



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0100465
(43) 공개일자 2009년09월23일

(51) Int. Cl.

C12Q 1/68 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7018726(분할)
(22) 출원일자 2001년11월09일
심사청구일자 2009년09월08일
(62) 원출원 특허 10-2003-7007378
원출원일자 2003년06월02일
심사청구일자 2006년10월18일
(85) 번역문제출일자 2009년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/043035
(87) 국제공개번호 WO 2002/44413
국제공개일자 2002년06월06일
(30) 우선권주장
09/877,177 2001년06월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인

리스판스 지네틱스, 인크.

미국 캘리포니아주 90033 로스앤젤레스 6 플로어
마렐로 스트리트 1640

(72) 발명자

데이넨버그 캐슬린, 디.

미국 캘리포니아 91001 알타데나 루비오 크레스트
드라이브 3367

(74) 대리인

김동완

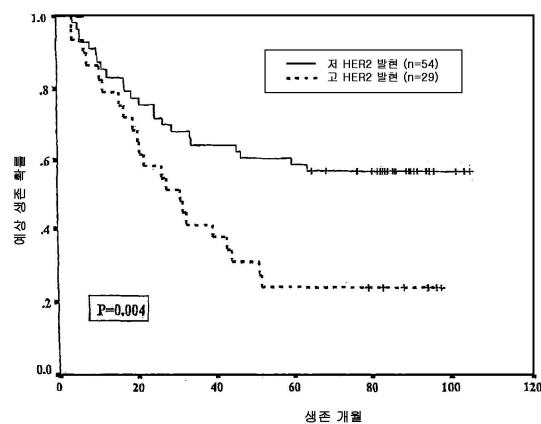
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 표피 성장 인자 수용체 및 HER2-NEU 유전자 발현 및 이들 수준과 생존율의 상관성을 측정하는 방법

(57) 요약

본 발명은 의학 분야, 특히 암 화학 요법에 유용한 예후 방법에 관한 것이다. 본 발명의 목적은 고정되었거나 또는 고정되어 파라핀에 포매된 조직에 있어서 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* 발현 수준을 평가하고, 환자의 종양 세포에서의 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* mRNA의 양을 조사함으로써 수용체 티로신 카나제 표적화된 화학 요법을 이용한 치료에 대한 환자 종양의 예상되는 감수성을 예측하며, 이를 상기 유전자에 대한 소정의 한계치 발현 수준과 비교하는 방법을 제공하는 것이다. 더욱 구체적으로 본 발명은 올리고뉴클레오타이드 프라이머 쌍 *EGFR* 및 *HER2-neu*, 및 *EGFR* 및 *HER2-neu* mRNA의 각각의 수준을 확인하는데에 이들을 사용하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

대표도



(30) 우선권주장

60/250,122 2000년12월01일 미국(US)

60/250,469 2000년12월04일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 고정되거나 고정되고 파라핀-포매된 종양 조직 샘플 및 고정되거나 고정되고 파라핀-포매된 매치되는 비-악성 조직 샘플로부터 mRNA를 분리하는 단계;
 - (b) 종양 조직 샘플 및 비-악성 조직 샘플 내의
 - (i) *HER2-neu* mRNA 또는
 - (ii) *EGFR* mRNA
 의 양을 측정하는 단계;
 - (c) 차등적 *HER2-neu* 발현 수치 또는 차등적 *EGFR* 발현 수치를 측정하는 단계; 및
 - (d) (i) 단계 (c)의 차등적 *HER2-neu* 발현 수치를 차등적 *HER2-neu* 유전자 발현에 대한 예정된 한계치 수준과 비교하여 예정된 한계치 수준 이상의 차등적 *HER2-neu* 발현 수치는 종양이 화학 요법에 민감함을 나타냄에 의해 또는
 - (ii) 단계 (c)의 차등적 *EGFR* 발현 수치를 차등적 *EGFR* 유전자 발현에 대한 예정된 한계치 수준과 비교하여 예정된 한계치 수준 이상의 차등적 *EGFR* 유전자 발현 수치는 종양이 화학 요법에 민감함을 나타냄에 의해
- 종양 상의 화학 요법 효과를 측정하는 단계를 포함한
- 수용체 티로신 키나제 표적화된 제제를 포함하는 화학 요법의 종양 상의 효과를 측정하는 방법.

청구항 2

- (a) 고정되거나 고정되고 파라핀-포매된 종양 조직 샘플 및 고정되거나 고정되고 파라핀-포매된 매치되는 비-악성 조직 샘플로부터 mRNA를 분리하는 단계;
 - (b) 종양 조직 샘플 및 비-악성 조직 샘플 내의 *EGFR* mRNA 양을 측정하는 단계;
 - (c) 차등적 *EGFR* 발현 수치를 측정하는 단계; 및
 - (d) 단계 (c)의 차등적 *EGFR* 발현 수치를 차등적 *EGFR* 유전자 발현에 대한 예정된 한계치 수준과 비교하여 예정된 한계치 수준 이상의 차등적 *EGFR* 유전자 발현 수치는 종양이 화학 요법에 민감함을 나타냄에 의해 종양 상의 화학 요법 효과를 측정하는 단계를 포함한
- 수용체 티로신 키나제 표적화된 제제를 포함하는 화학 요법의 종양 상의 효과를 측정하는 방법.

청구항 3

- (a) 고정되거나 고정되고 파라핀-포매된 종양 조직 샘플 및 고정되거나 고정되고 파라핀-포매된 매치되는 비-악성 조직 샘플로부터 mRNA를 분리하는 단계;
 - (b) 종양 조직 샘플 및 비-악성 조직 샘플 내의 *HER2-neu* mRNA 양을 측정하는 단계;
 - (c) 차등적 *HER2-neu* 발현 수치를 측정하는 단계; 및
 - (d) 단계 (c)의 차등적 *HER2-neu* 발현 수치를 차등적 *HER2-neu* 유전자 발현에 대한 예정된 한계치 수준과 비교하여 예정된 한계치 수준 이상의 차등적 *HER2-neu* 유전자 발현 수치는 종양이 화학 요법에 민감함을 나타냄에 의해 종양 상의 화학 요법 효과를 측정하는 단계를 포함한
- 수용체 티로신 키나제 표적화된 제제를 포함하는 화학 요법의 종양 상의 효과를 측정하는 방법.

청구항 4

- (a) 고정되거나 고정되고 파라핀-포매된 종양 조직 샘플 및 고정되거나 고정되고 파라핀-포매된 매치되는 비-악성 조직 샘플로부터 mRNA를 분리하는 단계;

(b) 종양 조직 샘플 및 비-악성 조직 샘플 내의

(i) *HER2-neu* mRNA 또는

(ii) *EGFR* mRNA

의 양을 측정하는 단계;

(c) 차등적 *HER2-neu* 발현 수치 또는 차등적 *EGFR* 발현 수치를 측정하는 단계; 및

(d) (i) 단계 (c)의 차등적 *HER2-neu* 발현 수치를 차등적 *HER2-neu* 유전자 발현에 대한 예정된 한계치 수준과 비교하여 예정된 한계치 수준 이상의 차등적 *HER2-neu* 발현 수치는 종양이 화학 요법에 민감함을 나타냄에 의해 또한

(ii) 단계 (c)의 차등적 *EGFR* 발현 수치를 차등적 *EGFR* 유전자 발현에 대한 예정된 한계치 수준과 비교하여 예정된 한계치 수준 이상의 차등적 *EGFR* 유전자 발현 수치는 종양이 화학 요법에 민감함을 나타냄에 의해

종양 상의 화학 요법 효과를 측정하는 단계를 포함한

수용체 티로신 키나제 표적화된 제제를 포함하는 화학 요법의 종양 상의 효과를 측정하는 방법.

청구항 5

제1항, 제3항 또는 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 차등적 *HER2-neu* 유전자 발현의 한계치 수준은 1.8임을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항, 제3항 또는 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 차등적 *EGFR* 유전자 발현의 한계치 수준은 1.8임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 단계 (b)는

(a) *HER2-neu* mRNA의 일부를 증폭하기 위한 서열번호: 4의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드 및 서열번호: 5의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드 또는

(b) *EGFR* mRNA의 일부를 증폭하기 위한 서열번호: 1의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드 및 서열번호: 2의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드로 구성된

올리고뉴클레오타이드 프라이머 쌍을 이용하여 종양 조직 샘플 및 비-악성 조직 샘플에서 분리된 mRNA를 증폭시키는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 단계 (b)는 서열번호: 1의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드 및 서열번호: 2의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드로 구성된 올리고뉴클레오타이드 프라이머 쌍을 이용하여 상기 분리된 mRNA를 증폭시키는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제3항에 있어서, 상기 단계 (b)는 서열번호: 4의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드 및 서열번호: 5의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드로 구성된 올리고뉴클레오타이드 프라이머 쌍을 이용하여 상기 분리된 mRNA를 증폭시키는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제4항에 있어서, 상기 단계 (b)는

(a) *HER2-neu* mRNA의 일부를 증폭하기 위한 서열번호: 4의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드 및 서열번호: 5의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드 및

(b) *EGFR* mRNA의 일부를 증폭하기 위한 서열번호: 1의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드 및 서열번호: 2의 서열을 지닌 올리고뉴클레오타이드로 구성된

올리고뉴클레오타이드 프라이머 쌍을 이용하여 종양 조직 샘플 및 비-악성 조직 샘플에서 분리된 mRNA를 증폭시키는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 (a)는 유효 농도의 카오토로픽제(chaotropic agent)를 포함한 용액 내에서 상기 종양 조직을 50 내지 100℃ 범위의 온도로 5 내지 120분의 시간 동안 가열시키는 단계 및 상기 카오토로픽제로부터 mRNA를 회수하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 온도 범위는 75 내지 100℃임을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 종양 조직 샘플은 95℃에서 5 내지 20분의 시간 동안 가열됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양은 비-소세포 폐암 종양임을 특징으로 하는 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 의학, 특히 암 화학요법에서 유용한 예후 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 그의 종양 세포 유전자 발현이 분석된 환자의 생존율의 평가에 관한 것이다. 또한, 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학 요법에 대한 종양 세포의 감도는 사람의 *EGFR* 및 *HER2-neu* 유전자의 mRNA 발현을 조사하여 평가한다.

배경 기술

<2> 폐암은 서방 국가에서 남성과 여성 모두에서의 암 관련 사망의 주된 원인이 되고 있다. 미국에서는, 약 171,000 건의 새로운 사례의 폐암 발병이 진단되며, 160,000 명의 환자가 매년 폐암으로 인하여 사망하게 된다. 과거 20 여년간의 폐암에 대한 검출 및 치료에서의 발전에도 불구하고, 총 5년의 생존은 15%를 밑돌고 있다. 문헌 [Ginsberg, et al., In: DeVita, et al., *Cancer : Principles in Practice of Oncology*, Ed. 5, pp. 858-910. Philadelphia: Lipincott-Raven Publishers, 1997]. 비-소세포 폐암종 (NSCLC)을 앓고 있는 환자에서의 생존율을 보다 더 향상시키기 위하여서는 분자 변경에 기초한 이의 예후 분류가 중요하다. 이러한 분류는 보다 정확하고 유용한 예후 도구를 제공하게 되어 궁극적으로는 치료법 선택의 기회를 보다 효과적으로 제공하게 된다.

<3> 암은 정상 세포가 종양 형질전환되어 악성 세포가 되는 경우에 발생하게 된다. 형질전환된 (악성) 세포는 세포 표현형을 지정하여 세포 증식을 억제하는 정상의 생리적 조절에서 이탈하게 된다. 그리하여, 환자 신체에서 형질전환된 세포가 증식되어 종양을 형성하게 된다. 종양의 발견시, 임상 실험 목표는 치료를 받는 개체에서의 정상 세포에 야기되는 모든 해를 완화시키면서 악성 세포를 선택적으로 파괴시키는 것이다.

<4> 화학요법은 암 세포에 대하여 선택적으로 독성 (세포독성)인 약물을 사용하는 것을 기초로 한다. 핵산 합성, 단백질 합성 및 기타의 생대사 과정을 방해하는 약물을 비롯한 수종의 일반적인 유형의 화학요법 약물이 개발되어 왔었다. 이들은 일반적으로 항-대사 약물로 지칭되어 왔다. 기타 유형의 화학요법 약물은 세포 DNA에 손상을 가하게 된다. 이들 유형의 약물은 일반적으로 유전독성을 갖는 것으로 지칭된다. 또한, 일 유형의 화학요법제는, RTK가 과활성인 세포에서 수용체 티로신 키나제 (RTK)를 통한 분열촉진 시그널링을 특이적으로 억제한다. 문헌 [Drugs of the Future, 1992, 17,119]

<5> 그러나, 소정의 화학요법 약물 또는 약물의 조합에 대한 개개의 종양의 감수성은 치료 시험 기간 경과후에만 정

확하게 평가될 수 있다. 성공을 거두지 못한 시험 기간에 투자된 시간은 공격적인 악성 종양의 임상적 관리에 있어서 상당한 위험을 초래하게 된다. 그러므로, 특수 화학요법에 의하여 표적화된 유전적 결정인자의 발현 상태를 평가하는 것이 중요하다. 예를 들면, 종양이 높은 수준의 DNA 수복 유전자를 발현시키는 경우, 종양은 낮은 투여량의 DNA 손상 유전독성제에 잘 반응하지 않게 될 것으로 생각된다. 그래서, 종양의 유전자 결정인자의 발현 상태는 임상가가 종양의 유전 레퍼토리에 특이적인 적절한 화학 요법을 개발하는 것을 돕게 된다.

<6> 수용체 티로신 키나제 (RTK)는 분열 촉진 시그날의 형질도입에서 중요하다. RTK는 표피 성장 인자 (EGF)와 같은 성장 인자에 대한 세포외 리간드 결합 도메인 및 시토졸 단백질상의 티로신 아미노산 잔기를 인산화시키는 키나제로서 작용하는 세포내 부분을 포함하여 세포 증식을 매개하는 커다란 막에 걸쳐 있는 단백질이다. 각종 유형의 수용체 티로신 키나제는, 상이한 수용체 티로신 키나제에 결합하는 성장 인자의 계열에 기초하는 것으로 알려져 있다. 문헌 [Wilks, *Advances in Cancer Research*, 1993,60,43-73].

<7> I 부류 키나제, 예컨대 수용체 티로신 키나제의 EGF-R과는 EGF, *HER2-neu*, *erbB*, *Xmrk*, *DER* 및 *let23* 수용체를 들 수 있다. 이들 수용체는 종종 유방암 (Sainsbury et al., *Brit. J. Cancer*, 1988, 58,458; Guerin et al., *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21), 폐의 편평 세포암 (Hendler et al., *Cancer Cells*, 1989, 7,347), 방광암 (Neal et al., *Lancet*, 1985,366), 식도암 (Mukaida et al., *Cancer*, 1991,68,142), 위장관암, 예컨대 결장, 직장 또는 위 암 (Bolen et al., *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149), 백혈병 (Konaka et al., *Cell*, 1984,37,1035) 및 난소암, 기관지암 또는 췌장암 (유럽 특허 명세서 제0,400,586호)와 같은 보통의 사람 암에서 흔히 존재한다. 추가의 사람 종양 조직을 수용체 티로신 키나제의 EGF과에 대하여 테스트하면 상기 수용체는 갑상선암 및 자궁암과 같은 기타의 암에서 널리 퍼져 있는 것으로 예상된다.

<8> 특히, *EGFR* 티로신 키나제 활성화는 정상 세포에서 거의 검출되지 않는 반면, 악성의 세포에서는 자주 검출될 수 있다. (Hunter, *Cell*, 1987,50, 823). *EGFR*은 다수의 사람의 암, 예컨대 뇌, 폐 편평 세포, 방광, 위, 유방, 두부와 목, 식도, 부인과 및 갑상선 종양에서 과발현되는 것으로 최근 보고되었다. (W J Gullick, *Brit. Med. Bull.*, 1991, 47, 87). 또한, 수용체 티로신 키나제는 기타의 세포 증식성 질환, 예컨대 건선에서 중요하다. *EGFR* 질환은 정상적으로 *EGFR*을 발현하지 않는 세포 또는 원치 않는 세포 증식 및/또는 부적절한 *EGFR* 수준의 존재를 야기하게 되는 증가된 *EGFR* 활성화에 의한 *EGFR*의 발현을 특징으로 하는 것이다. *EGFR*은 형질전환 성장 인자- α (TGF- α) 뿐 아니라, 리간드 EGF에 의하여 활성화되는 것으로 알려졌다.

<9> 또한, *HER2-neu* 단백질은 I 부류 수용체 티로신 키나제 (RTK)과의 일원이다. 문헌 [Yarden and Ullrich, *Annu. Rev. Biochem.* 57: 443, 1988; Ullrich and Schlessinger, *Cell* 61: 203, 1990]. *HER2-neu* 단백질은 구조적으로 *EGFR*과 상관성을 갖는다. 문헌 [Caraway, et al., *Cell* 78 : 5, 1994; Caraway, et al., *J. Biol. Chem.* 269: 14303, 1994]. 이러한 수용체는 공통의 분자 구조를 공유하며, 이의 세포질 영역내의 2 개의 시스테인 풍부 부위를 포함하며, 이의 세포질 영역내의 효소 영역과 구조적으로 연관성을 갖는다.

<10> *HER2-neu* 단백질의 리간드 의존성 활성화는 p165 (*HER2-neu*)에 직접 결합될 수 있으며 효소 활성을 자극할 수 있는 신경활성 인자 (NAF)에 의하여 매개되는 것으로 생각된다. 문헌 [Dougall et al., *Oncogene* 9: 2109, 1994; Samata et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 1711, 1994]. *HER2-neu* 단백질의 리간드 독립성 호모이량체화 및 그리하여 생성된 수용체 활성화는 *HER2-neu* 단백질의 과발현에 의하여 촉진된다. 활성화된 *HER2-neu* 복합체는 포스포키나제로서 작용하여 각종 세포질 단백질을 인산화시킨다. *HER2-neu* 질환은 *HER2-neu* 발현의 부적절한 활성 또는 과활성을 특징으로 하여 증가된 *HER2-neu* 발현은 암과 같이 원치 않는 세포 증식을 초래하게 된다.

<11> 수용체 티로신 키나제 *EGFR* 및 *HER2-neu*의 억제제는 포유동물 암 세포 성장의 선택적 억제제로서 사용된다. (Yaish et al. *Science*, 1988, 242,933). 예를 들면, EGF 수용체 티로신 키나제 억제제인 에르브스타틴은 무흉선 누드 마우스에 주사된 사람 유방 암종 세포를 발현시키는 *EGFR*의 성장을 감소시키나, *EGFR*을 발현시키지 않는 종양의 성장에는 아무런 영향을 미치지 않는다. (Toi et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1990, 26, 722). 스티렌의 각종 유도체도 또한 티로신 키나제억제 특성을 갖고 (유럽 특허 출원 제0211363호, 제0304493호 및 제0322738호), 항종양제로서 사용될 수 있는 것으로 보고되었다. 이들 2 종의 스티렌 유도체는 누드 마우스에 주사한 사람 편평 세포 암종의 성장을 약화시킴으로써 그 유효성이 입증된 I 부류 RTK 억제제이다. (Yoneda et al., *Cancer Research*, 1991, 51, 4430). 또한, 유럽 특허 출원 제0520722호 및 제0566226호에는 특징의 4-아닐리노퀴나졸린 유도체가 수용체 티로신 키나제의 억제제로 유용한 것으로 알려져 있다. 이들 화합물에 의하여 입증된 매우 밀접한 구조-활성 연관성에 의하면 결합 모드가 매우 명백하게 제안되어 있으며, 여기서 퀴나졸린 고리는 아데닌 포켓에 결합되며, 아닐리노 고리는 이웃한 유일의 친유성 포켓에서 결합된다. 3 종의 4-아닐

리노퀴나졸린 유사체 (2 종의 가역적 억제제 및 1 종의 비가역적 억제제)는 항암 약물로서 임상적으로 평가되었다. [Denny, Farmaco 2001 Jan-Feb; 56 (1-2) : 51-6]. 최근, 미국 식약청에서는 *HER2-neu* 과발현 전이성 유방암의 치료에 대한 모노클로날 항체 트랜스타주마브(trastuzumab)(Herceptin 등록상표)의 사용을 승인하였다. 문헌 [Scheurle, et al., *Anticancer Res* 20: 2091-2096, 2000].

<12> 종양에 대한 유효한 화학요법이 종종 제제의 조합을 요하기 때문에, 각각의 단일 약품에 대한 내성 또는 감도의 결정 인자의 식별 및 정량화가 각각의 조합 화학요법을 디자인하는데 있어서 중요한 수단이 되고 있다. 암 환자로부터의 악성 세포에서의 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu*의 발현의 상대적 수준과 생존율과의 확실한 상관성을 얻고자 하는 연구가 있기는 하였으나, 성공을 거두지 못하였다.

<13> *EGFR* 및 NSCLC에서의 예후 중요성은 현재까지 논란을 일으키고 있다. 결합 분석을 사용한 연구는 진행된 단계의 NSCLC 및 단축된 총 생존과 함께 증가된 *EGFR* 발현과 상관성을 갖는 반면, *EGFR* mRNA 또는 단백질 발현을 측정하기 위한 반-정량적 기법을 사용한 연구는 임상적 성과와 관련된 일관된 상관성을 입증하지는 못하였다. 문헌 [Veale et al., *Br. J. Cancer* 68 : 162-165, 1993 ; Fujino et al., *Eur. Cancer* 32: 2070-2074, 1996; Rusch, et al., *Cancer Res* 53 : 2379-2385, 1993; Pfeiffer, et al., *Br J Cancer* 74 : 86-91, 1996; Pastorino, et al., *J Clin Oncol* 15 : 2858-2865, 1997]. 면역조직화학적 기법을 사용한 NSCLC 종양에서의 *EGFR* 발현의 연구는 NSCLC 종양에서의 32~47%의 *EGFR* 과발현에 대한 빈도를 제시하였다. 문헌 [Veale et al., *Br. J. Cancer* 55: 513-516, 1987; Veale et al., *Br. J. Cancer* 68: 162-165, 1993; Fujino et al., *Eur. Cancer* 32: 2070-2074, 1996; Rusch, et al., *Cancer Res* 53: 2379-2385, 1993; Pastorino et al., *J. Clin. Onc.* 15: 2858-2865, 1997, Tateishi, et al., *Eur J Cancer* 27 : 1372-75, 1991; Rachwal, et al., *Br J Cancer* 72: 56-64, 1995; Rusch, et al., *Cancer Res* 15 : 2379-85, 1993; Pfeiffer, et al., *Br J Cancer* 78 : 96-9, 1998; Ohsaki, et al., *Oncol Rep* 7: 603-7, 2000]. 게다가, *EGFR* 발현에서의 상당한 차이는 AC 및 LC와 비교하여 SCC에서의 높은 *EGFR* 발현을 갖는 조직학적 서브타입에서 보고되고 있다. 문헌 [Fujino et al., *Eur. Cancer* 32: 2070-2074, 1996; Veale et al., *Br. J. Cancer* 55: 513-516, 1987; Pastorino et al., *J. Clin. Onc.* 15: 2858-2865, 1997; Pfeiffer, et al., *Br J Cancer* 78 : 96-9, 1998; Ohsaki et al., *Oncol. Rep.* & : 603-7, 2000]. 그러나, 이들 연구는 폐암 환자 생존과 *EGFR* 과발현에서 일관된 상관성이 없는 것으로 보고되었다.

<14> 일부 비결정적 연구에서는 *EGFR* 과발현과 환자 생존의 감소율간의 목적하는 상관성이 관찰되었다. 문헌 [Veale et al., 1987 ; Ohsaki et al., 2000]. 그러나, Veale et al.은 19명의 NSCLC 환자만의 모집단을 분석하였다. Ohsaki et al.은 p53 과발현 (P=0.024)을 갖는 NSCLC 환자에서의 불량한 예후와 *EGFR* 단백질 발현의 상관성을 연구하였다.

<15> *EGFR*과 관련하여, *HER2-neu* 및 NSCLC의 예후적 중요성은 현재까지 여전히 논란이 일고 있다. 편평 세포 암종, 선암종 및 대세포 암종을 비롯한 NSCLC에서 *HER2-neu* 단백질 과발현이 입증되었다. 문헌 [Veale et al., 1987; Schneider, et al., *Cancer Res* 49 : 4968-4971, 1989; Kern et al., *Cancer Res.* 50: 5184-5191, 1990; Weiner, et al., *Cancer Res* 50: 421-425, 1990; Scheurle, et al., *Anticancer Res.* 20: 2091-2096, 2000]. 단백질 분석을 사용한 초기의 연구는 폐 선암종 (AC)에서의 *HER2-neu* 단백질 과발현과 불량한 총 생존율의 관계가 보고되었다. 문헌 [Kern, et al., *Cancer Res* 50 : 5184-5191, 1990; Kern et al., *J Clin Invest* 93 : 516-20, 1994]. 그러나, 반대의 연구에서는 폐 선암종 (AC)에서의 *HER2-neu* 단백질 과발현과 불량한 총 생존율과 상관성이 없는 것으로 보고되었다. 문헌 [Pfeiffer et al., *Br. J. Cancer* 74: 86-91, 1996].

<16> 또다른 중요한 문제점은 암의 예후자로서 *HER2-neu* 및 *EGFR* 공통-과발현간의 상호관계를 평가하는 것이다. 문헌 [Tateishi et al., *Eur. J. Cancer* 27: 1372-75, 1991]에서는 분석된 AC의 13% 중에서 *EGFR* 및 *HER2-neu* 단백질 과발현을 측정하였으며, 이들 2 개의 유전자의 공통-과발현은 불량한 5 년의 생존과 상관성을 갖는다는 것을 발견하였다. 그러나, *HER2-neu* 과발현 단독의 경우, 폐의 편평 세포 암종 (SCC) 및 대세포 암종 (LCC)에서의 *HER2-neu* 및 *EGFR* 공통-발현 및 생존간의 관계가 보고되지 않았다.

<17> *EGFR* 및 *HER2-neu* 발현 수준의 측정을 위한 일관성이 없는 방법은, 이들 유전자의 발현이 암 환자 생존율을 예후하는 데 어느 정도 사용될 수 있는지를 결정하는데 있어서의 문제의 근원이 되고 있다. 지금까지 NSCLC에서의 *HER2-neu* 및 *EGFR* 발현의 조사에 의하면, *EGFR* 및 *HER2-neu* 발현 모두에 대한 양성 등급의 NSCLC 종양의 빈도에서의 커다란 편차가 있다. 선암종 (AC)에서 염색된 양성 단백질 염색으로 규명된 *HER2-neu*의 과발현은 광 현미경 슬라이드상에서의 파라핀 포매된 조직 및 *HER2-neu* 항혈청을 사용하여 13-80% 대세포 암종 (LC)에서 0-20%, 편평 세포 암종 (SCC)에서 2-45%로 보고되었다. 문헌 [Pfeiffer et al., 1996 ; Kern et al., 1990; Kern

et al., 1994; Tateishi et al., 1991; Shi, et al., Mol Carcing 5 : 213-8, 1992; Bongiorno, et al., J Thorac Cardiovasc Surg 107 : 590-5, 1994; Harpole, et al., Clin Cancer Res 1 : 659-64, 1995; Volm et al., Anticancer Res 12 : 11-20, 1992]. 게다가, 최근의 보고는 *HER2-neu* 발현 수준을 평가하기 위하여 디자인된 현행 프로토콜의 비특이성을 예시하고 있다. 침습성 유방암에서의 *HER2-neu* 발현의 측정을 위한 HercepTest (등록상표)는 매우 높은 의사 양성률에 갖는 것으로 나타나 있다. 문헌 [Jacobs et al., J Clin Oncol 17 : 1983-1987, 1999].

