGTATTCGGTATGTGATGCACAAATGGGCCCTCTGGGTGGATTGTGGAGAT
TAAAGGATCGCGCACCACCGTGGCCCTGAATAGGACCATCCTTATTGAGCAATGGGCCATCCCA
GTGAGTCTCCTGGAGCCTGCTGGAGGGGAGGGGGTGGCATTGTTTTCCCTGGGGATGGGTCAAGG
CAGAGCTCTGGCCAGCACCTTGTGGCTTCTGCAGGTGAGCCTTGGGACTCATGGGCATTGGGCC
AAGGGGGAGCCCCGCGTCCCCTGAGGGGTCAACCTTTTTCCGACGTCAAGTATCTGGAAGAGTGG
CCTCCTGATGTGGGAAGGCCTGCTGTGAGGGACGTGTCCAGGAGTTTGTGCTCAAGTTTCT
TCTGAGCTTTGGGGTCACATCCAGGGTGGCGGGGTCTTGGGCCCAAGCAAAGCAGAGGGCACCA
AGTGTCTCCTGATTGGCCATGTGGCTGTCTGTGTGTGGGAGGTTTACAGAGTATGGATGGGG
ACCCACAGAGGAAGCACGTGGCCCTGCAGCACAGGCTGTGATTTCTGTTGCACACTTGGAGA
GGTTGCCTGGACACGTGCCCTTCATGCCAGTGACAGACTATGCAACTACCAGGTCTGCAGCAG
GGTGTGACATCTGGGCTAGCCCTTGGTTGGCCGCCACCTGGCTGGTGGCCCGGATCTGTGCC
CAACAGTCCCAGTGCAGCACTGGGGTCATGCAGGGGAGCTGTTTTGGACAGTGGAGGTGCTCTC
GGGGCCTGCAATATGATGCAGCCTGGGCCTTTTGTCTCAAGCCCAGTGACCCACCTGCCCTTTCC
TTTCTGGGTTCAGTGGAAGGGAGGGCCAAACAGTGTAGTGCGTACTTAACAAGTCAGTATTTTAC
ATTGAACTCATCACATGTGTCCATGGAGGGCAAGCAAAGGTGAGCTGGCACCCCCGACCCCCCTT
CCCCAAACGGAGGTCAAGTTTGGGCACACGTCTCCCTCCTGTCTCCCCAGATGGTGACCCCCGAG
GAAAATTTGTGTTGGGCCCACTATCCCTGGGCCAATGTCAAGTCAAGTACAGCTAGGCACCCAGCCCCAG
TGCGCTGAAGCTCAGGACCTTCCCTAGTGCCCTCGGCTCCTGCACTGAGCTCTGGTGAGTCCATC
TGGGTCTGCTGGATGCATGAGCTGGGGGCGGGAGGGTGCCCTGGGTTGGGTCAAGTATGAGAA
CCTTATATTGTCTGAAGAAAGGTGATGACTTAAAAATCATECTCAATAGGATTACACTGAGGC
CCAGCCTAGGTGATAATTTTGAAGAGGATGCTGGAATTCTGAGGTCCCTGACAGAGCAGCTGT
ATTTTGGGCTGGAGACCTTGAGGCCCTGAAGGGCATCTTGTGGGGCCACCCCTATCTCTGTGCT
CCTCTGTGAGGCAGCCCAGGCTCCCTGTGCTGGCTTGGTATCCGGGGCTCTGGGTCCCTGGTGAC
GGGECATGTTGGAGGCTCCTTCCTGAGCCCCTGTTCTCCCTTGTCAATTCAGTGAACCTCTTCTGC
ACAAGTGACCCCCCAGCCTTGAGCGGCATAGGTGAGTGCATCCTGTTTTGGTCATGGGGCATG
AGTGATGCAGCATGGGGTCCCTGACATTCCTGCCTTTGGGCCACCAGGGTTTTCTCAGGCTGCCA
ACCTACTCCCCACCAGGGAGCGATGGTTTTCTCAGGAGGGCTGCTTCCTTGGGAATCTGACCCAA
GGAGCAAGTCTCTCCTGAGGCCCTGCAGGGGTGACAGTGGTCCAGGCTGGAAAGGGTTCTTCA
GCCCAATGTAGGGCAGCTCCAGCTGAAACTCAGTGGCCAGGTGAGGCCCTCAGTATTGCCCAA
GGCACATGGGGGAGTGAGGCACGGGGGATACAGTGCGCCGTGGAGGTCACACTGGAGTTCTCCC
CTCCCTGGAGAGGGATGAGTGACTGGGTCCACACGGTCAGGCTGTGGAGATTCAAGGCATGCTC
CACACCCATGGCCCTTGAATGGGACCAACCCCTGTTGAGCAATAGGCCATCTTAGTGGCACCTCT
TGAGCCTGGTGGGGGACGGCACCTGTTTCAATGAGTTGGGTCAAGAGTGAGCTCTGGCTGGCAC
CTGGTGGTGTGTCAGGCCCTGGGACTTGTGGACTTTGGGCCAAGGGAGCAGCTCTGATCCTGCT
GGGGACAAGCCTTCCCTGAGGTCCAGTGGTGAAAAGAGTGTCCCTCCTGAGATGGCAAGGCCTGC
TGTCGAGGGACCTGTTCTAGGAATTTGCTGCCAGGCTGCTTCTGAGCCTTGGGGTCACCTCAG

10

20

30

40

50

GGGGTGGCAGGGTCTTGAGCCCAAGAAAGGAAAAGACACGATGTGGTTCCCTGATTGGCTGAGTG
TGACCCGGCTCTGTGTGTGAGAGTTGGGCAGGACATGGATTGAGACCCACCATAGAAAGCATGT
GATCCTGGAAGCCCCTAGGCTTGAGAGGGGCACCAGGGCCAGCGCCCACCACGCCCTAGGTACGA
TCTCTCGGACTTCCAGGTCTGCAGCGGGCTCTTGCCGTCTGGGCCAGCATGCTTGGTGGCCAGG
GGCTGGTTGGTGGCCCTGTCTGTGCCCCCTGTGTCCCCGGTATGGCCCTGGGCTTGTGTGTGGTA
GCAGGCCTGGGCAGTGGAGGTGCTCTTGGGGCCCTGCAGTAGGGTGCTGCCAGGCATCTTGCCCC
GAGCCAGGTGACACGCTTGCCCTGTCTTTCCAGGGTTTGGCGGCAGGGAGGGCCAAAGGGTGCCCC
AGTGTCCGTGAGGGATCAGTATTCAGCATGGATCCCATCACATGAGTATCCCTTAGCCCCCTTCT
CTACATTGATGTGTGAGGCCCTGGTTAGACACATTTCCCTCCTCTGTCCCTCCAGATGGTAAGC
CTGGAGGAAGACTTGTGTTGGGCCACAGGGCCCCAGGCCAATGTCTGTGAGCCAGGTGCTCAGC
CTCTGGTGGCTGAAACTCTGACCCCTTCCCTGGCACACTGGTCTCCTGCACTGAGCTGGGGTAAG
CACATCTGGGTTGCACTGGATGTTTGTGTGGGGAGGGGTTCCCTAGGTTGGGTCAATGATGAG
AACCTGATATTGCCCTGAAGAGAGATGATGACTTAAAAATCATGTTCAATAAGGATTACGCTGAG
GCCTAGCCTAGGTGAGAAATTTTGGAAAGCAGATGCTGGGATCCCAAGGTCCCTTGCAAGGGCCATC
GTATGTGAACTGGAGACCTGGAGGCTCTGAAGGGCATCTGGAGGTGCTGCAACCTGTCTCTGC
ACTCCTCTGTGAGGCAGCCAGGCTCCCTGTGTGGGGTTGGTGTGGTGCTATGGTTCCCTGGG
GGTGGGGAACATTGGTGGCTCCCTCCAGAGCCCCCTGTTCTCACCTTGTGCCCTTTCAGATTTTCC
ACCTAGGAGGTCCACCTGGCATTGACTGACATAGGTGAGTGGATCCTGCTGGGTCATGGGTCA
TGAGCCAGACCATGGGGGGATCCAGAGATTCACTCTTGGGCAACAGTTTTCTCAGGGAGCAG
ACCTGAATTTCCACCTGGGAGGGGAAGGGTTCTCCTGGAGGGCGACTTTTTTGGGAATCGGACCC
AAGGAGGATGCCTTCCCTGAAGCCCTGCCGGGGTGATGGTGGTCCAGGCAGGAAAGTTCTTTCT
GCTCAATGCAGGGCAGCACCCAGCTGAGACTCGGTGCTCCGGTAAGGCCTCCAGAACTGCCAG
GTCACATAAGGGGGGGCCAGAGGGGCTACGAGGTGCCACGGGGTAACAGGGGAGCTCTTGGTCCC
CAGAGTGTGGTGCATGAATGGGCCCATTCGGTTGGGTCTCAGAGATTTAAGGATTGCACCACAC
CATGGCCCTGAATGCAACCGTCCCTGTTGATCAATGGGCCATCCCATGGGTCTCCTGGAGCCTG
GTGGGAGGCAGTGTTGTTTTCTGGGGTTGGGTCAAGGCGGAGCTCTGGCTGGTACCTGGTGGT
GCTGCAGGTGAGCCCTGGGACTTGTGGGCTTTGGGCCAAGGGGCATCCCGCATCCCGCTGGGGG
CCACCCCTTCTCCATGGTGCAGTGTGCTGAAGGGTGGCCTCCTGAGTTGGGAAGGCTTGCTATT
GAGGCACTTGTACTGTGAATTTGTTGCTCAGGCTGCTTGGGAGCCATGGTGTACCTCCAGGGT
GGCAGGGTCTTGGGACCAAGCAAAGGAGTGGGCACCATGTCACTGCAGATAGGCCATGTGTGAC
TGGCTCTGTGTCTGGGAGATATGTGGAGTATGAATGGGGACCCACCATTATAGAGAAAGCAAG
TGGCCCTGCAGCCCGAGGCTATGATTTCCGGTGCACACTTGGAGAGGGTGCCTTTACACCCAAG
TACCAGGCTCAGAGGTAGGCTATGCCACTATCAGGTCTGCAGTGGCACGTGGCATCTGGGCCAG
CCTCCTTGGTTGGCCATGACCTGGCTGGTGGCCTGGGCCTGTGCCAGTGTTCCCAGGGTAGTT
CTAGGGTGTGCTGCGGGGGAGCTGTTTTGGCTAGTGGAGGTGCTCTTGGGTCTGCAGTACAGCAC
AGCCTGGGCGTTTTGCTGAGCCAGTGACCTGCCTGCCTTGGCCTTCCCAGGATCGGTGGTAG
GGAAGACCAGGGGTGCCCGGCATAGGTGATGAGTCAGTATTTACATGGATATCATCATGTG
TCCATGGAGGGGGAGCAAACATGAGCTGGCACCCGCCACCCCTTCTCCACATGAAGSGTGGTC
ACACGTTCTCCATCTGTTCCCTCCAGATGGTGGAGACTTCTGTGCGCCTCGCTTTTCTGGGCCAG
TGTCCATCAGCCAGGTGCTCAGCCCCAGTGCAGTGAAGCTCCAGCCCTTCTGGCGCCCTGGAC
TGAGCTGTGGTGGACACATCCGGGTTCCACTGGATGCGTATGTGGGAAGGGGGGTGCCCTGGGT
TGGGTCAATGATGAGAACCGTATATTGTCTGAAGAGCGGTGATGACTTAAAAATAATGCTCAA
TAGGATTACGCTGAGGCCACCCCTAAGTGAGAAATTTGGTAGGGGATGTTGGGATCCCAGATT
TCTGGCAGGGCCACTGTAGTTTGGGTTGGAGGCCTGGAGGCCCTGAAGGGCATCTGGAGGTGGC
TCAACTCTTTCTGTGCTCCTCCGTGTAGCAGCCAGGCTCCCTGTGCGGGCTTGGTGTGTT
GCTTCTGTTCTTGGGGGCAGGGCATGTGGGTGGCTCCTCCCTGAGCCCCAGTTCTCCCTTGT
GTCTTTCAGTGAGCTCTTCTGCCAAGGGGTCTCCTGGCATTGACCAACATAGGTGAGTGGAT

10

20

30

40

50

CCTGCTGCTGTTCATGGTCCGTGAGCCAGGCTGCTTGGGGTTGCCAAGGGTCAGACTTCGGGGCCA
TGAAGGTTTCCTCAGGGAGCTGACCCTAATTCCCATGAGGGAGGCATGGTTTCTCCAGGAGGTC
AGCTTCCTTGGGAATCTGTGACTTGACAGGGTTGAGTCGCAGAGGTTCAAGGATCTCATCCCAC
CTGTAACCCTGAATGGGGCCCCACCCTGTTGAGCAACTGGCCATCCCAGTGGCACATATTGAGCC
TGGTGGGGGGTGGTGCAGTTTCAATGGGGTTGGGTCAAGGCTGAGATATGGCTGGTGCCTGGTG
GTGCTGCAGTCCAGCCCTGGGATCCGTGGGCTTTGGGCTGAGGGGGAAGCCTGCATCCTATTGG
GGGTAAOCTGTTCTCCAAATTTGAGTGATTGGTGGGAAGGCTACTGTCTGAGGTCTGTACTG
GGAATTTGCCACCTCAGCTTCTTCTGAGCCATAGGGTCACCTCCAGGGTCATGGGGTCTTGGGA
CCAAGGAAAAGAGAAGATAACCATGTGGCCCTTGATTGGCCGAGTGTAGCCCAGCTCTGTGTTTG
GGAGGTGTGTGGGATGTGGATAGGGTCCCACCTGTGAAAGCATGTGGCCCGGGTCCCCAGGCTG
TGATTTTCAGTGCACACTTGGAGAGGGCACCTTGGTGGGTGCCACCATGTCCAGGGGCAGGCT
ATGTGACTGCCAGGTTTGCAATGGTGTGTAGCTTCTTCTACCTCCTTGGTTGGCTGGGAGTG
GGTTGGTTGCTGTGGCCCATGCCAGTGGTCACAGGGCAGGCAGACTGCCTTGTTTTTTCAGGG
TATGCTGACAGGGAGGGCCATGGGTGCCCTGCATTTCATGATGAGTCAGTGTCCACATGGAACC
CATTATGTGGGTATCTCTTATTCCTTCTACATATGGAGATGTGAGGCCCTATTTGGACACATGT
CCTCCTCCTGTACCCCCAGGTGGTGAGCCTGGAGGAAGACTTGCAATTGGGCCCAATGGCCCTGG
ACCAGTGTCTGTGACCCAGGTTCACAGCCCCCGATGCCGTGAAGCTCAAGCCTTTCCTGGCACC
CTGGTCTCCTGCACTGAGCTGTGGTGAGCATATCCTGGTCTGTGCTGGATGCATGCCGTGGGGAGG
GGTTGTCTAGGTTGGGTCAATGATGAGAOCCTTATAATGTTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAA
AAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCAGCCCTAGGTGATAATTTTGGAGAGGACACTG
GGTCCCCGAAGCCCCCTGCAGGGCCCCCTGTGTTTTGGGCTGGAGACCTTGAGGCCCTGAAAGGCA
TCTGGTGGACCCAACTCTATCTCTGCCCTCCTCAATGAGGCAGGCCAGCCTCCCTGTACTGGCT
TGGTATCCGGGCTCCGGGTCTCTGGGGACGGGGCACATTGGAGGCTCCTTCTGAGCCCCCATT
CTCTCCTGTGTCTTTTCAGTGAGCTCTTCGGGCCAAGTGGTCCCCCGGCCCTTAAGCGGCATAGG
TGAGTGCACTCCTGTTTTGATCATGGGCCATGAGTGTTCAGCATGGGGTCCCCGACATTGAGCC
TTCAGGCCACTAGGCTTTTTCTCAGGCTGCAAACTACTCTCCACCAGGGAGCGATGGTTCTCA
GGAGGGCCACTTCCTTCGGAATCTGACCCATGGAGCACGCCCTTCTCTGAAGCCCTGCAGAGGTG
ACAGTGGTCCAGGCAGGAAGGGGTTCCTTCAGGCCCAATGTAGGGCAGCTCCAGCTGAAACTT
GGTGGACAGATCAGGCCTGGAGTACTGCCAGGGCATATGGGGAGGAGGGACACAGGGAATGTG
GCCACCCCTAGAGGTACAGCTGGAGTTCTGTCTCCCTGGAGAGGGGTGAGTGATTGGGCCCCACA
TGGTCAGGCTGTGGAGATTCAAGGAATGCTCCACACCGATGGCCTTGAATGGGACCAACCCTAT
TGAGCAATGGGCCATCTTAGTGCCACCTCCTTGAACCTGGTGGGGGATGGCACTCTTTCATGA
GGTTGGGTCAAGGCTGAGCTCTGGCTGGCACCCAGTGGTGCTGCAGGCTGGCCCTGGGACTTGT
GGGCTTTGGGGCCAAGGGGGAAGCTTCCATCCTGCTGGGAACAACCCTTCTTGAGGTCCAGTGG
CAGGAAGGGGGGCTTCTGAGGTGGAAAGCCCTACTGTTGAGGGACCTGTCTGAGGAATTTGCT
GTCCAAGCTGCTTCTGAGCCATGGGGTCACCTCTAGGGTGGTGGGGTCTTGAGCCCAAGGAAAG
GAGAGGACACCATGTGGTTCTTGATTGGCTGAGTGTGGCCCGGCTCTGTGTGTGCGGAGTTGTGC
AGGGTATGGATTGGGACCCACCAGTGAAGACACATGGCCCTGGAGGTCCGCAGGCTTGGAGAGG
GCACCAGATCTGGCACCCACCATGCCCAGGTACAGGCTCTGGGACTGCCAGGTTCAGCAGCTC
TTGGCATCTGGGCCACCCTCCTTGGTTGGCCAGGAGCTAGTTGGTGGCCCTGTCCCATGCCCCA
TGTCCCTGGTATGGCCATGGGGTCATGCAGAGGAACCGGCCCTGGCATGGAGGTGCTCTTGCAA
CATGCAGTAGGGTGCATCCCAGGCATCTTGCTGAGCCAGGTGACCCGCTTGCCCTGTCTCTCC
AGGGTTTGGTGGCAGGGAGGGCCAAGGGTGCCCCGTGTCCATGTTGGGTGAGTGTTCAGCATGG
ATCCCATTCATGAGTATCACTTAGCTCCTTCCCAGCATTGATATGTGAGGCCCTGGTTGGACA
CTTGTCTCTCTGTCCCTCCAGATGGTGAGCCTGGAGGAAGACTCGTGTGGGGCCACAGGCCCC
AGGCCAGTGTACGTGAGCCAGGTGCTCAGCCCATGGTGTGCTGAAGCTCTGACCTTCTGACT
CCGTGGTCTCCTGCACTGAGCTGTGATGACCATATCCAGGTCTGCTAGATGCATGCGTGGGGA

10

20

30

40

50

GGCAGGGTGCCCTGGGTTGGGTCAATGATGAGAACCTTGTATTATCTTGAAGAGAGGTGATGAC
TTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACACTGAGGCCCAGACTAGGTGAGAATTTTGGAAAGAGGAT
GCTGGGATCCTGAGGTCCCCAACAGGGCCACCATAATTTTGGGCTGGAGACCTGGAGGTCCTGAA
GGGCATCTGTAGGGGGGCCAACCCCTGTCTCTGCACTCCTCCCTGAGGCAGCCCATGCTCCCTAT
TCGGGATCGGTATTGGTGTCTTCCACTTCCCTGGGGGCAGGACACGTGGGTGGCTACTCCCTGAGC
CCCCGTCTCCCTTGTGTCTTTCAGTGAGCTCTTCCAAACAGGTGGGCTCCCTAGCATTGACC
GACAGAGGTGAGTGGATCCTTCTGGGATTATGGGCCATGAGCCAGGCCATGTGGGGTCCCCAAG
GTTTCAGCCTTTGGATCCCGAGAGTTGTCTCAGACAGCCAACTGATTTGCCACCTGGGAGAGAT
GGCTTCTCCAGGAGGGTGGGTTTTTGGGAATTGGACCCAAGGAGGACGCCTTCCCTGAAGCCCT
ACTGGGATGATGGTGGTCCAGGCAGGAAAGGGTTCCTTCACCCAGCTGAGACTCGGTGTCCAG
TAAGGCCTCAAGGACCTCCCTGCCACATGAAGGGGGCCAGAGGGGCTACGAGGCACCACAGGAG
TGACAGGGGAGCTCTTGGTCCCCAGAGTGTGGTACATGAATGGGCCCATGGGGTTGAGTCGCAG
AGATTCAAGGATGCTGCACCACCCATGGCCCTGAATGTGACTCTCCTCCTGGAGCCTGGTGGGG
GGTGGCGTTTTTTCCCTGGGGTTCGGTCAAGGTGGAACCTCTGGTCAGTACCTGGTGGTAATGTA
GGTCAGCCCTGGGACTCGTGGGCTTTGGGGCCAACGGACAGCCACATCCCTCTGGGGGTCACCC
TTTCTCTGAGGTGAGTGTCTGTGAAGGGTGGCCTCCTGAGGTGGGAAAGCCCAATGTGGAAGGA
CCTGTACTGAGAATTTGTTGCTTAGGCTGCTTAGGATCCATGTTGTCACCTCCAGGGTGGTGGG
ATCTTGGGACCAAGCAAAGGAGAGGGCACCATGTGGCTGCCAGTGGCTATGTGTGACTGGCTCT
GTGTCTGAGAGGTGTGTGGATGGGGACCCACCAGAGAAAGCAAGTGGCCCTGCAGCCCCAAGAT
GTGATTTCTGGTGCAGGCTTGGAGAGGGTGCCTATACCTGCTCCACCCACGCCCAGGGGCAGGC
TTTGGCACTGCAGGTCTGCAGTGCACGTGGCATCTGGGCCAGCCACCTTGGTTGGCCGTGACC
TGGCTGGTAGCCCGTGCCTGTGCCAGTGTTCAGGGCTGCCCTGGGGTCTTGTCTGGGGAGCT
GTTTTGGGCACTGGAATGCTCTTGGGGCCTGCAGTATGGCACAGCCTGGGGGCATTTTGCCCTG
AGCCCACTGACCTGCCTGCCTTGTCTTCCCTGGGTTCGGTGGCAGGGAGGGCCAAGGGTGCCT
ACATTTGGTGACAAGTCAATATTTTGCATGGATCTCATCACGTGTCCATGGAGGTGGGGGCAAGC
GTGAGCTGGCAGGCACCCCATTTCTCCCATGGAGGGTGGTCACATGTACTCCACCTGTCTCCCT
AGATGGTGAGACTGGAGGAAGACTTCCATTGGGGCCACTTTTCATGGGACAGTGTCCATCAGCC
AGGTGCTCAGCCCCCAGTGCATTGAAGACCAGCCCATCCTGGCACCCTAGTCTCCTGCACTGA
GCTGTGCTGAGCACATCTGGCTTCCACTGGAAGTTTTTTTTTGGCAGGAGGGGCTTCCCTGGGTT
GGGTCAATGATGAGAACCTTATATTGTCTTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAAT
AGGATTACGCTGAGGCCCAACCTAGGGGAGAATTTTGGAAAGAGGATTATGGGATCCCAAGGTCC
CCAACAAGGCCACTGCATTTTGGGCTAGAGACCTGGAGGCTCTTAAGAGCATCTGGAGGTGGCC
CAACCTGTCTCTGCTCCTTTCGTGATGCAGCCAGGCTCCCTGTGTGGGATTGGTGTGGTGCTC
CATTTCCCTGGCATGGGGAATGTTGGTGGCTCCTTCCCTGAGCTCCTGTTCTCGCCTTGTGTCTT
TCAGTGAGCTCTGCCACCCAGGACATCCCCCTGGCATTGACTGGCATAGGTGAGTGGATCCTGC
TGGGGTCATTGGTCATGAGCCAGACCATGTGGAGTCCCCAAGGTTTCAGCCTTTGGGGCCACAAAG
GTTTTCTCAGGGAGCAGACCTGAATTTACCCGGGAGGGAAGGGTTGTCTGGAGGGTGGCTTT
TTTGGGAACCTAACCCAAGGAGGACCCATTCCCTGAAGCCCTGCAGGGGTGATGGTGGTCCAGG
CAGGAAAGGGTTCCCTTCTGCTCAATGCAGGGCAACACCCAGCTAAGATGCGGTGATCTGGTAAG
GCCTCCAGAACTGCCCAGGCCATATGAGGGGGGCCAGAGGGGCTACAGGGTGCCACAGGGGTAA
CAGGGGAGCTCTTGGTCCTTGGAGTGTGGTGCCTGAATGGACCCATGGGATTGGGTTGTGTAGA
TTCAAGGATCACACCCTACCCACAGCCCTGAATGTGACTCTTCCCTCTTGAGCAATGGGCCATCT
CAGTGGGTCTCCTGGAGCCTGGTGGGGGGTGGTGTGTTTTCCCTGGGGTTGGGTCTAGGTGGA
GCTCTGGCTGGTACCTGGTGGTGTGCTGCAGATCATCCCTGGGACTTTTGGGCTTTGGGGCAAGGG
ACAGCCCGCATCCCGCTTGGGGTCAGCCTATCTCCATGGTCAAGTGTGATGAAGGGTGGCCCCC
TGAGGTGAGAAGGCCTACTGTCAAGGGATCTGTCCCAGGATTTTGTGTCTCAGGCTGCTTCTGA
GCCATGGCGTCACATCCACAGTGGCAGGGTCTTGGGCTGAGCATAGCAGAGGGCACCATGTGCG

10

20

30

40

50

TTCTGGATTGGCCAAGTATGGCCTAGCTCTGTGTGCGGGAGGTGTGCAGAGCATGGACGGTGAC
CCACCAGAGAAAAGCACGTGGCCCTGCATCCCAGGCTGTGATTCCAATGCACACTTGGAGAGGG
TGTCTTGATTGTGCCCACCATGCCCAGGGGCAGACTACGTGATAGCCAGGTCTGCAGCCTGAG
CCACGTGTGGCATCTGGGCCAGCCACCTTGGTTGGCCGTGAGCTGGCTGGTGGCCTTGGCCTGT
GGCCAGTGGTGGCAGGGCGGCCCTGGGGTCTGTGTGGGGGAGCCATGTTGGGCAGTGGAGGTGCT
GTCAGGGCCTGCAGTACAGTGCAGCCTGGGCATTTGGCCTGAGCCCAGTCACCCCCTGCTCTG
TTCCTCCAGGGTTTGGTGGCGGGGAGGGCCAAGGGTGCCCCGCATCCGTGACGACTCAGTAATT
CACATGGATCACATCACATTTTTCCTTGGAGGGCAAGCAAATGTGAGCCCCCACCCTTGC
CTTCCCCACATGGAGGTCAATTTGGACACATATCCTCCTCTAGTCCCCCTAGATGGTGAAGCTG
GAGGAAGACTTGCATTATGCCCGCTGTTCTTGGGCCAGTGTGAGTCAGCCAGGTTOCCAGCTCC
AAGTGTGCTGAAGCTCAGGCCCCCTCCTGGCACCCCTCAGCTCCTGCACTGAGCTGGGGTTACATC
CGGGTCCACTGTTTGCATGCAAAGGGAGGGGTGTACCCTGGGTGGGCTGATGATGAGAACCT
TATATTGTCCTGAAAAAAGGTGATGACTTAAACATCATGCTTAATAGTATTATGCTGAAGCCCA
AGCTAGGTGAGAATTTTGAAGATGAGGCTGGGATCCTGAGATCCCCGGCAGGGCCACACTTAT
TTTGGGCTGGAAAATTTCAAGACCTGAAGCGCATCTTGTGGGGGGGCAATCCTGTCTCTGTGCT
TCTCCGTGAGGCAGCCCAGGCTCCCCTTGGCGGGCTTGGTGCCCATGCTTCGCTTCCCCAGGGGT
GGGGCAATTTGGCATCCTCTTCTGAGCCCTCCTTCTTCCCTGTGTCTTTCAGTAAGTTCTTCT
TCCCAGGTGGGGCCCCCTGGCTTTGAGCGGCATGGGTGAGAGCATCCTGTGAGGGTCATGGGGCA
TGAGTGAGGCAGCGTCGGTTCCGTGAGAGTCAGCCTTTGGGCCACTGGGGTTTTCTCAGGGAGC
CAACAGGTTACCCATCAGGAGGGATGGTTCCCTCCAGGAGGGTCGCTTCTTGGGAATCTGACTC
TAGGAGCATGCATTTCTGAAGCTCTGCAGGGTGATGGTGGTCCAGGCGGGAAGGGTTCCTTC
AGCCCAACATAATGCAGTTCAGCTGAAACTCGGTGGCAGATCAGGCTCAAGGACTGCTCGGG
CCACATGATGGGGGCCACAGGGGATTTGGGGTGCCCTGGGGGTCATGCTGGAGTCTTGGCCCCA
AGAGGGGTGGGTGATAGGGCCCATGCGATCAGGCTGCGGAGATTCAAGGAATGCTACCCACCCA
TGGCCCTGAATGGGACTGACCCCTGTTGAACAATGGGCCATTTAATGGTGCCTCCTTGAGCCTG
GTAGGTAGTGGCATTGTTTCAATGCGGTTGGGTCAAGGCTGAACTCTGGCTGGTGGCCGGTGGT
GCCCACATGGGCTTTGGGCCAAGGGGGCAGCTCATATCCCTCTGGGGTCACCCCCTTCTTGAGA
TTCAGTGGCAGGAAGGGTGTTCTCCTGAGGTGGAAGACCTGCTGTCAAGGGACTTGTCTGGGA
ATTTGCCACCTAGGCTGCTTCTGAGCCATGGAGTCACTCCAGGGGTGGCAGGGTCTTGAGCCCA
GGGAAAGGAGACACCATATGGTTTCTGACTGGGAGTGTGGCCTGGATCTGTGTGTGGGAGGTGT
GCAGGGCATGGATGGGGACCCATCAGAGAAAGCATGTGGCCCTGTAGGCCCCAGGCTTTGATT
TCTGGTGTGTGCTTGCAGTGGGCACCCAGGGCAGCCCTACCATGCCAGGGGCAGGCTCTGTGAC
TGCCAGGTCTGGAGTGGCTCCTGGCATGAAGACCACGCTCCTTGGTTGGCCATGAGCAGGTTGG
TTGCCCCAGCCTGTGCCCTGTGGTCCCTGGTGCAGCCCTGGGGTTGTTTGGGGAGACAGCACCGG
CAGTGGAGGTGCTCTCAAGGCCTGCAGTAGGGCGCAGCCCAGGTGTCTTGGCCGAGCCAGTAA
CCCCTTGCCCTGTCTTTCCAGGGTTTGGTGGCAGGGAGGGCCAACTGTGCCCCGCATCTGAAA
TGGATCAGTGTTCTGCATGGATCCCATCACAAGGGTATCCCTACCCAACTTCTGTGCATTGTT
ATGTGAGGCCCTGGTTGGACACATGTCCCTCCTCCTGTCCCTGCAGATGCTGACCCTGGAGGAAG
ACTTGTGTGCGGGCCCCCAGGCCCCAGGCCAGTGTCCATCAGCCAGGTGCTCAGCTCCCAGTGCG
CTGAAGCTCAGACCCTTCTTGGCACCCCTGGTGTCCAGCACTGAGCTGTGGTGGAGCCATCCGGG
TCCTGCTGGATGCATGAATGGGGAGGGGCCCTGCCAGAGTTGGGTCAATGATGAGAACCTTACA
TTGTCTGAAGAGAGATGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCCAGCCT
AGGTGAGAATTTTGAAGAGGACGGCTGGGATCCTGAGATCCCAGTCAGGGTCACTGTATTTTG
GGCTGGAGACCTGGAGGCCCTAAAGGGCATCTGGAAGGGGGGCCAGCCCTGTCTCTGTGCTCCT
CCGTGAGGCAACCCACACTCCCTGTGTGGGCTTGGTGTGGTGTCTGGTTCCCCAGGGACAGG
GCGGGTTGGTGGCTCCTTCTGAGCCCTATTCTCCCTTTGTGTCTTTCAGTGAGCTTTTCCAC
CCAGGTGGGGCCCCCTGGCATTGACCGACATAGGTGAGTGCATCCTACTGGGATAATGGGGCACT