- <18> *EGFR* 및 *HER2-neu*의 발현 수준을 측정하기 위한 정확하고, 정밀하고 일관된 방법이 존재할 경우, 어떠한 발현 수준이 환자의 생존율과 상관성을 갖는지 그리고, 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학 요법이 적절한지 아니면 그렇지 아니한지를 결정할 수 있다. 표준화된 방법을 사용하여 NSCLC에서의 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* 과발현의 일관된 입증은, 이러한 수용체를 과발현시키는 암을 치료하기 위하여 현재 그리고 미래의 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학요법에 대한 임상 시험, 예컨대 화학요법제, 항체를 기초로 한 약물을 설정하는데 있어서 바람직하다.
- <19> *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* 유전자 발현을 측정하는 현행 프로토콜은, 종양 예후에 대한 정확성이 불충분하다는 점 외에도, 분해되지 않은 mRNA를 함유하는 미사용 조직을 상당량 필요로 한다는 점에서 제2의 제약을 받는다. 대부분의 환자로부터 유래한 병리학적 샘플은 조직학적 분석과 그 후 기록 보관을 위해서 일반적으로 고정 및 파라핀 포매(FPE)시킨다. 따라서, 이러한 연구는 유전자 발현을 정확하게 측정할 수 있도록 보존성이 높은 RNA를 요하기 때문에 대부분의 생검 샘플은 유전자 발현 분석용으로 유용하지 않다. 현재 유전자 발현 수준은, 단백질 발현 수준을 모니터링하는 면역조직화학 염색을 사용하여 고정 및 포매된 샘플 중에서 정성적으로만 모니터링할 수 있다.
- <20> 건강 관리 전문가가 제공하는 냉동 조직을 사용하는 것은 실질적으로 불편하다. 임의의 RNA계 정량 유전자 마커 분석을 실시할 계획이 있을 때 제1의 관심사는 조직과 이의 mRNA 분해를 피하기 위해서 신속하게 생검을 운반하는 것이다. 생검을 실시하는 건강 관리 전문가는 조직 샘플 수령 직후에 RNA 추출 프로토콜을 실시하도록 갖추어진 시설에 조직 샘플을 서둘러서 전달해야만 한다. 이러한 시설을 이용할 수 없다면, 임상자들은 샘플을 신속하게 냉동시켜 mRNA 분해를 막아야 한다. 진단 시설에서 조직과 RNA 분해가 일어나기 전에 유용한 RNA 추출 프로토콜을 실시하기 위해서, 조직 샘플이 진단 시설에 도달할 때까지 조직 샘플을 냉동된 상태로 두어야만 하지만, 진단 시설이 멀리 떨어진 곳에 있을 수도 있다. 액체 질소와 드라이 아이스가 구비된 특수 운송수단을 이용하여 이송 과정에서 냉동된 조직을 온전하게 유지하는 데에는 막대한 비용이 소요된다.
- <21> 일상적인 생검은 보통 기질과 종양 조직의 불균일 혼합물을 포함한다. 미사용 조직 또는 냉동된 조직과는 달리, FPE 생검 조직 샘플은 미세절단과 기질과 종양 조직으로의 분리가 용이하여, 미사용 조직이나 냉동 조직을 사용하는 것보다 유리하다. 그러나, 고정된 조직, 특히 고정 및 파라핀 포매된 조직으로부터 RNA를 분리하면 RNA가 많이 분해되어, 일반적으로 유전자 발현 연구에 이용할 수 없을 것으로 생각된다.
- <22> 생물학적 샘플로부터 RNA를 정제하기 위한 다수의 기술이 있지만, FPE 샘플로부터 RNA를 분리하는 신뢰할 만한 방법은 없다. 예를 들어, Chomczynski(미국 특허 제5,346,994호)는 페놀과 구아니딘 이소티오시아네이트를 사용한 액상 분리에 기초를 둔 조직으로부터 RNA의 정제 방법을 개시하고 있다. 페놀과 구아니딘 이소티오시아네이트의 수용액 중에서 생물학적 샘플을 균질화한 다음, 균질물을 클로로포름과 혼합한다. 원심분리 후에, 균질물을 유기상, 중간상 및 수성상으로 분리한다. 단백질은 유기상에, DNA는 중간상에, 그리고 RNA는 수성상에 남아있게 된다. RNA는 수성상으로부터 침전시킬 수 있다. 불행하게도, 이 방법은 고정 및 파라핀-포매(FPE) 조직 샘플에는 적용할 수 없다.
- <23> RNA를 분리하는 또 다른 공지된 기법은, 예컨대 문헌[Sambrook J. et al., (1989) pp7.3-7.24 and Ausubel F.M. et al., (1994) pp 4.0.3-4.4.7]에 개시된 바와 같이 통상 구아니딘염 또는 페놀 추출을 이용한다. 또한, 알려진 방법 중에서 파라핀 포매된 조직 샘플로부터 RNA를 분리하는 데 있어서 재현가능한 정량 결과를 제공하는 방법은 없다.
- <24> 일부 수용체나 효소의 발현 수준이 특정 처리의 성공 가능성 또는 적절함을 결정하는 데 사용될 수 있기 때문에, 파라핀 포매된 조직으로부터 RNA를 분리하는 기술은 특히 종양 조직 중에서의 유전자 발현 연구에 필요하다.
- <25> 본 명세서에서 본 발명자들은 고 수준의 종양내 *EGFR* mRNA 및 고 수준의 종양내 *HER2-neu* mRNA와 불량한 생존 성 간에 상당한 관련이 있다는 것을 제안한다. 따라서, 본 발명의 목적은 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학

요법에 대하여 조기에후하기 위해서 종양 조직으로부터 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* mRNA를 정량하는 방법을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 고정 및 파라핀 포매된(FPE) 조직 중에서 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* 수준을 평가하고, 환자 종양 세포 중의 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* mRNA의 양을 조사하고 소정의 한계치 발현 수준과 비교하여 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학요법 치료에 대한 환자 종양의 가능한 감도를 예측하는 방법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<26> 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학요법에 대하여 조기에후하기 위해서 종양 조직으로부터 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* mRNA를 정량하는 방법을 개발코자 하는 것이다. 또한, 본 발명은 고정 및 파라핀 포매된(FPE) 조직 중에서 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* 수준을 평가하고, 환자 종양 세포 중의 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* mRNA의 양을 조사하고 소정의 한계치 발현 수준과 비교하여 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학요법 치료에 대한 환자 종양의 가능한 감도를 예측하는 방법을 개발코자 하는 것이다.

과제 해결수단

<27> 발명의 개요

<28> 본 발명의 일 측면은 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 종양 세포로부터 얻은 *EGFR* mRNA의 발현 수준을 평가하는 방법을 제공한다.

<29> 본 발명의 또 다른 측면은 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 종양 세포로부터 얻은 *HER2-neu* mRNA의 발현 수준을 평가하는 방법을 제공한다.

<30> 본 발명의 또 다른 측면은 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 조직 샘플로부터 얻은 내부 대조군과 비교하여 *EGFR* mRNA 발현량을 정량하는 방법을 제공한다. 이 방법은 상기 샘플로부터 얻은 총 mRNA를 분리하고, 내부 조절 유전자의 mRNA의 양과 비교하여 *EGFR* mRNA의 양을 측정하는 것을 포함한다.

<31> 본 발명의 또 다른 측면은 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 조직 샘플로부터 얻은 내부 대조군과 비교하여 *HER2-neu* mRNA 발현량을 정량하는 방법을 제공하는 것이다. 이 방법은 상기 샘플로부터 얻은 총 mRNA를 분리하고, 내부 조절 유전자의 mRNA의 양과 비교하여 *HER2-neu* mRNA의 양을 측정하는 것을 포함한다.

<32> 본 발명의 상기 측면의 구체예에서, *EGFR*-1753F(서열 번호 1) 또는 *EGFR*-1823R(서열 번호 2)의 서열과 이 서열에 대해 실질적으로 동일한 서열을 가지는 올리고뉴클레오티드 프라이머가 제공된다. 또한 본 발명은 엄중 조건 하에서 서열 번호 1 또는 서열 번호 2 또는 이의 상보성 서열에 하이브리드화하는 서열을 가지는 올리고뉴클레오티드 프라이머를 제공한다.

<33> 본 발명의 상기 측면의 또 다른 구체예에서, *HER2-neu* 2671F(서열 번호 4) 또는 *HER2-neu* 2699R(서열 번호 5)의 서열과 이 서열에 대해 실질적으로 동일한 서열을 가지는 올리고뉴클레오티드 프라이머가 제공된다. 또한 본 발명은 엄중 조건 하에서 서열 번호 4 또는 서열 번호 5 또는 이의 상보성 서열에 하이브리드화하는 서열을 가지는 올리고뉴클레오티드 프라이머를 제공한다.

<34> 본 발명의 또 다른 구체예에서는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 종양 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 상기 샘플에 대응하는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 비-악성 조직 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 양 샘플 중의 *EGFR*의 유전자 발현 수준을 측정하는 단계; 종양 샘플 중의 *EGFR*의 발현 수준을 대응하는 비-악성 조직 샘플 중의 *EGFR* 발현 수준으로 나누어서 차등 발현 수준을 결정하는 단계; *EGFR* 유전자의 차등 발현 수준을 *EGFR* 유전자에 대한 소정의 한계치 수준과 비교하는 단계; 및 *EGFR* 유전자의 차등 발현 수준을 소정의 한계치 수준과 비교한 결과를 기초로 화학 요법을 결정하는 단계를 포함하는, 환자에 대한 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학 요법을 결정하는 방법이 제공된다.

<35> 본 발명의 또 다른 구체예에서는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 종양 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 상기 샘플에 대응하는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 비-악성 조직 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 양 샘플 중의 *HER2-neu*의 유전자 발현 수준을 측정하는 단계; 종양 샘플 중의 *HER2-neu*의 발현 수준을 대응하는 비-악성 조직 샘플 중의 *HER2-neu* 발현 수준으로 나누어서 차등 발현 수준을 결정하는 단계; *HER2-neu* 유전자의 차등 발현 수준을 *HER2-neu* 유전자에 대한 소정의 한계치 수준과 비교하는

단계; 및 *HER2-neu* 유전자의 차등 발현 수준을 소정의 한계치 수준과 비교한 결과를 기초로 화학 요법을 결정하는 단계를 포함하는, 환자에 대한 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학 요법을 결정하는 방법이 제공된다.

<36> 본 발명의 또 다른 구체예에서는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 종양 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 상기 샘플에 대응하는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 비-악성 조직 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 양 샘플 중의 *HER2-neu* 및 *EGFR*의 유전자 발현 수준을 측정하는 단계; 종양 샘플 중의 *EGFR*의 발현 수준을 대응하는 비-악성 조직 샘플 중의 *EGFR* 발현 수준으로 나누어서 *EGFR* 차등 발현 수준을 결정하는 단계; 종양 샘플 중의 *HER2-neu*의 발현 수준을 대응하는 비-악성 조직 샘플 중의 *HER2-neu* 발현 수준으로 나누어서 *HER2-neu* 차등 발현 수준을 결정하는 단계; *HER2-neu* 및 *EGFR* 유전자의 차등 발현 수준을 *HER2-neu* 및 *EGFR* 유전자 각각에 대한 소정의 한계치 수준과 비교하는 단계; 및 *HER2-neu* 및 *EGFR* 유전자의 차등 발현 수준을 소정의 한계치 수준과 비교한 결과를 기초로 화학 요법을 결정하는 단계를 포함하는, 환자에 대한 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학 요법을 결정하는 방법이 제공된다.

<37> 본 발명의 또 다른 구체예에서는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 종양 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 상기 샘플에 대응하는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 비-악성 조직 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 양 샘플 중의 *EGFR*의 유전자 발현 수준을 측정하는 단계; 종양 샘플 중의 *EGFR*의 발현 수준을 대응하는 비-악성 조직 샘플 중의 *EGFR* 발현 수준으로 나누어서 차등 발현 수준을 결정하는 단계; *EGFR* 유전자의 차등 발현 수준을 *EGFR* 유전자에 대한 소정의 한계치 수준과 비교하는 단계; 및 *EGFR* 유전자의 차등 발현 수준을 소정의 한계치 수준과 비교한 결과를 기초로 환자의 생존성을 결정하는 단계를 포함하는, 환자의 생존성 결정 방법이 제공된다.

<38> 본 발명의 또 다른 구체예에서는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 종양 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 상기 샘플에 대응하는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 비-악성 조직 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 양 샘플 중의 *HER2-neu*의 유전자 발현 수준을 측정하는 단계; 종양 샘플 중의 *HER2-neu*의 발현 수준을 대응하는 비-악성 조직 샘플 중의 *HER2-neu* 발현 수준으로 나누어서 차등 발현 수준을 결정하는 단계; *HER2-neu* 유전자의 차등 발현 수준을 *HER2-neu* 유전자에 대한 소정의 한계치 수준과 비교하는 단계; 및 *HER2-neu* 유전자의 차등 발현 수준을 소정의 한계치 수준과 비교한 결과를 기초로 환자의 생존성을 결정하는 단계를 포함하는, 환자의 생존성 결정 방법이 제공된다.

<39> 본 발명의 또 다른 구체예에서는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 종양 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 상기 샘플에 대응하는, 미사용, 냉동, 고정 또는 고정 및 파라핀 포매(FPE) 비-악성 조직 샘플로부터 RNA를 분리하는 단계; 양 샘플 중의 *HER2-neu* 및 *EGFR*의 유전자 발현 수준을 측정하는 단계; 종양 샘플 중의 *EGFR*의 발현 수준을 대응하는 비-악성 조직 샘플 중의 *EGFR* 발현 수준으로 나누어서 *EGFR* 차등 발현 수준을 결정하는 단계; 종양 샘플 중의 *HER2-neu*의 발현 수준을 대응하는 비-악성 조직 샘플 중의 *HER2-neu* 발현 수준으로 나누어서 *HER2-neu* 차등 발현 수준을 결정하는 단계; *HER2-neu* 및 *EGFR* 유전자의 차등 발현 수준을 *HER2-neu* 및 *EGFR* 유전자 각각에 대한 소정의 한계치 수준과 비교하는 단계; 및 *EGFR* 및 *HER2-neu* 유전자의 차등 발현 수준을 소정의 한계치 수준과 비교한 결과를 기초로 환자의 생존성을 결정하는 단계를 포함하는, 환자의 생존성 결정 방법이 제공된다.

<40> 또한 본 발명은 TaqMan(등록상표) 기법을 사용하여 분석된 조직 샘플 중의 내부 조절 유전자에 대한 *EGFR* 및 *HER2-neu*의 비보정 유전자 발현(UGE)을, TaqMan(등록상표) 기법으로 분석된 샘플로부터 얻은 내부 대조군에 대한 공지된 *EGFR* 및 *HER2-neu* 발현 수준에 대하여 정규화하는 방법에 관한 것이다.

효 과

<41> 본 발명의 효과는 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학요법에 대하여 조기에후하기 위해서 종양 조직으로부터 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* mRNA를 정량하는 방법을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명은 고정 및 파라핀 포매된(FPE) 조직 중에서 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* 수준을 평가하고, 환자 종양 세포 중의 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* mRNA의 양을 조사하고 소정의 한계치 발현 수준과 비교하여 수용체 티로신 키나제 표적화된 화학요법 치료에 대한 환자 종양의 가능한 감도를 예측하는 방법을 제공하는 것이다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<42> 고농도의 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* mRNA를 발현하는 종양은 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 화학요법에 민감할 것으로 생각된다. 역으로, 적은 양의 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* mRNA를 발현하는 종양은 수용체 티로신 키나

제를 표적으로 하는 화학요법에 민감하지 않을 것이다. 환자의 차등적 HER2-neu 및/또는 EGFR mRNA 발현 상태는 그것을 미리 결정된 한계치 발현 정도와 비교하여 판단된다.

- <43> 본 발명은 내부 대조군의 유전자 발현에 비교한, 신선한 조직, 동결된 조직, 고정된 조직 또는 고정되고 파라핀 포매된(FPE) 조직에서의 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* mRNA 발현의 양을 정량하는 방법을 제공한다. 본 발명자들은 신선한 조직, 동결된 조직, 고정된 조직 또는 고정되고 파라핀 포매된(FPE) 조직에서의 *HER2-neu* 및 *EGFR* 유전자 발현의 정확한 평가를 가능하게 하는 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 개발하였다. 올리고뉴클레오타이드 프라이머인, EGFR-1753F(서열 번호 1), EGFR-1823R(서열 번호 2), 또는 이와 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 신선한 종양 샘플, 동결된 종양 샘플, 고정된 종양 샘플 또는 고정되고 파라핀 포매된(FPE) 종양 샘플에서 추출된 RNA와 함께 이용하는 것이 바람직하다. 본 발명은 또한 올리고뉴클레오타이드 프라이머인 HER2-neu 2671F(서열 번호 4), HER2-neu 2699R(서열 번호 5) 또는 이와 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 제공하며, 이들은 신선한 종양 샘플, 동결된 종양 샘플, 고정된 종양 샘플 또는 고정되고 파라핀 포매된(FPE) 종양 샘플에서 추출된 RNA와 함께 이용하는 것이 바람직하다. *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* 유전자 발현의 이러한 측정은 이어서 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 화학 요법의 예후에 사용될 수도 있다.
- <44> 본 발명의 이 구체예는 신선한 샘플, 동결된 샘플, 고정된 샘플, 또는 FPE 샘플로부터 RNA를 신뢰성있게 추출하고, 역전사효소 폴리머라제 연쇄 반응을 수행하기 위해 한쌍의 올리고뉴클레오타이드 프라이머, 바람직하게는 올리고뉴클레오타이드 프라이머쌍 EGFR-1753F(서열 번호 1)과 EGFR-1823R(서열 번호 2), 또는 이와 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오타이드를 이용하여 샘플내의 *EGFR* mRNA 양을 결정하는 방법에 관한 것이다.
- <45> 본 발명의 다른 구체예는 신선한 샘플, 동결된 샘플, 고정된 샘플, 또는 FPE 샘플로부터 RNA를 신뢰성있게 추출하고, 한 쌍의 올리고뉴클레오타이드 프라이머, 바람직하게는 올리고뉴클레오타이드 프라이머 HER2-neu 2671F(서열 번호 4)와 HER2-neu 2699R(서열 번호 5), 또는 이와 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 이용하여 샘플내의 *HER2-neu* mRNA 양을 결정하는 방법에 관한 것이다.
- <46> 본원에서 사용된 핵산 문맥에서 "실질적으로 동일한"은 엄중한 조건하에서 표적에 하이브리드화를 의미하며, 또한 핵산 단편, 또는 그 상보성 가닥을 비교시에, 적절한 뉴클레오타이드 삽입과 결실을 가지고 적절히 배열할 때 뉴클레오타이드의 적어도 약 60%, 일반적으로, 적어도 약 70%, 보다 일반적으로, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 그리고 보다 더 일반적으로 적어도 약 95-98%에서 동일함을 의미한다. 선택적 하이브리드화는 하이브리드화가 특이성이 전혀 없을 때보다 더 선택적일 때 존재한다. Kanehisa, Nucleic Acids Res., 12:203-213(1984)를 참고.
- <47> 본 발명의 방법은 광범위한 유형의 종양에 적용될 수 있다. 이로 인해 개인의 "종양 발현 프로필"을 작성할 수 있으며, 이에 의해 개별 환자 샘플에서 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR*의 발현 정도가 결정되고 다양한 화학치료에 대한 반응이 예후된다. 바람직하게는, 본 발명 방법은 고형 종양에 적용되며, 가장 바람직하게는 NSCLC 종양에 적용된다.
- <48> 본원에서 정의된 "차등 발현 정도"는 대응하는 비-악성 조직 샘플에서의 *EGFR* 또는 *HER2-neu*의 발현 정도에 대한 종양에서의 *EGFR* 또는 *HER2-neu*의 발현 정도의 차이를 말한다. 차등 발현 정도는 종양 샘플로부터의 특정 유전자의 UGE를 대응하는 비-악성 조직 샘플로부터의 동일 유전자의 UGE로 나눔으로써 결정된다.
- <49> *EGFR* 발현과 관련하여 본원에서 정의된 "미리 결정된 한계치 수준"은 차등 *EGFR* 발현의 수준이며, 이 이상(즉, 고 수준)에서 종양은 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 화학치료 요법에 민감하다. 높은 차등 *EGFR* 발현 수준은 보다 낮은 환자 생존율의 예후이다. 이 한계치 수준 이하의 발현 수준을 가진 종양은 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 화학치료 요법에 의해 영향을 받지 않을 것이다. 낮은 차등 *EGFR* 발현 수준은 더 높은 환자 생존율의 예후이다. 차등 발현이 "미리 결정된 한계치 수준" 이상인지 이하인지 여부는 마폰 등(Mafune et al.)에 의해 사용된 방법에 의해 결정되며, 그들은 식도의 편평상피 세포 암종을 가진 환자로부터 얻은 대응하는 비-악성 조직에서의 개인별 차등 종양/정상(T/N) 발현 비율을 계산하였다. Mafune et al., Clin Cancer Res 5:4073-4078, 1999 참고.
- <50> 이러한 분석 방법은 각 환자에 대해 정확한 발현값을 얻도록 하며, 이는 대응하는 비-악성 조직으로부터 얻은 개인의 기본 발현에 기초한다. 대응하는 비-악성 조직 샘플의 *EGFR*: β -액틴의 UGE로 나눈 종양 샘플의 *EGFR*: β -액틴의 UGE가 미리 결정된 한계치 값인 약 1.8 이상이면 *EGFR*의 차등 발현은 "높은" 것으로 생각되며 낮은 생존율을 나타낸다. 대응하는 비-악성 조직 샘플의 *EGFR*: β -액틴의 UGE로 나눈 종양 샘플의 *EGFR*: β -액틴의 UGE가 미리 결정된 한계치 값인 약 1.8 이하이면 *EGFR*의 차등 발현은 "낮은" 것으로 생각되며 높은 생존율을

나타낸다.

- <51> 차등 *HER2-neu* 발현과 관련하여 본원에서 정의된 "미리 결정된 한계치 수준"은 *HER2-neu* 발현의 수준이며 이 이상(즉, 고 수준)에서 종양은 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 화학치료 요법에 민감할 것이다. 높은 차등 *HER2-neu* 발현 수준은 보다 낮은 환자 생존율의 예후이다. 이 한계치 수준 이하의 발현 수준을 가진 종양은 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 화학치료 요법에 의해 영향을 받지 않을 것이다. 낮은 차등 *HER2-neu* 발현 수준은 더 높은 환자 생존율의 예후이다. 대응하는 비-악성 조직 샘플의 *HER2-neu* : β -액틴의 UGE로 나눈 종양 샘플의 *HER2-neu* : β -액틴의 UGE가 미리 결정된 한계치 값인 약 1.8 이상이면, *HER2-neu*의 차등 발현은 "높은" 것으로 생각되며 낮은 생존율을 나타낸다. 대응하는 비-악성 조직 샘플의 *HER2-neu* : β -액틴의 UGE로 나눈 종양 샘플의 *HER2-neu* : β -액틴의 UGE가 미리 결정된 한계치 값인 약 1.8 이하이면, *HER2-neu*의 차등 발현은 "낮은" 것으로 생각되며 높은 생존율을 나타낸다.
- <52> *HER2-neu*의 "한계치 수준"은 하기의 결과와 방법을 이용하여 결정하였다. *HER2-neu*와 β -액틴 PCR 생성물간의 비율로 나타낸, 보정된 *HER2-neu* mRNA 발현은 정상 폐에서 4.17×10^{-3} (범위 $0.28-23.86 \times 10^{-3}$)이고 종양 조직에서 4.35×10^{-3} (범위: $0.21-68.11 \times 10^{-3}$)이었다($P=0.019$ 윌콕슨 테스트). 밀러와 지그문트 (Miller et al., Biometrics 38: 1011-1016, 1982) 및 할펀(Biometrics 38:1017-1023, 1982)에 의한 최대 카이-스퀘어(chi-square) 방법으로 1.8의 한계치 값을 결정하여 환자를 낮은 차등 *HER2-neu* 발현자와 높은 차등 *HER2-neu* 발현자로 나누었다. 이 기준에 의해, 29명(34.9%)의 환자가 높은 차등 *HER2-neu* 발현을 가졌으며 54명(65.1%)이 낮은 차등 *HER2-neu* 발현을 가졌다.
- <53> *EGFR*을 위한 "한계치 수준"을 하기 결과와 방법을 이용하여 결정하였다. 보정된 *EGFR* mRNA 발현 중앙치는 정상 폐에서 8.17×10^{-3} (범위 $0.31-46.26 \times 10^{-3}$)이고 종양 조직에서 7.22×10^{-3} (범위: $0.27-97.49 \times 10^{-3}$)이었다($P=ns$). 최대 카이-스퀘어 방법(Miller(1982); Halpern(1982))으로 1.8의 한계치 값을 결정하여 환자를 낮은 차등 *EGFR* 발현자와 높은 차등 *EGFR* 발현자로 나누었다. 이 기준에 의해, 28명(33.7%)의 환자가 높은 차등 *EGFR* 발현을 가졌으며 55명(66.3%)이 낮은 차등 *EGFR* 발현 상태를 가졌다.
- <54> 본 발명 방법을 수행함에 있어, 차등 *EGFR* 발현 수준 또는 차등 *HER2-neu* 발현 수준을 환자에서 분석하여 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 화학치료 요법의 효능을 예측한다. 또한, 본 발명 방법에서, 차등 *HER2-neu* 발현 수준을 환자에서 분석하여 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 화학치료 요법의 효능을 예측한다. 부가적으로, 본 발명 방법에서 차등 *EGFR* 발현 수준을 환자에서 분석하여 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 화학치료 요법의 효능을 예측한다. 대안으로, 차등 *EGFR* 발현 수준 및 차등 *HER2-neu* 발현 수준 둘다를 환자에서 분석하여 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 화학치료 요법의 효능을 예측한다.
- <55> 본 명세서에서 정의한 바와 같은 "매치되는 비-악성 샘플"은 상이한 *EGFR* 및/또는 상이한 *HER2-neu* 발현에 대해 분석되는 종양 샘플과 동일한 개체에서 유래한 비-악성 조직의 샘플을 지칭한다. 매치되는 비-악성 샘플은 종양 샘플이 유래한 기관과 동일한 기관에서 유래한 것이 바람직하다. 상기 매치되는 비-악성 종양 샘플은 상기 종양 샘플이 유래한 기관 조직층과 동일한 기관 조직층에서 유래한 것이 가장 바람직하다. 또한, 종양 샘플 생검과 동시에 매치되는 비-악성 조직 샘플을 취하는 것이 바람직하다. 바람직한 실시 태양에 있어서, 하기 두 위치로부터 유래한 조직을 분석한다: 폐 종양 및 그 종양으로부터 가장 먼 거리에서 취한 비-악성 폐 조직 또는 결장 종양, 및 이러한 상황 하에서 가능한 한 가장 먼 거리에서 취한 비-악성 결장 조직.
- <56> 본 발명의 상기 실시 태양의 방법을 수행하는 데 있어서, 종양 세포는 환자로부터 분리하는 것이 바람직하다. 고체 또는 림프 종양 또는 그 부분을 환자로부터 외과적으로 잘라내거나 통상의 생검법에 의해 얻는다. 동결된 종양 샘플 또는 신선한 종양 샘플에서 분리된 RNA는 당업계의 통상적인 임의의 방법에 의해 세포로부터 추출한다. 상기 통상적인 방법으로는, 예를 들어, 문헌[Sambrook, Fischer and Maniatis, Molecular Cloning, a laboratory manual, (2nd ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, (1989)]에 기재되어 있는 방법이 있다. 상기 추출 과정 중에 상기 RNA가 분해되는 것을 피할 수 있도록 주의하는 것이 바람직하다.
- <57> 그러나, 종종 생검 후 환자에게서 얻은 조직은 통상 포르말린(포름알데히드) 또는 글루테르알데히드에 의하여, 또는 예를 들어, 알콜 침지에 의하여 고정화한다. 고정화한 생물학적 샘플은 종종 탈수시키고, 파라핀 또는 당업자에게 공지된 기타 고체 지지체에 포매한다. 문헌[Plenat et al., Ann Pathol 2001 Jan;21(1):29-47]을 참조하라. 고정되고 포매된 조직뿐만 아니라 비-포매되고 고정된 조직도 본 발명의 방법에 사용할 수 있다. 고정된 조직의 포매용 고체 지지체는 예를 들어 유기 용매로 제거할 수 있어서 보존된 조직의 순차적 재수화

(rehydration)를 가능하게 하는 것으로 계획한다.