10

20

30

40

50

AGATAGTCTGTGTGGGGTTGCTGAGGTTTAGCCTTTGGGCCACAAGGGTTTTCTCAGGCAGCCA
ACCTGAATTCCCACCTGGGAGAGATGGGTTCTCCAGGAGGCAGCTTTTTTGGGAATCAGACCCA
AGGAGGACACCTTCCCTGAAGCCCTGCAGGGGTGATGCTGCTCCAGGCAGGAAAGGGTCTCTTC
TGCCCAACTCGAGGGCCCAATGCAGGGCAGTGCCCCCCTGAGAATTGGTGCTCTGGTAAGGGCTC
GAGGACTGCCCAGGCCACATGAAGGAGGTCAGAGGGGCTATGGGGAACCATGGGGGCAACAGGG
GAGCTCTTGGCCCCCGGAGTGTGCTACATGAATGGGCCCCATGGGGTTGGGTACGGGAGATTCAA
GGATTGCATCTCACCCACGGCCCTGAATGCGGACCATCCCTGTTGAGCAATGGGCCATCCAGTG
GGTCTCCTGGGGCCTGGTGTGGGGTGGCATTGTTTTCTGGGGTTGGGTCAAGGCGGAGCTCTG
ACTGGTACCTGATGGTGCTGCAGGTCAGCCCTGGGACTCGTGGGCTTTGGGCCAAGAGGCAGCC
CGCATCCTGCTGGGGGTGCGCTTTTCTCCGAGGTTGAGTGTGCTGAAGGATGGCCCTCTGAGGT
GGGAAGGCCCACTGTCAAGGCACCTAGACTAGGAATTGTTCTCAGGCTGCTTGGGAGCCATGG
TGTCACCTCCAGGGTGGCGGGATCTTGGGACTAAGCAAAGGAGGGGACACTACGTGGCTCCCAA
TTGGCCATGTGTGGCTGGCTCTGTGCCTGGGAAGTGTGTGGAGTATGGATGGGGACCCACCAGA
GAAAGCAAGTGGCCCTGCAGTCCCAGAATGTAATTTCTGGTGTAGGCTTGGAGAGGGTGCCTAT
ATGCATGCCACCATGCOAGGAGCAGGCTATGCCACTTCAGGGTCTGCAGGGGCACCTGGCAT
ATGGGCCAGCCTCCTTCGTTGGCTGTGACCTGGGTGGTGGCTGTGCTTGTGCCCAGTGGTCCC
AGGGTAGCCCTGGGGTCTGTGCAGGGGAGCCGTTTTTGGGCAGTGGATGTGCTCTCGGGTCTACA
GTACAGCACAGCCTGGGTGTTTTGCTCAAGCCAGTGACCTGCCCTGCCTTGTCTTCCCGGGTT
CAGTGGCAGGGAGAGCCAAGGGTGOCCACATTGGTGACGAGTCAGTATTTTGCATGGATCTCA
TCACACGTGACCATGAAGGACGAGCAAGCATGAGCTGGCACCAGCCACCCCTTCTCCGGGTGG
AGGGTGGTCACATGTCTCCACCTGTGCCCCCAGATGATGAGACTGGAGGAAGACTTCCATTGG
GCCCACTTTTCTGGGCCAGTGTCCATCAGCCAGGTGCTCAGCCCTGGTGTACTGAAGCTCCA
GCCTTTCTGGTGGCCCCAGTCTTCTGCACCTAAGCTGTGGTGAGCACATCCGGGTTCCTACTGGAT
TTTTGTGCGGGGAGGGGGTTTTCTACGTTGGGTCAATGATGAGAATCTTATATTGTCTGAAGA
GAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCAGCCTAGGTGAGAAATTT
TGGAAGGGGATTATGGGATGCTGAGGTCTCAGCAAGGCCACTGTATTTTGGGCTAGAGACCTG
GAGGCTCTGAAGGGCATCTGGAGGTGGGCCAACCTGTCTCTGCGCTCCTCCATGAGGCAGCCCA
GGCTCCCTGTGCAGGGTTGGTGTGGTGTCTCCGGTCTCTGGTGTGGGGAATGTTGGTGGCTCC
TTCCTGAGCCCTCATTCTCACCTTGTGTCTTTCASTGAGCTCTTCCACCCAGGAGGGCCCCCTTG
GCATTGACTGGCATAGGTGAGTGGATCCTGCTGGGGTCAATTGGTTCATGAGCTAGACCGTGTGGG
GTCCCCGAGGTTTACGCTTTCAGTCCACAAGGGTTTTTCTCGGGGAGCAGACCTGAATTTCCACCT
GGGAGGGGAAGGGTTCTCCTGGAGGGTAGTTTTTTTTGGGAATCTAGOCCAAGGAGGATGCCTTCC
CTGAAGCCCTGCAAGGGTGATGGTGGTCCAGGCAGGAGAGGGTTCTTCTGCCCAATGCAGGAC
AGCTCCCAGTTGAGACTGAGTGTCCAGTAAGGTCTCCAGGACTGCCAGGCCACATGAAGGAG
GCCAGAGGGGCTATGGAGCACCCTGGGGTAATAGGGGAGCTCTTGGTCCCTGGAGTGTGGTGT
GTGAATGGGGTTTGGTCAAGGAGATTCAAGGATCACACCCACCCATGGCCCTGAAAGTGACCA
TCCCTATTGAGCAATGGGCCATCCACCGGGTCTCCTGGAGTCTGGTGCAGGGCGACGTTTTTT
CCCTGGGGTTGGGTCAAGGTGGAGCTCTGGTACCTGGTTCATGCTGCAGGTGAGCCTTGGGACTC
GTAAGCTTTGGGCCAAGGGACAGCTGGCATCCTGCTGGGGGGTCAACCTATCTCTGGGGTCGAA
TGTCACGAAGGGTGGCCTCCTGAGGTGGGAAGGCCCATTTGTCGAGGGACCTGTCCAGGATTTT
GTTGCTCAGGCTTCTTCTGAGCCATGGTATCACCTCCAGGGTGACAGGGTCTTGGGCCCAAGCA
AAGGAGAGGGCACCATGTGCTCTGAGTTGGCCAAGTGTAGCCTAGCTCTGTGGTGGGAGGTGT
GCAGAGCATGGCTGGTGACCCACCAGAGAAAGCACGTGGCCCTGCAGCCCAAGCTGTGATTTT
CAGTACATGCTTAGAGAGGGCATCTTGATGTGAGCCACACACCCAGGGGCAGACTACGTGAC
TGCCAGGACTGCAGTGGCACATGGCATCTGGGCCAGCCTTCTTGGTTGGCCATGACCTAGCTAA
TGGCCCTGGCCCGTGCCTTGGGGTCATGCAGGGGAGCCCTCTTGGACAGTGGAGGTCTCTCAG
GGCCTGCAATATGGCGCAGGCTGGGCATTTGGCCCGAGCCAGTGACCTACCTGCCCTGTCTT

10

20

30

40

50

CCAGGGTTGGGTGGCAGGGAGGGACAAGGGTGCCCCATGTCAGTGACAAGTCAGTATTTACAT
GGATCTCATCACATGTGCCCATGGAGGACGAGCAAGCGGGAACTGGCACCOCCTACTTCCTTCC
CTACATAGAGGCCATTTTGGACACATGTTCTCCACCTCTCTCCCAGATGGTGAGACGGGAGGAA
GACTTGTGTTGGGCCTGCTGTTCCCTGGGCCAGTGGCCATCAGCCTGTTGCCAGCCCCCTGAGGC
GCTGAAGCTCAGGCCCTTCTCACACCCTGGTCTCCTGCACTAGCTGTGGTGAGCACATCCGGG
TCCCGCTGGATGCATGCAAGAGGTGGTTGGTCTCGTGGGTTGGGTCGATGATGAGAACCTTATA
TTTTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGGCCAGCCT
AGGTGAGAACTTTGGAAGAGGATGCTGGGATCCTGAGATCCCAGGCAGGGCCACTATATTTTGG
GCTGGAGAACTCAAGGCCCTGAAGGGCTCTCAGGGGCTGCCACCCTGTCTCTGTGCCCTCTG
TAAGGCAGCCCAGGCTCCCTGTGTGGGCTTGGTGTCTGGTCTCTGGTTCCCGGGGGCGGGGCA
TGTTGGTGGCTCCTTCCCTGAGCCCGCTTTCTCCCCATGTCTTTTCACTGAGCTCTTCTGCCAG
GTGGGGCCCATGGCCCTACACGACATAGGTGAGTGATCCTGTTGGGGTCATGGGCCATGAATG
AGGACAGCATGGGGCCATTAGGGTCAGCCTTCGGGCCACTAGAGTTTTCTCAGGCTGCGACCGG
GGAGGGAACATTTCTCCAGTAGGGTCACTTCCTTGGAAATCTGATCCTAGGAGCACGCATTTCT
TGAAGTCTGCAAAGGTGATGGTGGTCCAGACAGGAGAGGGTTCTTTCAGCCCCAATAGCGCA
GCTCCCAGCTGAAACTCGGAAGGCTGGTCAGGCCTCGAGGACTGCCAGGCCACATGAGGTGGG
CAACAGGGGCTCTGGGGCAACCTGGGGGTACGCTGGAGTTCTCCCTCTCTGGACAGTGGTGGG
TGATTGGGGCCACGCAGACAGGCCCCGGAGATTCAAGGACTGCACCCCATCCATGGCCCTGAATG
GGACCGACCCTGTTGAGTAATGGGCCATCTCAGTGGTACCTCCTTGAGCCTGGTAGGGGGAGAC
ACTGTTTCAATGCAGTTGAATCAAGGCTGAGCTCTGGCTGGTGCCTGGTGGTGTCTGCAGGCAGC
CCTGAGGGTTGTGGTCTTTGGGACAAGGGGTAGCTCACATCCCCTGAGGGTCAACCCCTTCCTTG
AGATTCACTGGCCAAAAGGGTGTCTCCTGAGATGGGAAGTCTGCTGTGAGGGACCTGTTCT
GGGAATTTGCCACACAGGCTGCTTCTGAGCCACGGGGTCACCTCCAGGGTGGTAGGGTCTTGAT
CCCAAGGAAAGGAGAGGACACCATGTGGTTTCTTATTGACCAAGTGTGGCCTGGCTTTGTGTGT
GGGAGGTGTAACGCAAGATGAGGACCCACCAGAGAAAGCACGTGGCTCTGGAGGCCCCAGGGT
TTGATTTCCGGTGTGTGCTTGGAGAGGGCACAGGTTGGGCACCCACCACGCCAGGGCAGGCT
CTGCGACTGCCAGGTCTGCATTGGCTCCTGGTGTGAGGGCCAGACTCATTGGTTGGCCATGAGC
AGGTTGGTTGCCCTGACCCATCCCCATGGTCCCAGTGTGGCCCTGGGGTTTTTCAGGGGAGCCG
GCTCAAGCAGTGGAGGTGCGCTTAGGGCCTGCAGTAGGGAACAGCCCAGGCATCTTGCCTGAGC
CCAGTAACCTGCTTGCTTGTCTTTCCAGGGTTTTGGTGGCCGGGAGGGCCAATGATGCTCTGCG
TCTGTGTTGGATCAGTGTCTTTCATGGATTCCATCACGTGGGTATCCCCTACCCACCTTCCCCT
TGCTCATACGTGAGGCCCTGGTTGGACACATGTCTTCTCCTGTACCCCAGATGGTGAGCCTT
GAGGAAGACTTGTATTGGGCCCCCACAGGCCCCAGGCCAGTGTCCGTGAGCCTGGTGTCTACCC
CCAGTGTGCTGAAGCTCAGACCCTCCGTGGCACCCCTGGTCTCCTGCACTGAGCTGTGGTGAGCA
CATTCAGGTTCCGCTGGATGCATGCATGGAGAGGGGCTTGCCCTTGGTTGGGTGAGTGATGAGA
ACCTTCTATTGTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGCTGAGG
CCCAACCTAGGTGAGTATGTTGGAAGAAGACACTGGGATCCCGAGATCTCCAACAGGGCAGTGT
ATTTTGGGTTGGAGACCTGGAGGCCCTGAAGGGCATCTGGAAGGAGGCCCAACCTGTCTCTGT
GCTCTTCTTGGGGCAGCCAGGCTACCTCTGCGGGCTTGGTGTGGTGTCTCCAGTTCCCTGGG
GCCAGGGAACATTGCTGGCTCCTTCCCTGAGCCCCCATTCCTCCCTTGTGTCTTTCAGTGAACCT
TTCCTCCCAGATGGGCCCCCTGGCATTGACTGGCATAGGTGAGTGCATCCTGCTGGGGTCATGG
GCCATCAGCCAGGCCATGTGGGGTCGCTGAGGTTGAGCCTTTGGGCCACAAGGGTTTTCTCAGG
CAGCCGACCTGAATTCCACCTGGGAGAGACGGGTCTCCAGGAGGGCAGCTTTTTTGGGAATT
AGACCCAAGGAGGATACCTGAAGCCCTGCAGGGGTGACGGTGGTCCAGGCAGGAAAGGGTTCCA
TCAGCCCGGGCAAGGCAGCTCCTAGCTGACACTCGGTGTTCCGGTCACTCCTTGAGGACTGCCT
GAACACGAGGGGGTCCAGAGGGGCTCTGGGTGCCACGGGGGTACATGGGAGCTCTCAGTCCCT
AGAGTGTGGTGTGTGAATGGACCTTAGGGTTAGGTCTGGAGATAAAAGGATTGTGCTCCACC

10

20

30

40

50

CATGGCCCTGGAATGTGACCGTCCCTGTTGAGTAATGGGCCATTCCAGTGGGTCTCCTGGAGCCT
GATGGGAGGTGGCGTTGTCTTCTGGGGTTGAGTCAAGGCAGAGCTCTGGCCCATACCTGGTTG
TGCTGCAGGTCAGCCCTGGGACTCGTGGGCTTTGGGCCGAGGGGCAGCCCGCATCCCGCTGGAG
ATTACCCTATCTCTGAGATCAAGCGTCATAGAGGGTGACCTCCTGAGAAGGGAAGGCCCACTGT
CGAGGGACCTTTTCTAGGATTTTGTGTTGCTCAGGCTGCTTGGGAATCCATTGTGTACCTCCAGGG
TGATGGAGGTTTGGGCCCAAGCAATGGAGAGGGCACCATGTGTCTCCTGATTGTTCAAGTGTGT
CGGAGATATGCGGGGTATGGATGGTGGCCCCACCAAGAAAGCATGTGACTCAAGCTGTGATTTT
CAGTGCATGCTTAGAGAGGGCGCCTGTATGCGTGCCCCACATGCCCCGGGGTAGGCTATGCAACT
GCCAGGTCCTGCAGTGGCGCATGGCATCTTGGCCAGCCTTCTTGGTTGGCCATGACCTGGCTAAT
GACCCTGGCCTGTGCCCCAGTGATCCCAGGGAAGCCCTGGTGTCTATGCAGCGGAGGCCCTCTTGGG
CAGTGGAGGTGCTCTTAAAGCCTGCAGCATGGCACGGCCTGGGCATTTATCCCAAGCCCAATGA
ACTACCTGCCCTGTCTTCCAGGGTTCCGGTGGCAGGCAGGGCCAAGGGTGCCCCGTGTTGGTGA
CAAGTCAGTATTTACATGGCTCTCATCACATGTGTCCGTGGAAGATAAGCAAGTGTGAACTGG
CACGTCCTACCTCCTTCCCTACATGGAGGTAACCTTTGGACACATGTTCTCCACCTCTCTCCAG
ATGGTGAGACCGGAGGAAGACTTGCATTGGGCCTGTTGTTCTGGGCCAGTGGCCATCAGCCTG
TTGCCAGCCCCCTGATGCGCTGAAGCTCGGGCCCTTCTCGCGCCCTGGTCTCCTGCACTGAGC
TGTGGTGAGCACATCCGGGTCTGCTGGATGCATGCACGAGGTGATTGATCCCCCTCAGTTGGGT
CGATGATGAGAACCTTATATTGTTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGA
TTACGCTGAGGCCCAGCCTAGGTGAGAATTTTGAAGAGGATGCTGGGATCCCGAGATCCCTGG
CAGGGCCACTATATTTTGGGCTGGAGAACTTGAGGCCCTGAAGGGCATCTCAGGGGGGTCCAAC
CCTATCTCTGTGCCCCCTCCATGAGGCAGCCAGCCTCCTGTGTGGGCATGGTGTCCGGGCTCT
GGTTCCTGGGGGTGGGCCATGTTGGTGGCTCCTTCCCTGAGCCTGCTTTCTCCCCCATGTCTTT
CAGTGAGCTCTTCTGCCCCAGGTGAGGCCCATGGCCTTAAGCGGCATAGGTGAGTGTATCCTGTT
GGGGTCATGGGCCATGAATGAGGCAGCATGGGGCCATTATGGTCAGCCTTCGGGCCACTAGGG
TTTTCTCAGGGTGCGACCGGGGAGGGAATGTTTCTCCAGTAGGGTCACTTCCTTGGGAATCTGA
CCCTAGGAGCATGCATTTCCCTGAAGCCCTGCAAAGGTGATGGTGGTCCCGGCAGGAAAGGGTTC
CTTCAGCCCCAACATAGAGCAGCTCCCAGCTGAAACTCAGCGGGCTGGTCAGGCCTCGAGGACTG
CCCAGGCCACATGAGGTGGGCAACAGGGGCTCTGGGGCAACCTGGGGGTACGCTGGAGTTCTC
CCTCTCTGGACAGTGGTGGGTGATTGGGGCCACGCGAGACAGGCCCGGAGATTGAGGACTGCAC
CCCATCCATGGCCCTGAATGGGACCGACCTGTTGAGTAATGGGCCATCTCAGTGGTACCTCCT
TGAGCCTGGTAGGGGGAGGCATGTTTCAATGCAGTTGAATCAAGGCTGAGCTCTGGCTGGTGC
CTGGTGGTGTCTGCAGGCAGCCTGGGGGTTGTGGTCTTTGGGACAAGGGGCCAGCTCACGTCCC
TCTGGGGTCTCCCCTTCCCTGAGATTGAGTGGCCGAAAGGATGTCTCCTGAGGTGGGAAGTCC
TGCTGTGAGGGACCTGTTCTGGGAATTTGCCACACAGGCTGCTTCTGAGCCACGGGGTCACT
CCAGGGTGGTAGGGTCTTGATCCCAAGGAAAGGAGAGGACACCATGTGGTTTCTTATTGACCAA
GTGGGACCTGGCTCTGTGTGTGGGAGGTGTAGGGCAAGATGAGGACCCACCAGAGAAAGTACGT
GGCCCTGGAGGCCCCCAGGCTTTGATTTCTGGTGTGTGCTTGGAGAGGGCACCAGGGTGGGCAC
CCACCATGCCCAGGGTAGGCTCTGCAATGGCCAGGTCTGCATTGGCTCCTGGTGTAGGGCCAG
ACTCGCTGGTTGGCCATGAGCAGGTTGGTTGCCCTCACCCGTCCCCATAGTCCCAGTGGGGCCC
TGGGGTTGTTGGGGGAGCCCCGGCCGAGCAGTGGAGGTGCTGTGGGGCTGCAGTAGGGCATC
TTGCCCCAGCCCAGTGACCCACCTTCCCTGTCTTTCCAAGGTTTGGTGGCCAGCAGGGCCAATG
GTGCCCTGTGTCTGTGATGAGTCAGTGTTCTTCATGGATTCCATCACATGGGTATCCCCTACCC
ACATTTCCCTCGCTCATATGTGAGGCCCTGGTTGGACACATGTCTTCTCCTGTACCCACCCCA
GATGGTGAGCCTGGAGGAAGACTTGTATTGGGACCCTACAGGCCCCAGGCCAGTGTCTGTGAGC
CTGGTGCTCATCCCCAGTGCCTGAAGCTCAGACCCTCCTGGCACCCCTGGTCTCCTGCACTG
AGCTGTGGTGAGCACATCCAGGTTCTGCTGGATGCATGCATGGGGAGGGCCTTGATTGGGTCAA
TGATGAGAACCTTATATTGTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTA

10

20

30

40

50

CGCTGAGGCCCCAGGCTAGGTGAGAAATTTTGGGAAGGGAGCGCTGGGATGCCAAGATCCCCGGCAG
GGCCACTAGCCACTGTATTTTATACTGAAGAACTTGAGGCCCCAAAGGGCATCTCAGGGGTCT
AGCCCTGTCTCTGTGCCCTCCGTGAGGCAGCCAGGCTCCCTGTGTTGACTTGGTGTCCAGGC
TCTGCTTCCTGGGGATAGGGCATGTTGGCAGCTCCTTCCTGAGCCACGTTCTCCCTGTGTCT
TCTATTGAGCTCTTCTGCCCAGGTGGGGCCCATGCCCTTAAGCAGTATAGGTGAGTGTATCCTG
TTGCGGTTCATGGGCCATAAATGAGGCAGTGTGGGGTCATCGAGGGTCAGCCCTCAGGCCACTAG
CGTTTTCTCCAGGTGCCCCGGGGAGGGAACATTGCTCCAGTAGGGTCACTTCCTTGGGAATCT
GACCCTAGGAGCACGCATTTCTGAAGCCCTGCAAAGGTGATGGTGGTCCAGGCAGGAAAGCGT
TCCTTCAGCCCAACATACAGCAGCTCCCAGCTGAAATTTGGTGGGCTCGTCAGGCCCTTGAGGAC
TGCCAGGCTTCATGATGGGGGACACAGAAGCTCTGGGGCTCCCTGGGGCTCACACTGGAGTTC
TCCCTCCCTGAAGAGTGGTGGGTGATTGGGGCCACAGTCAGGTGGCGGAGATTCAAGGAATGCC
CCCACCCCTGGCCCTGAATGGGACCAACTCTGTTGAGTAATGGGCCATCTTAATGGCGCCTCCT
TGAGCCTGTGGGGGTGGGTGCTGTTTCAATAAGGTTGAGTCAAAGCTGAGCTCTGACTGGGC
GCCTGGTGGTACTGCAGGCCGGCCCTTCCTTGGGGCAAGGGGGCAGCTTGTGTCCCGCTGGTGT
CATCCCTTCCTTGAGGTCCAGTGGTGGAAAGGGTAGCCTCCTATGGTGGGAAGGCCTGCTGCTC
AGGGACCTGTCTGGAAATTTGCCATCCAGGCTGCTTCTGAGCCATGGGGTCACCTCCAGGGTA
GTGGGGTCTTGAGTCCAAGAAAAGGAGAGGACACCATGTGGTTCCTGATTGGCCAAGGCTCCTT
GGTTGGCCAGGAGCAGGTTGGTTGCCCTGGCCCATGCCCCATGGTCCCTGGTGTGGCCCTGGGGT
TGTTCAAGGGAGCTGGCCCAAGGCCGTGAAGGTGCTCTCAGGGCCTGCAGTAGAGTGACAGCCAG
GCATCTTGCCOCAGCCAGTGACCCACTTACCCTGTCTTTCTAAGGTTTGGTGGCCAGGAGGGC
CAATGGTGCCTTGTGCCCATGTTGGGTGAGTGTCTGTCATGGATCCCCATCATATGGGTATTCC
CTACCCACCCCTCCCTGCACTGATATGTGAGGCCCTGGTTGGACACATGTCTCCTCCTGTCCCT
TCAGATGGTGAGTCTGGAGGAAGACTTGTGTTGGACCCCCACAGGCCCCAGGCCAGTGTCCATC
AGCCTGGTGCTAATCCCCCAGTGCTCTGGAGTTTGGACCCCTCCCTGGCACCCCTGGTCTCCTGCA
CTGAGCTGTGGTGAGCACATGGATGCATGCTTGGGGTGGGGGTTGCCCTTGGTTGGGTCAATGA
TGAGAACCCTATATTGTCTGAAGAGCGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATAGGATTACGC
TGAGGCCCAGCCTAGGTGAGAATTTTGGGAAGAGGACACTGGGCTCCCCGGAATGGCCACTGTAT
TTTGGCCTGGACACCTGCAGGCCCTGAGGGCCATCTGGAAGGTCCAACCCTGTCTCTCTGCTCC
TCCAGGAGGCAGCCAGGCTCCCTGAGGGGGCTTGGTGTGCGGGCTCCTGTTCCCCGGGGTGGG
GCCGGTTGGTGGCTCCTTCCTGAGCCCCCATTCCTCCCTTGTGTCTTTCAGTGAGCTCTTCCAC
CCGGGCGGGCCCCCGGCATTGACTGGCATAGGTGAGTGGATCCTGCTTGTGTGATGGGCCATGA
ACCGGTCCATGTGGGGTCACCAAGGGTCAGCCTTTGGGATAAGAGGGTTTTCCTCAGGGAACCAA
CCTGAATTCCCATCAGAGAGGTATGGGTCTCCAGGAGGGCCGCTTTTTTGGGAATTGGACCCA
AGGAGGATAACTTCCCTGATCTCTGCAGGAGTGACGGTGGTCCAGGCAGGAAAGAGTTCCCTTCA
GCCCCACCCAGCGCAGCGTTCTGTGAGACTCAGTGCTCAGGTCAGGCCTGGAGGATTTCTCAG
GCCATCTGAGGGGGTTAGAGGGGAGCTCTTTGTCCATGGAGTGTGGTGTCTGAATCTGCCCTTG
GGTTGGGTGATGGAGATTCAAGGATGGTGCCTCACCCTGATGGGCTGATTGGAATTGTCCATTG
AGAAATACGCCATTCCAGTGGGCCTCCTGGAGCCTGATGGGGGGTGGTGTTTTTTTCCCTGGGG
TTGAGTCGTTGATGGGGAATCACCATAGAAAAGCATGTGGCTCTGGAGGCCCCAGGCTTTGATT
TCCAGTGCCCTGCTTGGAGTGGGCACCAAGGGCCGGCACCCACCATGCCCAAGGGCAGGCTCTGCG
ACTGCCAGGTCTGCATTGGCTCCTGGCATCAGGACCAGCCTCCTTGGTTGGCCATCAGCTGCTT
GGTTGCCCTGGCCCATGCCCCGTGGTCCCTGGTGTGGCCCTGGGGTGGTTGAGTGGAGCTGGCCC
AGGCAGTGGAGGTGCTCTTGGGGCTGCAGTAGGGTGCAGCCAGGCATCTTGCCATGATCCCAG
TGACCTGCTTGGCCCTGTCTTTCCAGGATTTTGTGGCAGGGAGGGCCAAGGGTGGCCCTGCATCCG
TGATGGGTGAGTGTTCACGTGGATCCCATTTACGTGGGTCCATAGAGGATGAGCATGCGTGAGC
CAGCGCCCCCTTCCCACTTCTTCTCATGGAGCTGTGAGGCCCTGTGTGGACAGCTGTCTTCCTC
TTGTCCCACAGGTGGTGGAGCCCGAGGAGGACTTGCGTTCGGCCCGCTGGTCCCAGTGTGTCC

10

20

30

40

50

GGAATTGGTGGGTTCTTGGTCTCACTGACTTCAAGAATGAAGCTGCGGACCCTCGCTGTGAGTG
TTACAGCTCTTAAGGTGGCATGTCTGGAGTTTGTTCCTTCTGATGTTCCGGATGTGTTCCGGAGTT
TCTTCCTTCTGGTGGGTTTGTGGTCTCGCTGGCTTCAGGAGTGAAGCTGCAGACCTTCGCGGTG
AGTGTACAGCTCATAAAAGCAGTGTGGACCCAAAGAGTGAGCAGTAGCAAGATTTATTGCAAA
GAGTGAAGAACAAGCTTCCACAGTTTGGAAAGGGGACCCAAAGTGGGTGGCCACTGCTGGCTGG
GGCAGCCTGCTTTTATTCTCTTATCTGGCCCCACACACATCCTGCTGATTGGTAGAGCTGAGTG
ATCTGTTTTGACAGGGCGCTGATTGGTGCCTTTACAATCCCTGAGCTAGACACAAAGGTTCTCC
ATGTCCCCACTAGATTAGCTAGATACAGAGTGTGACACAAAGGTTCTCCAAGTCCCCACCGGA
GTAGCTAGATACAGAGTGTCTATTGGTGCATTACAAAACCTGAGCTTGACACAGAGTGCTGAT
TGGTGTGTTTGCAAACCTTGAGCCAGATACAGAGCGCGGATTGGTGTATTTACAGTCCCTGAGC
TAGACATAAAGGTTCTCCAAGGCCCCACCAGAGAAGCTAGATACAGAGTGTGATTGGTGCATT
CACAAAACCTGAGCTAGACACAGGGTGTGATTGGTGTGTTACAAACCTTGAGCTAGATACAG
AGTGCCGATTGGTGTATTTACAATCCCTGAGCTAGACATAAAGGTTCTCCAAGGCCCCACCAGA
CTCAGGAGCCCAGCTGTCTTACCCAGTGGATCCCGCACTGGGGCTGCAGGTGGAGCTGCCTGC
CAGTCTGCGCCATGCGCCCCCACTCCTCAGCCCTTGTGTGGTTGATGGGACTGGGCACCGTGG
AGCAGGGGGCGGCACTCGTGGGGAGGGCTCTGGCTGCACAGGAGCCCATGGAGGGGGTGGGAGG
CTCAGGCATGGCAGGCTGCAGGTCCCGAGCCCTGCCCCGAGGGAAGGCAGCTAAGGCCCGGTGA
GAAATCAAGTGCAGCGCCGCTGGGCTGGCACTGCTGGGGGACCCAGTATACCCTCTGCAGCTGC
TGGCCCCGGGTGCTAAGCCCCCTCATTGCCCTGGGGCCGGCAGGSCCGCCGCTGCTCCGAGTGTG
GGCCCCGCCAAGCCCCACACCCACCCGGAACCTCCAGCTGGCCCCACAAGCGCCCCGCGCAGCCCCG
GTTCCCACTTGGCCTCTCCCTCCACACCTCCCTGCAAGCTGAGGGAGCAGGCTCCGSCCTTGG
CCAGCCCAGAAAGGGGCTCCACAGTGCAGCAGTGGGCTGAAGGGCTCCTCAAGTECCACCAA
GTGGGAGCCCAGGCAGAGGAGGCGCCAAGAGCAAGTGAGGGCTGTGAGGACTGCCAGCACGCTG
TCACCTTTTCATCAGGACAGTGTCTGTGTCAGCCAGGTGCACAGCCCTTGGTGTGCTGGAGCTTGGG
CTTTTCTTGGCAGCCTGCTTCCCTGCATTGAGCGGTGCTGAGCTTGTCCAGGTCCCGCTGGTTA
CCTGCACGGTGACGGGGGTGCCCTCGGTTAGGTTGATGATGAGAACCCTTATTTTGTCTCGAGGA
GAGGTTATGTGATGGGTGTTGTGGCAGCTCTTTGTATTTTCATTTCCTTCAGTGCTTTTGTGTG
TTCTCTTTGTATTTTTTACCCTTTGTGTATTTTACTTTACAAAGGCAGCAGCAAATGTTTTTA
TTGGTGGTGGTATTTTTTCATTTTTTATTTACTTCCTAATTTGATAGTGTTTTAGTTGGAATACAC
AGTCTCATTTGTAGTTGTTTCAAGAAATATGCTTTTTTTTCTGTACATTATATGATTGTGCATAATTT
TTGCCAGTTTTTTTTTTAATTGGGGACTACAGTTGAATGCACTGCCTATCTCCTACTTTTACTGA
AACAGATTGTATGGAATCTAAAGACGAGAAAGTAGACAAGCACAGCAGAGGACATTTATTTTTG
ATATAACCACAGAAATTCATTGATATGACCTTATCATATTGATGGTTTTTCAAAGAAATATAAA
ATCTTTCGATAATGGATTGTCTCAGTTGCGTTTTCTCCTTATATCATGTTTTTGCCTTCAATACAA
ATTGCAATGCTTAGAAATTTAAAGAACACCTTCTGAAGTGGAAAGATCTAGCTAAAGAATTAGAT
TGGTATTGGCTGAAATGTTGCAGTAATCACATGATAGGGTTAATACAACATGAGTTACATGCTG
AGTGCTCTAAGGTAGAAAGTAGGTAACAAGGAATAACAGGTAGGTAATGTAAGTCGGGAGAAGG
AAACTCTAGGACAGAATCATTAGAAAAGGCTTGACGTCAACAGCAGTGTATAGAATTTACAGTG
TATAGAATTTACAGTGCATAGAATTTACAATAAGTGCCTTTTTTTTGTGCTCATCAATGCTCTTG
CTTATATTGTAGGAGGAGTTAGTTCCCTTGAAGAAATATCAATACAAATTTCCAAATTGCAATG
CAGAGGGAAAAAAGAATGAGAAAGTAAAAAATATCCAAGAACTCTGGAAGCATTTCAAAAAGTG
TAAAAATGCATAGTGACAATGTCAGGAGAATAAGGAGATAAAGGAAAAGAAATATTTGACACAA
CAATGACTTGAGCACTTTCTAAAATTAATGATGGACAGAAACCCACATGTTCAGGAAGCTCAGA
GAGCACTCTGCAGAATAAAAAATATTTTACAAATCGACACCTTTGCATTTTCATATTTAAAGTCCA
GAAAATCATAGACTAAGGGAAAAAGCTTGATAGGAGCAATAGGAAGAAAACCATCTTACCTATGG
AGCAACAAGAATAAAAATTTGCTTTGAAATTATCTTCAGAATCCATGAAAGCAAGAAGTGAGTCA
GGGTGAAATATTTAGTGTATAAAGTAAGAAACAAAAAAGTACCAACTTTGAATTTCTGCTC