- <58> RNA는, 그 전체가 본 명세서에 참고 인용된 특허 출원으로서 1999. 12. 20.자로 출원된 것인 미국 특허 출원 제 09/469,338호에 기술된 바와 같은 임의의 방법에 의해서 파라핀-포매된(FPE) 조직 세포로부터 추출한다. 본 명세서에서 사용한 바와 같은 FPE 조직은 저장 가능하거나 보관된(archival) 조직 샘플과 같이, 고체가 아닌 제거 가능한 지지체에 고정되고 포매된 조직을 의미한다. 먼저 탈파라핀화한 보관된 병리학적 샘플 또는 생검 샘플로부터 RNA를 분리할 수 있다. 전형적인 탈파라핀화 방법은 예컨대 파라핀화된 샘플을 크실렌과 같은 유기 용매로 세척하는 것을 포함한다. 탈파라핀화된 샘플은 저급 알콜의 수용액을 사용하여 재수화시킬 수 있다. 적당한 저급 알콜로는, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올이 있다. 탈파라핀화된 샘플은, 예를 들어, 감소된 농도의 저급 알콜 용액을 사용하여 연속적으로 세척함으로써 재수화시킬 수 있다. 별법으로서, 상기 샘플을 동시에 탈파라핀화하고 재수화시킬 수 있다. 그 다음, 상기 샘플로부터 RNA를 추출한다.
- <59> RNA 추출에 있어서, 고정되거나 고정되고 탈파라핀화된 샘플은 기계적 방법, 음파 처리 또는 기타 균질화 수단을 사용하여 균질화시킬 수 있다. 재수화된 샘플은 구아니디늄 티오시아네이트(또는 구아니디늄 이소티오시아네이트로 판매)와 같은 카오트로픽제(chaotropic agent)를 포함하는 용액 중에서 균질화시킬 수 있다. 균질화된 샘플은, 구아니디늄 화합물과 같은 카오트로픽제 유효량을 함유하는 카오트로픽 용액 중에서 약 50 내지 약 100 °C 범위의 온도로 가열한다. 바람직한 카오트로픽제는 구아니디늄 티오시아네이트이다.
- <60> "유효 농도의 카오트로픽제"는 RNA가 카오트로픽제의 부재 하에 분리되는 것의 약 10 배 이상의 양으로 파라핀-포매된 샘플로부터 정제되도록 선택한다. 카오트로픽제로는, 예를 들어, 구아니디늄 화합물, 우레아, 포름아미드, 포타슘 요오다이드, 포타슘 티오시아네이트 및 유사 화합물이 있다. 본 발명의 방법에 사용하기에 바람직한 카오트로픽제는 구아니디늄 화합물, 예를 들어, 구아니디늄 이소티오시아네이트(또한 구아니디늄 티오시아네이트로 판매) 및 구아니디늄 하이드로클로라이드이다. 다수의 음이온 반대 이온이 유용하고, 당업자는 그러한 적당한 음이온을 이용하여 다수의 구아니디늄 염을 제조할 수 있다. 본 발명에 사용하는 구아니디늄 용액의 유효 농도는 일반적으로 약 1 내지 약 5 M 범위의 농도이고, 바람직한 값은 약 4 M이다. RNA가 이미 용액 중에 존재한다면, 구아니디늄 용액은 그 샘플에서 달성되는 최종 농도가 약 1 내지 약 5 M 범위가 되도록 하는 더 높은 농도일 수 있다. 또한, 상기 구아니디늄 용액은 트리스-Cl과 같은 적당한 생화학 완충액을 사용하여 그 pH를 바람직하게는 약 3 내지 약 6 으로, 더욱 바람직하게는 약 4 로 완충시키는 것이 바람직하다. 상기 카오트로픽 용액은 환원제, 예컨대, 디티오프레이톨(DTT) 및 β -머캅토에탄올(BME)을 함유할 수도 있다. 상기 카오트로픽 용액은 RNase 저해제를 함유할 수도 있다.
- <61> 그 다음, 예컨대, 페놀 클로로포름 추출, 이온 교환 크로마토그래피 또는 크기-배제 크로마토그래피에 의하여 상기 카오트로픽 용액으로부터 RNA를 회수한다. 그 다음, 추출, 전기 영동, 크로마토그래피, 침전 또는 기타 적당한 기술을 이용하여 RNA를 추가로 정제할 수 있다.
- <62> 신선한 것, 동결된 것 또는 고정된 것으로부터 정제된 총 mRNA로부터의 *HER2-neu* 또는 *EGFR* mRNA의 정량 분석은, 예를 들어, 당업계에서 통상 사용하는 역전사효소 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 이용하여 수행하는 것이 바람직하다. *HER2-neu* 또는 *EGFR* mRNA의 정량 분석을 위한 기타 방법으로는, 예를 들어, 다중 PCR에 유용한 분자 표지(beacon) 및 기타 라벨링된 프로브를 사용하는 방법 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명은 PCR을 사용하지 않는 시스템을 이용하여 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* mRNA를 정량하는 방법, 예를 들어, Invader(등록 상표) 어레이(Third Wave Technologies, Inc.)의 프로브와 유사한 형광 라벨링된 프로브를 사용하여 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* mRNA를 정량하는 방법도 포함한다. *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* cDNA 및 내부 대조군 또는 하우스 키팅 유전자(예, β -액틴)의 정량 분석은 형광계 실시간 검출 방법(ABI PRISM 7700 또는 7900 서열 검출 시스템[TaqMan(등록 상표)], Applied Biosystems, Foster City, CA) 또는 문헌[Heid *et al.*, (Genome Res 1996;6:986-994) 및 Gibson *et al.*(Genome Res 1996;6:995-1001)]에 기재되어 있는 유사한 시스템을 이용하여 수행하는 것이 가장 바람직하다. ABI 7700 [TaqMan(등록 상표) 기구]의 산출 값은 Ct's 또는 "주기 한계치 값(cycle threshold)"로 표현된다. TaqMan(등록 상표) 시스템을 이용하는 경우에, 샘플 내에 더 많은 수의 표적 분자를 갖는 고 발현 유전자는 더 적은 표적 분자를 갖는 비교적 저 발현 유전자(고 Ct)에 비하여 더 적은 PCR 주기(저 Ct)를 가지고 신호를 산출한다.
- <63> 본 명세서에서 사용하는 바와 같은 "하우스 키팅(house keeping)" 유전자 또는 "내부 대조군"은 그 존재가 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* mRNA 수준의 평가를 가능하게 하는 임의의 구성형 또는 통괄형(globally) 발현 유전자이다. 상기 평가는 RNA 회복에 있어서의 변이에 대한 조절 및 유전자 전사의 전체 구성 수준의 측정을 포함한다. "하우스-키팅" 유전자 또는 "내부 대조군"으로는, 사이클로필린 유전자, β -액틴 유전자, 트랜스페린 수용체 유

전자, GAPDH 유전자 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 내부 조절 유전자는 문헌[Eads *et al.*, Cancer Research 1999;59;2302-2306]에 기재되어 있는 바와 같은 β -액틴 유전자인 것이 가장 바람직하다.

- <64> RNA 회복에 있어서의 변이에 대한 조절은 "검정(calibrator) RNA"의 사용을 요한다. 상기 "검정 RNA"는 정확하게 미리 정량된 대조군 RNA의 임의의 입수 가능한 공급원을 의도하는 것이다. 인간 간 총 RNA(Stratagene, Cat #735017)를 사용하는 것이 바람직하다.
- <65> 본 명세서에서 사용하는 바와 같은 "미보정 유전자 발현(Uncorrected Gene Expression(UGE))"은 TaqMan(등록 상표) 기구에 의해 생산되는 내부 조절 유전자에 대한 상대적 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* 발현의 수적 산출 값을 지칭한다. UGE를 측정하는데 사용하는 방정식은 실시예 3 및 4에 나타내며, 도 7 및 8에 샘플 계산치로 도시한다.
- <66> 상기 수치 값들은 상이한 유전자 발현(즉, 매치되는 비-악성 샘플의 "UGE"로 나눈 특정 종양 샘플의 유전자 발현 또는 "UGE")이 "소정 한계치 값" 수준 이상인지 또는 이하인지 여부의 결정을 가능하게 한다. *EGFR* 및 *HER2-neu*에 대한 상기 소정 한계치 수준은 약 1.8이다.
- <67> 본 발명의 추가의 양태는, 비-TaqMan(등록 상표) 기술에서 유도된 "공지된 상대적 유전자 발현" 값을 이용하여, TaqMan(등록 상표) 기구에서 얻은 미보정 유전자 발현(UGE) 값을 정규화하는 방법을 제공한다. 조직 샘플에서 얻은 TaqMan(등록 상표) 유도 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* UGE 값은 비-TaqMan(등록 상표) 유도 상대 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR*: β -액틴 발현 값을 사용한 샘플로 정규화한다.
- <68> 본 명세서에서 사용하는 바와 같은 "보정된 상대적 *EGFR* 발현"은 UGE를 *EGFR* 특이적 보정 인자(K_{EGFR})와 곱하여, 내부 조절 유전자에 대한 상대적 *EGFR* 발현 수준의 공지된 범위와 비교될 수 있는 값을 산출하는, 정규화된 *EGFR* 발현을 지칭한다. 실시예 3 및 도 7은 이의 상세한 계산 법을 설명한다. *EGFR*에 특이적인 K_{EGFR} , 내부 대조군 β -액틴 및 검정 인간 간 총 RNA(Stratagene, Cat #735017)는 26.95×10^{-3} 이다. 또한, 이들 수치 값은 특정 종양 샘플의 "보정된 상대적 발현"을 매치되는 비-악성 샘플의 "보정된 상대적 발현"(즉, 차등적 발현)으로 나눈 값이 "소정 한계치 값" 수준 이상인지 또는 이하인지 여부를 결정할 수 있게 한다. *HER2-neu* 또는 *EGFR*에 대한 소정 한계치 수준은 약 1.8이다. 종양 샘플 중의 *EGFR* 또는 *HER2-neu*의 차등적 발현이 매치되는 비-악성 샘플 중의 그것보다 1.8 배 이상 많은지 여부를 결정함에 있어서, 실행자는 UGE 값 또는 보정된 상대적 발현 값을 사용할 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다. 예를 들어, 실행자가 매치되는 비-악성 샘플의 보정된 상대적 발현 수준으로 종양의 보정된 상대적 발현 수준을 나누는 경우에, K -인자는 말소되고, 실행자는 실행자가 UGE 값을 사용한 것과 같이 동일한 비율로 남는다.
- <69> "공지된 상대적 유전자 발현" 값은 미리 분석된 조직 샘플로부터 유도되며, 구성형 발현 내부 조절 유전자(예, β -액틴, GAPDH 등)에 대한 표적 유전자의 RT-PCR 신호의 비에 기초한다. 바람직하게, 그러한 조직 샘플은 포르말린 고정되고 파라핀-포매된(FPE) 샘플이고, RNA는 실시예 1에 기술된 프로토콜에 따라 그것으로부터 추출한다. 내부 대조군에 대한 상대적 유전자 발현의 정량을 위하여, 당업계에 공지된 표준 정량적 RT-PCR 기술을 사용한다. 예비-TaqMan(등록 상표) 기술 PCR 반응을 고정된 횟수의 주기(즉, 30회) 동안 실행하고, 각 샘플에 대한 종말점 값을 기록한다. 그 다음, 상기 값들은 β -액틴 발현에 대한 *EGFR* 발현의 비로 기록한다.
- <70> β -액틴이 아닌 다른 내부 조절 유전자 및/또는 인간 간 총 RNA(Stratagene, Cat #735017)와 상이한 검정 RNA에 대한 K_{EGFR} 을 측정할 수 있다. 그렇게 하기 위하여, 실행자는 특정 내부 조절 유전자에 대한 상대적 *EGFR* 발현 수준이 이미 측정된(즉, "공지된 상대적 유전자 발현") 조직 샘플에 대해 검정 RNA 및 내부 조절 유전자 양자 모두를 교정해야만 한다. 바람직하게, 그러한 조직 샘플은 포르말린 고정되고 파라핀-포매된(FPE) 샘플이고, RNA는 실시예 1에 기술된 프로토콜에 따라 그것으로부터 추출한다. 그러한 측정은 당업계에 주지된 표준 예비-TaqMan(등록 상표), 정량적 RT-PCR 기술을 이용하여 수행할 수 있다. 그러한 측정에 있어서, 그러한 샘플은, 실시예 3에 기술된 바와 같은 새로운 내부 대조군 및/또는 검정 RNA에 특이적인 새로운 K_{EGFR} 을 측정하는데 유용한 *EGFR*의 "공지된 상대적 유전자 발현" 수준을 갖는다.
- <71> 본 명세서에서 사용하는 바와 같은 "보정된 상대적 *HER2-neu* 발현"은 UGE를 *HER2-neu* 특이적 보정 인자($K_{HER2-neu}$)와 곱하여, 내부 조절 유전자에 대한 상대적 *HER2-neu* 발현 수준의 공지된 범위와 비교될 수 있는 값을 산출하는, 정규화된 *HER2-neu* 발현을 지칭한다. 실시예 4 및 도 8은 이의 상세한 계산 법을 설명한다. *HER2-neu*에 특이적인 $K_{HER2-neu}$, 내부 대조군 β -액틴 및 검정 인간 간 총 RNA(Stratagene, Cat #735017)는 13.3×10^{-3} 이다.

- <72> β -액틴이 아닌 다른 내부 조절 유전자 및/또는 인간 간 종 RNA(Stratagene, Cat #735017)와 상이한 검정 RNA에 대한 $K_{HER2-neu}$ 을 측정할 수 있다. 그렇게 하기 위하여, 실행자는 특정 내부 조절 유전자에 대한 상대적 *HER2-neu* 발현 수준이 이미 측정된(즉, "공지된 상대적 유전자 발현") 조직 샘플에 대해 검정 RNA 및 내부 조절 유전자 양자 모두를 교정해야만 한다. 바람직하게, 그러한 조직 샘플은 포르말린 고정되고 파라핀-포매된(FPE) 샘플이고, RNA는 본 명세서에 기술된 프로토콜에 따라 그것으로부터 추출한다. 그러한 측정은, 예를 들어, 당업계에 주지된 표준 예비-TaqMan(등록 상표), 정량적 RT-PCR 기술을 이용하여 수행할 수 있다. 그러한 측정에 있어서, 그러한 샘플은, 실시예 4에 기술된 바와 같은 새로운 내부 대조군 및/또는 검정 RNA에 특이적인 새로운 $K_{HER2-neu}$ 을 측정하는데 유용한 *HER2-neu*의 "공지된 상대적 유전자 발현" 수준을 갖는다.
- <73> 본 발명의 방법은 광범위한 조직 및 종양 유형에 적용할 수 있고, 그래서 환자의 임상적 치료의 평가에 사용할 수 있으며, 가슴, 머리 및 목, 폐, 식도, 직장 결장 등을 비롯한 암의 범위에 대한 진단 또는 예후 기구로서 사용할 수 있다. 바람직한 실시 태양에 있어서, 본 발명의 방법은 NSCLC 종양의 예후에 적용한다.
- <74> 예비 화학 요법 치료의 종양 생검은 일반적으로 소량의 이중 조직만을 함유한 고정된 파라핀 포매(FPE ; Fixed Paraffin Embedded) 조직에 대해서만 가능하다. 이러한 FPE 샘플은 현미해부에 의해 쉽게 보정이 가능하므로 *HER2-neu* 및/또는 ERGF 유전자 발현은 비-악성 스트로마 조직으로 오염되지 않은 종양 조직 중에서 측정할 수 있다. 또한, 생체조직 샘플 중의 비-악성 스트로마 조직과 종양조직을 비교하는 것도 가능한 데, 이는 이 샘플이 종종 두 유형의 조직을 모두 가지고 있기 때문이다.
- <75> 일반적으로, 서열번호 10에 나타난 바와 같이, *EGFR* 유전자의 영역과 측접하는 임의의 올리고뉴클레오타이드 쌍을 사용하여 본 발명의 방법을 실시할 수 있다. 엄중한 조건하에서 본 발명에 사용가능한 *EGFR* 유전자 영역에 하이브리드화하는 프라이머는 20-1000 염기쌍 생성물, 바람직하게는 50-100 염기쌍 생성물, 가장 바람직하게는 100 미만의 염기쌍 생성물을 증폭한다.
- <76> 본 발명은 특이적 올리고뉴클레오타이드 프라이머 쌍 및 이것과 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 제공하는데, 이들은 특히, 신선 조직, 동결 조직, 고정 조직, 또는 FPE 조직을 사용하여 *EGFR* 발현의 정확한 평가를 가능케한다. 올리고뉴클레오타이드 프라이머, *EGFR*-1753F(서열번호 1), 및 *EGFR*-1823R(서열번호 2)(또한, 본원에서는 올리고뉴클레오타이드 프라이머 쌍 *EGFR*로도 지칭함) 및 이것과 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오타이드 프라이머가 바람직하다. 올리고뉴클레오타이드 프라이머 *EGFR*-1753F(서열번호 1) 및 *EGFR*-1823R(서열번호 2)는 예를 들면 실시예 1에 기재된 바와 같이 mRNA 분리에 사용되는 임의의 방법에 의해 신선 세포, 동결 세포, 고정 세포 또는 FPE 세포로부터 추출된 RNA를 사용하여 *EGFR* mRNA 수준을 측정하는데 특히 효과적인 것으로 밝혀졌다.
- <77> 또한, 서열번호 11에서 보는 바와 같이, *HER2-neu* 유전자 영역에 측접한 임의의 올리고뉴클레오타이드 쌍을 사용하여 본 발명의 방법을 수행할 수 있다. 엄중한 조건하에서 본 발명에 사용되는 *HER2-neu* 유전자의 영역에 하이브리드화하는 프라이머는 약 20-1000 염기쌍 생성물, 바람직하게는 약 50-100 염기쌍 생성물, 가장 바람직하게는 약 100 미만의 염기쌍 생성물을 증폭한다.
- <78> 본 발명은 특이적 올리고뉴클레오타이드 프라이머 쌍과 이것과 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 제공하는데, 이들은 특히, 신선 조직, 동결 조직, 고정 조직 또는 FPE 조직에서 *HER2-neu* 발현의 정확한 평가를 가능케한다. 올리고뉴클레오타이드 프라이머, *HER2-neu* 2671F(서열번호 4), *HER2-neu* 2699R(서열번호 5)(또한, 올리고뉴클레오타이드 프라이머 쌍 *HER2-neu*로서 지칭함) 및 이것과 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오타이드 프라이머가 바람직하다. 올리고뉴클레오타이드 프라이머 *HER2-neu* 2671F(서열번호 4) 및 *HER2-neu* 2699R(서열번호 5)는 예를 들면 본원에 기재된 바와 같이, mRNA 분리에 사용되는 임의의 방법에 의해 신선 세포, 동결 세포, 고정 세포 또는 FPE 세포로부터 추출된 RNA를 사용하여 *HER2-neu* mRNA 수준을 측정하는데 특히 효과적인 것으로 밝혀졌다.
- <79> 본 발명은 엄중한 조건(전술함)하에서, *EGFR*-1753F(서열번호 1), 이의 상보성 서열 또는 *EGFR*-1823R(서열번호 2), 또는 이의 상보성 서열 또는 *HER2-neu* 2671F의 올리고뉴클레오타이드 프라이머(서열번호 4), 이의 상보성 서열 또는 *HER2-neu* 2699R(서열번호 5), 또는 이의 상보성 서열의 일부 또는 전부에 하이브리드화하는 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.
- <80> 엄중한 하이브리드화 반응 조건에서, 상보성이 높은 서열, 즉, 본원에 정의된 실질적으로 유사한 핵산 서열만이 하이브리드화한다. 바람직하게는, 이러한 조건은 20개의 연속 뉴클레오타이드중에서 4개 이상이 미스매치된 핵산, 더욱 바람직하게는 20 개의 연속 뉴클레오타이드중에서 2개 이상이 미스매치된 핵산, 가장 바람직하게는 20개의

연속 뉴클레오티드중에서 1개 이상의 미스매치된 핵산의 하이브리드화 반응을 방지한다.

- <81> 핵산의 하이브리드화 반응 부위는 일반적으로 길이가 약 10개 이상(예, 15개)의 뉴클레오티드이다. 하이브리드화 핵산의 하이브리드화 부위는 올리고뉴클레오티드 프라이머 *EGFR*-1753F(서열번호 1), 이의 보체 또는 *EGFR*-1823R(서열번호 2), 또는 이의 보체 또는 올리고뉴클레오티드 프라이머 *HER2-neu* 2671F(서열번호 4), 이의 보체 또는 *HER2-neu* 2699R(서열번호 5), 또는 이의 보체의 일부 또는 전부 서열과 적어도 약 80%, 바람직하게는 적어도 약 95%, 또는 가장 바람직하게는 적어도 약 98% 동일한 것이 바람직하다.
- <82> 엄중한 조건하에서 핵산 샘플에 올리고뉴클레오티드 프라이머를 하이브리드화시키는 반응은 후술되는 바와 같이 정의된다. 핵산 이종 가닥 또는 하이브리드 안정성은 융점 온도(T_m)로서 표현되는데, 이는 프로브가 표적 DNA로부터 해리되는 온도이다. 이 융점 온도는 필요한 엄중한 조건을 정의하는데 사용된다. 서열이 프로브와 100% 동일하기 보다는 실질적으로 동일한 것으로 확인되는 경우, 특정 농도의 염(SSC 또는 SSPE)에 의해 균질한 하이브리드화 반응만이 일어나는 가장 낮은 온도를 설정하는 것이 유용하다. 이어서, 1%의 미스매칭이 T_m 에서 섭씨 1도를 감소시키것을 조건으로 할때, 하이브리드화 반응에서 최종 세척 온도는 이에 대응하여 감소한다(예, 프로브와 95%를 초과하는 동질성을 갖는 서열을 목적으로 하는 경우, 최종 세척 온도는 5 °C씩 감소한다). 실제로, T_m 의 변화는 1%의 미스매칭마다 0.5 내지 1.5 °C이다.
- <83> 엄중한 조건은 5 x SSC/5x Denhart 용액/1.0% SDS중에서 섭씨 약 68°C에서 하이브리드화하는 단계, 실온에서 0.2 x SSC/0.1% SDS중에서 세척하는 단계를 포함한다. 적당히 엄중한 조건은 섭씨 약 42°C로 3 x SSC에서 세척하는 것을 포함한다. 염 농도 및 온도의 매개변수를 변형하면 프라이머 및 표적 핵산간의 최적 동일성 수준을 얻을 수 있다. 이러한 조건과 관련한 또 다른 지침은 당 분야에서 쉽게 얻을 수 있는데, 예를 들면 Sambrook, Fischer & Maniatis, *Molecular Cloning, a laboratory manual*(2판), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York(1989) 및 F.M. Ausubel등 편저, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons(1994)를 들 수 있다.
- <84> 본원에 기재된 올리고뉴클레오티드 프라이머는 고정 조직 또는 FPE 조직뿐아니라 동결 조직 또는 신선 조직에서 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* 유전자 발현의 정확한 평가를 가능케한다. 이것은 신선 조직 또는 동결 조직의 RNA 보다도 FPE 샘플에서 유래된 RNA가 더 단편화가 잘 된다는 사실에도 불구하고 그러하다. 그러므로, 종래에는 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* 유전자를 신선 조직 및 동결 조직에서 정확하고 일관성 있게 분석하는 방법이 없었고, 또한, 고정된 조직을 사용하여 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* 유전자 발현을 분석할 방법도 전혀 없었던 것에 비하여, 본 발명의 방법은 모든 조직에서 *HER2-neu* 및/또는 *EGFR* 유전자 발현 수준을 분석하는데 사용하기 적합하다.
- <85> *HER2-neu*의 과활성은 *HER2-neu*를 암호화하는 유전자의 증폭 과정 또는 세포 증식성 장애와 관련있는 *HER2-neu* 활성 수준을 생성하는 것과 연관되어 있다(즉, *HER2-neu*의 수준이 증가함에 따라, 세포 증식성 장애의 한가지 이상의 증상이 심각하게 증가한다).
- <86> 본원 명세서에서 "수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는" 화학 요법 또는 화학치료접생법은 I 부류 수용체 티로신 키나제 기능을 특이적으로 방해하는 제제를 함유하는 화학치료법을 의미한다. 바람직하게는, 이러한 제제는 *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* 수용체 티로신 키나제 시그널 활성을 억제한다. 이러한 제제는 4-아닐리노퀴나졸린(예, 6-아크릴아미도-4-아닐리노퀴나졸린, Bonvini등, *Cancer Res.* 2001 Feb 15;61(4):1671-7) 및 유도체, 예 르브스타틴(Toi 등, *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.*, 1990, 26,722), 젤다나마이신, 비스 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 헤테로 아릴 화합물(PCT WO 92/20642), 비닐렌-아자인돌 유도체(PCT WO 94/14808) 및 1-시클로프로필-4-피리딜-퀴놀론(미국 특허 제5,330,992호)을 포함하는데, 이들은 일반적으로 티로신 키나제 억제제로서 개시되어 있다. 또한, 스티릴 화합물(미국 특허 제5,217,999호), 스티릴-치환 피리딜 화합물(예, 미국 특허 제5,302,606호), 특정 퀴나졸린 유도체(EP 출원 제0 566 266 A1호), 셀레오인돌 및 셀레나이드(PCT WO 94/03427), 트리시클릭 폴리히드록실릭 화합물(PCT WO 92/21660) 및 벤질포스포산 화합물(PCT WO 91/15495)은 암치료에 사용되는 티로신 키나제 억제제로 사용되는 화합물로 기재되어 있다.
- <87> *EGFR* 및/또는 *HER2-neu* 수용체 티로신 키나제 시그널 활성을 표적으로 하는 기타 제제로는 표적화 기능을 통해서 세포 독성을 간접적으로 조정하는 성장 인자 수용체의 생물학적 기능을 억제하는 항체를 포함한다.
- <88> 수용체와 복합체로 존재하는 항체는 혈청 보체를 활성화하고 및/또는 항체 의존성 세포의 세포독성을 조정한다. 수용체와 결합하는 항체는 또한 독소(면역 독소)와 접합가능하다. 수용체의 리간드 결합 부위와 입체적으로 근접하여 결합함으로써 수용체 기능을 크게 억제하는(수용체를 차단하는) 항체를 선택하고/선택하거나 리간드가 수용체에 결합하지 못하도록(차단하도록)하는 방식으로 성장 인자와 결합하는 항체를 선택하는 것이 유리하다.

이들 항체는 수용체 기능을 중화시키는 항체를 선택하기 위한 통상적인 실험관 분석을 사용하여 선택된다. 리간드를 모방하여 리간드 길항제로 작용하는 항체는 당업자에게 공지된 것처럼 적합한 분석에 의해 폐기한다. 특정 종양 세포의 경우(즉, 동일한 세포의 수용체에 결합하는 세포가 성장 인자를 분비하는 경우에), 항체는 오토크린 성장 사이클을 억제한다. 일부 리간드, 예를 들면 TGF- α 는 세포막에 존재하는 것으로 밝혀졌기 때문에, 표적화 기능을 돕는 항체는 그 리간드 및/또는 수용체에 대해서 유도한다.

<89> 면역독소의 세포독성 부분은 세포독성 약물이거나 또는 세균 또는 식물 기원의 효소 활성 독소이거나, 또는 이러한 독소의 효소 활성 단편이다. 사용된 효소 활성 독소 및 이의 단편은 디프테리아, 디프테리아 독소의 비결합성 활성 단편, 세포외독소(슈도모나스 아우루기노사로 부터 유래함), 리신, 아브린, 모데신, 알파-사르신, 알레우리츠 포르티 단백질, 디안신 단백질, 피토라카 아메리카나 단백질(PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 리스트릭토신, 페노마이신 및 에노마이신이다. 또 다른 구체예에서, 항체는 소분자의 항암 약물에 접합된다. 모노클로날 항체와 이러한 독성 부분으로 이루어진 접합체는 다양한 이기능성 단백질 커플링제를 사용하여 만들어진다. 이러한 시약의 예로는 SPDP, IT, 디메틸 아디프이미데이트 HCl과 같은 이미도에스테르의 이기능성 유도체, 디숙시닐이미딜 서베레이트와 같은 활성 에스테르, 글루타르알데히드와 같은 알데히드, 비스(p-아지도벤조일)핵산디아민과 같은 비스-아지도 화합물, 비스-(p-디아조벤조일)-에틸렌디아민과 같은 비스-디아조늄 유도체, 톨릴렌 2,6-디이소시아네이트와 같은 디이소시아네이트 및 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠과 같은 비스-활성 불소 화합물을 포함한다. 독소의 용균 부위는 항체의 Fab 단편에 결합될 수 있다.

<90> 암을 치료하기 위한 세포독성 방사성 약제는 방사활성 동위원소를 항체에 접합시켜 만들 수 있다. 본원에서 "세포독성 부분"이란 이러한 동위원소를 포함하는 것으로 이해된다.

<91> 다른 구체예에서, 리포솜을 세포독성 약물로 채운 후 그 리포솜을 성장 인자 수용체와 특이적으로 결합하는 항체로 코팅한다. 여기에는 많은 수용체 부위가 있기 때문에, 이 방법은 다량의 약물을 적당한 세포형으로 운반 가능케한다. 정확한 제형화, 투여 경로, 및 복용량은 환자 상태의 관점에서 개인 주치의가 선택할 수 있다(예, Fingl 등, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1975, Ch. 1 p.1참조). 주치의는 독성으로 인해 또는 신체 기관의 기능부전으로 인한 투여 중단, 중지, 또는 조절을 어떻게 그리고 언제 해야 되는 지를 알 수 있을 것이다. 이와는 반대로, 주치의는 임상 반응(독성을 제외하고)이 적당하지 않다면 복용량을 더 높여서 치료하도록 조절할 수 있을 것이다. 대상이 되는 발암성 장애를 관리하는 데 있어서 투여량의 정도는 치료되는 상태의 심각성 및 투여 경로에 따라 변한다. 상태의 심각성은 예를 들면 부분적으로는 표준 예후 평가 방법에 의해 평가할 수 있다. 또한, 복용량 및 아마도 투여 빈도는 나이, 체중 및 개인 환자의 반응에 달라질 것이다.

<92> 특정 치료 상태에 따라, 이들 제제를 제형화하여 전신적으로 또는 국소적으로 투여할 수 있다. 제형화 기술 및 투여 방법은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa(1990)에 개시되어 있다. 적당한 투여 경로로는 경구, 직장, 경피, 질내, 경점막내 또는 장 투여; 근육내, 피하내, 골수내 주사 뿐 아니라, 수막공간내, 직접 심실내, 정맥내, 복강내, 비내 또는 안내 주사 등을 비롯한 비경구 전달 방법 등을 들 수 있다. 주사의 경우, 본 발명의 제제는 수용액 중에서 제형화되는데, Hanks 용액, 링거 용액, 또는 생리적 염수 완충액과 같은 생리 친화성 완충액 중에서 제제화하는 것이 바람직하다. 이러한 경점막 투여의 경우, 투과되는 막에 적합한 투과제가 본 발명의 제제에 사용된다. 이러한 투과제는 당업계에 일반적으로 알려져 있다.

<93> 전술한 본 발명, 본 발명의 실시는 후술되는 실시예에 의해 좀 더 구체화된다. 숙려된 개업의라면 본 실시예에 사용된 재료 및 방법이 다양한 방식으로 변형될 수 있음을 알 수 있을 것이다. 이러한 변형은 본 발명의 영역내에 속하는 것으로 간주된다.

<94> (실시예)

<95> 실시예 1

<96> FPE 조직으로부터 RNA의 분리

<97> 하기 일반적인 방법에 의해 파라핀 포매(paraffin-embedded) 조직으로부터 RNA를 추출하였다.

<98> **A. 절편(section)의 탈파라핀화 및 수화**

<99> (1) 1.5 mL 플라스틱 원심분리기 튜브 내에 약 10 μ M의 절편 중 일부를 넣었다.

- <100> (2) 600 μ L의 크실렌을 첨가하고, 실온에서 약 10분 동안 격렬하게 진탕하였다(대략 20 내지 25 $^{\circ}$ C에서).
- <101> (3) 실온에서 약 7분 동안 벤치톱(benchtop) 원심분리기의 최대 속도로 샘플을 원심분리하였다(약 10-20,000 $\times$ g).
- <102> (4) 대부분의 파라핀이 용해될 때까지 상기 단계 (2) 및 (3)을 반복하였다. 최초 샘플 부분에 포함되는 파라핀의 양에 따라 다르겠지만, 통상 2회 이상 반복할 필요가 있다.
- <103> (5) 저급 알콜, 바람직하게는 100% 에탄올(약 600 μ L)을 사용하여 3분 동안 격렬히 진탕함으로써, 크실렌 용액을 제거하였다.
- <104> (6) 단계 (3)에서와 마찬가지로 약 7분 동안 튜브를 원심분리하였다. 상청액을 기울여 따라 버렸다. 펠렛은 백색이 되었다.
- <105> (7) 순차적으로 계열 희석된(successively more dilute) 에탄올 용액(즉, 먼저 약 95% 에탄올, 이어서 약 80% 에탄올, 마지막으로 약 70% 에탄올)을 사용하여 단계 (5) 및 (6)을 반복하였다.
- <106> (8) 단계 (3)에서와 마찬가지로 실온에서 약 7분 동안 원심분리하였다.
- <107> (9) 상청액을 버리고, 실온에서 약 5분 동안 펠렛을 건조시켰다.
- <108> **B. 페놀-클로로포름을 사용한 RNA의 분리**
- <109> (1) 0.5% 사르코신(sarcosine) 및 8 μ L 디티오프레이트(dithiothreitol)를 포함하는 400 μ L 구아니딘 이소티오시아네이트 용액을 첨가하였다.
- <110> (2) 이어서, 저속(속도 1)에서 고속(속도 5)으로 속도를 점차적으로 증가시키면서, 조직 균질기(homogenizer) [미국 노스캐롤리나주 윌밍톤 소재 IKA-Works, Inc.의 Ultra-Turrax]를 사용하여 약 2분 내지 3분 동안 샘플을 균질화하였다.
- <111> (3) 이어서, 약 95 $^{\circ}$ C에서 약 5-20분 동안 샘플을 가열하였다. 95 $^{\circ}$ C로 가열하기 전에 미세 게이지 바늘(fine gauge needle)로 샘플 함유 튜브의 캡을 뚫는 것이 바람직하다. 대안으로, 플라스틱 클램프 또는 실험실용 필름으로 캡을 고정시킬 수 있다.
- <112> (4) 이어서, pH 4.0에서 50 μ L의 2 M 아세트산나트륨으로 샘플을 추출하고, 이소아밀 알콜 대 클로로포름이 1:49인 3.6 mL의 이소아밀 알콜-클로로포름 용액과 18 mL의 페놀을 혼합함으로써, 600 μ L의 페놀/클로로포름/이소아밀 알콜(10:1.93:0.036)을 갖 제조하였다. 약 10초 동안 용액을 격렬하게 진탕한 후, 얼음 상에서 약 15분 동안 냉각시켰다.
- <113> (5) 약 7분 동안 최대 속도로 용액을 원심분리하였다. 상층부의 수상(水相)을 새로운 튜브로 옮겼다.
- <114> (6) -20 $^{\circ}$ C에서 약 30분 동안 약 10 μ L의 글리코젠과 400 μ L의 이소프로판올을 사용하여 RNA를 침전시켰다.
- <115> (7) 벤치톱 원심분리기에서 최대 속도로 약 7분 동안 원심분리함으로써 RNA를 펠렛화하고; 상청액을 기울여 따라 버리고; 약 500 μ L의 약 70% 내지 75% 에탄올로 펠렛을 세척하였다.
- <116> (8) 약 7분 동안 최대 속도로 샘플을 다시 원심분리하였다. 상청액을 기울여 따르고, 펠렛을 공기 건조시켰다. 이어서, 추가의 실험을 위해 적당한 완충액(예컨대, 50 pI, 5 mM 트리스 클로라이드, pH 8.0) 중에 펠렛을 용해시켰다.
- <117> 실시예 2
- <118> *mRNA 역전사 및 PCR*
- <119> **역전사:** 제조업체의 지시에 따라 QuickPrepTM Micro mRNA 정제 키트(미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재 Amersham Pharmacia Biotech Inc.)를 사용하는 단일 단계의 구아니딘 이소티오시아네이트 방법에 의해, 실시예 1에 예시되어 있는 바와 같은 현미해부(microdissection)되거나 현미해부되지 않은 포리말린이 고정된 파라핀 포매(FPE) 조직, 또는 생조직 또는 동결 조직으로부터 RNA를 분리하였다. 에탄올로 침전시키고 원심분리한 후, pH 8.0에서 50 μ L의 5 mM 트리스/Cl⁻ 중에 RNA 펠렛을 용해시켰다. M-MLV 역전사효소는 상보적인 가닥을 생성시키는 데옥시뉴클레오타이드의 존재 하에 단일 가닥 RNA 또는 DNA 주형에 하이브리드화되는 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 연장시킬 수 있다. 그 결과로 생성되는 RNA를 Life Technologie사의 M-MLV 역전사효소 및 랜덤 헥사머

(random hexamer)로 역전사시켰다. 25.5 μ l의 "역전사 혼합물(reverse transcription mix)"과 25 μ l의 RNA 용액을 혼합함으로써, 역전사를 수행하였다(하기 참조). 26 °C에서 8분 동안(RNA에 랜덤 헥사머를 결합시키기 위해), 42 °C에서 45분 동안(M-MLV 역전사 효소 반응을 위해), 그리고 95 °C에서 5분 동안(DNAse의 열 불활성화를 위해) 열순환기(thermocycler) 내에 반응물을 넣었다.

<120> "역전사 혼합물"은 10 μ l의 5X 완충액(250 mM 트리스-HCl, pH 8.3, 375 mM KCl, 15 mM MgCl₂), 0.5 μ l의 랜덤 헥사머(550 μ l의 10 mM 트리스-HCl에 용해된 50 O.D., pH 7.5), 5 μ l의 10 mM dNTP들(dATP, dGTP, dCTP 및 dTTP), 5 μ l의 0.1 M DTT, 1.25 μ l의 BSA(10 mM 트리스-HCl 중의 3 mg/ml, pH 7.5), 1.25 μ l의 RNA Guard 24,800U/ml(RNase 저해제)(Porcine #27-0816, Amersham Pharmacia) 및 2.5 μ l의 M-MLV 200U/ μ l(Life Tech Cat #28025-02)로 구성된다.

<121> 반응 성분들의 최종 농도는 다음과 같다: 50 mM 트리스-HCl, pH 8.3, 75 mM KCl, 3 mM MgCl₂, 1.0 mM dNTP, 1.0 mM DTT, 0.00375 mg/ml BSA, 0.62 U/ μ l RNA Guard 및 10 U/ μ l M-MLV.

<122> **mRNA 발현의 PCR 정량화:** Heid 등의 문헌[Genome Res. 6:986-994, 1996] 및 Gibson 등의 문헌[Genome Res. 6:995-1001, 1996]에 기재되어 있는 바와 같이, 형광에 기초한 실시간 검출 방법(ABI PRISM 7700 또는 7900 Sequence Detection System[TaqMan[®]], 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재 Applied Biosystems)을 사용하여, EGFR cDNA 및 내부 대조군 또는 하우스 키팅 유전자(예컨대, β -액틴) cDNA의 정량화를 행하였다. 간단히 말해서, 이 방법은 정(正) 및 역(逆) 프라이머 내에서 특이적으로 어닐링하는 이중 표지된 형광생성(fluorogenic) TaqMan[®] 올리고뉴클레오타이드 프로브[EGFR-1773(서열 번호 3, T_m = 70 °C); HER2-neu 2657(서열 번호 6), β -액틴-611(서열 번호 7)]를 사용하는 것이다. 반응 혼합물을 함유하는 캡핑(capping)된 웰 내에서의 레이저 자극은 5' 리포터(reporter) 염료(6FAM)의 방사를 야기시키는 PCR 연장 기간 중에 프로브가 DNA 폴리머라제의 5' 내지 3' 뉴클레아제 활성화에 의해 절단될 때까지 3' 소광제 염료(quencher dye)(TAMRA)의 방사를 야기시켰다. 따라서, 증폭산물(amplicon)의 생성은 TaqMan[®] CCD(전하-커플링된 장치) 검출 카메라에 의해 검출되는 형광 신호의 방사를 야기시키고, PCR 반응의 순수 대수기 범위 내의 최저 한계치 사이클(threshold cycle)에서 생성되는 신호의 양은 중요 서열의 최초 복제 수를 반영하였다. 내부 조절 유전자의 최초 복제 수와 중요 서열의 최초 복제 수의 비교는 상대적인 유전자 발현 수준을 제공하였다. TaqMan[®] 분석은 2개의 절대 측정치 간의 비율(중요 유전자/내부 조절 유전자)로서 발현되는 수준을 산출하였다.

<123> PCR 반응 혼합물은 전술한 바와 같이 제조된 cDNA를 함유하는 역전사 반응물 0.5 μ l, 각각 600 nM의 올리고뉴클레오타이드 프라이머 EGFR-1753F(서열번호 1, T_m=59°C) 및 EGFR-1823R(서열 번호 2, T_m=58°C) 또는 올리고뉴클레오타이드 프라이머 HER2-neu 2671F(서열 번호 4) 및 HER2-neu 2699R(서열 번호 5), 200 nM TaqMan[®] 프로브(서열 번호 3 또는 서열 번호 6), 5 U Amplitag Gold Polymerase, 각각 200 μ M의 dATP, dCTP, dGTP, 400 μ M dTTP, 5.5 mM MgCl₂, 및 기준 안료를 함유하는 1 × Tagman 완충액 A으로 구성되어, 최종 부피가 25 μ l 이하였다(모든 시약은 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재의 어플라이드 바이오시스템즈로부터 구입함). 사이클링 조건은 95 °C에서 10 분간, 이어서 95°C에서 15초간 45 사이클, 그리고 60°C에서 1분간으로 하였다. 내부 조절 유전자 β -액틴을 정량하기 위하여 사용된 올리고뉴클레오타이드는 β -액틴-592F(서열 번호 8) 및 β -Actin-651R(서열 번호 9)이었다.

<124> 실시예 3

<125> *EGFR에 대한 비보정 유전자 발현(UGE)의 측정*

<126> 2쌍의 병렬 반응을 수행하였다. "시험" 반응 및 "검정" 반응. 도 7. EGFR 증폭 반응 및 β -액틴 내부 대조군 증폭 반응은 시험 반응이다. 별개의 EGFR 및 β -액틴 증폭 반응을 검정 RNA 주형에서 수행하고, 이를 검정 반응이라 칭하였다. TaqMan[®] 기구는 4개의 상이한 사이클 한계치(Ct) 값, 즉 시험 반응으로부터 얻은 Ct_{EGFR} 및 Ct _{β -액틴}과 검정 반응으로부터 얻은 Ct_{EGFR} 및 Ct _{β -액틴}을 산출할 것이다. 2개의 반응에 대한 Ct 값의 차이는 하기 식에 따라 결정된다.

<127> $\Delta Ct_{\text{시험}} = Ct_{\text{EGFR}} - Ct_{\beta\text{-액틴}}$ ("시험" 반응으로부터 얻음)

- <128> $\Delta Ct_{\text{검정}} = Ct_{\text{EGFR}} - Ct_{\beta\text{-액틴}}$ ("검정" 반응으로부터 얻음)
- <129> 다음의 단계는 하기 식에 따라 숫자 2를 $-\Delta Ct$ 제곱 하는 것을 포함한다.
- <130> $2^{-\Delta Ct_{\text{시험}}}$ ("시험" 반응으로부터 얻음)
- <131> $2^{-\Delta Ct_{\text{검정}}}$ ("검정" 반응으로부터 얻음)
- <132> 이어서, TaqMan[®] 기구로부터 얻은 EGFR에 대한 비보정 유전자 발현을 얻기 위하여, 하기 계산을 수행하였다.
- <133> EGFR에 대한 비보정 유전자 발현(UGE) = $2^{-\Delta Ct_{\text{시험}}} / 2^{-\Delta Ct_{\text{검정}}}$
- <134> 공지된 상대적인 EGFR 발현 수준에 의한 UGE의 정규화
- <135> 정규화 계산은 EGFR 및 특별한 검정 RNA에 특이적인 보정 인자(K_{EGFR})와 UGE의 곱을 수반한다. 또한, 보정 인자 K_{EGFR} 는 임의의 내부 조절 유전자 및 임의의 정확하게 예비 정량된 검정 RNA에 대하여 결정될 수 있다. 바람직한 계는, 내부 조절 유전자 β -액틴 및 정확하게 예비 정량된 검정 RNA인 휴먼 리버 토탈 RNA(Stratagene, Cat#735017)을 사용하였다. 주어진 이들 시약의 보정 인자 K_{EGFR} 는 1.54이다.
- <136> 유저 블레틴 #2에서 어플라이드 바이오시스템즈의 TaqMan[®] 제조자에 의하여 개시된 ΔCt 방법의 변형을 사용하여 전술한 바와 같이 정규화를 수행하였다. 이 과정을 수행하기 위하여, 6개의 상이한 FPE 시험 조직의 UGE를 전술한 TaqMan[®] 방법론을 사용하여 EGFR 발현에 대하여 분석하였다. 내부 조절 유전자 β -액틴 및 검정 RNA인 휴먼 리버 토탈 RNA(Stratagene, Cat #735017)를 사용하였다.
- <137> 각 샘플 AG221, AG222, AG252, 성인 폐, PC3, AdCo1의 이미 공지된 상대적인 EGFR 발현 수준을 그것의 상응하는 TaqMan[®] 유래 UGE로 나누어 비평균 보정 인자 K를 산출하였다.
- <138> $K_{\text{비평균}} = \text{공지된 값} / \text{UGE}$
- <139> 이어서, 모든 K 값의 평균을 내어 검정 RNA 및 β -액틴으로부터 얻은 EGFR인 스트라타진 휴먼 리버 토탈 RNA(Stratagene, Cat#735017)에 특이적인 단일 K_{EGFR} 보정 인자를 측정하였다.
- <140> 따라서, 예비-TaqMan[®] EGFR 발현 연구와 일치하는 스케일 상의 미지의 조직 샘플에서 보정된 상대적인 EGFR 발현을 측정하기 위하여, 단지 TaqMan[®] 장치로부터 얻은 비보정 유전자 발현 데이터(UGE)와 동일한 내부 조절 유전자 및 검정 RNA를 사용하여 얻은 K_{EGFR} 특이적 보정 인자를 곱한다.
- <141> 보정된 상대적인 EGFR 발현 = $\text{UGE} \times K_{\text{EGFR}}$
- <142> 임의의 정확하게 예비 정량된 검정 RNA 또는 내부 조절 유전자를 사용하여 K_{EGFR} 을 측정한다. 정확하게 예비 정량된 RNA의 장래의 공급원은 전술한 방법에서 기재한 바와 같이 공지된 상대적인 EGFR 발현 수준을 가지고 샘플에 대하여 조정될 수 있거나, 전술한 휴먼 리버 토탈 RNA(Stratagene, Cat#735017)와 같은 기준에 조정된 검정 RNA에 대하여 조정될 수도 있다.
- <143> 예를 들면, 다음의 K_{EGFR} 이 상이한 내부 조절 유전자 및/또는 상이한 검정 RNA에 대하여 결정된다면, 특별한 내부 조절 유전자에 대한 EGFR 발현수준이 이미 결정되었기 때문에 내부 조절 유전자 및 검정 RNA를 모두 조직 샘플에 대하여 조정해야만 한다. 상기 결정은 당 기술분야에 잘 알려져 있는 표준 예비-TaqMan[®], 정량적인 RT-PCR 기법을 사용하여 수행될 수 있다. 이들 샘플에 대하여 공지된 발현 수준을 이들의 상응하는 UGE로 나누어 그 샘플에 대한 K를 결정할 것이다. 이어서, 공지된 샘플의 수에 따라 K 값의 평균을 내어 상이한 내부 조절 유전자 및/또는 검정 RNA에 특이적인 새로운 K_{EGFR} 을 결정한다.
- <144> 실시예 4
- <145> HER2-neu에 대한 비보정 유전자 발현(UGE)의 측정

- <146> 2쌍의 대립 유전자 반응을 수행한다. "시험" 반응 및 "검정" 반응. 도8. HER2-neu 증폭 반응 및 β -액틴 내부 대조군 증폭 반응이 시험 반응이다. 별개의 HER2-neu 및 β -액틴 증폭 반응을 검정자 RNA 주형상에서 수행하고 검정 반응으로 칭한다. TaqMan(등록상표) 장치는 4개의 상이한 사이클 한계치(Ct) 값을 산출할 것이다: 시험 반응으로부터 Ct_{HER2-neu} 및 Ct _{β -액틴} 및 검정 반응으로부터 Ct_{HER2-neu} 및 Ct _{β -액틴}. 2개 반응들에 대한 Ct 값의 차이는 다음의 방정식으로부터 결정된다.
- <147> $\Delta Ct_{\text{시험}} = Ct_{\text{HER2-neu}} - Ct_{\beta\text{-액틴}}$ ("시험"반응으로부터)
- <148> $\Delta Ct_{\text{검정자}} = Ct_{\text{HER2-neu}} - Ct_{\beta\text{-액틴}}$ ("검정"반응으로부터)
- <149> 이어서, 2에 $-\Delta Ct$ 제곱을 하는 단계는 다음의 방정식을 따른다.
- <150> $2^{-\Delta Ct_{\text{시험}}}$ ("시험"반응으로부터)
- <151> $2^{-\Delta Ct_{\text{검정자}}}$ ("검정"반응으로부터)
- <152> TaqMan(등록상표) 장치로부터의 HER2-neu 에 대한 비보정 유전자 발현을 얻기 위하여, 다음의 계산을 실시한다:
- <153> HER2-neu 에 대한 비보정 유전자 발현(UGE) = $2^{-\Delta Ct_{\text{시험}}}/2^{-\Delta Ct_{\text{검정자}}}$
- <154> 공지된 상대적 HER2-neu 발현 수준으로 UGE의 정규화
- <155> 정규화 계산은 UGE를 HER2-neu 에 특이적인 보정 인자($K_{\text{HER2-neu}}$)로 UGE를 곱한 것 및 특정 검정자 RNA로 수행한다. 보정인자 $K_{\text{HER2-neu}}$ 는 임의의 내부 조절 유전자 및 임의의 정확하게 예비 정량된 검정자 RNA에 대해 계산되어질 수도 있다. 바람직하게는, 내부 조절 유전자 β -액틴 및 정확하게 예비 정량된 검정자 RNA, Human Liver Total RNA(Stratagene, Cat #735017)을 사용한다. β -액틴 및 정확하게 예비 정량된 검정자 RNA, Human Liver Total RNA(Stratagene, Cat #735017)을 사용하면, 보정 인자 $K_{\text{HER2-neu}}$ 는 12.6×10^{-3} 이다.
- <156> 정규화는 전술한 User Bulletin #2 에서, TaqMan(등록상표) 제조사의 Applied Biosystems에 의해 기재된 ΔCt 법의 변형을 이용하여 수행한다. 이 방법을 수행하기 위하여, 6개의 상이한 FPE 시험 조직의 UGE를 전술한 TaqMan(등록상표) 방법학을 이용하여 HER2-neu 발현에 대해 분석하였다. 내부 조절 유전자 β -액틴 및 검정자 RNA, Human Liver Total RNA(Stratagene, Cat #735017)를 사용하였다.
- <157> 각각의 샘플 AG221, AG222, AG252 Adult Lung, PC3, Adco1의 이미 알려진 상대적 HER2-neu 발현 수준을 비평균 보정 인자 K를 산출하기 위하여 UGE로부터 유래된 이의 상응하는 TaqMan(등록상표)로 나눈다.
- <158> $K_{\text{비평균}} = \text{알려진 값}/\text{UGE}$
- <159> 다음으로, 모든 K값은 평균하여 HER2-neu, Human Liver Total RNA(Stratagene, Cat #735017) 검정자 및 β -액틴에 대해 특이적인 단일한 K_{EGFR} 보정 인자를 결정한다.
- <160> 따라서, 미지의 조직 샘플내의 보정된 상대 HER2-neu 발현을 예비-TaqMan(등록상표)HER2-neu 발현 연구와 일치하는 스케일로 측정하기 위하여, 단지 TaqMan(등록상표) 장치로부터 나온 비보정 유전자 발현 데이터(UGE)를 동일한 내부 조절 유전자 및 검정자 RNA를 사용하여 부여된 $K_{\text{HER2-neu}}$ 특이적 보정 인자와 곱한다.
- <161> 보정된 상대 HER2-neu 발현 = UGE x $K_{\text{HER2-neu}}$
- <162> $K_{\text{HER2-neu}}$ 는 임의의 정확하게 예비 정량된 검정자 RNA 또는 내부 조절 유전자를 이용하여 결정할 수 있다. 정확하게 예비 정량된 RNA의 미래의 공급원을 전술한 방법에 개시된 바와 같이 공지된 상대 EGFR 발현 수준으로 샘플을 검정하거나 또는 이제 전술한 Human Liver Total RNA(Stratagene, Cat #735017)와 같은 미리 검정된 검정자 RNA에 대하여 검정할 수 있다.
- <163> 예를 들어, 다음 $K_{\text{HER2-neu}}$ 가 상이한 내부 조절 유전자 및/또는 상이한 검정자 RNA로 결정된다면, 특정 내부 조절 유전자와 비교한 HER2-neu 발현 수준이 이미 결정되었거나 또는 공지된 조직 샘플로 내부 조절 유전자 및 검정

자 RNA 모두를 검정하여야 한다. 당업계에 알려져 있는 표준 예비 TaqMan(등록상표), 정량적 RT-PCR 기술을 사용하여 상기와 같은 결정을 할 수 있다. 이들 샘플에 대해 알려진 발현 수준은 그 샘플에 대한 K를 결정하기 위하여 상응하는 UGE 수준으로 나눌 것이다. 이후, K값은 알려진 샘플의 수에 따라 평균하여 상이한 내부 조절 유전자 및/또는 검정자 RNA에 대해 특이적인 새로운 $K_{HER2-neu}$ 를 결정한다.

<164> 실시예 5

<165> 환자 집단 및 조직 획득

<166> **환자.** 평균 연령 63.5세(범위 34-82세)인 65명의 남자(78.3 %) 및 18명의 여자(21.7 %)로 구성된 NSCLC 환자 83명을 연구하였다. 39명의 환자(47 %)가 편평(squamous) 세포 암종을 가졌으며, 32명(38.6 %)이 선암을 가졌고, 12명(14.5 %)이 거대 세포 암종을 가졌다. 1차 종양은 조직병리학적으로 매우 분화됨(G1, 환자 1명), 중간 분화됨(G2, 환자 18명) 및 불량 분화됨(G3, 환자 64명)으로 등급화되었다. 종양 다단계는 International Union Against Cancer(UICC) TNM 분류에 따라 수행하였다. 41명(49.4 %)은 I 단계 종양, 16명(19.3 %)은 II 단계 종양이고, 26명(31.3 %)은 IIIa 단계 종양을 가졌다. 모든 종양은 특성 조절로서, 1 이상의 폐엽절제술(lobectomy)에 의해 완전히 잘라냈다(R0 카테고리). 조직병리학적 IIIa 단계를 가진 환자는 수술 후 방사선 치료를 받았다. 중간 사후 점검은 85.9 월이었고(최소 63.3월, 최대 105.2월), 사후 점검을 하지 않은 환자는 없다.

<167> **조직 획득.** 유전자 발현 분석을 위한 조직은 초기 세로칸 림프절 절제 전에 폐 절제 후에 즉시 얻었으며 액체 질소에서 바로 냉동시켰다. 조직을 다음의 2개 위치로부터 분석하였다: 종양 및 종양에서 최대한 멀리 있는 곳으로부터 얻은 관련없는 폐 조직. 6 μ m의 냉동된 절편을 종양 조직의 블록으로부터 얻고 제1 절편으로부터 시작하여 매 5번째 절편을 반복적으로 HE로 염색하여 조직병리학적으로 평가하였다. 절편은 예측된 75 %의 악성 세포의 영역으로부터 분석을 위해 집단화하였다. RNA를 실시예 2의 방법에 따라 조직 샘플로부터 분리하였다.