10

20

30

40

50

ATCAAAATTATTTCTTCAAAAGTGAAGGAGAAATACTCTCTGAGACCAACAAAAATTGCTAGAAC
TTCTTGCCACTACACCAACCTTTTAATAAACGTAACAAGAAATTCTTCAGAAAGGATAAAAAATG
ACATAGGTCGGAAAAATCTAATTTACATAAAGAAATGAAAAGCATTGGAGAAGAAATATATGAAG
AAAAATTAAATATATATGTATTTTGGATTGATTGATCTTTCAACAATTTGTTCAAAATAA
TAACAAGATTATATTTGGTGATTATAGGTTATGGAAAAGTGAAATGAATGACAGCAATATTATA
AGTCATCCGGTTCCAAGATGCCCCAATAGGAACAGCTCCAGTTTACAGCTCCAGTGTGAGTGA
CGCAGAAGACAGTTGATTCTGCATTTCCAAGTACGTTACAGGTTTATCTCACTGGGGCTTGT
TGGACAGTGGGTGCAGCCCATGGAGTGTAAAGCCGAAGCAGGACGAGGCATCACCTCACCTGGGA
AGTGCAAGAGGTCAGGGAATTCCTTTCTAGCCAAGGGAAGCGTGACAGATGGTACCTGGAAA
ATTGGGACACTCCCACCCCTAATACTGTGCTTTTCCAAGTGTCTTAGCAAAACGGCACACCAGGAG
ATTATATCCCCTGCTGGCTTGGAGGGTCCCACATCCACGGAGCCTTGCTCACTGCTAGCACAG
TAGTCTGAGATCAAAGTGAAGGCAGCAGTGAGGCTGGGGGAGGGGCATCCACCATTTGCTGAGG
CTTGAGTAGGTAACAAAGCGGCTGGGAAGCTCGAAGTGGGTGGAGCCACCACAGCTCAAGGA
GGCCTGCTGCTTCCGTAGACTCCACCTCTAGGGGCAGGGCATAGCAGAACAAAAGGCAACAGA
AACTTCTGCAGACTTAAACATCCCTGACAGCTTTGAAGAGAGTAGTGGTTCTCCAGTACAGAG
TTTCAGATCTGAGACAGACAGGCTGCCTCCTTAAATGGGTCCCTGACCCCCAAGTAGCCTAAC
TGAGAGACACCTCCCAGTAGGGGCTGACTGATACCTCATACAGCTGGGTGCCCCCTCTGAGACGA
AGCTTCCAGAGGAAGGATCAGGCAGCAACATTTGCCGTTCTGCAATATTTGCTGTTTTGCGAGCC
TCCACTGGTGATACCCAAGCAAACAGGGTCTGGAGTGGACTTCCAGCAAAGTCCACAGACCTG
CAGCTGAGGATCCTGACTGTTAGAAGGAAAAACATAACAAAGAGAAAGGACATCCACACCAAAACC
CCATCTGTACGTACCATCATCAAAGACCAAAGGTAGATGAAACCACAAAGATGGGGGAGAAACC
AGAGCAGAAAAACTGAAAATTTCTAAAAATCAGAGCACCTCTTCTCTCCAAAGGAATGCAGCTC
CCTGCCAGCAATGGAACAAAGCTGGACGGAGATGACTTTGACGAGCTGACAGAAGTAGGCTTC
AGATGCTCGCTAATAACAAAGTCTCTGAGCTAAAGGATGAGGTTCAAACCCATCGCAAGAAG
CTAAAAACCTTGAAAAAGATTAGATGAGTGGCTAACTAGAAATAAACAGCATAGAGAAGACCTT
AAATGACCTGATGGAGCTGAAACCATGGCACAAGAAGTACGTACACATGCACAAGCTTCAGTA
GCCGATTTGATCAAGTGAAGAAAGGGTATCAGTGATTCAAGATCAAATGAATGAAATGAAGCA
AGAAGAGAAGTTTLAGAGAAAAAGAGTAAAAAGAAACAAAGCCTAAAAAGTAAAAAGTAAAA
CAAAGTAAAAAGAAACATGGGACTATGTGAAAAACACCAATCTACGTCTGATTGGTGTACTTG
AAAGTGATGGGGAGAATGGAACCAAGTTGGAACCACTCTGCAGGATATTATCCAGGAGAAGTCC
CCCCAACCTAGGAAGGCAAGCCAACATTCAGTTTCAAGAAATACAGAGAATGCCACAAAGATAC
TCCTTGAGAAGCGTAACTCCAAGACACATAATTGACAGATACACCAAAGTTGAAATGAAGGAAA
AAATATTAAGGGAAGCCAGAGAGAAAGGTCAAGTTACCCACAAAGGGAAGCCCATCAAACCTAAC
AGCAAAATCTCTCAGCAGAAACTCTACAAGCCAGAAGAGAGTGGGGGCCAATATTCAACATTTCTT
AAATGAAAGAAATTTTCAACCCAGAAATTTTATATCCAGGCCAAACTAAGCTTCATAATTTGAAGGAG
AAATAAAATACTTTACAGACAAAGTAAATGCTGAGAGATTTTGTCAACACCAGGCCTGCCCTACA
AGAGCTCCTGAAGGAAGCACTAAGCATGGAAAGGAACAACAGTACCAGCCACTGCAAAAAACAT
GCCAAATTTGTAAAGATCACTGATGCTAGGAAGAAACTGGGTCAACTAACGAGCAAAATAACCAG
CTAACATCACAAATGACAGGATCACATTCACACATAACAATATTAACCTTAAATGTAAATGGGCT
AAATTCTCCAATTAAGAGACACAGACTGGCAAATTTGGATAAAGAGTCAAGACCCATCAGTGTGC
TGTATTTCAGGAGACCCATCTCATGTGCAGAGACACACATAGGCTCCAAATAAAGGGATGGAGGA
AGATCTACCAAGCAAATGGAACCAAAAAAGCAGGGGTTGCAATCCTAGTCTCTGATGAAAC
AGACTTTAAACCAACAAAGATCAAAAGAGACAAAGAAGGCCATTATGTAATAGTAAAGGGGTCA
ATTCAACAACAAGAGCTAACTATCCTAAATATACATGCACCCAATACAGGAGCACCCAGATTCA
TAAAGTAAGTCTTACAGACCTACAAAGAGACTTAGACTCCACACAATAATAATGGGAGACTT
TAACACCCCACTGTCAACATTAGACAGATCAACAAGACAGAAAGTTAACAAGGATATCCAGGAA
TTGAACTCAGCTCTACACCAAGCAGACCTAATAGACATCTACAGAAGTCTCCACCCCAATCAA

10

20

30

40

50

CAGAATGTACATTCTTCTCAGCACCACATCGCACTTATTCCAAAATTGACCACATAGTTGGAAG
TAAAGCACTCCTCAGCGAATGTAAAAGAATAGAAATTATAACAACTGTCTCTCAGACCACAGT
GCAATCAAACCTAGAACTCAGGATTAAGAACTCACTCAAACCACTCAACTACATGGAACTGA
AAAATCTGCTCCTGAATGACTACTGGGTACATAATGAAATGAAGGCAGAAATAAAGATGTTCTT
TGAAACCAATGAGAACAAAGACACAAACATACCAGAACTCTCTGGGACATATTTAAAGCAGTGTGT
AGAGAGAAATTTATAGCACTAAATGCCACAAAGAGAAAGCAGGAAAGATCTAAAATTGACACCC
TAACATCACAAATTTAAAGAACTAGGGAAGCAAGAGCCAACATTTTCAAAAGCTAGCAGAAGGCA
GGAAATAACTAAGATTGGAGCAGAACTGAAGGAGATAGAGACACAAAAAACCTTCAAAAAATC
AATGAATCCAGGAACTGCTTTTTTGAAAAGATAAACAAAATTGATAGACCACTAGCAAGACTAA
TAAAGAAGAAAAGAGAGAAGAATCCAATAGATGCAATAAAAAATGATAAAGGGGATATCACCAC
CAATCCCACAGAAATACAACTACCATCAGAGAATACTATAAACATCTCTATGCAAATAAACTA
GAAAATCTAGAAGAAATGGATAAATTCCTGGACACATACACCCTCCCAAGACTAAACCAGGAAG
AAGGTGAATCTCTGAATAGACCAATAACAGGCTCTGAAATTGAGGCAATAATTAATAGCCTACC
AACCAAAGAAAAGTCCAGGACCAGAGGGATTACAGCTGAATTCTGCCAGAGGTACAAAGAGGAG
CTGGTACCATGCCTTCCGAACTATTCCAGTCAGTAGAAAAATAGGGAATCCTCTCTAACTCAT
TTTATAAGGCCAGCATCATCTGATACCAAAGCCTGGCAGAGACACAACAAAAAGAGAATTTT
AGACCAATATCCCTGATGAACATCGATGCAAAAATCTTCAATAAAATACTGGCAAACCGAATCC
AGCAACACATCAAAGCTAATCCACCACGATCAAGTTGGCTTCATCCCTGGGATGCAAGGCTGG
TTCAACATACACAAATCAATAAACATAATCCATCATATAAACAGAACCAAGACAAAAACCACA
TGATTATCTCAACAGATGCAGAAAAGGCCTCGACAAAATTCAACAGCGCTTCATGCTAAAACT
CTCACTAACTAGGTGTTGATGGGACGTATCTCAAAAATAATAAGAGCTGTTTATGACAAACCCA
CAGCCAATGTCATACTGAATGGGCAAAAACCTGGAAGCATTCCCTTTGAAAACCTGGCACAAGACA
GGAATGCCCTCTCTCACCGCTCCTATTCAACTTAGTGTGGAAGTTCTGGCCAGGGCAATCAGG
CAGGAGAAAGAAATAAAGGGTATTCAATTAGGAAAAGAGGAAGTCAAATTGTCCCTGTTTGCAG
ATGACATGATTGTATATTTAGAAAACCCCATCGTCTCAGCCCAAAATCTCCTTAAGCTGATAAG
CAACTTCAGCAAAGTCTCAGAATACAAAATCAATGTGCAAAAATCACAAAGCATTCCTATACACC
AATAACAGACAAACAGAGAGTGAATCATGAGTGAACCTCCCATTCACAATTGCTTCAAAGAATA
AAATACCTAGGAATCCAACCTACAAGGGATGTGAAGGACCTCTTCAAGGAGAACTACAACCAC
TGCTCAACGAAATAAAAGAGGACACAACAAAATGGAAGAACATTCCATGCTCATGGATAGGAAG
AATCAGTATCGTGAAAATGGCCATACTGCCCAAGGTAATTTATAGATTCAATGCCATCCCCATC
AAGCTACCAATGACTTTCTTACAGAAATTGGAaaaaactactTTAAAGTTCATATGGAACCGAA
AAAGAGCCTGCATTGCCAAGTCAATCCTAAGCCAAAAGGACAAAGCTGGAGGCATCACACTACC
TGACTTCAAACATACTACGAGGCTACAGTAACCAAAACAGCATGGTACTGGTACCAAAACAGA
GATATAGACCAGTGGAAACAGAACAGACCCTCAGAAATAATACCACATGTCTACAACCATCTGA
TCTTTGACAAACCTGACAAAAATAAGAAATGGGGAAAGGATTCCCTATTTAATAAATGGTGCTG
AGAAAACCTGGCTAGCCATATGTAAAAGCTGAAACTGGATCCCTTCTTACACCTTATACAAAA
ATTAATTCAGATGGATTAAAGACCTAAATGTTAGACCTAAAACCATAAAAAACCCTAGAAGAAA
ACCTAGGCAATACCATTAGGACATAGGCATGGGCAAGGACTTCATGACTAAAACACCAAAAGC
AATGGCAACAAAAGCCAAAATAAACAAATGGGATCTAATTAAACTAAAGAGTTTCTACACAGCA
AAAGAACTACCATCAGAGTGAACAGGCAACCTACAGAATGGGAGAAAATTTTACAATCTACT
CATCTGACAAAGGGCTGATATCCAGAATCTAGAAAGAAAGTTAAACAAATTTACAAGAAAAAAT
CAACCCCATCAACAAGTGGGCAAAGGATATGAACAGACACTTCTCAAAAGAAGACATTTATGCA
GCCAAAGACACATGAAAAAATGCTCATCATCACTGGCCATCAGAGAAATGCGAATCAAAGCCAC
AATGAGATCCCATCTCACACCAGTTAGAATGGCAATCATTAAAAAGTCAGGAAACAACAGGTGC
TGGACAGGATGTGGAGAAATAGGAATACTTTTACACTGTTGGTGGGATGGTAACTAGTTCAC
CATTGTAGAAGACAGTGTGGCAATTCCTCAAGGATCTAGAAGTAAAGAAATACCATTTGTCCAGC
CATCCCATTACTGGGTACATACCCAAAGGATTATATATCATGCTACTATAAAGACACATGCACA

10

20

30

40

50

TGTATGTTTCATTGTGGCACTATTTCACAGTAGCAAAGACTTGGAACCAACTCAAATGTCCATCAA
CGATAGACTGGATTAAAGAAAATGTGGCACATATACACCATGCAATACTTTGCAGCCATAAAAAAT
GGATGAGTTCAAGTCTTTTGTAGGGACATGGATGAAGCTGGAAACCATCATTCTCAGCAAACATA
TCGCAAGGACAAAAAACCAACACTGCATGTTCTCACTCATAGGTGGGAATTGAACGGTGAGAA
CACTTGGACACAGGGTGGGGAACATCACACACGAGTGGCTGCCGTGGGGTGGGGGGAGGGGGGA
GGGATAGCATTAGGAGATATACCTAATGTAAATGACGAGTTAAACGGTGCAGCACACCAACATG
GCACATGTATACATATGTAACAAACCTGCACGTTTTGCACATGTACCCTAGAACCTTAAAGTATG
AAATATATATATATATATATATATATAGTCATGAGGGAGAGAAAAATACTCTTAGTTACTTGGAC
TAACCCACGAAGTAGGACAGTATAATTTGAAAAAGGACTTGCATTAGTTGTAAACGTATAATGT
AATATCCAGCACAGCCACTAAAAATGATTTTGA AAAAAGCAGTATAATCAATATACTAACAGAA
GAAAAAGCAGAATCAGGCCAGACATGGTGACTCATGTCTGTAATCCAGCACTTTGGGATGCTG
AGGCAGGAAGATCACTTGAGCCCCGGAGTTCAAGTCCAGCCTGGCAACGAATAAGAGCCCATCT
CTACCCCTCCACCCCCCCCCAAAAAAGAAAAAGAGGCCGGGCACGGTGGCTTACT
CCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGTGGATCGCGAGGTCAGGAGATCAAGACCA
TCCTGCCTAACACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAAATAAGCTGG
GCATGGTGGCGGGCGCCTGTAGTCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGTGTGAAC
CTGGGAGGCAGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATTGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGAGACAGCCG
CAAGATTCTGTCTCAAAAAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAAGAAAA
CGAAAAGAAAAAGCAGAATCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGATGGAGTTTGG
TCTTGTGCCCCGGGCTGGAGTGCAATGGCACGATTTTCAGCTCACCACAACCTCCACCTCCCAGG
TTCAAGCAATTCTCCGGGCTCAGCCTCCCGAATAGCTGGGATTACAGGTGTGCACCACCATGCC
TGGCTAATTTTGTATGAAAAAGCAGAATCTTATACAATGCTCAATTAAAAATCAGGGAGAGGA
GAAAAAGAGTAGAATACCAAAAAAGTAACAAATTACAAGGTTGATATAAATAGAAAACAATCAC
AAATACTGAGTATACTAATCTAAGTATATCAATAATCACTTTAAACATCGCTTAAAGACAGAG
ATTGTCAGTGGATTAAAGAACAAGACCCAAATATATGTTGTCTATGAGAAATGCACTTTAAATAG
CTGGGCATGGTGGTGTGCACCTGCAGTCCCTAGGAGGCCAAGGCGGAGTGTACCTGAGCCAG
GATTTTGGGACTACAGTGAGCTATGATCATGCCACTGCACTCTAGCCTGGTTGACAGAATAAGA
CCTCATCTCTATAGAAAAAGTAAGTAAATCTACTTTATAAAGGCACAAATATATTACAGTAA
AGGAATAGAGAAAGATATCCCATGCTAACATTAATCAAAATAAAGTGAATAGCCATATTAATT
TCAGACACAACCGACTTTAGAACAAGGAATATTATCAGAGATCAAAAGGGACATTCCCTTAATGA
TAAAGGGATCAGTTTCTAAGAAGACATAACAATCCTTAATGTGTACGCACTGAACAGCAGATC
ATCAAGTACATGAAGCTAAATCTGATAGAAGTGCATAGAGAAATAGATAAATTCACCTCTTAGA
GTTGGAGGCATTGGCATCCCTCTATCAGAAATGGACAGGTTTAGCAAGCAGAAAATCAGTAAGG
GCATAACATGATCAATCATGATCAAAAACCTGATTGAGTCAACTATATGTAAGTACATCTATG
GACCACTTTACCCACAACAGCAGATGACACATTTTCTCACACACACATGAAACATTACAGCAGA
ATAGACCACATTCTGGGCTAGAAAATGCACCTCAACAAATTTAAAAGAATAGAAATCATAACAA
GTATGTTCTCAGACTACAATGGAATGAAAGTAAACAAAATCACTAAAAAAGATAGCTGAAAAA
CATGAAAATACTTGGAGGTTAAACAACAGACTGAAATAACTCAAGGTCACAGAAGTCTCAAGAT
AAATTTTAAAAATATTTCAAACTAAATGGAATTGAAAGCACAACTTATCAAAAATTTAGGAACG
CAACAAAGGCAGTGCCTACTGGGAAATTTATACCACTGAATGTATGTTAAAAAGAACAAGATC
TAAATAAATAATCCTTCCCATTGGAAAGCTAGGGGAAAATTCAAATTAATTCAAAGTAAGCA
AGTAAAAGAAATAATAAAATATGAATACAATTCTGAGTGGCCTGATATCTGATTTCTGGAAGCT
GAGTTTTATGTGGCTTTAGAAGTTTCATGTTATGAGTGTGAAATGGCAAGTGACCATGGCGATT
GCTTCTGATATGGCCACCTCAATTACATAGAGAAGGGATGATCAGTGGCATCATCCAGTTCTG
CATGATACCACACCAGTGATTCTCCAAAGTCAAGAAACCTGTATATGTTGTCTTGTGTTTGGT
GAATCTGTGGTCTATAGACTACATAATGGGCTATTTCTGGGGTACTGACCATTTTGCTCCATTA
AGGAAAACCATGCATGAGCCATATAACTATGGGAAACAATGTTTTCTTTTTGACACCTGGCCT