<168> 실시예 6

<169> 통계학적 분석

<170> TaqMan(등록상표) 분석은 UGE로서 발현되는 값을 산출한다. 종양 조직의 UGE와 매치되는 비-악성 폐 조직의 UGE의 비율은 차등 유전자 발현을 측정하는 데에 사용되었다. 2개의 UGE 변수 사이의 조합을 사인된 랭크 시험 상에서 Wilcoxon를 이용하여 시험하였다. Chi-Square 시험을 분류별 임상병리학의 변수들 사이의 조합을 분석하기 위하여 사용하였다. 사망의 상대적 위험을 계산하기 위하여 위험 비율(hazards ratio)을 사용하였다. 이들 계산은 로그 랭크 시험 통계로 계산되어지는 이벤트의 관측된 수 및 예상된 수를 사용하는, Pike 추정을 기초로 하였다. Pike, J R Stat Soc Series A135:201-203;1972. 최상의 발현값이, 그룹화의 강도를 측정하기 위해 사용되는 통계로서 로그-랭크 시험을 이용하여 불량한 및 양호한 예후의 서브그룹(생존의 가능성 측면에서)으로 환자를 분리하는 것을 결정하기 위하여, Miller 및 Sigmund(Miller et al., Biometrics 38:1011-1016, 1982) 및 Halpern(Biometrics 38:1017-1023, 1982)의 최대 chi-square 방법을 적용하였다. 최대 chi-square 분석을 기초로 조합 강도의 측정으로 해석될 수 있는 P 값을 결정하기 위하여, 1000 부트-스트랩 유사(boot-strap-like) 모의 시험을 수행하여 조합이 없는 가정하에 최대 chi-square 통계의 분포를 추정하였다. Halpern, Biometrics 38:1017-1023, 1982. 단변수 분석(univariate analysis)에서 중요한 인자의 콕스 비례 위험 모델링(Cox's proportional hazards modeling)을 수행하여 어떤 인자가 생존에 중요한 영향을 가질 것인가를 확인하였다. 중요 레벨은 $p < 0.05$ 로 설정되었다.

<171> HER2-neu mRNA 발현은 83 정상 폐 중 83(100 %) 및 83 종양 샘플 중 83(100 %)에서 정량적 실시간 RT-PCR로 검출할 수 있다. 보정된 HER2-neu mRNA 발현은 HER2-neu 및 β -액틴 PCR 생성물 사이의 비율로서 나타내는데, 이것은 정상 폐에서는 4.17×10^{-3} (범위: $0.28-23.86 \times 10^{-3}$)이고, 종양 조직에서는 4.35×10^{-3} (범위: $0.21-68.11 \times 10^{-3}$)이었다($P = 0.019$ Wilcoxon 시험). Miller 및 Sigmund(Miller et al., Biometrics 38:1011-1016, 1982) 및 Halpern(Biometrics 38:1017-1023, 1982)의 최대 chi-square 방법은 한계치 값을 1.8로 결정하여 환자를 낮은 및 높은 차등 HER2-neu 발현자(differential HER2-neu expressor)로서 분리하였다. 이러한 기준에 의해, 29명(34.9 %)의 환자가 높은 차등 HER2-neu 발현을 나타냈고, 54명(65.1 %)의 환자가 낮은 차등 HER2-neu 발현을 나타냈다. 도4는 임상병리학적인 데이터와 차등 HER2-neu 유전자 발현 상태 사이의 조합을 나타낸다. 통계학적으로 감지할 수 있는 현저한 차이는 없었다. 도1은 예상된 생존 가능성 대 차등 HER2-neu mRNA 발현 데이터의 Kaplan Meier 플롯을 나타낸다. 생존 중간값은 높은 차등 HER2-neu 발현 그룹에서 31.1월(95 %

C.I.:21.96-40.24)인데 비해, 낮은 차등 HER2-neu 발현 그룹에서는 이에 미치지 못했다. 한계치 값 1.8이 데이터의 검증 후에 선택되었기 때문에, P값을 결정하기 위하여, 부트 스트랩 유사 모의시험을 이용하여 최대 chi-square 통계의 분포를 추정하였다. 결과적으로 조정된 P값은 0.04(로그 랭크 테스트)였다.

<172> 진단 인자로서의 HER2-neu의 정확도는 콕스 비례 위험 모델 분석에 의해 이후 결정되었다. 잠재적 예후 인자의 단변수 분석에서, 높은 차등 HER2-neu 발현 뿐 아니라 증진된 pT(종양 단계) 분류, pN(림프절 단계) 분류, 및 종양 단계가 현저하게 좋지 않은 예후 인자였다(도5), 예후 인자의 다변수 분석(도6)에서, 높은 차등 HER2-neu 발현이 현저하고 독립적인 좋지 않은 예후 인자였을 뿐 아니라, 증진된 pN 분류 및 종양 단계도 마찬가지였다.

<173> EGFR mRNA 발현은 83 정상 폐 중 83(100 %) 및 83 종양 샘플 중 83(100 %)에서 정량적 실시간 RT-PCR에 의해 검출할 수 있다. 보정된 EGFRmRNA 발현의 중간값은 정상 폐에서 8.17×10^{-3} (범위: $0.31-46.25 \times 10^{-3}$)이고, 종양 조직에서는 7.22×10^{-3} (범위: $0.27-97.49 \times 10^{-3}$)이었다(P = 특정안됨). 최대 chi-square 방법(Miller(1982) 및 Halpern(1982))은 한계치 값을 1.8로 결정하여 환자를 낮은 및 높은 차등 EGFR 발현자(differential EGFR expressor)로서 분리하였다. 이러한 기준에 의해, 28명(33.7 %)의 환자가 높은 차등 EGFR 발현을 나타냈고, 55명(66.3 %)의 환자가 낮은 차등 EGFR 발현을 나타냈다. 임상병리학적 변수와 검출 가능한 차등 EGFR mRNA 발현 사이에 통계학적 중요성은 없었다(도4). 내부 전체 생존자에 대한 경향성은 높은 차등 EGFR 발현 그룹에 대해 관찰가능하지만, 통계적인 중요성에 도달하지는 않았다(도2). 이들 생존 중간값은 높은 차등 EGFR 발현 그룹에서 32.37월(95 % C.I.:8.43-56.31)인데 비해, 낮은 차등 EGFR 발현 그룹에서는 이에 미치지 못했다.

<174> 차등 HER2-neu 및 EGFR의 높은 발현 수준(1.8 초과)은 83명 중 14명(16.9 %)의 환자에서 발견되었다. 83 중 40명(48.2 %)의 환자가 HER2-neu 및 EGFR에 대해 낮은 차등 발현 상태(1.8 미만)를 나타내는 반면, 83 중 15명(16.9 %)는 EGFR에 대해서만 높은 차등 발현을 나타냈으며, 83 중 15명(18.1 %)의 환자가 HER2-neu에 대해 높은 차등 발현을 나타냈다. 생존 중간값은 높은 차등 EGFR 발현 그룹에서 45.47월이고, 높은 차등 HER2-neu 발현 그룹에서 31.10월(95 % C.I.:14.77-47.43)이고, 높은 차등 HER2-neu 및 EGFR 발현 그룹에서 22.03월(95 % C.I.:2.30; 41.76; P = 0.003; 로그 랭크 테스트; 도3 및 도5)인데 비해, 낮은 차등 HER2-neu 및 EGFR 발현을 나타내는 그룹에서는 이에 미치지 못했다. 단변수 분석은 높은 차등 HER2-neu 및 EGFR 공발현(coexpression)을 현저하게 좋지 않은 예후 인자로서 나타냈다(도5). 예후 인자의 다변수 분석(도6)에서는, 높은 차등 HER2-neu 및 높은 차등 EGFR 공발현이 증진된 pN 분류 및 종양 단계에서와 마찬가지로, 현저하고 독립적인 좋지 않은 예후 인자였다.

<175> 실시예 7

<176> 수용자 티로신 키나제 표적화된 화학 요법에 대한 종양 반응

<177> 5개 결장 암 환자의 종양을 면역조직화학에 의한 EGFR 발현과 같이, 초기에 동정하였다. 환자를 Imclone IMC-C225, 400 mg/m^2 부하 투여량으로 처리하고, 이어서, 매주 250 mg/m^2 를 투여하면서, 더하여 환자가 이미 진전시킨 동일한 스케줄 및 투여량으로 처리하였다. 이전 CPT-11 투여량의 약화가 유지되었다.

<178> 실시예 1-4에서 기재한 방법학을 이용하여, 환자 1은 보정된 EGFR 발현 수준 2.08×10^{-3} 을 갖는 것으로 결정되었고, CPT-11(7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르복시캄프토테신)/C225(항암 치료에 효과적인 항-EGFR 모노클로날 항체; Mendelsohn, Endocr Relat Cancer 2001 Mar18(1):3-9)를 포함하는 수용자 티로신 키나제 표적화된 화학요법에 완전한 반응(CR)을 가졌다. 환자 2는 보정된 EGFR 발현 수준 8.04×10^{-3} 을 가졌고, 수용자 티로신 키나제 표적화된 화학요법에 부분적 반응(PR)을 가졌다. 환자 3은 보정된 EGFR 발현 수준 1.47×10^{-3} 을 가졌고, 또한 수용자 티로신 키나제 표적화된 화학요법에 부분적 반응(PR)을 가졌다. 환자 4는 보정된 EGFR 발현 수준 0.16×10^{-3} 을 가졌고, 수용자 티로신 키나제 표적화된 화학요법에 반응하지 않는 안정한 질병(SD) 가졌다. 환자 5는 보정된 EGFR 발현 수준이 없었고(0.00×10^{-3}), 수용자 티로신 키나제 표적화된 화학요법에 반응하지 않는 진행 질병(PR)을 가졌다. 도9 참조.

도면의 간단한 설명

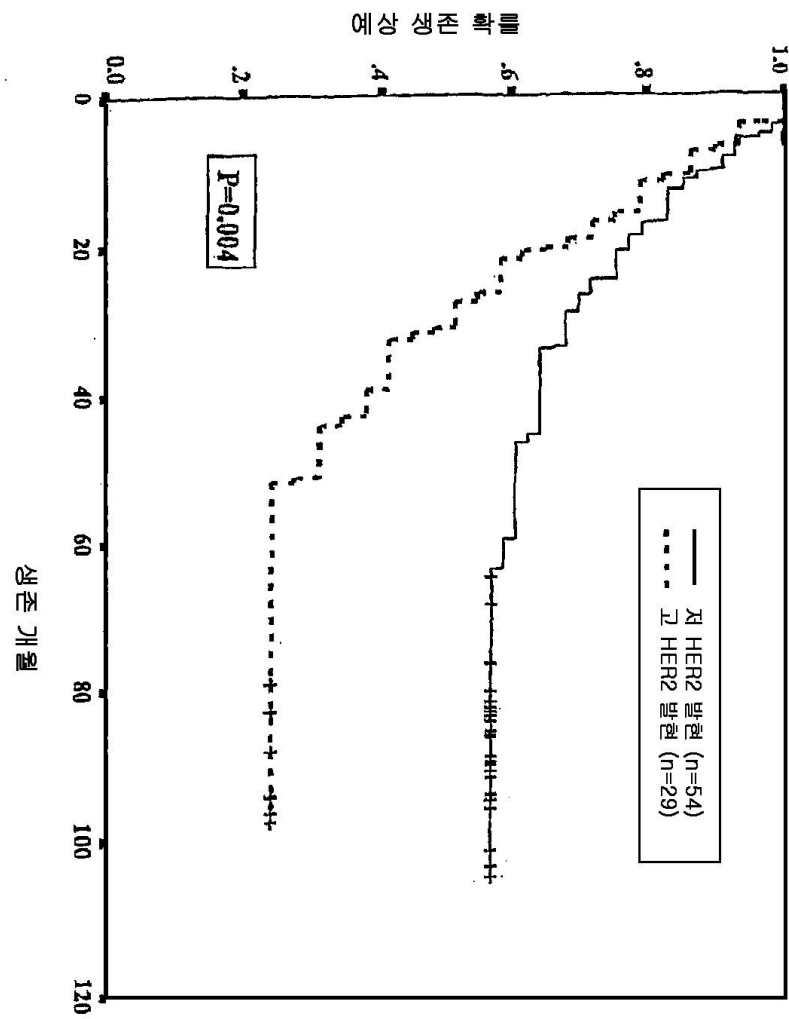
<179> 도 1. 치료를 위해 절제된 비(非)-소세포 폐암 환자의 추정 생존 확률 대 HER2-neu mRNA 발현 상태. 높은 HER2-neu 발현 그룹(P=0.004)에서의 31.1 개월(95% C.I.:21.96-40.24)에 비하여 낮은 HER2-neu 발현 그룹에서는 생존

중양치에 도달되지 않았다.

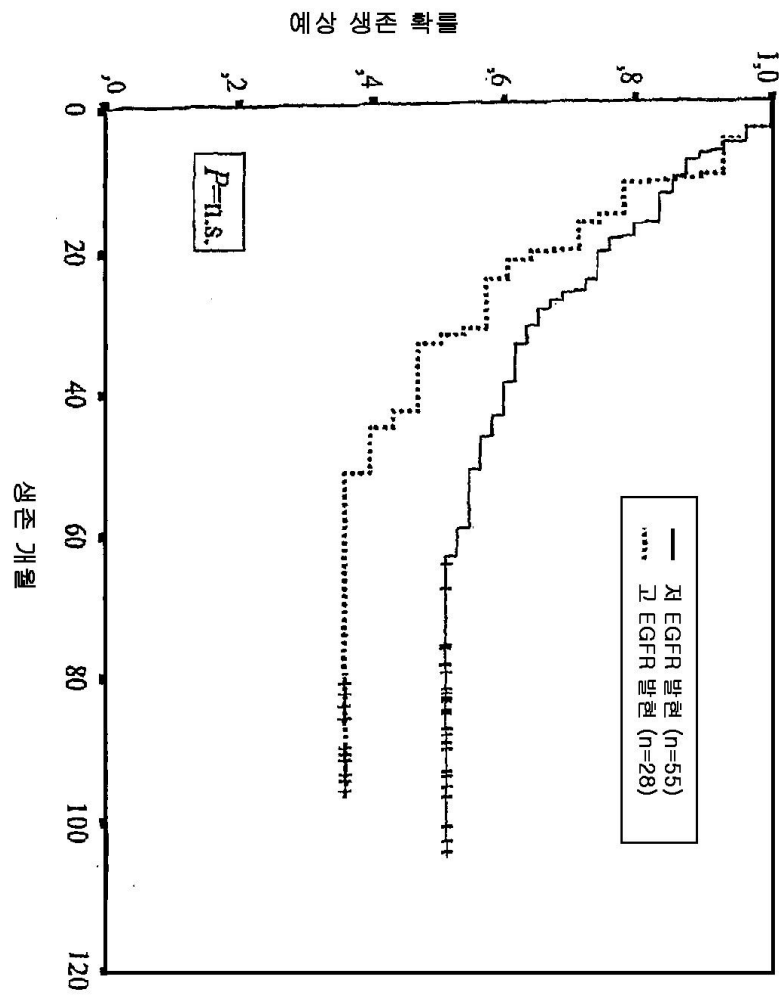
- <180> 도 2. 치료를 위해 절제된 비-소세포 폐암 환자의 추정 생존 확률 대 *EGFR* mRNA 발현 상태. 높은 *EGFR* 발현 그룹의 경우 다소 떨어지는 전체 생존율의 경향이 관찰되었으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 높은 *EGFR* 발현 그룹($P=0.176$)에서의 32.37 개월(95% C.I.:8.43-56.31)에 비하여 낮은 *EGFR* 발현 그룹에서는 생존 중양치에 도달되지 않았다.
- <181> 도 3. 치료를 위해 절제된 비-소세포 폐암 환자의 추정 생존 확률 대 NSCLC에서의 *EGFR*과 *HER2-neu* 동시 발현의 결합 패턴. 생존 중양치에 도달하지 않았으며, 높은 *EGFR* 발현 그룹에서의 45.47 개월, 높은 *HER2-neu* 발현 그룹에서의 31.10 개월(95% C.I.:14.77-47.43) 및 높은 *HER2-neu* 및 *EGFR* 발현 그룹에서의 22.03 개월(95% C.I.:2.30-41.76, $P=0.003$)에 비하여 낮은 *HER2-neu*와 *EGFR* 발현을 나타냈다.
- <182> 도 4. 환자와 종양에서의 높은 *EGFR* 및 *HER2-neu* 발현 및 낮은 *EGFR* 및 *HER2-neu* 발현을 보여주는 표
- <183> 도 5. 임상 매개변수 및 분자 매개변수에 기초한 환자의 생존율을 보여주는 표
- <184> 도 6. 이중 마커는 *EGFR*과 *HER2-neu* 발현 둘다를 의미한다.
- <185> 도 7. 내부 조절 유전자에 대한 *EGFR* 발현을 어떻게 계산하는지를 보여주는 차트. 이 차트는 두 개의 시험 샘플(미지 1 및 2)에서 얻어진 데이터를 함유하며, 비보정 유전자 발현 데이터(UGE)를 어떻게 결정하는지를 보여준다. 이 차트는 또한 예비-TaqMan(등록 상표) 기법에 의해 결정된 공지의 상대적인 *EGFR* 값으로 TaqMan(등록 상표) 장치에 의해 생성된 UGE를 어떻게 정상화하는지를 보여준다. 이것은 UGE를 보정 인자 K_{EGFR} 와 곱함으로써 이루어진다. 이 도면에서 내부 조절 유전자는 β -액틴이고 측정(calibrator) RNA는 인간 간 총 RNA(Stratagene, Cat#735017)이다.
- <186> 도 8은 내부 조절 유전자에 대한 *HER2-neu* 발현을 어떻게 계산하는지를 보여주는 차트이다. 이 차트는 두 개의 시험 샘플(미지 1 및 2)에서 얻어진 데이터를 포함하며, 비보정 유전자 발현 데이터(UGE)를 어떻게 결정하는지를 보여준다. 이 차트는 또한 이전에 공지된 *HER2-neu* 값으로 TaqMan(등록 상표) 장치에 의해 생성된 UGE를 어떻게 정상화하는지를 보여준다. 이것은 UGE를 보정 인자 $K_{HER2-neu}$ 와 곱함으로써 이루어진다. 이 도면에서 내부 조절 유전자는 β -액틴이고 측정 RNA는 인간 간 총 RNA(Stratagene, Cat#735017)이다.
- <187> 도 9는 5명의 다른 결장암 환자의 종양의 보정된 *EGFR* 발현 값을 보여주는 그래프이다. 환자들은 CPT-11/C225 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 치료 요법을 받고 있었다. 환자 1은 2.08×10^{-3} 의 보정된 *EGFR* 발현 수준을 갖는 것으로 측정되었으며, 완전한 반응(CR)을 보여주었다. 환자 2는 8.04×10^{-3} 의 보정된 *EGFR* 발현 수준을 가졌으며, 부분 반응(PR)을 보여주었다. 환자 3은 1.47×10^{-3} 의 보정된 *EGFR* 발현 수준을 가졌으며, 역시 부분 반응(PR)을 보여주었다. 환자 4는 0.16×10^{-3} 의 보정된 *EGFR* 발현 수준을 가졌으며, 무반응을 보이는 안정한 질병(SD)을 가졌다. 환자 5는 *EGFR* 발현이 없었으며(0.0×10^{-3}), 진행성 질병(PR)을 가졌다.

도면

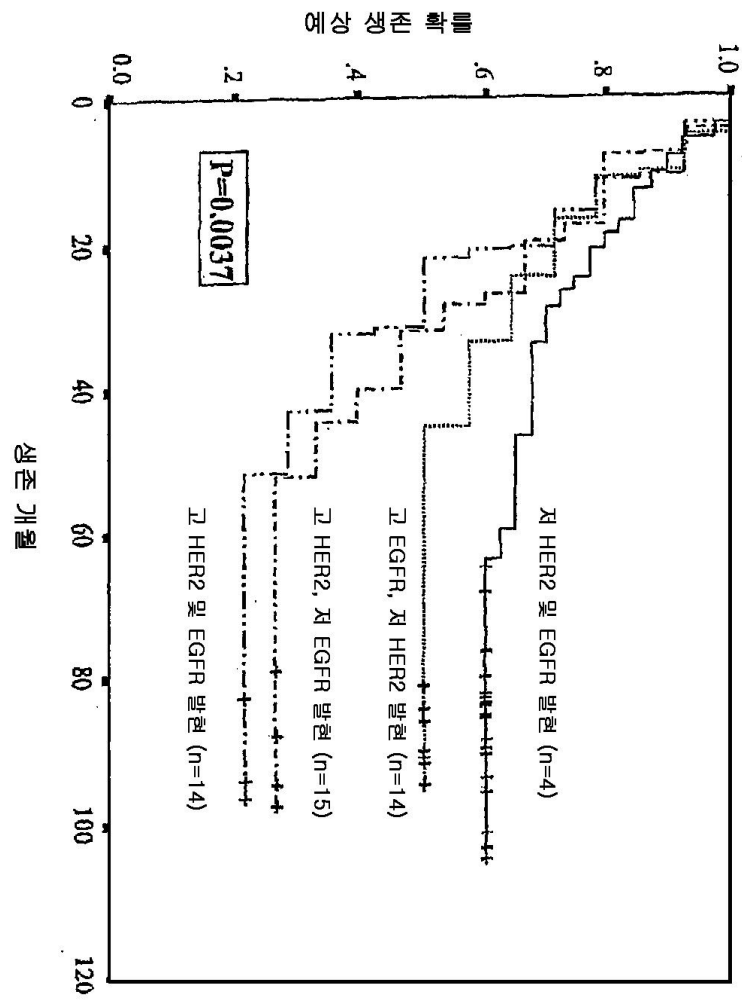
도면1



도면2



도면3



도면4

HER2 neu 및 EGFR mRNA 발현						
변수	EGFR			HER2 neu		
	저	고	P	저	고	P
성별	40	25		45	20	
연령	15	3	0.84	20	9	0.13
흡연	48	25		46	27	
Smoker	7	3	0.79	8	2	0.29
Stage	11	5		12	4	
Stage	35	19		33	21	
Stage	9	4	0.93	9	4	0.56
pN1	31	15		32	14	
pN2	15	7		15	7	
pN2	9	6	0.85	7	8	0.25
UICC 단계						
I	26	15		28	13	
II	13	3		12	4	
IIa	16	10	0.37	14	12	0.31
(병력)						
편평 상피암	26	13		28	11	
선암	20	12		16	16	
대세 포암	9	3	0.74	10	2	0.57
(등급)						
분화가 잘 수행됨	1	0		1	0	
분화가 중간 정도로 수행함	13	5		13	5	
분화가 잘 수행되지 않음	41	23	0.63	40	24	0.57

도면5

임상학적 및 분자 매개변수를 기준으로 한 NSCLC에서의 생존

매개변수	n	5년간 생존률 ± SD	평균 생존 기간 (월)	CI 95%	P 수치
성별					
I	41	68.2 ± 0.07	n.r.	-	<0.0001
II	16	43.8 ± 0.12	33.97 ± 5.70	22.80; 45.14	
IIa	26	11.5 ± 0.06	19.00 ± 5.14	8.92; 29.08	
pT ₁	16	68.8 ± 0.12	n.r.	-	0.0157
pT ₂	34	44.4 ± 0.07	46.77 ± 18.51	10.49; 83.05	
pT ₃	26	23.1 ± 0.12	26.67 ± 6.09	14.73; 38.61	
pN ₀	44	67.3 ± 0.07	n.r.	-	<0.0001
pN ₁	22	31.8 ± 0.10	33.71 ± 6.86	20.22; 47.12	
pN ₂	15	0	16.70 ± 4.01	8.84; 24.56	
α					
저	54	57.4 ± 0.07	n.r.	-	0.0044
고	29	24.1 ± 0.08	31.10 ± 4.66	21.96; 40.24	
저	55	50.8 ± 0.07	n.r.	-	n.s.
고	28	35.7 ± 0.09	32.37 ± 12.22	8.43; 56.31	
arker					
2배 낮음	40	59.9 ± 0.08	n.r.	-	0.0037
EGFR 고	14	50.0 ± 0.13	45.47	-	
HER-2 고	15	26.7 ± 0.11	31.10 ± 8.33	-14.77; 47.73	
2배 높음	14	21.4 ± 0.11	22.03 ± 10.07	2.30; 41.76	

약어 : n.r.(이르지 못함) ; - (측정 불가); CI 95%(95% 신뢰도 간격) ;
n.s. (유의적이지 않음) ; n(환자수)

도면6

콕스 비례 위험 회귀 모델				
모델	매개변수	위험율	CI 95%	P 수치
D	단계			0.0001
	I/IIa	0.219	0.11-0.44	0.0001
	II/IIIa	0.524	0.23-1.17	0.177
	HER2-neu	1.894	1.02-3.51	0.043
	pT			0.127
	pT ₁ /pT ₃	0.311	0.10-0.97	0.044
	pT ₂ /pT ₃	0.692	0.32-1.50	0.354
	pN			0.0001
	pN ₀ /pN ₂	0.143	0.07-0.31	0.0001
	pN ₁ /pN ₂	0.333	0.14-0.75	0.008
	HER2-neu	1.890	1.03-3.48	0.041
	단계			0.0001
	I/IIIa	0.554	0.11-0.44	0.0001
	II/IIIa	0.554	0.24-1.26	0.159
	이중 마커	1.331	1.03-1.73	0.03
	pT			0.168
	pT ₁ /pT ₃	0.335	0.11-1.05	0.061
	pT ₂ /pT ₃	0.704	0.32-1.55	0.384
	pN			0.0001
	pN ₀ /pN ₂	0.143	0.07-0.31	0.0001
	pN ₁ /pN ₂	0.143	0.14-0.74	0.007
	이중 마커	1.280	1.00-1.63	0.046