10

20

30

40

50

ACTCTCTTCTTAGGTGAGAGCAAAGGAAGAGCACCACCTTGGCCTGCTGCACCCAGGGCAATTTA
TACCATCCAGATATCCAGCACTGAATATGTAGCAACTCCAATCCACCATAGAACATTAATCTAT
CTCTGATAAGCATGCTAATATCTATGATTCTGCCTTTGTGGGGAGATGACTCCATAGATTAACC
CCCTGGCTTGGGGCAATATGGAGATGTTATATTGTCTTCGACAGGGAAGATGACATAAAAAATTA
TGTTCAATAGGATTATGTGGAGACTTAACATAAGTGACAAACCTAAGACAAGAAGTTAGAAATC
CTTGTTTCTTTTAGGTGAATAATTTTGGAGCTTGAGAAAAAGACACCATTGTGGCGAACTTGCT
TTGCCAAACCCCTGTGTATGCATTTTGGGTAAACAACACATTTTCATCCTTTAAGCATTGTTTC
CATTATTTATAATTCCTAATAGTATGAGACATTTAGGACTCATTCCCTTGGTTCTTCTCTCTCA
TTGTATCTTTCATTGTATCTTTCAGTGCTGCAAGAGATGCAATCATCCCATTAAATGAAAGCAGA
GTGACTGCCTTCGTCACACATACATTCAAAATAGATCACTAGGCTAGTGATGATTCTCTCTTAA
GGCTATTATGTTTACTCATTTAAAAAATCTGGATCTCAGTATAGATTTTCTTCTCAGTGAGTGA
CTGACCTATCTGATATGATGCTATGACAAAATCTTTACTTTTACCTGAATTTGGTGGGATTGA
AAGTTGAGAACATATTAAATTTATTTCTGTTTCACTTGATTAATAATGCCAATCTAACATGCA
GTGTTCACTTGGGTACATATATACAACACATCAAATTTTTCTTGTTTTACCTTAAAAGTGTT
AAGATATTGTAATGGTATGGCCAGTTTACTCACTGGTAAACTTTTCATAACAGAAATATCATGC
CAGTGGACACAAATATGTAACATCAGTAATTTGCTTTCCCTCATGAAACAGAGAACTGAATAAGT
TGATGGGTAAACTAGTATCTGAATTATAAACCCCAAATATCATGTGACTTCATCATTTTCAGTA
TAATGAAAATACAGGCTGTGAATGCTTCCAGTTGGTCCTGAAAGGGCCTTTGAGGTGAGTAGGT
TCACCAAAGCGGCAACATATGTGTCCAGTGGGCATTCTACTCCTCAGTAAGTGACTTGACATT
CTTTATGGCTTCCTCATGATTAACAACAAGTCTTTTATTGAAATTTTACTGAAATAATGATGAA
ACAATGTAATATTCTTTTCATCTACATATAAGAGTAGACATAGATTAACCTCTACCTTTTTTTT
TTTTTTTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCTGTTGCCAGGCTAGAGTACAGTGGTGCGATCTCAGC
TCATTGCAACCTCTGCCTCCCAGGTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGG
ATTACAGGCACGTGCTACCATTCCTGGCTAATTTTTTTGTAATTTTAGTAGAGACATGGTTTCA
CCATTGTGGTCAGGCTGTTCTTGAACCTCCTGACCTTGTGATCTGCCACCTCTGCCTCCCAAAG
TGCTGGGATTACAGGCTTGAGCCCCCGTGCCTGGCCTTCACCTCTACCTATTATAATATTTTCA
TGTTATTCCATTTTGTGATGTTTGTGGGTGATGATGAGGTTTCAAAATATGAAAATCTGGGCA
TTTTGGCCAAAGATGCATGTAAATGAATACAACCTCCATGTGCCTGATAACTGATTTCTAGATCC
TGAGATGCAAGTGGCTTCCAGAGTGTCTGTATTTTATGAAAGTTCATATACAGTAAACCATGCT
AATTGTTACTGATACAGCTTCCTTGAATATATAAAGCGATGATTAATGGGATGTTTTGTTTCTG
CAGAAAACCACTGAATTGCTTCTCCAAAGCCAAGTGACCTGTATGATTTGTCTTATTATATTT
TGTGAACCAGTGGACTAAAACCTTTATAATGGGTGATTTTTTTTAGTATTGTCAATATTGCTCAA
TTAACAAACATGACTCATATACACAGGTGAGATGTAGTTCTCCCTTTGACATTTGCTCTACATC
TGTCCCTTAGATGATGATATGGAAGAAAAGCACTCTTTGGCCTGTTGTGACTGGGACAGTTGAC
AGCACCCAGGTGTCTTTAATGAAAATGCTCTTGACACCAATGCATCCTAGCATCACAGCTTCA
GGAAGCCTTCTCAAGTGTGCATGGGGAGTACTATGTCTTTCATCAATAATGAAATCTTCTGATT
TGGTGAGAAATAATGCCTTAAAATTACACTCAATAGGATTATGCTGAGGCTCAGCCTACCTAGA
TGAAAATGCTGAAACAGATAAATAGTGACTTCTTATTTCCCTTCAAGGGGAATTTTATTTTGAAC
TTGAAATAACAAAATCTTTATGGGTAACCTGTTTGGCCAACTGTATCAGTGCACCTATAAATGA
ACAAAAAATTTCTCAGCCTATAAGCTTTGCTTCACTGACCTTTAATTTCTAATAGTAAGGTATAT
TCAGGTCTCATTCTTTGGCTTTTTCTCTTATTGTGTATTTTCACTAAGACATGCTGCCAAGAGAT
GTGCCATTCTATTATAAAAGATCAGTAGCTTCTTTACCGACGTGTATATTCTATCTAGAACAT
TGAGCTATGGAAGACTCCCACCTAAGGGAATTAGTTTTACACCTTCAGGTAATCTGAACTTCAA
TATGAGTTTTGCTTTATGATATAATCCTTATGACAAAATCTTTACTTTTTATCTGAACTTCATA
CAATCAATATTGAAGATTTTTTAAATTCAGTGTTACCTAGTCCAATATTTAATATACATTTGGC
TGATAGATACATGACTAGACAAAAATTTTTTATATTATTATTGTGGGGGCTCTAACAGTGTTTCA
CTGTTTTGAGTTACTGATGAACCTTCTGTAACTGTGAGACCATGGTAATGGAAGAGACCGTGGT

10

20

30

40

50

AATGGGGAGGAGAATGTGAGGATCAGTATGTACTTTGCCTATAAACTTAAATATTTAGTAATT
TGATCACCAAATTGATACTCAAATTTTCAGTTCCTATCATGTGTAAACCAAAAAGTATCTGAGAT
TTAGAAGTTTATTTAGAAGTGGATTTTGCCAAGGTTAAGCACATGCTCAGAAGAAATAAACCCA
AAATCACAGAAACCGTCTGGGGTCTATGTCTTTCTCCAAAGATGATTTTGAGGGCTTCAGTGTT
TAAAGGGGAAAAGTGGGCTGGAGGGGGAAAAGGGAGGGTATGATAATCCGTATGTTCCAAGACA
AAAGGAGCAGGTAGGGGTATAGTCAATAATGTATTTCATCTCATGCTCAGTAAATCAGCACTTTA
CATAAGATAAGGTGAACATAGAGAAGCTACCTGTGGAGATCTTTAACCTTTAATCTGTAGCTAT
CTGCTTAAGATCAAAGGAAATTCCTTGCATGACTCAGCTTTCAGCTTATTTTTTTTTTCTCTTG
GCGTAGTAAATTGGGGTCCCAAGTTTATTTTCCTTTCACACATGTGACCCCACTATTTTCAGAA
TAATGAAAGCACATGTTAGAAATGATGACACTTATTCCTAATATGGACTTTGAAATGACTGGGT
TCACAAATTTAGAATCATGGATCTCATTATAGGTTTTTATTTTCAATGAGTGACTGGCCTACTT
GATGGAATTCCTTCAAAAAATGTTCACTTTTTTACTGAGATTATATTAATAATGTTGGAATGT
GTTTCAGTCATGTTTACCATCTCTATAGTATGATATATGATAATATCGCAGATTACTCAGTGTC
AAAACCTGGCATACCTTGTCTTATGATGTTGATGAGTCAATGGTCTAGAGCCTTAGTAATATG
TCTTTTTTGTGGTAGTACGGACCGTATCTGTCCACTAAGAAATAGCCTGTGTAAGCCATATACAC
ATGAACAATTTATGTCTGATTTTGAACATATGGTCCCATTCCTATGCCTGTAGATAAAGACTGCT
GAGAAGAGCACCCCTCTGGTGTGTGCACAGAGGCAAGTGCTACCGCACAGGCATGCTGCAGTGAA
TTTAACTGATCCTCTGTCCCTGCAACCGTTGTTTAAAGGATGCTATTCTGGTAAGGGTTTACAAG
ACAACGTAAATATATGTATAAAGAGTATCTTCAGGAGACGTAATAATGTAAAAATCATGCTCAA
TAGAATTAAGCTGAGGCTCAAATAGTGCCAATCCTTGCAAGAAGGTGTGAGAAGTCATTAGAT
TTGGGGGGTATGGGTATTCCATTTTGAACCTGGTAGGAAGAAACCCCTGGGGGAATCTTACAT
CATTTGCCTCTACCTACTTCTAAAGGAACTTTTAAAAATCTTTTATCTTGTCTTTATTCTTAAT
ACTCATACATTATTAGAGAGAATATCTTGGTTTTATTTTTCTCATGGTGTGCTTCAGAATGTT
CATCCAGCAAGAGGTGTGTCTATTACACGGATTATATATATGAGTTCTGTCTTTCGTAATTA
AATTTCAAGTGGACCATTTGAATATTAAACATTGGCCTTCAAATGATTACATTTACCTGTTCA
TACAAAATTAGTGAGCAATGATCTATTCTTTCCAATGAGTGACTGATCTAATGAGGTCTCATT
AAAACCTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGCCTGAACGTAATTTGATTTAAAGATGTGACATT
TAGTAATTCATTGCAATCAACTCTTTAGTGATTGCACAAATAGACAATCCTTTTCTATTATTTT
ATTTTTTGGTTGTCTGTGTATGGTGTATGATGTTTGTGGATCATTGAGGCACTACTCACAACTG
AAAGACTTTGGCAATTTTAGGGAATGGCCTTGAGATTGAGCTATAGGTTACCCCTTGATTGAAATT
GAATACAATACAGGTAGTCTGAAATCTCATTTCCTTATCCTGAGTCTCACTCAGGTGTCTATTAG
ATTCATTATAAAGAAATGCATACACTATGTATGATGCCAGTTGTTACTGATATGAAGACGATAA
GAAGCTTTTATTTCTGCAGGGAAATAATCCCTTACCAGGTCATCAAAAGACATGATACCTATGT
GCTTGGCCCTTACTGTACACGGGAATCAGTGGTCTACCACAGCTTAAGTAACGGGTCATATTT
GGAGTATCACACATCTCAGTCTTGTAGAAATTAGGAACAGCAATTAGGAGTCATGCACATATAA
GAGATGTAATCCCACCCTTTGACTATAGCCTACTCTTGTCTTTTACAGAAAAGACTGTGGAGGA
AGAAAACCCCTTTACCCTGTTGTTTTCAGGGAGAACTGACACCCTCAACTGCCTGGCACTGAAAA
TGTGGCATCCAGTCCACTTTACCATCAGTGTTTAAGGAAACCATCTCTGGTAAGCATATTTGAT
CCAAGTGTGCATATGCACATGAGTGCCATGGGCTGGGTCAATGATGAGATGTTACCTTGAAGAG
AAATGATGACGTAAAAATTAAGTTCAGTTGGATTACGCTGAGGCCC

10

20

30

SEQ ID NO: 3

shRNA artificial/synthetic sequence.

5' - TGATGATGAGAACCTTATATTCTCGAGAATATAAGGTTCTCATCATCA - 3'

40

50

SEQ ID NO: 4*SNORD115-1* ヒトゲノム配列

GTGTTGATGATGAGAACCTTATATTATCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAAT
AGGATTACGCTGAGGCC

SEQ ID NO: 5*SNORD115-5* ヒトゲノム配列

GGATCGATGATGAGAACCTTATATTGTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAAT
AGGATTACGCTGAGGCC

10

SEQ ID NO: 6*SNORD115-9* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCTTATATTGTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAAT
AGGATTACGCTGAGGCC

SEQ ID NO: 7*SNORD115-10* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCTTATATTGTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATA
GGATTACGCTGAGGCC

SEQ ID NO: 8*SNORD115-12* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCTTATATTGTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAAT
AGGATTACGCTGAGGCC

20

SEQ ID NO: 9*SNORD115-13* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCTTATATTATCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAAT
AGGATTACGCTGAGGCC

SEQ ID NO: 10*SNORD115-17* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCTTATATTGTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATTCTCAAA
AGGATTATGCTGAGGCC

30

SEQ ID NO: 11*SNORD115-18* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCTTATATTGTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATTCTCAAA
AGGATTATGCTGAGGCC

SEQ ID NO: 12*SNORD115-19* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCTTATATTGTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATTCTCAAA
AGGATTATGCTGAGGCC

40

50

SEQ ID NO: 13*SNORD115-20* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCCTTATATTGTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAAT
AGGATTATGCTGAGGCC

SEQ ID NO: 14*SNORD115-21* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCCTTATATTTTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAATA
GGATTACGCTGAGGCC

10

SEQ ID NO: 15*SNORD115-27* ヒトゲノム配列

GGGCTGATGATGAGAACCCTTATATTGTCCTGAAAAGAGGTGATGACTTAACAATCATGCTCAAT
AGGATTACATTGAAGCCC

SEQ ID NO: 16*SNORD115-37* ヒトゲノム配列

GGGCTGATGATGAGAACCCTTATATTGTCCTGAAAAAGGTGATGACTTAAACATCATGCTTAAT
AGTATTATGCTGAAGCCC

SEQ ID NO: 17*SNORD115-40* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCCTTATATTTTCCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAAT
AGGATTACGCTGAGGCC

20

SEQ ID NO: 18*SNORD115-42* ヒトゲノム配列

GGGTCGATGATGAGAACCCTTATATTGTTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAAATCATGCTCAAT
AGGATTACGCTGAGGCC

SEQ ID NOs: 19-360*SNORD115* 人工/合成配列

30

19. CAATGATGAGAACCGTATATT
20. GGTAACCTGTTCTCCAAATTT
21. TGATGATGAGAACCCTTATATT
22. GCCTTCACCTCTACCTATTAT
23. CCTTCACCTCTACCTATTATA
24. CTTACCTCTACCTATTATAA
25. TTCACCTCTACCTATTATAAT
26. TCACCTCTACCTATTATAATA
27. CACCTCTACCTATTATAATAT
28. GATACAGCTTCCTTGAATATA

40

50

29. ATACAGCTTCCTTGAATATAT
30. TACAGCTTCCTTGAATATATA
31. ACAGCTTCCTTGAATATATAA
32. CAGCTTCCTTGAATATATAAA
33. CTGTATGATTTGTCCTTATTA
34. AGCACCCAGGTGTCCTTTAAT
35. TTCTGATTTGGTGAGAAATAA
36. TCTGATTTGGTGAGAAATAAT
37. CTGTATCAGTGCACCTATAAA 10
38. TGTATCAGTGCACCTATAAAT
39. TTTGCTTCAGTGACCTTTAAT
40. TTGCTTCAGTGACCTTTAATT
41. TGCTTCAGTGACCTTTAATTT
42. AGAGATGTGCCATTCTATTAT
43. GAGATGTGCCATTCTATTATA
44. AGAIGTGCCATTCTATTATAA
45. GATGTGCCATTCTATTATAAA
46. TCCTTTACCGACGTGTATAFT
47. ACTGTTACCTAGTCCAATATT
48. CTGTTACCTAGTCCAATATTT 20
49. TGTTACCTAGTCCAATATTTA
50. GTTACCTAGTCCAATATTTAA
51. AGTATGTACTTTGCCTATAAA
52. GCACATGCTCAGAAGAAATAA
53. CACATGCTCAGAAGAAATAAA
54. TTGAGGGCTTCAGTGTTTAAA
55. TGGAGATCTTTAACCTTTAAT
56. GACTCAGCTTTCAGCTTATTT
57. TTTCTCTTGGCGTAGTAAATT
58. GATGACACTTATTCCTAATAT 30
59. ATGACTGGGTTACACAAATTTA
60. AGAATCATGGATCTCATTATA
61. GGTCTAGAGCCTTAGTAATAT
62. AGGCATGCTGCAGTGAATTTA
63. GGCATGCTGCAGTGAATTTAA
64. TATCTTCAGGAGACGTAATAA
65. ATCTTCAGGAGACGTAATAAT
66. GAGAGAATATCTTGGTTTATT
67. TGTGTCATTACACGGATTATA
68. GTGTCATTACACGGATTATAT
69. TGTCATTACACGGATTATATA 40

70. GTCATTACACGGATTATATAT
71. GAGTTCTGTCTTTTCGTAATTA
72. AGTTCTGTCTTTTCGTAATTAA
73. GTTCTGTCTTTTCGTAATTAAA
74. CAAGTGGACCATTTTGAATATT
75. AGTGGACCATTTTGAATATTAA
76. GTGGACCATTTTGAATATTAAA
77. CCTGAACGTACTTTGATTTAA
78. CTGAACGTACTTTGATTTAAA
79. GGTGTCATTAGATTCATTATA
80. CTTAAGTAACGGGTCATATTT
81. ATCTCAGTCTTGTAGAAATTA
82. TTAGGAGTCATGCACATATAA
83. CCATCTCTGGTAAGCATATTT
84. GTTTCCTACAATTCCTAATTT
85. GTGAAGACTGAGCTCTATAAT
86. TGAAGACTGAGCTCTATAATA
87. GAAGACTGAGCTCTATAATAA
88. AGACTGAGCTCTATAATAATT
89. GACTGAGCTCTATAATAATTA
90. ACAGTTATCGTGGTCTAAATA
91. CAGTTATCGTGGTCTAAATAT
92. AGTTATCGTGGTCTAAATATA
93. TGCCCATGAACTTGAAATTA
94. GAATAATGCCAATGGTAAATA
95. GACCTTTATGGACACTTATAT
96. CTACAAGAGGGAACTTTATT
97. TACAAGAGGGAACTTTATTT
98. GATGCTCATTTGGTCTAAATA
99. ATGCTCATTTGGTCTAAATAT
100. TGCTCATTTGGTCTAAATATA
101. CATATCCCATCATTCATTAAA
102. GGCTCCAGTATGATCATTATA
103. GCTCCAGTATGATCATTATAT
104. GATCAATTGAAGGTCTTATTT
105. AGGTCTTATTTCTGCATTAAA
106. CCTGTATAGTTAGTCTTTATT
107. CATACATACAGGAGGTAATAT
108. ATACATACAGGAGGTAATATT
109. TACATACAGGAGGTAATATTT
110. GAACTTTCAACCAGGATTTAA

10

20

30

40

50

111. TGGCTGAAACCTCCCATATTT
112. AGCAAAGGCATAACATATTAA
113. GCAAAGGCATAACATATTAAA
114. GACTACAGATGGTAGATTAAAT
115. ACTACAGATGGTAGATTAAATA
116. CTACAGATGGTAGATTAAATAT
117. TTGGCTTATAGCATCAATAAA
118. TGGCTTATAGCATCAATAAAT
119. TTTGGGTGAGTTAAGATATAT
120. GAGAAGAAGAATGACATAATA
121. TATCTCATTTTCACCCATATAT
122. ATCTCATTTTCACCCATATATA
123. TCTCATTTTCACCCATATATAT
124. GGGTATGGATGGGACAAATAT
125. CCCTGAAATAACAGCATTAAAT
126. ATTTGACCATTCCCAATTATA
127. TGGATGTAAGAACACTATTAA
128. ATAGCAGAATGCACATTATAT
129. TAGCAGAATGCACATTATATT
130. AGTGCTCATAAAGCATTATTT
131. AGAGTGCCTATGTAGTTAATA
132. GAGTGCCTATGTAGTTAATAT
133. AGTGCCTATGTAGTTAATATT
134. GTGCCTATGTAGTTAATATTT
135. ACCACAGGCTTCTCAATTATT
136. CCACAGGCTTCTCAATTATTA
137. CACAGGCTTCTCAATTATTAA
138. ACAGGCTTCTCAATTATTAAAT
139. CAGGCTTCTCAATTATTAAAT
140. TCCTCTAGAACTGCCTTTAAA
141. CCTCTAGAACTGCCTTTAAAT
142. ACTGCCTTTAAATGCATATTA
143. TCAGGAGTTAATAGGATATTT
144. ACAACACAGATCTTCTATTAT
145. ACGGCACACCAGGAGATTATA
146. CGGCACACCAGGAGATTATAT
147. AGACAGGCTGCCTCCTTAAAT
148. CATTTGCCGTTCTGCAATATT
149. ATTTGCCGTTCTGCAATATTT
150. GCTTCAGATGATCGCTAATAA
151. TGAGTGGCTAACTAGAATAAA

10

20

30

40

50

152. AGCATAGAGAAGACCTTAAAT
153. GTAACCTCCAAGACACATAATT
154. GCCAAACTAAGCTTCATAATT
155. TGGGCTAAATTCTCCAATTAA
156. GGGCTAAATTCTCCAATTAAA
157. ACACACATAGGCTCCAAATAA
158. CACACATAGGCTCCAAATAAA
159. TCTGATGAAACAGACTTTAAA
160. AGAGCTAACTATCCTAAATAT 10
161. GAGCTAACTATCCTAAATATA
162. CTTAGACTCCCACACAATAAT
163. TTAGACTCCCACACAATAATA
164. TAGACTCCCACACAATAATAA
165. AGACTCCCACACAATAATAAT
166. ATGAAATGAAGGCAGAAATAA
167. TGAAATGAAGGCAGAAATAAA
168. CAGAATCTCTGGGACATATTT
169. AGAATCTCTGGGACATATTTA
170. GAATCTCTGGGACATATTTAA
171. GCAGTGTGTAGAGAGAAATTT 20
172. CAGTGTGTAGAGAGAAATTTA
173. AGTGTGTAGAGAGAAATTTAT
174. GTGTGTAGAGAGAAATTTATA
175. ACACCCCTAACATCACAATTAA
176. CACCCCTAACATCACAATTAAA
177. CTAGCAGAAGGCAGGAAATAA
178. GACCACTAGCAAGACTAATAA
179. ACCACTAGCAAGACTAATAAA
180. GAATCCAATAGATGCAATAAA
181. ACCATCAGAGAATACTATAAA 30
182. CTCTGAAATTGAGGCAATAAT
183. TCTGAAATTGAGGCAATAATT
184. CTGAAATTGAGGCAATAATTA
185. TCAGGCAGGAGAAAGAAATAA
186. CAGGCAGGAGAAAGAAATAAA
187. CAGATGACATGATTGTATATT
188. ACCACTGCTCAACGAAATAAA
189. CCATACTGCCCCAAGGTAATTT
190. CATACTGCCCCAAGGTAATTTA
191. ATACTGCCCCAAGGTAATTTAT
192. TACTGCCCCAAGGTAATTTATA 40

193. GGAAAGGATTCCCTATTTAAT
194. GAAAGGATTCCCTATTTAATA
195. GTTAGAATGGCAATCATTA
196. GTACATACCCAAAGGATTATA
197. TACATACCCAAAGGATTATAT
198. ACATACCCAAAGGATTATATA
199. CATACCCAAAGGATTATATAT
200. CACGAAGTAGGACAGTATAAT
201. ACGAAGTAGGACAGTATAATT
202. CGAAGTAGGACAGTATAATTT
203. ACCACCATGCCTGGCTAATTT
204. TTAAGAACAAGACCCAAATAT
205. TAAGAACAAGACCCAAATATA
206. CTATGAGAAATGCACTTTAAA
207. ATATCCCATGCTAACATTAAT
208. GACTTTAGAACAAGGAATATT
209. ATGCACCTCAACAAATTTAAA
210. CACAGAAGTCTCAAGATAAAT
211. ACAGAAGTCTCAAGATAAATT
212. CAGAAGTCTCAAGATAAATTT
213. GCAGTGCCTACTGGGAAATTT
214. CAGTGCCTACTGGGAAATTTA
215. AGTGCCTACTGGGAAATTTAT
216. GTGCCTACTGGGAAATTTATA
217. TGCTGCACCCAGGGCAATTTA
218. GCTGCACCCAGGGCAATTTAT
219. CTGCACCCAGGGCAATTTATA
220. CTCTGATAAGCATGCTAATAT
221. GGCAATATGGAGATGTTATAT
222. AGATGCAATCATCCCATTAAT
223. ATTCTCTCTTAAGGCTATTAT
224. TGTTCACTTGGGTACATATAT
225. GTTCACTTGGGTACATATATA
226. CATGCCAGTGGACACAAATAT
227. TATGGCTTCCTCATGATTAAA
228. GCTACCATTCCTGGCTAATTT
229. TGCTGGCACAAGAACTTTATA
230. CCACATACCCTAAAGAATTAT
231. CACATACCCTAAAGAATTATT
232. CTTACCATCCGTTTCATTTAA
233. TTACCATCCGTTTCATTTAAA

10

20

30

40

50

234. TTTAGGACCTTAAGGATAAAAT
235. TTAGGACCTTAAGGATAAAAT
236. CTCACCAACTGGATGATTTAA
237. TCACCAACTGGATGATTTAAA
238. CACCAACTGGATGATTTAAAT
239. ACCAACTGGATGATTTAAAT
240. TCCCACTGATTAGTCAATATT
241. CCCACTGATTAGTCAATATTA
242. GATACTGATGAGAAGAAATTT
243. TCCTGAGTAGCTGGGATTATA
244. ACCACCATGCCTGGCTAATTT
245. GCCCAACTCTAGATCTTAAAT
246. CCCAACTCTAGATCTTAAATA
247. CATACCTGGCCAGAGATTATT
248. ATACCTGGCCAGAGATTATTA
249. ACCTGGCCAGAGATTATTAAA
250. CCTGGCCAGAGATTATTAAAT
251. CTGGCCAGAGATTATTAAATA
252. GAATTGGACATCTGGTAATAA
253. GTACTGAAGTACAAGATTATA
254. ACTGTCTATGTAGAGATTAAA
255. CTGTCTATGTAGAGATTAAAT
256. TGGCATTGCAGATTGAAATTT
257. TCAATTTCTAAGCCCATTATA
258. CAATTTCTAAGCCCATTATAT
259. TGGTATGACAGTTTCAAATAA
260. ACCCACTGAACTAGGAAATAT
261. CCCACTGAACTAGGAAATATT
262. AGACTAACATCTCTGTAATAT
263. GACTAACATCTCTGTAATATA
264. TGC GGAAAGGCAACCATAAAAT
265. GCGGAAAGGCAACCATAAATA
266. CGGAAAGGCAACCATAAATAT
267. GGAAAGGCAACCATAAATATA
268. TTGTATTGCACACCCATTAAA
269. TGGTGTGCAGGCAGGTTTATT
270. TGGGAGACTAACTACTAATTA
271. GGGAGACTAACTACTAATTAA
272. TTCAAGTGTCAACTGTATATA
273. TCAAGTGTCAACTGTATATAT
274. TATGATTAGCAGCTGAATTTA

10

20

30

40

50

275. ATGATTAGCAGCTGAATTTAA
276. TAGAAATGAGCTACGTAATTT
277. GCAAAGAATGAGCAGTTAATA
278. TTTCATGTACTTCCGTATATT
279. TTACTTCTCTGAGGGATTTAT
280. TACTTCTCTGAGGGATTTATT
281. CTGTCCAGGACATCCATTAAA
282. TGTCCAGGACATCCATTAAAT
283. GTCCAGGACATCCATTAAATT
284. TAAGAGCTGACGCCCAAATTA
285. TTGATGATGAGAACCTTATAT
286. GATGATGAGAACCTTATATTA
287. CATGCTTCACAAGGCAATAAA
288. TCGGGAGACCAGGGCTTATTT
289. TGACGGGATTAAGAGATTAAA
290. AGACAGGCATAGGAAATAATA
291. GACAGGCATAGGAAATAATAA
292. TTGATTTGGGAAGTGATAAAT
293. TCAATGATGAGAACCTTATAT
294. CAATGATGAGAACCTTATATT
295. GTCGATGATGAGAACTTTATA
296. TCGATGATGAGAACTTTATAT
297. CGATGATGAGAACTTTATATT
298. TCGATGATGAGAACTTATAT
299. CGATGATGAGAACTTATATT
300. CCCAGCATGGCCAGTATATTT
301. CAAGAATCGCACACGAATTAT
302. GGGTCAATGAGAACCTTATAT
303. GGTCAATGAGAACCTTATATT
304. CAATGGGACCGACCCTATTAA
305. GAATGGGACCGACCCTATTAA
306. AGGGCAGCTTCCTTGTTAATT
307. AGTTGAGTTGCAGAGATTTAA
308. ATTTCTGGTGTGTGCTTATAA
309. TTTCTGGTGTGTGCTTATAAA
310. TGCCTGGATGGGTTCATTTAA
311. GCCTGGATGGGTTCATTTAAT
312. GGAGTTGAGCTGCAGATATTT
313. GAGTTGAGCTGCAGATATTTA
314. AGTTGAGCTGCAGATATTTAA
315. TAAGGATCACACAGGATTTAT

10

20

30

40

50

316.	TCGATGATGAGAACTTATAT	
317.	CGATGATGAGAACTTATATT	
318.	GAAGAGGATGCTGGGAATTAT	
319.	GAATGGGACAAACCCTAATAA	
320.	ATTTCTGGTGTGAGCTTATAA	
321.	TTTCTGGTGTGAGCTTATAAA	
322.	TGGTCCTGTCCCAGGAATTTA	
323.	AGTCGAGCTGTGGAGATTTAA	
324.	CCTGGCAGGGCCACTATAATT	10
325.	CTGGCAGGGCCACTATAATTT	
326.	GATGATGAGAACCTTATATTT	
327.	CAATGATGAGAACCCTATATT	
328.	CCCAACCTAGGTGAGAAATTT	
329.	TCAGTGTGAGAACCTTATAT	
330.	CAGTGTGAGAACCTTATATT	
331.	CCTGGCAGGGCCCTTATATTT	
332.	TCGATTATGAGAACCTTATAT	
333.	CGATTATGAGAACCTTATATT	
334.	TCAGTGATGAGAACCTTATAT	
335.	CAGTGATGAGAACCTTATATT	20
336.	CTGATGATGAGAACCTTATAT	
337.	CCAGCTAGACCACACTTATTT	
338.	AGGACGTTGGGATCCTATTAT	
339.	TTCTGAAGAGAGGTGATTATT	
340.	TCTGAAGAGAGGTGATTATTT	
341.	CTGAAGAGAGGTGATTATTTA	
342.	TGAAGAGAGGTGATTATTTAA	
343.	GAAGAGAGGTGATTATTTAAA	
344.	GGTGGATTGTGGAGATTAAA	
345.	GGCCAGCCTAGGTGATAATT	30
346.	GCCCAGCCTAGGTGATAATTT	
347.	CGTTGGGTCTCAGAGATTTAA	
348.	CCCACCCTAAGTGAGAAATTT	
349.	TCAATGATGAGAACCTTATAA	
350.	CAATGATGAGAACCTTATAAT	
351.	ATGATGAGAACCTTGTATTAT	
352.	CCCAACAGGGCCACCATATTT	
353.	CATTGGTGACAAGTCAATATT	
354.	ATTGGTGACAAGTCAATATTT	
355.	TGCAGTCCCAGAATGTAATTT	
356.	CCAGGCAGGGCCACTATATTT	40

357. CCTGGCAGGGCCACTATAFTT
358. TTGCGGTCATGGGCCATAAAT
359. AGCAGCTCCCAGCTGAAATTT
360. AGGGACCTGTCCTGGAAATTT

SEQ ID NO: 361

shRNA 人工/合成配列

5'-TGATGATGAGAACCTTATATTnnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATCATCA-3',
配列中、nnnnnnnnn は、CTCGAG (SEQ ID NO: 362), TCAAGAG (SEQ ID NO: 363),
TTCG (SEQ ID NO: 364) または GAAGCTTG (SEQ ID NO: 365) であり得る。