약어 : CI 95% (위험율에 대한 신뢰도 간격) ; 매개변수 구획 : 예. 단계 I / IIIa 는 단계 IIIa에 대하여 비교됨 단계 I

도면7

내부 조절 유전자에 대한 EGFR 발현율을 계산하는 방법을 나타내는 차트

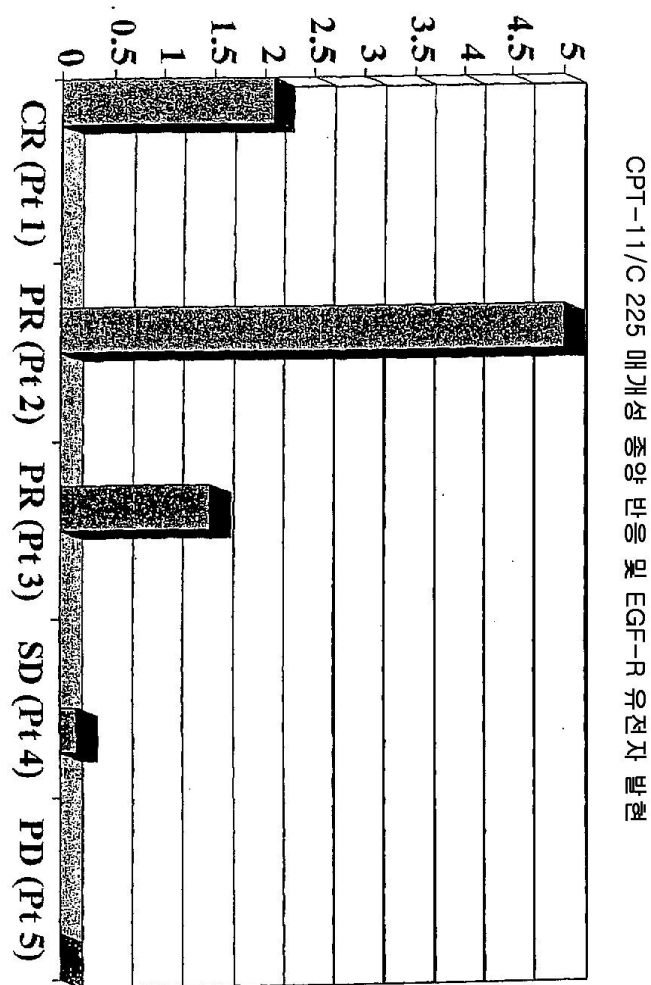
실험	미스트'반응으로부터 얻어진 수치				'감정'반응으로부터 얻어진 수치				모정되지 않은 유전자 발현 (UGF)		공지의 EGFR 수치	K	K _{EGFR} (배극 K)	상대적 EGFR 지수
	원본	C _T 60th	C _T 1-60th	ΔC _T 1-60th	2 ^{-ΔC_T 1-60th}	C _T 60th	C _T 1-60th	ΔC _T 1-60th	2 ^{-ΔC_T 1-60th}	2 ^{-ΔC_T 1-60th} / 2 ^{-ΔC_T 1-60th}				
실현	미공치 1	32.7	28.8	3.9	0.0157	-	-	-	-	0.525	-	26.95 x 10 ³	26.95 x 10 ³	14.4 x 10 ³
	미공치 2	32.88	26.43	6.45	0.0114	-	-	-	-	0.358	-	26.95 x 10 ³	26.95 x 10 ³	9.65 x 10 ³
	검정 RNA	-	-	-	-	27.01	22.04	4.97	0.0319	0.0319/0.0319 = 1	-	-	-	-
	공표원 데이터로부터 얻어진 수치	60N	31.61	23.85	7.75	-	-	-	-	0.217	5.70 x 10 ³	26.95 x 10 ³	26.95 x 10 ³	-
		60T	23.08	20.55	2.53	-	-	-	-	0.1321	3.55 x 10 ³	26.95 x 10 ³	26.95 x 10 ³	-
공표원 데이터로부터 얻어진 수치	SF12A	28.71	20.75	7.95	0.0040	-	-	-	-	0.164	4.97 x 10 ³	26.95 x 10 ³	26.95 x 10 ³	-
	SF12B	24.69	19.87	4.82	0.0354	-	-	-	-	1.513	43.5 x 10 ³	26.95 x 10 ³	26.95 x 10 ³	-
	Ck11	24.03	18.3	5.73	0.0047	-	-	-	-	0.215	5.76 x 10 ³	26.95 x 10 ³	26.95 x 10 ³	-
	AdCol	26.04	17.05	8.99	0.00198	-	-	-	-	0.090	2.43 x 10 ³	26.95 x 10 ³	26.95 x 10 ³	-
	검정 RNA	-	-	-	-	25.95	18.57	7.39	0.00596	0.00596/0.00596 = 1	-	-	-	-

도면8

내부 조절 유전자에 대한 HER2-neu 발현율을 계산하는 방법을 나타내는 차트

실험	*테스트 반응으로부터 얻어진 수치				*검정 반응으로부터 얻어진 수치				모정되지 않은 유전자 발현		공제된 HER-2/neu 발현 수치		HER-2/neu 발현 수치	
	샘플	C_T	ΔC_T	$2^{-\Delta C_T}$	C_T	ΔC_T	$2^{-\Delta C_T}$	$2^{-\Delta C_T}$	$2^{-\Delta C_T}$	$2^{-\Delta C_T}$	$2^{-\Delta C_T}$	$2^{-\Delta C_T}$	$2^{-\Delta C_T}$	$2^{-\Delta C_T}$
실형	미공지 1	21.5	15.3	5.2	0.0272	-	-	-	1.43	-	-	-	13.3×10^3	18.1×10^3
	미공지 2	23.22	17.05	6.16	0.0139	-	-	-	0.74	-	-	-	13.3×10^3	9.8×10^3
	검정 RNA	-	-	-	-	24.29	18.57	5.72	0.0189	$0.0189/0.0189 = 1$	-	-	-	-
	60N	30.28	23.85	6.42	0.012	-	-	-	0.702	-	3.34×10^3	13.3×10^3	13.3×10^3	-
	60T	27.87	20.85	7.22	0.0067	-	-	-	0.403	-	5.35×10^3	13.3×10^3	13.3×10^3	-
공표된 데이터로부터 얻어진 수치	SF12A	25.01	20.76	4.25	0.0525	-	-	-	3.16	-	42.03×10^3	13.3×10^3	13.3×10^3	-
	SF12B	26.07	19.87	6.2	0.0136	-	-	-	0.817	-	10.89×10^3	13.3×10^3	13.3×10^3	-
	Ctr11	21.5	16.3	5.2	0.0272	-	-	-	1.535	-	21.76×10^3	13.3×10^3	13.3×10^3	-
	AdCo1	23.22	17.06	6.16	0.014	-	-	-	0.841	-	11.18×10^3	13.3×10^3	13.3×10^3	-
	검정 RNA	-	-	-	-	25.0	18.09	5.91	0.0186	$0.0186/0.0186 = 1$	-	-	-	-

도면9



서열 목록

- <110> DANENBERG, KATHLEEN
 <120> METHOD OF DETERMINING EPIDERMAL GROWTH
 FACTOR RECEPTOR AND HER2-NEU GENE EXPRESSION AND CORRELATION OF LEVELS THEREOF WITH SURVIVAL
 <130> 11220/144
 <140>
 <141>
 <150> 09/877,177
 <151> 2001-06-11
 <160> 11
 <170> PatentIn 2.1
 <210> 1
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Oligonucleotide Primer
 <400> 1
 tgcgtctctt gccggaat
 <210> 2
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Oligonucleotide Primer
 <400> 2
 ggctcaccct ccagaagctt 20

<210> 3
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Oligonucleotide Primer
 <400> 3
 acgcattccc tgcctcggt g 21

<210> 4
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Oligonucleotide Primer
 <400> 4
 ctgaactggt gtatgcagat tgc 23

<210> 5
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description
 of Artificial Sequence: Oligonucleotide Primer
 <400> 5
 ttccgagcgg ccaagtc 17

<210> 6
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Oligonucleotide Primer
 <400> 6
 tgtgtacgag ccgcacatcc tcca 24

<210> 7
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Oligonucleotide Primer
 <400> 7
 accaccacgg ccgagcgg
 18

<210> 8
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Oligonucleotide Primer
 <400> 8
 tgagcgcggc tacagctt 18

<210> 9

<211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Oligonucleotide Primer
 <400> 9
 tccttaatgt cacgcacgat tt 22
 <210> 10
 <211> 197496
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 10
 ttcttttttag cacagaataa caatccattg tccacatgta ccatggttta tttatccact 60
 catccacatg aagacatctt agttgattct aagttaggga agttatgaat aaagctgtta 120
 taaatattca tgagcagatt tatgtggaca acagtgttca actcatttgg gtaagtatca 180
 aggagagaaa tcattggatc atatggtaag agtatgtaca cttttatagg aaactgctaa 240
 gctgcattcc taagtggctg taccattgtg ccttcccatc agcaatgaat gagacttcct 300
 attgttccac atcctcatca gaatttgggtg ttgtcactga tctgaatttt ttcatttgta 360
 acagatgtgt agtggatatc cactgttgtt ttaatttgca
 atttccta at gacatatgat 420
 gtggaacatc tttttatatg cttacttgcc atcagtgtat cctctgatga ggtgtttgtg 480
 tagggctttg gccattttt aaatcagggtt atttaccctc ttattattaa cttttaagag 540
 tttagtctt tgcatatttt ggataacaat cttttatcac atatttctt tgcaaatttt 600
 tctccagtat atggcttgct tcttctctc ggcatgttcc tctcagagc agaagttttt 660
 aattttaata aactccagct tataaattat ttatttcatg gattgtgcct ttggttttgt 720
 acttaaaaag tcattgtcat acctaaggct atctagggtt tctcctacgt tatctcctag 780
 gtgttttata gttttgcatt ttacatttat atgtatgac agttttgagt
 taatttttat 840
 gaagtgtgta aggtttgtat ctacattcat tttttgcatg tggatgtcca tttgttccag 900
 caatatttgt tgaaaagact atacttgctc tatgtattg tgtttctttt ttgtcaaaga 960
 tcaattgact aaatttatgt gcgtcagttt ctgactctc tggtcattg atatatattg 1020
 ctattcttt accaatacca catagtctag actactgtag ttgtatatgt ctgaagtca 1080
 ggtagtggtg atcctccaat tttgttctcc aatattgagt tggctattgt gggctctttg 1140
 ctgcccata gaatcaatta gtcaatattt acaaaaataac ttgctcgaac ttgactggg 1200
 attaatctat aaatcaagtt gggaataagt gacattttga cattatggag tctttctgac
 1260
 catgaacaca aactattgat ccatttattt agttatttga tatctttcac cagagttttt 1320
 ttgttttttt ctatagatc ttatacatat tttcttata tcatacctca gtattccatt 1380
 tcagggtgtt aatgtaaat gtaatgtgtt ttttaattca aattccctta gttctttgct 1440
 ggtatatagg aaagtattg gcttttgtat gttaacgttg tctctgctc acttgctata 1500
 actgcttatt agttccagga gcttttttat tgtttctttt ggattttcta agagacaatt 1560
 acattatcag tgaacaaaca cgatttattt ctccctccc aatcagtatt cattttattt 1620
 atttattgtg tgttattgca ttagctagga cttctaatac aatgttgaaa agcattgggtg 1680
 aaaggaaaca tccttgcttt gttcctgatt ttagctatag gttttttag ctgttcttta 1740
 ttaagttgag gatatccttc tctattctta gtttgctgag aatttttacc atgaatagg 1800
 gtaggatttt gcctaattgt tcttctgta tctattgata tgatcatgta atttttcttt 1860
 atctattgat atgactgtt gatgtgatga actacattaa ttgagttttc aaatgttgaa 1920
 ccagctctgc atatctggaa taaatcggag ttggcatca tgtataactt tttacactt 1980
 tgttgcatth gattttgtaa tattttcttg agaattttta catctatgtt cataaaagat 2040
 atcggctcac agttttcttt cttttctgtt aatattctctg tctggttttg ctattaagg 2100
 aattctggct
 tcacaaaatt aattatggag tcttccctct acttctagtt tctggaagag 2160
 attgtagaga atggatgtaa tttctttctt aaatgtttga cgaaaatcag cactgatctc 2220
 atctgggctt ggtgctttct gttttggaag gttatttaatt atttattcaa tttctatagt 2280
 ggatataggc ctatattgat tggcaatttc tcttgtatg acttttggtta cattctattt 2340

caaggaattg gttcatttca tgtaggttgt taaattcgtg ggtatagctg ttcataatat 2400
 tcatttatta tectttcaat gttcatgaga tcagtagtga tgttccttct ttcatttctg 2460
 atattcataa tttgtgtatt ctctctttgt ttcttagcct ggtgagaggc ttataaattt 2520
 tattgatatt ttgaagaatc
 actttttggt tttgctgatt ttcttgctgg gattataggc 2580
 gtgagccacc acactcttgc tcatTTTTTc tatttttgtt ttccacactt tttctgcctc 2640
 tgtggatttt acacagcatt ttgtataatt cgatttctc tttttagcat agcaattatt 2700
 ttagtcttta acttttttaa atcagttgcc ctagattttt ttctcccaac attttgggag 2760
 gccaaagggga gaggatcact tcaagccagg agtttgagac cagcctgagc aacatagcaa 2820
 ggccactatct atacaaacat aattttaaaa agtccaggca ttagctagga ctgtgcctgt 2880
 agtccagct actcaggagg ctgagatgag aagatcacgc gagcctagaa atttgaggct 2940
 gcagtgggct gtgatcatgt cacttcactc
 ctgcctagaa gacagttaga ccctgcctct 3000
 aaaataaaca agcaataaa taaaaagaaa ggaagaaaag aagagcaagg gcagcaaata 3060
 gaaaatagta ataaatatgg tagctattaa tccaactatg tcaataatta ccttaaatgt 3120
 tagtggtcta aatatactgc aatggactga atgtttatgt ctctcaaaa tgtatatgat 3180
 gaaatgtaag ctcccaaaa gatgttatca ggggagagtg ttttgggag gggattatgt 3240
 catgagggtg gaggccttac aaatggggtt agtgcataaa aagagaccac agagagctgc 3300
 ctgtgctctt ctgccatgtg agggcactgt gaaattatgg ccatctatga agaagtgggc 3360
 ccttattaga catcaaatct gcaaatacct tgatcttgaa
 tttccagcc tcagaacta 3420
 tgggaataaa atttctgttg tttacaagta aatcatttta tgttattttg ttacagaagc 3480
 ccaaaaagat gaagacatac accagatcac tccattctct tcttgcttgc atggtttctg 3540
 aggatagctt ggatgtaatt ctaatttct ctataggtat tttctttatg gctcctctac 3600
 aggttaagggt tttttccct ttggcttcat ttaagaattt ttctgtaacc ttgtatttc 3660
 tgaagtgtga atatgttatg cctaggtatc atttgtttgt ttgggttttc ttggcatata 3720
 tcttctgat gttctctgaa ctccagaat ctgtgatttg ttgtctgaca ttaatttgga 3780
 ggaatttttg gtattattgc tttaaatatt gcttctgctc cttttctct
 ttctttgact 3840
 tacagtattc ccattacatg taattatctc acagtctctg aaagttttgt tttgttcttt 3900
 ttgttagtgc tttttcttc tgttttccag ttttggcagt ttctgtttac gtatcttcaa 3960
 tctcagaaat tctttctca agcatgttca gccactaat gtgtacttca aaagtattct 4020
 acatttcttt tacagtgttt ttgatctcta gaatttttaa attctttctt aaaactttca 4080
 tctctcagga attcaagact agcctgggca acatagtgaa actctatctc taaaaacat 4140
 tagccaggta tggatgatga tgcctgtagt cagagctact caggaggcta aggtgggagg 4200
 atcacctgag cctgggaagt tgaggttgca gtgagccaag gtcacgccac tgcactctgg
 4260
 attgggcaac agagccagac cctgtctcaa aaaaaagaaa aattccatgg ctctgcttac 4320
 attatccatc tgatcttaca tgttgcttat tttttccatt aaaactccta gcctattaat 4380
 catagttttt ttataattaa tactccgatg tgataatgtc ttagtccaat tactgtggtt 4440
 ataacagaat gccacaact ggggtgattta taaacaaaag aagctgattt aggcgtattt 4500
 agaggctggg gagtccaaga gcttggtgct agcatctgat gagtgccttc ttgcttcac 4560
 ataacatggg agagggcatc acgtgtgaag agagcttact cttataacat agccactccc 4620
 acaagaatta acccaccgcc atgagagcca tgtgaattca ttcatgagga cagcgggtta 4680
 agtttccaat atatggactt ttccggggaca cattcaaacc acagcagtta gttgtaacgt 4740
 tctgtcatg tctcattctg gttctgatgc ttgtgcagtc tcttcaaact gcgtctttgc 4800
 ctttttagtgt gccttgcaat gtggaaatga tatactgggt aagaggagct gtagtaaga 4860
 ggcttctagt gacgtagtga caagctgtgg ggagaggag tgttgacag tctgcccga 4920
 tgtcacagtc ttccagttag cctgtgtccc tggactgtga acttcatgct tgcttctcag 4980
 cttccccagc cccttagatg gtacagaact gttggagggg ggtggagttg tatatttccc 5040
 ttgtctggg taggtcaccc tctgataaaa caccaggtta ggcctctggt gaaataattt 5100
 ctctgaggg
 cagaccttct attataata gaatgttcca acctatttca aaatggttcc 5160
 tcttctctt ccaactgccag aagcataatg agattttccc cctaataatc gtggttaagg 5220
 cctagcagag ctccaggagg taacactctc aagtgtctca tactacctg caccatgact 5280
 gggctctgct ggagttctta atttgcagaa ctgccacac tgagcctccc gcaatttctc 5340

aattacaggg caaactttcc cagccggcac tgggtccttg gaggtttctg tctgctggtt 5400
tcttctctg gaggtttgct tctgtgttt gctgtctct ccaatttggg gggcagtggt 5460
ttgccaatg acctcaattc tctgaaagag ctaagaagag gtgttaattt ttcggtttgc 5520
tcagctttct acttgttgct
agaatggagc gccaatagt cctcctatag tgacatgtaa 5580
ccctcaactc tagagatgat gaagcatact aatgacaaag gagaatgct tcagcagttt 5640
tctgtcagca cattaccctc tgaaaaagct gcttcttcca cattctgcaa gagatgggtc 5700
tcaactcaga gctcaaggca aatgacttcc ttcaaggaga aggaataaac agtctcagaa 5760
accatgaaag cctgccccca ggagtgtccc tgaacctcag cagggggcac acttaccttg 5820
cagaaatagg tgaggcatgc tcttggtaca aaatcccaat ggtacagaag gacaaattga 5880
aaaacaagtc tccctctaaa cccctgaccc cgagctacct agttctctc cctagaggca 5940
aagctgttac cagattcttg tatctcctta
acatatatcc ttagaagagc tgtcaagtga 6000
acacatgttt aagtgaaac ctattttaga agtgcatttt ctttaaggaaac tttagggttg 6060
gaaggaacct gtgtcagtc ttaattcaca acctccatta gtacttattg ttcttgacaa 6120
aaaatctttc tcaaaaaagc cctttccact ctgacatagc ttattctact tttacttagc 6180
tccaataact tataaaacat atttttgaaa gtctaaaatc tgccactatg ttttttttcc 6240
ctaataactc tttactttga cctctaagcc agagaaaaca ggtggtcaaa tgccttttgc 6300
ctaagatgga acttagaata tttgaagacc tcagatcttc acctgccaataaacgtgtt 6360
tctctctccc tttcacagag catttggttt taggaaattc
agagccacat tccttataga 6420
caagactaaa ctcttattca acatactcag aaacttcttc taagaggata accactcacc 6480
agaggaaaaa agtttctcat gtacagctgg caaagggatg gaaccatctg tgttatataa 6540
attgacagac gcttatgaga tttattaagg gaaatactag agtcttagta catacttgct 6600
aatatagcat acatgaaggc tttatctata attttttgg ccaagcagaa attttggtat 6660
tactcacctc aacaaatttc caagacatta tgaatagaa ttttaggtcc tgacatcacc 6720
atgtgtctca ggttttgaag cgttgctgga caagaggggt aaaacacggc tctgccttgg 6780
attcaaagtt ggctctcat actagcaagt ataccttgg atcctgttca
cttctcccgg 6840
ccacagcatc acattgctat aaaaggcaga tacaagtatt aaccagctca caggttatca 6900
gataagctta gtctgaccaa tgcttaacac agcaactggg ccactattgt cattcctgtg 6960
gtggtggcac acacaccagc cctctgtccg ggccatgggtc taggaccacc ctccacagag 7020
gctgtgagct agagccctaa ctgtgcaggg ccctaactat gccaggctac ttatctctct 7080
taagaggact tcattagtgc ctgtcggcc atacagtttt ttacttacca agtaacacag 7140
ttatcagcac actccaggta ctagccaagg actacaaaat caactgtaag gtcagctttt 7200
gtatcaaaag ctcaaaggag aaactcaaac ttacataga tgtcccatga agatgttcag
7260
caaaccattt ctctctgtt ccctggaatc catcccagta ttgtgctatg tgtgtgtcta 7320
gtaattcttt acaaaaagct ctgtttcttg tgatgctatc agatcacatt gaagaatata 7380
caagccgtac tatgaaggct gttgtctcat atagtcttaa cgtagtgaag actgatgttc 7440
ttacatgctg tctttttggg cactcaaaag aattcctgta cagtcttaca aatcagttgt 7500
agcttaaatg gatgtgtgt gtgacttgta cacacaggct acattccctt gacagaaaat 7560
atagtttaaa accaaatttg cagccctgtt taagtgaatg cacaggactt tattgtattc 7620
aggctcttta ttgtaagact cactcctgtc ttcatittat gttccactgt tgtgcttccc 7680

atgtgccttt ctctagtttt gttttctgtg tttctacgga ctgctctcag cccaggtgtg 7740
caggaagcac acacatgctt gcagagcctt catggcctct gcattcaggg catgacttca 7800
acgcacagtg gctgtactga tttgttaaaa caaaggaaca gattacttct cctaattcac 7860
agggaagtcc caggtttgct gggcagtgag cagacctgtg tctgtctgcg cttgccttgg 7920
tgaaaaaccc caccgttcag gctgcagggt gcgagacca ggcacaaaac ttttgctgga 7980
tgaggaggaa agatgtaagg ttgtccccct tcagagacag caaagggcag gtctgtagct 8040
tcacttactt caggattgtg atttttgaca gagccgagag atcagggttg ttgaaccagg 8100
cctgaaggtc
ctagtgaatc tcgtgaagag aggaggggtc tggtgtgaac atggacctag 8160
aggacatctt tactgcagga gaaggaacag tgggatggg gtggacttgc caaaggaata 8220
tagctcaagt tctgcagcc caaaaaagct cagtttcttt tggccaaagc ttccgcgagt 8280
ttccctggca tttctctgc gggagctaca ggggcagtgg gacacttagc ctctctaaaa 8340

gcacctccac ggctgtttgt gtcaagcctt tatccaaga gcttcacttt tgcgaagtaa 8400
 tgtgtcttac acattggctt caaagtaccc atggctgggt gcaataaaca ttaaggaggc 8460
 ctgtctctgc acccggagtt ggggtgccctc atttcagatg atttcgaggg tgcttgacaa 8520
 gatctgaagg accctcggac
 ttttagagcac cacctcggac gcctggcacc cctgccgcgc 8580
 gggcacggcg acctctcag ctgccaggcc agcctctgat ccccgagagg gtcccgtagt 8640
 gctgcagggg aggtggggac ccgaataaag gagcagtttc cccgtcgggt ccattatccg 8700
 acgctggctc taaggctcgg ccagctctgtc taaagctggt acaagtttgc tttgtaaaac 8760
 aaaagaaggg aaagggggaa ggggaccctg gcacagattt ggctcgacct ggacataggc 8820
 tgggcctgca agtccgcggg gaccgggtcc agaggggcag tgctgggaac gcccctctcg 8880
 gaaattaact cctcagggca cccgtcctcc tcccatgcgc cgccccactc ccgccggaga 8940
 ctaggtcccc cggggggccac cgctgtccac
 cgctccggc ggccgctggc cttgggtccc 9000
 cgctgtgtgt tctctccct cctctctgca ttctctctct cctctgtctc tcccgatccc 9060
 tctctccggc cctggctcct cctctctccg cctgtctctc ccgcgcctcg gcccgcgcga 9120
 gctagacgtc cgggcagccc ccggcgcagc gcggccgcag cagcctccgc cccccgcacg 9180
 gtgtgagcgc ccgacgcggc cgaggcggcc ggagtcccga gctagccccg gcggccggcg 9240
 ccgccagac cgagcacag gccacctctg cggcgtccgc ccgagtcctc gcctcgccgc 9300
 caacgccaca accaccgcgc acggccccct gactccgtcc agtattgatc gggagagccg 9360
 gagcgagctc ttccggggagc agcgatgcga cctccggga
 cggccggggc agcgtctctg 9420
 gcgctgtgtg ctgcgtctg cccggcgagt cgggctctgg aggaaaagaa aggtaagggc 9480
 gtgtctcgcc ggctcccgcg ccgccccggg atcgcgcccc ggaccccgca gcccggccaa 9540
 ccgcgcaccg gcgcaccggc tcggcgcccc cgccccgcc cgtcttttcc tgtttccttg 9600
 agatcagctg cggcgccgac cgggaccgcg ggaggaacgg gacgtttcgt tcttcggccg 9660
 ggagagctct gggcggggcg aggaggagac gcgtgggaca cgggctgca gcccaggcgg 9720
 ggaacggccg cggggacctc cggcgccccg aaccgtctcc aactttcttc cctcacttcc 9780
 cccgcccagc tgcgcaggat cggcgtcagt gggcgaaagc cgggtgctgg
 tgggcgcctg 9840
 gggccggggg cccgcacgtg cgccccgcgc tgtcttccca gggcgcgacg gggctctggc 9900
 gcgcacccga gggcgggcg ctgcccaccc gccgagactg cactgtttag ggaagctgag 9960
 gaaggaaacc aaaaatacag cctccctctg gaccccgcg gacaggcggc tttctgagag 10020
 gacctcccc cctccgcct cgcgcaggt ctcaaaactga agccggcgcc gccagcctg 10080
 gccccggccc ctctccaggt ccccgcatc ctggttcccc agtgtggagt cgcagcctcg 10140
 acctgggagc tgggagaact cgtctaccac cacctgcggc tcccggggag ggggtgtgct 10200
 ggcggcgggt agtttctctg ttggcaaaag gcaggtgggg tccgaccgc
 cccttggcg 10260
 cagaccccg cgctcgctt cgccccgtgc gccctcgtct tgcctatcca agagtcccc 10320
 ccacctccc gggacccag ctccctctg ggcggccg cgaaagccc caggctctcc 10380
 ttcgatggc gcctcgcgga gacgtccggg tctgtctcac ctgcagcct tcggtcgcg 10440
 ctgggcttgc cgggtggagcg ggacgcggct gtccggccac tgcagggggg gatcgcgga 10500
 ctcttgagcg gaagccccg aagcagagct catcctggcc aacaccatgg tgtttcaaaa 10560
 tggggctcac agcaaaactt tctcaaaaac ccggagactt tcttcttgg atgtctctt 10620
 ttgtgtttg aagaatttga gccaaacaaa atattaacc tgtcttacac
 acacacacac 10680
 acacacacac acacacac cggattgtg tccctggttc aagtgtgcca agtgtgcaga 10740
 cagaacatga gcgagtctg cttctgtgact accgaccata aaccacttg acaggggaaa 10800
 catgccttgg aaggtttat tgcacaattc caaccttgag ctgcgcgggt tccaagagcc 10860
 aggccgtac ttgtgttga tgtcattggc ttggggagtt ggggttttgt gccagcgcg 10920
 gtctgtgggg gaggggcaag gcatagaaca gtggttccca gaccttgctg cacattggaa 10980
 ttacctggga ttaaaaaaaa aaaaatcaaa acaaaaacca gtgtctggct cccgccccca 11040
 gacattctga ttaattggc atggggcaag acctggactt gggatttttt
 ttaatgtct 11100
 tcatgtgatc tgttgggcag ccagatttgg ggatcactag acggaagaag gattgtttaa 11160
 gtctccggag atgttactg ccaatgctaa gagctctttg aggacatctg gaattgttac 11220
 aatattgcca aatataggaa agagggaataa ggtagagtgt gattccaata ataaaggatt 11280
 ccgcttttca ttgaaggaac tgggtggaaag gtttcttctc tgcgtgagct gcaggcccg 11340