10

SEQ ID NO: 362

ステムループ 人工/合成配列

CTCGAG

SEQ ID NO: 363

ステムループ 人工/合成配列

TCAAGAG

20

SEQ ID NO: 364

ステムループ 人工/合成配列

TTCG

SEQ ID NO: 365

ステムループ

GAAGCTTG

SEQ ID NO: 366

shRNA 人工/合成配列

GATGATGAGAACCTTATATTCTCGAGAAATATAAGGTTCTCATCATC

30

SEQ ID NO: 367

shRNA 人工/合成配列

ATGATGAGAACCTTATATTCTCGAGAAATATAAGGTTCTCATCAT

SEQ ID NO: 368

shRNA 人工/合成配列

TGATGAGAACCTTATATTCTCGAGAAATATAAGGTTCTCATCA

40

SEQ ID NO: 369

shRNA 人工/合成配列

GATGAGAACCTTATATTCTCGAGAAATATAAGGTTCTCATC

SEQ ID NO: 370

shRNA 人工/合成配列

TGATGATGAGAACCTTATATTCTCGAGATATAAGGTTCTCATCATCA

SEQ ID NO: 371

shRNA 人工/合成配列

TGATGATGAGAACCTTATACTCGAGTATAAGGTTCTCATCATCA

SEQ ID NO: 372

shRNA 人工/合成配列

TGATGATGAGAACCTTATCTCGAGATAAGGTTCTCATCATCA

SEQ ID NO: 373

shRNA 人工/合成配列

TGATGATGAGAACCTTACTCGAGTAAGGTTCTCATCATCA

SEQ ID NO: 374

shRNA 人工/合成配列

GATGATGAGAACCTTATATTnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATCATC, 配列中、
nnnnnnnn は、CTCGAG (SEQ ID NO: 362), TCAAGAG (SEQ ID NO: 363),
TTCG (SEQ ID NO: 364) または GAAGCTTG (SEQ ID NO: 365) であり得る。

SEQ ID NO: 375

shRNA 人工/合成配列

ATGATGAGAACCTTATATTnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATCAT, 配列中、
nnnnnnnn は、CTCGAG (SEQ ID NO: 362), TCAAGAG (SEQ ID NO: 363),
TTCG (SEQ ID NO: 364) または GAAGCTTG (SEQ ID NO: 365) であり得る。

SEQ ID NO: 376

shRNA 人工/合成配列

TGATGAGAACCTTATATTnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATCA, 配列中、
nnnnnnnn は、CTCGAG (SEQ ID NO: 362), TCAAGAG (SEQ ID NO: 363), TTCG
(SEQ ID NO: 364) または GAAGCTTG (SEQ ID NO: 365) であり得る。

10

20

30

40

50

SEQ ID NO: 377

shRNA 人工/合成配列

GATGAGAACCTTATATTnnnnnnnnnAATATAAGGTTCTCATC, 配列中、nnnnnnnnn は、CTCGAG (SEQ ID NO: 362), TCAAGAG (SEQ ID NO: 363), TTCG (SEQ ID NO: 364) または GAAGCTTG (SEQ ID NO: 365)であり得る。

SEQ ID NO: 378

shRNA 人工/合成配列

TGATGATGAGAACCTTATATnnnnnnnnnATATAAGGTTCTCATCATCA, 配列中、nnnnnnnnn は、CTCGAG (SEQ ID NO: 362), TCAAGAG (SEQ ID NO: 363), TTCG (SEQ ID NO: 364) または GAAGCTTG (SEQ ID NO: 365)であり得る。

10

SEQ ID NO: 379

shRNA 人工/合成配列

TGATGATGAGAACCTTATAnnnnnnnnnTATAAGGTTCTCATCATCA, 配列中、nnnnnnnnn は、CTCGAG (SEQ ID NO: 362), TCAAGAG (SEQ ID NO: 363), TTCG (SEQ ID NO: 364) または GAAGCTTG (SEQ ID NO: 365)であり得る。

20

SEQ ID NO: 380

shRNA 人工/合成配列

TGATGATGAGAACCTTATnnnnnnnnnATAAGGTTCTCATCATCA, 配列中、nnnnnnnnn は、CTCGAG (SEQ ID NO: 362), TCAAGAG (SEQ ID NO: 363), TTCG (SEQ ID NO: 364) または GAAGCTTG (SEQ ID NO: 365)であり得る。

SEQ ID NO: 381

shRNA 人工/合成配列

TGATGATGAGAACCTTAnnnnnnnnnTAAGGTTCTCATCATCA, 配列中、nnnnnnnnn は、CTCGAG (SEQ ID NO: 362), TCAAGAG (SEQ ID NO: 363), TTCG (SEQ ID NO: 364) または GAAGCTTG (SEQ ID NO: 365)であり得る。

30

SEQ ID NO: 382

shRNA 人工/合成配列

CAATGATGAGAACCGTATATTCTCGAGAAATATACGGTTCTCATCATTTG

SEQ ID NO: 383

shRNA 人工/合成配列

GGTAACCTGTTCTCCAAATTTCTCGAGAAATTTGGAGAACAGGTTACC

40

【図面】

【図 1】

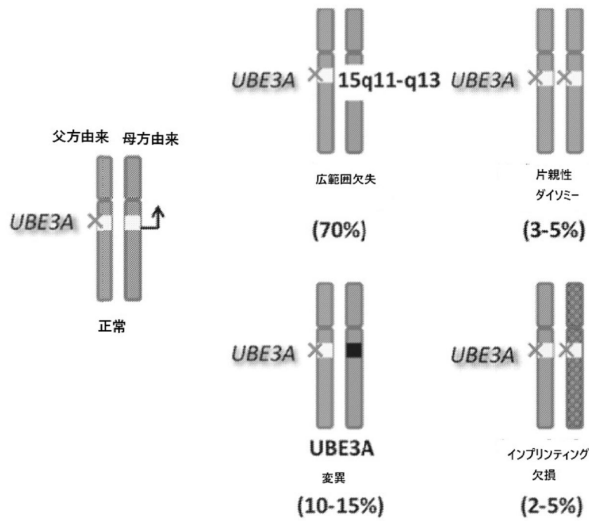


FIG. 1

【図 2】

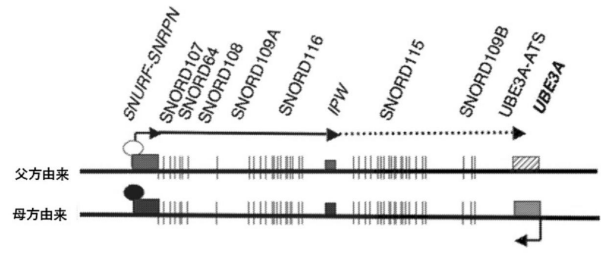


FIG. 2

【図 3】

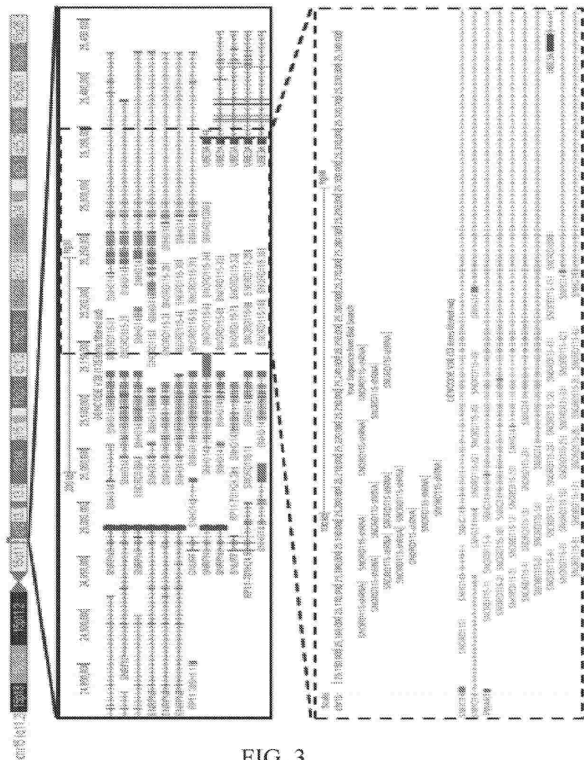


FIG. 3

【図 4】

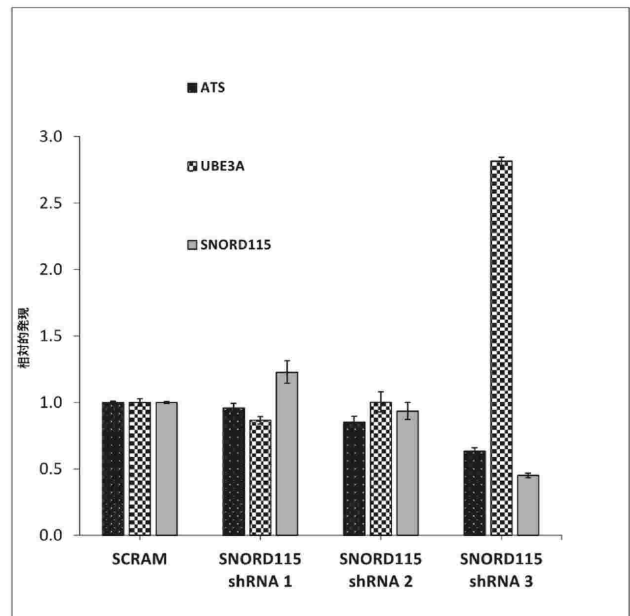


FIG. 4

【配列表】

2025509262000001.xml

【国際調査報告】

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/014580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(B) - INV. - C12N 15/113; A61K 31/7105; A61P 25/00; C12N 15/884, 15/867 (2023.01) ADD.		
CPC - INV. - C12N 15/113; A61K 31/7105; A61P 25/00; C12N 15/8845, 15/867 (2023.08) ADD. - C12N 2310/122, 2310/14, 2310/531, 2740/15043, 2750/14143 (2023.08) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2021/0332309 A1 (UNIVERSITY OF CONNECTICUT) 28 October 2021 (28.10.2021) entire document	67
Y	US 11,198,868 B2 (THE TEXAS A&M UNIVERSITY SYSTEM) 14 December 2021 (14.12.2021) entire document	67
A	WO 2020/061528 A1 (UNIVERSITY OF CONNECTICUT) 26 March 2020 (26.03.2020) entire document	1-11, 27-30, 35-40, 42, 50, 52, 54-57
A	GenBank, Eukaryotic synthetic construct chromosome 16, NCBI, Accession: CP034483.1, Pgs. 1-2, 18 April 2019, retrieved from the Internet <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/CP034483.1?report=genbank&log\$=nucleotide&rank=1&RID=D21KNEF3013 >, entire document	1-11, 27-30, 35-40, 42, 50, 52, 54-57
A	US 2020/0291485 A1 (MIR SCIENTIFIC LLC) 17 September 2020 (17.09.2020) entire document	1-11, 27-30, 35-40, 42, 50, 52, 54-57
A	WO 2013/068338 A1 (UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6)) 04 July 2013 (04.07.2013) entire document	1-11, 27-30, 35-40, 42, 50, 52, 54-57
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 September 2023		Date of mailing of the international search report OCT 17 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

20

30

40

50

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
	International application No. PCT/JP2023/014880
Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)	
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☐ forming part of the international application as filed. b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)), ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed. 2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing. 3. Additional comments: Regarding item "1.b." above, international search was carried out on the basis of the sequence listing furnished to the ISAUS on 27 April 2023.	

20

30

40

50

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/014680

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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:
3. ☒ Claims Nos.: 58
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

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 additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.
1-11, 27-30, 35-40, 42, 50, 52, 54-56

30

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

40

50

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/014580

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I: claims 1-11, 27-30, 35-40, 42, 50, 52, and 54-58 are drawn to polynucleotide sequences, expression vectors, pharmaceutical compositions, methods, uses of polynucleotides, and shRNAs encoded by a portion of SEQ ID NO: 3.

Group II+: claims 12-26, 31-34, 41, 43-49, 51, and 53 are drawn to polynucleotides encoding shRNAs, expression vectors, pharmaceutical compositions, methods, uses of polynucleotides.

The first invention of Group II+ is restricted to a nucleic acid sequence encoding SEQ ID NO: 19, and polynucleotides encoding shRNAs, expression vectors, pharmaceutical compositions, methods, uses of polynucleotides comprising the same. The first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Specifically, the first named invention was selected based on the first listed element for each of the variables presented in the claims (polynucleotide – claim 12).

The inventions listed in Groups I and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Group II+ formulas do not share a significant structural element responsible for a polynucleotide encoding a shRNA requiring the selection of alternatives for the shRNA. A polynucleotide encoding a shRNA comprising a nucleotide sequence that is at least 85%, at least 90%, at least 95%, or 100% complementary to a RNA encoded by any of SEQ ID NOs: 19-350.

The special technical features of Groups I, polynucleotide sequences, expression vectors, pharmaceutical compositions, methods, uses of polynucleotides, and shRNAs encoded by a portion of SEQ ID NO: 3, are not present in Group II+, the special technical features of Groups II+, SEQ ID NO: 19, are not present in Group I.

Additionally, even if Groups I and II+ were considered to share the technical features of a polynucleotide encoding a shRNA comprising a nucleotide sequence that is at least 85%, at least 90%, at least 95%, or 100% complementary to a RNA; an expression vector comprising the polynucleotide and a promoter; a pharmaceutical composition comprising the polynucleotide sequence and a pharmaceutically acceptable carrier; a method of treating Angelman syndrome comprising administering to a patient in need thereof the polynucleotide; use of the polynucleotide, in the manufacture of a medicament for the treatment of Angelman syndrome, for activation of paternal UBE3A, or for inhibition of the silencing of paternal UBE3A gene by the RNA antisense transcript encoded by SEQ ID NO: 1; a method of inhibiting the silencing of paternal UBE3A gene by the RNA antisense transcript encoded by SEQ ID NO: 1 comprising administering to a patient in need thereof, an amount of the polynucleotide encoding a shRNA effective to cut the RNA antisense transcript encoded by SEQ ID NO: 2; a polynucleotide sequence comprising a first portion, a second portion and a third portion. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

WO 2020/061529 to University of Connecticut (hereinafter, "Connecticut") teaches a polynucleotide encoding a shRNA comprising a nucleotide sequence that is at least 85%, at least 90%, at least 95%, or 100% complementary to a RNA (a polynucleotide comprises a first nucleotide sequence encoding a shRNA; Para. [0025]; an expression vector comprising the polynucleotide and a promoter (an expression vector comprises a promoter and a polynucleotide comprising a first nucleotide sequence encoding a shRNA; Para. [0074]); a pharmaceutical composition comprising the polynucleotide sequence and a pharmaceutically acceptable carrier (viral particles comprising the desired coding sequences for the shRNA can be formulated for administration to a patient or human ... Involves the use of a pharmaceutically acceptable carrier; Para. [0080]); a method of treating Angelman syndrome comprising administering to a patient in need thereof the polynucleotide (a method of treating Angelman's syndrome comprising administering to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of the viral particle comprising the polynucleotide; Para. [0111]); use of the polynucleotide, in the manufacture of a medicament for the treatment of Angelman syndrome, for activation of paternal UBE3A, or for inhibition of the silencing of paternal UBE3A gene by the RNA antisense transcript encoded by SEQ ID NO: 1 (use of the polynucleotide ... in the manufacture of a medicament for the treatment of Angelman's syndrome, for activation of paternal UBE3A, or for inhibition of the silencing of paternal UBE3A gene by the RNA antisense transcript encoded by SEQ ID NO: 1; Claim 34; SEQ ID NO: 1 is 100% identical to Applicant's SEQ ID NO: 1); a method of inhibiting the silencing of paternal UBE3A gene by the RNA antisense transcript encoded by SEQ ID NO: 1 (a method of inhibiting the silencing of paternal UBE3A gene by the RNA antisense transcript encoding by SEQ ID NO: 1; Claim 25; SEQ ID NO: 1 is 100% identical to Applicant's SEQ ID NO: 1) comprising administering to a patient in need thereof, an amount of the polynucleotide encoding a shRNA effective to cut the RNA antisense transcript encoded by SEQ ID NO: 1 (comprising administering to a patient in need thereof, an amount of the viral particle effective to cut the RNA antisense transcript encoded by SEQ ID NO: 1, the viral particle comprises the polynucleotide; Claims 18, 25); a polynucleotide sequence comprising a first portion, a second portion and a third portion (a shRNA nucleotide sequence comprising SEQ ID NO: 2; Para. [0027]).

The publication entitled "Eukaryotic synthetic construct chromosome 15" by GenBank (hereinafter, "GenBank") teaches discloses SEQ ID NO: 2 (eukaryotic synthetic construct; pages 1-2; residues 5404388-5515005 of the GenBank sequence are 100% identical to Applicant's SEQ ID NO: 2).

The inventions listed in Groups I and II+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 2022)

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)
A 6 1 K 31/7088(2006.01)
A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 35/76
A 6 1 K 31/7088
A 6 1 K 31/7105

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX
,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,
SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(72)発明者 チェンバレン，ストーミー

アメリカ合衆国 0 6 4 7 8 コネチカット州オックスフォード、ペリー・レイン 1 8

(72)発明者 ジャーメイン，ノエル

アメリカ合衆国 0 6 7 9 5 コネチカット州ウォータータウン、ベイビュー・サークル 2 3 2

(72)発明者 ペリノ，ピーター

アメリカ合衆国 0 6 0 3 3 コネチカット州グラストンベリー、フラナガン・ドライブ 2 1 1 4

F ターム (参考) 4C084 AA13 MA65 NA13 NA14 ZA02

4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA05 MA65 NA13 NA14 ZA02

4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 MA65 NA13 NA14 ZA02