cctgcctgcc tgggggtgcc gggagacgcg ggccctgctcc ggagactgct gactgccggt 11400
cctgttagtc aggtgtcagc cctgtctctg ccgaagagac tcttctcttt attttaaatt 11460
aaaccctcag agcaccacca aagcatcact tttctccctc cattgggtgtt
ctcattcttt 11520
gatgttactt gtttgaacac cactattagt agttggagat ttgttctga gaaaaatata 11580
aataccactt aatttgcctg tttgtcccgc attcactcaa aacagaatgc tcttgaagac 11640
aagagagaga gtaggagaac agacgtatt ccattacagt aacataaaag actggatttt 11700
caggggcaaa ttattaaat aggagatgag ctcttttaac agaaatttgt ttaaggcctg 11760
tgtctatcaa attcagtga ttttattcaa gatgcacttt gtttagtggg agttttgttt 11820
ggttctggga catgctaact tctagacttg ctgctcttag aggtaatgac tgccagacac 11880
catttcatga gtccataatc ccacattaag cataagaggt gcacactctc
ctcctatggg 11940
ggaaactgag gtacgaagaa ctaaagtac tttccacag ctgggtgggag gcagacggga 12000
aattcacacc aggggttcc aactccagat cctctctca acttccaaac tccactgcct 12060
tgtccgagtt ctggtttcag gagatccaaa tcaggtgtgt gcaaatgtct aatgtcagag 12120
ctggcaaggg gaaagggcc agggagccgg ctcatgacga tgagcctgtc tgaagcttca 12180
acgcgggctg tccggcagtc tgcattctg ccgagttcct cagccctctg ttgggtcacc 12240
ttccatagag gcagcttagt cctcagttca gtgagcatgg agtggagact gcttagggg 12300
tgctgagcaa agccctgcct cttacagat gaaggtgctc tccagaaggg
acactggaaa 12360
gtattccaag gcgagtcgaa ttcccaactg agggagcttt gtggaaataa gcccgccag 12420
cccacttct ggagacgttc ccattcagta ggtccgagct gtcttaaaaga gaaaccaaag 12480
tggggatatt aatggatcc aaagtgagat ctacccacc ctccctctc aaaggaggtc 12540
agatcaagaa agcccaagcc cggcctggca attgggacct ttcttctac tccagcccag 12600
ggatgaagggt gacaagtcac tttagacct caggcttctg agctgttgtt tctgaattca 12660
gtgaatattt actgagtgca tagaatatgc tagatatctt gggctaaaagg ttgaaggggg 12720
ggtgagtttt aagggtttct gctcttgctt ccagattgct tccaatctg
gaaaggacac 12780
cagtggtttg tigttagac ccacactgcc gtagcacaga atacaagaaa ctggctgaga 12840
gtcccaatag gcttttaaca gtaatttctg gcttcacgta tttagtttca taactcatga 12900
tttttcaaaa acttctggtt tgaagacacc gattgccgaa agtccattgt gctgcataat 12960
tacacttggt ccacgtgaca gcactaacat gttctgaaat gtttttagaa gtagtctcag 13020
caaagatgaa ggattctctc ctgtttgaaa agaaaatatt ctttgtttt tctttgatct 13080
aagctctaag actagcagct agcatctgaa acttttttga cgagagtgc aaaccaactc 13140
taatatataa ggcaattgat gattatgggc actgaaggga aggtaacccc
aggctgggtc 13200
cccgaatag ggatgggtca caatgttag gacatttcgc ctgttgaga acccactgc 13260
aacacagtgt ggcccttgcc atgtgacttg tgtgtgtgcc tgtgtgtctg tgtgtgcgtg 13320
ttttaatttt gacttcataa gtactctagt tatgagctta ttaacattg ggttttacta 13380
ataggggtat gtgttagaaa aatttcaaag ttttagaata tggttcacc acatgttgct 13440
tccctgtaaa tataattttt aaaaccagat tctgggccgg gcatgggtgc tcacctctat 13500
aatccaaaa cgttgggagg ccgaggcagg cgaatcatga agccaggagt ttgagaccag 13560
gctgaccaac acggtgaaac ccagtcctca ctaaaaatac aaaaaaatt
agctgggctg 13620
ggtggcaggt gctgtaatc ccagctactc aggaggtga ggcaggagaa ttgcttgaac 13680
ccaggaggca gaggttgtag tgagccaaga tcgcaccatt gcactccagc ccgcgcgaca 13740
tgttgagact ccactcaaa aaaaaaaaaa aaaaaacaga ttctgttct cagatccatt 13800
ccatttttgt ttctcttat cacttatgga catttgaaat tatggtaata aacattgtta 13860
gtctcagtta attattactg gtttattctt gaaccactaa tccatagaga atagagtga 13920
aatcttaact tgttctgtga ggccatcccc attaaacatc atagtgttt ctcattcgtt 13980
cttttctgtt ttctctctac aggaatgaat tttctaagaa aattccagca
gttggctctt 14040
tgacgacat ctctagattg tctccattg ggcccatagg cacaagctgg ccagtttgaa 14100
tttgggcaag aatccaggca ttggaactta ttcaaataac tagtttgctt gtaattttca 14160
cttttctaga gtcatctgat aaagctttct tgctacacat ttagatagat aactcaatc 14220
cagttgtcta gaaagtctc tgagccagct gggagcagga ggggtagtgt gggccaggaa 14280
tattgggggt gtgtttactg agcccttaga aagtaagtgc tagatttgac atttcaatcc 14340

ctgaaggccc tgaagttcag tatcaaatga ctggtcctgt ggactgagca tctgtgaatt 14400
gcatatgctt agagtaaatt ttactcctac cagtttcagc agcttgcttt
agcaagcagt 14460
atggaacac taacatgggg gagtagaatt tctctctctg atccaagttt tatctcattc 14520
tggtgggttt tcaaggagag actcggagtc caagtgtcct tctgaatat atctggaact 14580
tctcattaac aaaagactca agttataatt taggggacaa ggcacccaat gagaatgcct 14640
tgcaggcagc cctaagtaca cctgaatta caccattact agcgcggcag cacacatggc 14700
cctgacttag tttaaataat tacgtaagtc aaccatgatt gtttgccctt tgcatagaag 14760
ggcaagtatt ggtacctgtt acaacttagg ctttttttc tttatgtttg agccatgatg 14820
agtgtttac actgttgcat ccatagttg agatgaaga ataaattaga
cttggttaatt 14880
gcccttaagt gtctggaagt caactgggga aagagagcta gagataataa gtgtgaaaca 14940
atgtcacaga atcaatgacg gaactcttc caggacaaag gatgactttt gagttcagtc 15000
tttgccctta attctacatg gggaggagag caggtttagc cacaatgga agggattact 15060
catttgagct atttggttat atgattatit cccagagaa taggatgtgc agggcattac 15120
acaagcagt ccaatagcag caaagtctt gagagtgcta gtaattcaa tggcaggaag 15180
agaaggaata aatggttaag ctacctacag ttcacagaga gctccatcct cactgtggct 15240
ttggattttg tctgtgtga aagagaagtg actgtgaact gacatgctgt
gtttggtgtt 15300
ttagaagat ggctgcagca gcggtttggg gaatggactg caggagtggc attggaaca 15360
ggaaggttca tgactattgc cagagacaga ggatgaagca ggagcaagga agattcagga 15420
caggggactc cggggctgat caggaggcag aactggttga taagtatatg tagcagcata 15480
agaaagaaag aatcccagat tgacaccag gcttctact tggaaacctg gatagatact 15540
gaatgcaatc acaaaggctg ggaagtcaat gggactgcag ggaagggaag ggaaggagg 15600
agaaggagaa gggcaggagg gtccaatc aatattcagc ttttagatgt gttgagcttg 15660
aagtgtcag atggagaagt ccaggaggca gtagaatcag gtgtccaga
gcacaggaga 15720
gcaatgtggc ttgagtgtc atttgtcac atatttccgt gtcagttact tgtcttagat 15780
cacagaacaa gtctcctct cacagtttcc tggctccacc tgtctcatgc tcaccgtcag 15840
catcgaatt gagccacacc aggggttctg gataccagct tctctctagg tgaggctgct 15900
atagtgcagc gctgattagt tgcagttatc agcaactgg aatataatat attgtgcata 15960
taagtgtacc agaagtcagc tttatataat gctgcaaata ctcggaatgg ggatctcttg 16020
ttccctgctt aagaccacat cacattactt ggtttgtac gctagtggct gaacaaaaa 16080
aagtaggaga tgatttttt tctttttct taaagcagta gctttgaac
cttgaccatg 16140
ctttctaacc agctgagggg cttttgaaaa agagggtgcc ttactgtgcc ccagaccagg 16200
acaatcagta tttctggga atggagcctg gcacacacac atttcttaa gctcccttg 16260
caattctgag gagtggatta catgttgtat gtagctcgta acgaaagaaa tcttgtctt 16320
gtctcagac cccatttct tactcatctc atgagctcct tcgagatcca gaaacagttg 16380
catatttcat tagtaaatca gttccagagt cacattttat ttcacaagtt agtccattaa 16440
aagtttctg cagttaggaa atagccagaa agaacactcc accctctc ctttttataa 16500
ctatagggtc tggctcgaca gagcaggagc atcgccatct tggacaagcc
cctcattcta 16560
aagttcacct taataaaaa ctgcctaat tcaaaactgca tcagcctaag ggctaaggctc 16620
agcatgacca taaccacaa ataacatctc caaccggaaa cattcgaaac tctcctcga 16680
ccagagacat gctagtcagg agataacccc cctccagcag ggaagatgcc agtctcgga 16740
taacctctct ctggccggaa agatgcctgc cccaagataa acttgccctc tcccagagat 16800
attccaacc tgccataaaa cttctccctc aaacaggaac attccaaaat tctgataatc 16860
tccctcacc taaaaccaat atatactcct agtctgtaag agaaagcgct cttgaccaa 16920
attcaccagg agtgcctccc aggttttaac taaagaaaac ctctcttaa
ctgcaaaaa 16980
aaaaaaggga aaaaaaaag ctttctgcag tggctttcag cgggcccagc atggcagcag 17040
cacctgagaa cctgttgag atgcacactc ttggacccca cctggcctc tgagtaagac 17100
actggaagg caggccccg tctgtgcaca caagtctca gggagattct gactgatgca 17160
tgccagattt tgagaaactc tgataactc caggcacatc gcatgctggg atctagatac 17220
accaaggga caaaataact gcacttgtcc tctgaggacc gacttacctt ttggaagggc 17280
tgagaaagag agacacatac aagatcactc cctgtaatgc aatgtttat aacagatgtg 17340

atttgggatt tcagtgggag cccaaaagag ggactgacta attcagcctc
tgtgacaagg 17400
ggagtttctc agaaacagaa tgcttagctg ggccctcagg cacagggaca ggaatgagga 17460
aatacttgta ggccctgtgc tccttcagca aaacctcag tttcttgta tttttataaa 17520
tgcaaacatc ttattaaagt agatgctaag gcattagaat ttcttgcttt atttttctaa 17580
atgaccatga ggaaacctgg aatgtcaaag ataaagtga acacattctg catttaaaaa 17640
ttaaagtatg cttttttaa agtagcaacc agatgtgaaa aattggactg gaggccaggt 17700
tatagttagt agctttaact ttctcccaa cagcaacagc acaattttcc ctaaaatgtg 17760
ttatgaataa gtaaatgac tacttcacat cttttaactc ttcttacaga
aatctaagag 17820
agaaatgaaa caaagtgtg cacagtctc gacacgataa atacatgtga aatcacacaa 17880
ctcagaaaat gtcccttaaa ttaattgagc catttggtact tgtgaattag aagagacatc 17940
tatgttctga tccactgttg aaagctgtac aatgttacct atttatttgc agacatcctt 18000
tggaacaaaa taggttagatt tgcaacaaat aaagagtga gtacagctgc tgacattacc 18060
ttgtatatc atgcctttat gtaaaaaaaa aaaaaaaat atatatatat atatatatat 18120
atatatatat atacacacac acacacatat ggaggtaaag accactgctt gctttgcagt 18180
tgttttaaga gcattcatga aggattttat ttataagca gaaatgtgat
atctgacgat 18240
tttaccata catgcttgca ggccagtga cagcagatga cgtcatgatt gttttagcag 18300
tcctatcggt ttacttatga tgtcattaca acccttgctt aaaatttctt tcctttactc 18360
caggtttttg ataaaattga tgcatgac atagtctctc tgataagaca aactggcatt 18420
tgtatgtgaa aaactgtgca gtgttttagt tctctgctga tactcaaatt atccattatt 18480
ttagtgtcgg aataaaaaa aaccacttag tgaatttggt caggctccta aggacaggca 18540
aagggtgctt gagattttct gatcattgta taccaaattt tagaaacttt ttcaaaaaa 18600
tttttttaat ttcaaaaacc tgggtttgtt tatttaccag caatcattga
atacctgaaa 18660
gctttcagga gattttatta caatggtttc ttttactta caaaattatc tcctagtcca 18720
ttctcatata ctgtaagcca ttgtaaatgc ttcaaattgt gccgaacaag ataaactaga 18780
caaaactatt taagtttggt ctagtgtctaa ctgcaagat ctaatggctc caactagatt 18840
tttaaaaaa agtatatttt aatatattat tagaaagtta agcaattatc tgtttatagg 18900
taacaaaaac cctggaacc caatgtcaga gtcatccac ttttgattaa gtccaacat 18960
atgacagata aacaaaagat ggttggtcgg gctcagtggt tcatgcctgt aatctcagca 19020
ctttcagagg ccgaggcggg cggatcaca ggtcaggagt ttgagacttg
cctgaccaac 19080
atggtgaaac ccgctctac taaaaataa aaaaaaacag ctgggtgcgg tggcacgtgc 19140
ctgtagtccc agctactcag gaggtgagg caggagaatc acttaaacct ggaaggcagg 19200
ggttgcatg agctgagatc acaccactac actccagcct aggcgacaga gcaagactca 19260
gtcaaaaaa aaaaaaaag tggtcattgg agaattattg tgtcacctgt tgttttttaa 19320
tgtactaatt ttgagaggct tttaaataga gtgactata gaacttttct ttggcttcaa 19380
tttgctacaa ttttaataa gaatcagaaa ccttatcctt atagatgttt ctgtattttt 19440
ttaatttctg gtgacattta tgagtgaaga tagtgtattg ccctgttttc
tttcttactc 19500
ccctttcttc ttcttctctt gcttttttct ttcttccctt ctttctttct cttectcgt 19560
ccttcttttt tacaagctgt tatgaattag ctttcacaga gaaagaaaaa tttttataaa 19620
taactggaaa tgaactttg caaaggactg cagatgaaaa actttgtcaa atgactgtaa 19680
aaataacta tataattttc aaaagttaga aagtacaaa cactcagat attcatggtt 19740
atacaagtat gcatacatat gtattgctcc ctgaaaagtg gtgttgtaa gggagttttt 19800
cttagtacgc ggcttaacat atttttttct gtaatttggt gttagtata atggggagag 19860
aaaacagggt agagtctccc ctctcagttt caccttccat aaaacagcta
aactagacga 19920
tcgtcagact cttccagct gaaaacatct gtaaaattaa aaacaaatct aatgtatgc 19980
aagatatgta tttaaacatg ctggtaataa gtgtgctgtc cctataattt agatgctaaa 20040
acattgatgt cataataata acaacacctc gcatttgta agcacctcat agtttacaca 20100
atgccttaac attcttctct ctacgctcc tacaacccca caggattggg atagctttcc 20160
agattgggag gtgagggacc caggctcaga gcgattctgc tgtgtccgt aatcaccagg 20220
ctggtgatca gtgggactg ggtgctctcc tctacacag cactgtctct caacatgcag 20280
gtcaaggta cttattctct cttcaagacg tcattgggtt ttttagctat

ggatgcccc 20340
tcacttttag ttctatttgt gaatcaaagg ctaaataaag taticctcaa aatttgttat 20400
acttctgtta ctaatgctta atgtccctca caatttctgt atatttctgt gtatttctgc 20460
tctgttttgg ttcttttccc aggttttcttt tttgttatga agtagttttt agactcaagt 20520
ctcttctgta tgtgttataa ctgccattc cataagatac agggcagtgat atttgtgagc 20580
cttgaataa tttacttttag aaatgagaag tatgactttt caacgtttgtg tcatcaactt 20640
ctgtaaat tccagacctt taaatacttg cagaaaaaaa atgaaaggag aaggcaactt 20700
gatttagcag ttgggtcagt tagcaatgcc tatggcaagc ttagtaatt
cccttacata 20760
gatttgaag actcatttct atgatttaaa tgaaggcata cacttaacct ctttaggggtg 20820
tgaaacagct tttaaaaa gagacaaact taagaaacag tgtggccctc caagagtgtt 20880
cattttccat atcataccat ttgtataaag ctatttctggc tgggatttac ttgcaagcat 20940
tggcttttaa gaagagatgg ttccacacat caaattattc acttggaggc acttctggg 21000
ttgaaggaat ggaatggaga gtgcggcagt gtagtagatct ctgagtgcg gtgatgtgcc 21060
tctccagaa gaaatttcaa aatgcagtgt tcattttctt ccacaagaaa ggaagaaact 21120
gttttgttat tgtttattcc taacatagtg gaaacttttc agtactctgg
cagaaatttc 21180
ccaaaagcaa ttttctattt catgattata aagtagcaaa ggaaaaagtc ctgcactcca 21240
gctgagcaat ggatctccag ttgttatcta ggtgctgcag gtttagagag gattgccagg 21300
agaacacatc gatttttcag gctgtgatg acgtatctct tgttgaataa gtaaacctt 21360
ccagtaaaac gacagttagt atattgattt cagggtggct ttagccactg aacctgtaag 21420
tcttgcaag gttacttggg caaaagcatc attattttac cttcagtcaa caaaatcta 21480
cctggccaag gcagaacaga aagttcagca atttgatgaa gtgggacaac atgaagaatc 21540
aggtgagttg cctacttttt cacttcactt tccaccttta gagattcttg
tttagatgca 21600
gagtagtgac gtgcctgggt tcaggagag agttgaatga gaaaagtccc agaagggcag 21660
aagacttggg tgattatctg agtccatctt tccttatcac atgacagagt tcttgaagtc 21720
ttggctagga attctaggtt tttagattct ttgggcaatg gctactaaat gttcataatg 21780
ttgctcagtt gcaaaaaaca gacattcaaa ctatagccag ggagataagt agtcacgaac 21840
tcaaggccta aattctgctg atggagccga tgagaattgg gtgctaagc aaagagagtt 21900
gccaatatta tattcttcgg ggtttttgt ttttattcgc attttgaaa aggaaaaat 21960
tagcattcct ctgacttaat attgagaaga catgggcac tcttttctt
cccacacttg 22020
tcttctttca ctaggtgaca agggaagagg tagcatgagg tgggtggtcac aggtgagagg 22080
ggctgttgtg agcacaggca tgttgactgc acattggtca ctagtagaa gttttgcagg 22140
cttggtgact tctgaacact gttttcaagg ttgattttta gttgagagaa cctctaggta 22200
ccacgtaatg ttattaacag tagtactgat ctcaaatcg ccctatgtcc cattcacaag 22260
atgttctgcc aagccataaa agggccagtt aagtttaaga gaagtctca aagtaacaga 22320
tgataactaa ttaataccca gtgattttga aatgtagaca tcaaacatac caattcagt 22380
gtatcatcct tagaggcaga cagaggatga ttaaatcatt cagcccatct
ctgtctgagg 22440
acgcagctta gcacagcatg ttggaggcta aatgggcctt aagggaaaaa atgatatctg 22500
aagatgcaat ttatttcaaa aagagtttgc tccgtgaat ttactctc tatgtagaac 22560
ggcaccagca cacactttc ctgagccttt gcatgtgtgg caggcagcgg cctggcatcc 22620
tggggaaactg aatgaggacg cagatgaccc ggacgtgttc acagtttgac acatctgact 22680
cccagatcag ggacagctag ctttctggc tggtaagtt gatgattcca tctttgcctg 22740
gttctctgac tgtctcatgc tttctgttat tactattttg cagcagatat ttctgtcat 22800
ttttcaatca tatatgcatc ctggatggca tagagttgat tctctaaca
aatcagtgtc 22860
cctttgtatt ttttctggc cataagatag aatataatg tcatttatta aaaatggaga 22920
aaatgttcag gatttcttg actcagagag ggaaaaggga tactcagggc acttttctag 22980
ccaggaaatt actaccttg cagggtaaag gggaactcacc acgctggaag tcaaaataag 23040
ccaccagtgc caagtgttca aagcccttag aatcacaatg ctcttaaagc aaagtcttca 23100
acaatgcttg aaaacttcca ctggttctca gtatgtccaa aattgtcatg tctatgaatg 23160
attttctcaa tctgaaaatt tttatagcag gctaaagaat gagataggtc agtgtgattc 23220
tagaactaat cattaacatt caatagatga ctattttatt ctgaaaaag
cagcaacttt 23280

ctatttactc tctattttga gggtaaatc tctgtaagta gaaaaagcaa aatgtggaca 23340
 tgggactaac atatgaatat acaaagcaaa tgtaccgaaa aaatcttaag acctgccttg 23400
 tgggtgtttt tgttttgttt tgttttcatt aaagtgactt gtttagcctct tgctccctgt 23460
 gaagcacagg gaggtgactg gatgtgcaca gggcagactc tgccatatgc cctggccttg 23520
 aactcagggc cccctgggga ctgcagggga tgcctggccat gctgagcaat gcctgtgggt 23580
 gtcagtttcc tcatctgcag aatgagggtg ggcctgggtc ttatttcata gggctgcaga 23640
 ggggattcag tgacagggtg gtgtagaggc tggagcgtgc cccatgtgtg
 cagcacagcc 23700
 ttccaactag gggaggcggg cctgggctct caccagagag cctgtgttct ccatggctac 23760
 atgactttgc cccagacgtc ctccccgtgg tctggaccct gggaagtgcg caagagccag 23820
 acaggagaaa ggctccactt ggctctctc tttggtgacc atcccttgcc tccatggcgg 23880
 gactctcagg tgacatccca ccaaccctca cttgtcttcc ctgggtgggtc tcaactttcc 23940
 tcaagagtgt tgcctttttg tttcttgcac agtctgggc cagttttgat aaccctcttc 24000
 atttcacttc agaaacctg atgatttctt cctgtgtctt ttttacctta ggacttttac 24060
 tatgacgact gtgactggcc catttcttgt ttttttctc ttgtctgtct
 ttctccccc 24120
 tcatcactaa agcagacatg gcaatgatgg ccatgcacac tttcaaggg tccagctgta 24180
 gatcttcatg gttccccagg tgccctggacc atcttgtgag gagggaggca aacacaccct 24240
 gcctggagca ctggccctt tggcaatgt tttggcttcc tcaagtgaga aaagaatgga 24300
 ttgtatttc cctctgcac tattgtttt gttttgttg tttgtttgt tttgtattga 24360
 gacagagtct cactttttc cccaggtgg agtgactgg cccgacctcg gctcactgca 24420
 acctccacct tccgggttca agtgattctc ctgtctcagc cccctgagta gctgggacta 24480
 caggtgcccc ccaccacac tgactaattt ttgtatgttt ttagagagca
 gggtttcacc 24540
 atgttgccca ggtgcccatt attatttgat ctggaattaa ctgagctact gcaggaattg 24600
 ctgtattcac tgatgactgg tgttgagcca gtacacacc acaccaagg actgtgactg 24660
 tcttctgagg tccatctca gaaattctg tctcttcacc tagtgtgtaa taaggcctgc 24720
 gcgtgttata tggaactgta aaaaatgcgc caacctctg tcttctctt ttatctgatt 24780
 acttatcatt gttctctaa ttgcaagtta atagactgat cataaattaa tgcagtctgg 24840
 agacttgctg tttcctacta gcagcatata aaagtattt ttaaagttgt tttaaatctg 24900
 tgagtaaaaa taaattgctt tgcgtcaaga aacaccaaac atggaaaaac
 taacggttca 24960
 aagttaataa tttatcttat ggacatcact agtggcatag ttgcttttaa cagttagagg 25020
 atttaataga tatttgattt gcaagtggga tgaagggtgg tctaaccctt gtctgtgtt 25080
 taccttccat gagatcctag aggttgtaca gcacagtagt ggcatgtgac acacttgaga 25140
 gtgcctgttc tgtttgaaa cctggaaact atgaaggga gtggccttcg agcttaacac 25200
 ataagacttg ggaggcaaaa ccttttattc tctttaaata ttcactttag gataagcatt 25260
 tttttagggt ttaggaacag ggaaaactgt gtggttagga aggaagaaag aagaaagtta 25320
 actgttgtac attccctagg taatgtttt aagcattgtt attcactttc
 aaaacacatt 25380
 ttattttatt ggacttaata ttttgatctt attttttcaa tttcttttaa tttaacagac 25440
 aggatgagtt tttttatagt tgtattactt agaaattata ctaaaatgg ccgagtgtgg 25500
 tggctcacac ctgtaatccc agcactttgg gagccaagg caggtggatc acttgatca 25560
 cttagggttg ggagtccaag accagcctgg ccaacatagc aaaacccgt cttactaaa 25620
 aaaaaaaaac aaaaaaaa ctagccacgc atggtggcag gtgtgcctgt aaccctatct 25680
 actagggaga ctgagacata agaatacatt gaatccagga agcagaggtt gcagttagca 25740
 gagattgcac cactgcactt cagcctgggt gacagagcaa gactctgtct
 cggaaaaaa 25800
 aaaaaaaaag gataaagaaa tcatactaaa aacaaaacag aatgctgacc accttataga 25860
 aatagaaata gtggtttgct gtgatagcaa attttcttgt taacttttta tttttaaga 25920
 attgcacatt cacagggaagt tgcaaaaaat ctactgggag gtccctatccc cttccccc 25980
 acctctcca gtagtaacat cttagtagca aagttttgta tattttttt gatataatta 26040
 tctaagtttg acatcattat ctaatattaa cctaagcaa aagccacta ttttaattat 26100
 ctagtgtatg agtgttatag aactcatagc ctttcacagc attatttgga agttaatttt 26160
 cttagtgaa atgtttttg tctttaaggt ttggaggcca tggaggcatg
 aggagaaatg 26220
 ggatgaggga gagagagcta agatagataa agacagagat ggggagatcc actgattcgt 26280

tgaacaaacc agatacttcc ttatagtttt tggattaact tacatgagct aagttttatat 26340
tctgttcaga tcacaagtgg tcaagtttgt gtgtgtgtgg gggggggggg gtgggtgtgt 26400
gtgtgtacca ctctacccat cctatatatta ttgtcctgta ttgtgtctgt tctgccttct 26460
ttattttcag galagggtgc ctaaatgagg gtctttggaa agctgggtgag gccatgttgc 26520
ccgtttcagg tgttccgtgc tcaaatgtat tcattttcttg aaaaattcag ggagtgcaca 26580
cttttgtaca ttttctatg tgtatatgat accattatat aaatcttaaa
aatatatatg 26640
gttcacctga atccccagcc atttggtaga gaagatagaa aacctacaga ggaggctaag 26700
attttattag aaaaaccagc ttctcgacgg aggtattggc tttaaagtca aggcaatgca 26760
tctattcttt cttttgatat aactagctaa aagatctctt aaattcaaag tggccctcat 26820
cttactgtta ctgcaattta ctcttaatta caaattatat aaaaataggt ttgaaatac 26880
tgtagegaca aagtaacata cctctgctcc attacacaga taaaacctct aaggacaccc 26940
tcctctctta acaggcatta accaactgca gaaactgcag aaggacaggg ctattttgga 27000
ataacacagc tcctttcctt gtctgttccc tccattgtc aggccttctgt
ggagccatat 27060
tcagagcaac atagggaggg ggaagagaaa atcaaccctt tggatgaagga aagctcccaa 27120
ttcacagagc aaacatgggt actcttgttt gtgggagctc ccagggcctc ccagctcacc 27180
gagcattctg agccctgac cttacactaa ttgtattatg caaccataaa tgatgtctgc 27240
tgtaccagcg gggacagttt attttaatag attggtataa cttggcagaa tcttatctgc 27300
atgtttcatc ttggattttt agctcaattc aactcaatag gcatgtgtca aatgtctact 27360
gcagactgag cactgaaaag ctgctgggta cagggttaca tggatagaaa acgtagcctc 27420
tgacccttaa ggagcctgta atccagatcc ccattcttcc catcccatc
tcccaagcaa 27480
gaatttacct aatgtggttt gcgagaattt aagagctgga aagggtgtca cgagaagccg 27540
gaatgggttc gctaaaaatg gtctatatga ttaagcataa cgtagctttg cagcactctt 27600
cacagcttcc tcagagcctt ccgcacgcgg tgtctcatth gaatacttgt gtgaggatag 27660
cctcatacc ctcagtgagc tcttcatgga gtgatgcagt agacagcaag cctcacactt 27720
ctatgctcac ggaagaccaa atttgccctg aaaaatcttt atagtctctt cacatttcta 27780
agttgacatc aaaaatcggt taccataaaa tcctaatagt tgaagagatg taatttcaat 27840
tatttggtaa acctgacctt cattgtcaaa gcaattagtc aactcagatt
tactttctcc 27900
cagataatag attctgactt ctttttttct gattaaaaaa cttaacacct tcctcaggag 27960
atctatctca gtcttgaatg ctgattctaa ctaagaagga tatttggtca catgctggga 28020
agaggggtac tgaggcacgc cgcgattcca ctccagcatt tccagttagt cgggtgcctc 28080
tgcactcccc gtgttccggc gccagtttag ttgtgtactc tgggtgtgtc ctatactgga 28140
gtcctaaaac acttacgact gcagataggg ggaggttttt caaaaccttg gtctgaaaag 28200
ccatagaagg gagatagtaa agcggggggg tggagccaca gtacattcag gtggatccgt 28260
ttttggaat agtacaaact ggaggtgaaa ccctggaat tgatctgtcg
ttcacatgct 28320
tcatgccgag tccttgtgga cccacagaga cacactcgcc ccagtttgaa ggctgctaac 28380
ttgattctga ggacaccagt gaggtggttag tgtgcaaatg atgtgtgagg aaactttgga 28440
ggagtctcac cctgcctgga gcacgtggcc cctaaaacag cgcagcctcc caaagacaga 28500
agatgtggac tagtgagaag ccaggtatgg tgaactgtgc tggatgaagc ttgtcccacc 28560
agaggctcgc ttgtttcatt gagcacctac tgtgtgcttg tgggatgcaa acacacgtgt 28620
ggtccttgcc ctcaggttaa taggcagggg tggacagtt atgaaactgc tctaaagtca 28680
ttttctcaaa ctgggagtga caaatgtatc cacttggaag agattgagaa
ttttataaga 28740
tttttaaat tttgtttatt cacattgagg agaactctaa ttcttttgaa cttatgtata 28800
gatttcacca ttttatagta ataaatcagt cctcctgtgt gtgtgtgtgt atgtgtgtgt 28860
gtgtgtatgt aaacctcacc ttgcaatatt attattttta atagccactt gcatcttaag 28920
gaaattaaga ggacaaaaga aaagctgctg ttttgtatgt atccacatat ttaccagctg 28980
cttccttgcc ggcaggtgct ctggttctgc actgcctgtt gtcccttgcc tgaatagggt 29040
tgcctccaat attttgtca gttttctgat tgtttacagt ggcagaggag ggtagatctg 29100
gtaccagtta gtaattgcca gaggtggaag tctgtggatg aaatttgtat
aacatggaac 29160
gttagttcca cagttaatgc tactcaattg gaacccatgg aaattatttt ttggtgaaaa 29220
gggcccatgc gttatgaaat ttgagatcca tcactttaag tgaatgtagg ccctggatac 29280

agtgggagct cagaagagca aatcagttgg tcaccttgct caacgtatit tactaagggc 29340
 atcagtaagg ctttctatga cctgtctcctt caatgcttgg ttgacatttg gggagcaaag 29400
 ataaactaag gattctaagt tctgtcctgt gatgctgtaa ggggaatctc aaacctctag 29460
 gtggaggagt gcagagatga ccaggatggt ggaagcctgc aggagagctg aacacctgaa 29520
 gacacccagt gggaagacca ggacctttaa cgcccatatc tgcctgctcaa
 gactggcaga 29580
 gagaagaggg tttgtgatga gaaaagggtgg tgaaggcac aaggaggcac agagcatgtc 29640
 aggtcccata tcccaaaagg aatgtgcttg ggtgaggag agctcctcca tggctggagg 29700
 cattcagaga ccaggcagtc gcttgtgggt ttgtgattag agtgagggtc ttttataaag 29760
 ggagtgagaa gagaaggctt gtggatactt gactgtatcg gtaattaaga aataaattgt 29820
 gtacatccca tttctttcca cattttcctg ggctgtcaca gtggctgcaa agaaagcagt 29880
 ccgtgaactg aactgtgac ccagacaggc aagcacacca ggaatctctt ctgagctgtt 29940
 gataatgagg gagcgtggg gagagaaatg gggtcctctt tgagtcttct
 ctgtgccgat 30000
 acctttctct ttgttaaac agctaattaa aactgaagc agtatagctc tcttactata 30060
 cactgtagt catagtctc ttactgttct cttcactgac agttctctta ctatacactg 30120
 atggtgacgc agaaattcag aattccccgc atgtgtcccg gtttgaagc cactgtgctt 30180
 tgcctggat taggatcaga cagttagctc ttgttccaac aaggaaagt gcttattgga 30240
 aagttttgct gcagggagcc ttgagtctg catcagctt ggaagtgggc tctgtggagg 30300
 tcagaaggag gatccccac ccgcagctc aagaaaaata tgaaaagtgg attatgcctc 30360
 tgtagctata ttgcctataa actttctgca gaatgacagt attcatatcc
 tacatttttt 30420
 caaagcgata ttaatcctga gacctgcagc taaagtcaag tagaatttag ggataattaa 30480
 taggaggaag gtggggttgg aagatctgca tgattatagt cctctgatat aactggaaaa 30540
 ttctttccat tagcaaggag ctttgggttaa tataaatgg acagattaaa cctaggcaat 30600
 ttattttact cattgctgta tttttatttc agagctgggt gaaaaatta caaagtaata 30660
 ttttaagtgt ctatctaaa ctcttactct gcattttatc attgggttat gaaatgactg 30720
 gggaaagact tttcttgctt ttatttctca gtgtctactt ataacatgt tttttgaact 30780
 actgtttttg tgacaacatg cttttttccc agaaaaatc aggttaacat
 taaataggca 30840
 ctggatgttt atctgatctt gtttatagaa acacaagaaa attttaacct tgtatatact 30900
 ttactcaatt aactaggtaa gaggtcattg aaacatttag aattccactc tacatttcaa 30960
 taattatcag gtgaaagcta ctgcatctac atcagaagat gtttgaatt tatttaagaa 31020
 taaaattagc tatgcaagaa atagtatgtg gactcctatg tggaaatcac agaaacctg 31080
 acaacttgat gatctttccg caagctaaaa atatcactct ggatcacagc agtagaggac 31140
 tctgtaaat taatctgtgt gtctcctgta aataagtga ttagcagtac acaggtgggtg 31200
 tcagagtcag tgatgatgga tagaaattct acataaaatc caggctcagt
 ggctcatgcc 31260
 tttaatccca gcactttggg agtctgaggc gggtggatca cctgaggtca ggagttcgag 31320
 accagcctgg ccaacatggc aaaacctcgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagctggat 31380
 gatggcacat gcctgtaate ccagctattc gggaggcgga ggcaggagaa tctcttgaac 31440
 ctgggaggta gaggttgtag tgagccgaga tcagccatt gcactccagc ctgggcaaaa 31500
 gagcgacact ccatcgcaaa aaaaaagaa gtaagaagt ttacataaaa acgtggagtg 31560
 agcccaaggt gccatttatc cagcccatat acatcgtacc atgtacagag tggacaccag 31620
 ataaatacat tgactgcatg ccacaaacat atatatgtag gcaccgttgc
 attcaaatat 31680
 acatctgcag ccctaacaca tctttatttg ctaacgagca tcaatgtatt taaaaacaaa 31740
 catgtttaaa ctagtgaatg attagattat aatgatctta attcataagt tttctcattg 31800
 gccttttgta tacttcaatt gtaataccta gaaaaacagt tatgtccaaa ggagtgaata 31860
 ggccttatct gaaacagggt agcgtgacaa gtgttttctt acttatttta cttttcagat 31920
 aattcatcct taaagtacat tagtttaaaa gtactgttta aggaacagt acttgatta 31980
 aaacttgaat cattgttaag gaaactata ccttaacttc atgtaatcac aattaacct 32040
 ctcatatag aaggatctaa gaattttctg cagcattcac cagcaccaaa
 aagctcagag 32100
 acatatatit ctttctctgt atatgtatit taaattcaag ttagtataaa ttgacaggca 32160
 ggtcagagta atatatgac ttctgagtcc ccttagtaat taaaagaaat gattattttt 32220
 gcatgaaata tgataaagt attttaagt cctgataaaa agtcttaacc atgacaacca 32280

ttaaagatta catcaaagaa aaataagttt gactttcatt taccttggaa acagctatta 32340
 actggtaacc tcaagaaaca ccatgaagag tcagtttgct ccacacatgt cttgtaaaag 32400
 tcaaataact ggtggttatt cagtaatgac aagaggtaga agttacatcc ttgctgtctg 32460
 attgaacctt cccagagctg gcacaaggct gggaagacca taggtgctaa
 atgaggaact 32520
 acttaaagaa agaaaatgga atttcacgga caagaaaatc catgtccatt tggttctgtg 32580
 acccacatcc tttgtatcct atgctttttt acacttggta catggttgca agattgcccc 32640
 tgttttctac ttatagtcc atgcagcatg gatgtgggaa aaagtctcct ctgcaaaggg 32700
 ggttaatgca ggtcactcta cgtatgtgca cgaggctcgtt ataaagctcg aaaatatggg 32760
 ctaccaaac aggtgatttt tttaattatc caaccagaag acataacata taggggaatc 32820
 aaaagaaatc tctgagtaaa ataatgataa caggtcaaac tttgcggtcc cacgtgaggc 32880
 tggagatgcg tattgtcttg actttgcatc tacaagtta acaaatgatg
 ctttctcagt 32940
 ttacctctgg aaatggaat tagcattgca aatgacttca tgaggaggta gaagctatct 33000
 gtgaatttcc tttcgtctgt ttacgatag actctcacgt ctatagtggt catgtattat 33060
 gttaaattgg tatgtcttga agttataaag cacagccctc tataagtata tatattccac 33120
 ctctttcaaa tcggatggta cctatccttc aaactgctat ttaatgactg tctgctatgt 33180
 tcaaggcact gctctcaatg ttaatacttg atgagatcgg gcgcgttcaa ggtggcatgg 33240
 ccgtagactc aatgttagta tctgaaatat ggcctacgag ctgagttgtg aatcaagtta 33300
 atagattttc ggaatgttaa ggtctaaacc agtagctctt aactgagaca
 atcctgtcct 33360
 catctcacct gggagacatc tggcaatgtt tggagaacct tttggttgct acactggggc 33420
 atctagttag tagaggctag ggatgggtgt aaacaagttt ttttgtttgt ttgtttgtt 33480
 tttgagacag agtctcactt tgtcacccag gctggagtgc agtgggtgta tctcagctca 33540
 ctgcaacctc tgctcttag gttaacgaa ttcttatgcc tcagcctccc aagtagtagc 33600
 tgggattaca ggtgtgcacc actacactca gctaattttt gcatttttag tagagacggg 33660
 gttttgccat gttggctagg ttggtctcga actcctggcc tcaagagaac cgcccccttc 33720
 ttggcctccc aatatgccgg gattacaggt gtgagccacc gtgcccaggc
 taacattctt 33780
 taatgcatag gacagcccc accatacaga ggaatcccca gcccagaatg ttaatagtcc 33840
 taaggttag aaacccaagg ttaagccaag tcaacttacc tatcttctt aaaattgcat 33900
 aagaatgcag tctgttctt cattctctt gctttgcagt taatgatcct ttgcctggac 33960
 tttctaagt cccagaagag caacagccag catgcaggat ggcatctctg accagtgcga 34020
 ctggcctag cattccaacc tcacctgcct cagcttgctt aacctgaaaa cctaccaagt 34080
 gaaagcaaga gccacgtgaa gacgccttag ttatatgcac ccaccagac acttgctcag 34140
 aaaggaatca gtggggccct ggccttagaa actggctcct tcactgctgt
 agaaacaaca 34200
 taaatttaac ataaaacacg tgcttttctt ttttcttctt actttttcct gtcttggcaa 34260
 tgcaaggatg ccattaggtg aagaaatcct tcaccacact aatcctgcag agccagaaga 34320
 gaaaccagct tgttctaacc cagctttgtc atggagagaa ggcagctgct ccagtctgaa 34380
 ctattctttt ttttggtagc agcctgcccc aggggtgaaag tgtgtttaat agtttgaatt 34440
 acacaagtga acagtaaatg tatgcctgtt tctgctttat gggactttga aataatgttg 34500
 tttgtgcaa ggttttagat tactatacct aacaacctag aaaaagaaat gaaaaggaag 34560
 cttctgcca ggcagaggct actacgggct tggagctggg cacctgactc
 agcagctgcc 34620
 cagatcccca gagctgagaa gtcaccatgc atttgtggtg cttcgagcga gttaccagag 34680
 tcctggaaca gagcagcaca cctgcggggg gtcccccttg catttgggca gggcaggtga 34740
 ccaagggtct tgttggaaat gaagtccagc ttgaaaagca aatctggttg tgagctagag 34800
 tcagtaaca ctgttttccc gccgcccccc gcataactcg tgtgtcctaa aatacaataa 34860
 tttcttgaac ttcagtcact tatgcctata agcgggcata caacaggggc acaataaatg 34920
 tttgttaagt gaatgaattc ttccagaact agatgggata ttagtccaac tctcttattt 34980
 aacgaggtcc acagaggttc tgcgattgtc taagaaagaa ggctgtgttc
 atggcctttg 35040
 ttgtttacgt ggccctgtga ttctcttggc tccgtgaaag tctgatgca gacattccgg 35100
 ccatctagaa aggcctgcag acaagccatc cagctggcat gatcctgagt ccagctttct 35160
 ttaaaagagc ttccaaaact gcttaagctt tgactgcaca aaacctgcat cacctccagt 35220
 tgagaaactc aagagaataa gtaagtattg gatttggaga cccagctta actactagtt 35280

ttaaaatagt gaaatcaaca ttttcaaadc tttgacttca ctaagattta ataaagttaa 35340
 ttaatcatat attatgagtt attgctctct ctttatgtct gtaatgcagt tgctcctctc 35400
 tgtataaatt aataagtttt agagatccaa aatgagaatt ttaaaataaa
 ttacgtatat 35460
 tttaatcaag tttaatttga ctatatccag ctaaacaatt gattgaactt cacttgcttt 35520
 tctatgacag gttttttgtt cttagtataa gacccagtt tctcacttg tgaacagaag 35580
 gggtagact tcatgacagc taaggttctt tccgtctcta acaaaagtgg cctgaagaga 35640
 ggcttctaga ctatactcac ggtgggttct tgggacctca gactcagctc catcacttaa 35700
 gtggctgtgt gattgagtg agacacctca atctctttgt gcctcagttt cctcacctgt 35760
 cgagtgtcaa catgatgcca cctaaagctg ttgagacttc agaaaggtta tgtgtgaaaa 35820
 gtgaaaagt cctggcatcc aggaagtact caataaatac caactatttt
 attgctgcag 35880
 ctgttcttat agatgtgatt tctagaacat tgccttctaa tagggtagcc atgggccaca 35940
 attgttggct gttcgggtgt tcatatatgg ttagtccaaa ctaagatgtg ttgtgagctt 36000
 caaatacaca ctggattgtg aagacttagg acaaggaaaa caatgttaat aaaatctcat 36060
 tgataacttt taaattaatt acatgttgaa atgaaaatat ttgggacata ttgagttaaa 36120
 taaaacagga gattaatttc ttctgtttct ttctactttt ttatttagtg tggctactca 36180
 aaaatgtgac attatgtatg catctcgtat tacatttcta ttggacagca gcgctctaga 36240
 cagtactatg ggtagtatct gtggggaggt tctcagaaac atgtcgcagt
 ctctttttaga 36300
 accttaagt attcctagtc tctctactt ccagcccttg gctcttgggc ctgactcttt 36360
 ttacttttgc ggctgtgttt ctctgaaggc ttggcattag tagattgaaa agaataacca 36420
 tctagggaaa tgtgaattca gtttctttct gacattctgc tctctacaag gggatattat 36480
 gtacacataa acctacttcc aaaataatga agtgaggcct aattccttac tcttcagaga 36540
 gccactgtg gaagtgtcac tgaccttgtg tatgggctgc cttcatggc tctgggagtc 36600
 attataaagg gcagcatttg gcgtgggtgcg tcctaagcca gtgtttctcg gctctgttcc 36660
 ttagacatgt gttagtgtta atagatgttc ttggaaaaaa aaaaaaaaaa
 cagcattctg 36720
 aggtcaaaca tgctcagaaa gcttggaaac tgcactacgc ttctcgtaca catttcatat 36780
 taaagatttt ggaaagtctt gcaatcacaga gcctgtctta atattgccac aaccacaat 36840
 tgctcaaatg taaatagatt tgagtttatt cacattcaga tcacctctta aggccccacc 36900
 tcccaatgct gtcacaatgg caattagatt tccacatgag ttttggagg gacattcaga 36960
 ccacagcagg ggaagcagg gtacttgcgt ctttgcaagt gtgtccacat ctaattaata 37020
 gtacagtctt tactcttggg gtgtccgttg atattaaaa ttaatgtgcc ttatttagat 37080
 aagtaacata aaatcacaa aatgtatgcc ttagatttat atgtatttat
 aactagtcta 37140
 ttctctgaaa acagttgaga caccttgtaa aagttaccgg tacgataggg ccattccaac 37200
 aaagctgtaa agtgggtgata acacagtcac aaagaagagg agatagctct gggagaaaag 37260
 gtggcccgaga aaccagctct gagctcatg gctgcaggca aggtctgcag gttcctggtc 37320
 ctgattgcag gccatttgcg gccttgagtg gtggttacac aaggccagcc ctgggggtat 37380
 caccagaaac acctagtaca cgaatttcag tttagaggac gaagcattac tggagtattg 37440
 ttatgcagga aaactttttc ctaaaaatgc cctgaaaaga gtagtccta atgcattcaa 37500
 tcaaatgtt ttttaagtga aaacatattg tgtgtacttg atctggcctg
 ctgcttttaa 37560
 aagattaaaa ctgggactgg gcatggtggc tcacacctgt aatcccagca ctttgggagg 37620
 cagaggcagg tggatcacct gaggtcaaga gttggagacc agcctgacca agatggtgaa 37680
 accccatgcc tactaaaaat gcaaaaagt agccaggctt ggtggcgcac gccggtaatc 37740
 ccagctgatt gaggggctga ggcaggggaa tcacttgaac ctgggagcgg gaggttgcag 37800
 tgagctgaga tcgcatcatt gtactccagc ctgggcaaca agagtgaac tccatctcga 37860
 aaacaacaa acaacaaaa aaacactggg gccaaagaac tctgtgtgct gtatcaccta 37920
 accacatttc atgacacggc tagagaagaa tcatgcaaat aaaaatttcc
 aacatgttcg 37980
 taaactggga agtatttca ctggggagt agcagaaaag taatactata acctctatat 38040
 ctagacaaat gtgaattcag ttacacatat aaatatataa gtgaaaaat atataaatat 38100
 aaataaatat aaataatgt tatctacca cttctacat cttttgtgaa tattttatag 38160
 tgctcaata tattagtga ctagtatatg tacattacat taaataacta atcatttatt 38220
 aggagatgt gcttgttttt tgctaataaa gatgataata aaaaaatcct tagaccccc 38280

ctcggtttgt tttcagtttag gaattaggga tatttataag aatatcttta aatgacacat 38340
gccttgcctct gggacgaggc atctgcatgg gtgacacata tgtgttgtgt
gtacaggctc 38400
ccagcatttc cagggccctg ctcagaatgt aggccttact gattcttaca gagttacaag 38460
cgctggtag gttggcgaag tttaggtaaa cacagctggg aatgccccat ggcctctggg 38520
tgactttgga catcactgaa ctttaccctt agagatgcat acctgcatct tttttaccct 38580
gataggccct tccatgatgc tttcaaagt tttttgtctg cttttcggtt aatagacttt 38640
cacagtagcc aattgaatat attggtttaa tgcactctt tatacacaga ctggattcaa 38700
actgaggttg tgtctctccc tggctgtgtg acgttgggta tgatccaagt gtcagattac 38760
tcaacttcaa aatgaggaca gagcctttcc ctctagggc tgccaggaac
attgaatgag 38820
agagtgtctg cagcttagta caggtgttca ttgtcttctgt atggtactgt ctgtggcacg 38880
gctagataaa atacagtagc cactgattca aatttcaact gaggagtaaa ataaactgaa 38940
taacttagaa aagttttctt cttttgaatg actctaagaa ttttaaggagc atgtgagtgt 39000
tgatggctct aaaagggtaa cagagcccaa ctgctcagt tctcagcatg aaaatagtca 39060
tatggcacag actcagtga gtgggtgcac ttcaataact ggaagcacag atgcctaca 39120
gcagcatcaa agatggcact ctaactact ttcaatcctt taaaataaat ggaaacgcac 39180
attagtatg catatgaca cacgaaggac ttcgattttg ctgatgcaat
acagttttac 39240
aggattttt atactcaaat tagtaaaatt ctgtattgca tccaaattat aaattataat 39300
atcatctaga ttggacatag gaataacgac cactgggtatc tgcccagaaa gctctaccgc 39360
ctgtttataa gctcctgcag gagacacaaa aagaagagaa tttgaatata acttgaaatg 39420
accgtaactc cctgcccac ctcatttcat taccaaaccg cctctttctt cattatttct 39480
cctgaagcac aaatctatag agaactcagc tgccagtctc tcccactgca ctcagcagtg 39540
aaagggttag gcctaggctt ttcaaacaga ccagtgtttg tatcagccct taaacatctc 39600
tggaagga aatgggatcc ttctttggta attcattttt gacagtggg
gattaggtgt 39660
tctgtatctg gggggccttg ctgtcttctc tctctctcct cccactgcag accctctcct 39720
cccctcccct ctccagctct ctgatgactg ctctcatgctc ctccacctg aggactgcc 39780
gcacagccta ttgcaggaac agccaatgag gggctggctg tgctcttta tttataaaat 39840
tataaactca agcaaatct agactatgtg tcccaagat cagaggagca caaatccctt 39900
gcttacagat tgcatggggg gcacattctt taaaattggg cctgatcta gactctagcc 39960
tgagaatcat cttaagtctc agaatttcca ctcatgacct cacatctgtg ggctcccaca 40020
ttgtcttcca aaacacacat ggcacttggc atcaccttca ccccccacct
cagagcctca 40080
tctcctgca ggtagatagt caaggcaacc tcttactct tctgccaagc ctctctcct 40140
cagctcttcc ctctctctct ctttttgaat atatttttaa ttgtggcaaa atatacaca 40200
cataaaattt accatcttaa tcatgtataa aagtggagt cagtggcatt aaatacattc 40260
acgtttgtct atagccataa acaccattca tctccagagc tctttctatc ttgcaaagct 40320
gaaactctgt cccattaaag caatggctct gttttctctc gttccccag cccctggcca 40380
ccatctcag tttctgtct ctgtgagttt gattactcta agcacctctt ataagtggat 40440
catacaatgt atctgtcttt ttgtgactgg ctgtttcac tttcataat
gtcttcaagg 40500
ttcatccagc ttgcagcata tggcagaaca tctgtccatt tccaggctga atggtactct 40560
tttgtactg ttgaccacat ttcatattat cattcatcca cgggagggca cttgggttgc 40620
ttctgtcttt tagctattgt gaataacgct gctatgaaca tagctgtatg cttttgtctt 40680
ttaaagccca aatctgatca agtcactccc cagcttaaaa ctttccactg ctccccagca 40740
gtgggataaa ggccagtctc ccctgtaggt ctctccgccc agccctgctc agtcttcttg 40800
cttgtcatcc ttggctagge cttgcattgc catagccctc tgccctgtgt cacgctctct 40860
catcttggag catgagcctt ccatcatctc taccagatga actctcattt
cttctttcaa 40920
aaaataaaaa acccaaaaaa cccagagatc ccaactgtcc tgggtgtctg atagtctgca 40980
gcacagccc cctccatggc ccttctcca taagcagaat cactcctcac tgttctgca 41040
gcacctctg tgtgccaca cagctgtctt gcggtgggct gtgtgtgtga gtgtgcccc 41100
tctaggacct gagctcttc tggagggtgg gcacagcatc cattcattct gggaatcctg 41160
gtcggcacca tgetagaact tctgcaagt agtgctttg gtgtggccc atgggagagc 41220
tgttggttaag gcatacttt gcagattcca gttgtgtctg aggttgttgc tctttgcaca 41280

agttttcttct agtcaccagt gaagtgacat gtgtggcagg catggcccag
ggaggtcttt 41340
tcataaagaa gaggttgaat ctttggggct gtggtttgaa tatgtccctc aagcttatgt 41400
gttggaact taatccaaa tgcaatagt ttaggaggtg gggcctaatac acaggtgatt 41460
aggtcataag gctctgccct catggatggc ttaacatgt tagtgaggca gtgggttagc 41520
tattgtgaga gtgggttgt tagaaaattg agtgcagccc cctcttgctt gctggctacc 41580
atgctctctt gcttttctgc cttctgccgt ggggtgacac agcaagaaga cctccccag 41640
atgctggcac catgccctgg gactttccag cttcagaac cagagccag acaatttct 41700
ttctttata aattaccag tctgtggtat tctgttatag aaacacaaaa
tggactaaga 41760
caatcttctt tcatcaagt agggtaacaa cctttaaaga ctgccagtcc aaggttaaag 41820
gaaactttt aagagcagtc caaacatgat ctggccctca gctactctcc agggcatgc 41880
cacctatca cccactggct cacacagacg ctgaccactg cttagtttct caaactgaag 41940
tttctctct cagagctttt gcaaaacctt tcttttgctt ggaaaactcc cccacaaaat 42000
ctttagtgt aggttcttct tcatcttgca gaattattag tttgctcttc aaatagtctc 42060
tccagctaga ctatcaact caggagggca gatttcttct tcgcttctt caccatgtg 42120
cccatgagt ccagaactgt atagcagttt gattgaaaaa atccacaggg
tggaggatga 42180
gaggaccctg gatcccagcc tcacagcctc ttacttcacc tgtgtgattt tggtaagtc 42240
ctttattctt cctgggcttt agttttccct tatctaaaat atgagaaaag tccccctc 42300
ctgggtattc tgggagactc atgtaaaagg cactgagcca gtgcagcaca tctatgacca 42360
ggaagggtca gcttctgccc ttgcatgaga cacacattcc cttctcatg cacagtatt 42420
catgagttaa atatgtattg agaagtgggt tctcaggaga tgatgcatcc acagcattgt 42480
ttgtatgccc ctgtctttga tgcctctgcc tgagtcgccc acttagagc ctttctgttc 42540
ttcagaaacc agacttttct ttcaatagt tcagtaatca atcgatcaat
caatcaacca 42600
atcaacagt ataataatca tgagttagcc cctgccctg ctggctgtgt cctgctgaag 42660
gcacactaag tgctgccctt ccagaaagcc tcaggaagct tgcaagctc aggtgcatgg 42720
atgcctggtg gaatgaggaa gggatgcagc caggtagaga aatgccctgc catcattgc 42780
atcagcatct gtgaagagct ggccaggctt ttgctcacag tgggtgacac agtcaaggag 42840
caagggtccc gtaggagagg ggagtcaagg gctccgggtg ggaatggagc tgggggctga 42900
tgctggcttc tggagcactg taatgtgact gaaaaaggtg aaggagccgt tctgaaaaag 42960
aagaaggcag gagctcgac agctcttgac tcatcttgac tctttttcc
tgcttcatcc 43020
aagcaggtcg actctctctg gatctcagag acagagtga gtcagtgtg ggaggggagc 43080
acagaaaata agactttagt tcccagcatt gggagactcc ctgctccctt gactctcgga 43140
aaatagcacc cttaaatgt ttagggatc cagattttagt gaagagatgt tattttggct 43200
tttagattct taggagagat ttgtctttct caggctcagga agaaaatgct gcccgtgca 43260
cattcttcgg gacagactct tttaattatt actagtttaa tgtatgtttt gcttagttaa 43320
ggaaaacccc tgtggtttct tgacgtgctt cagtattcta actcacagct gattcagttc 43380
agggggctgg ggagatgtcc tcgacctctg gaaaggaggg tgcatctcta
gaaataaggc 43440
taagtatgcc actgacactg tctgcataaa cgtgtgtgat ctccaggtcca aaggatgggg 43500
cctgttctaa gccagggagc tgggaaatca ttttctgtg gcaacttgtg aagaccattc 43560
tgtgaccttg gtgtctctgg gccttctctt agattttcta agttggctag tcagtggagc 43620
tgccatccct ctttgcaca tgttctactc ccagagttcc tccaagaaat tgcggagcaa 43680
tgctgtttc atgagagctg agtttctgtt gtcttccact tagaacaac actgtggacc 43740
aggagagcac acagctccca gggccatcac cacacaaagt gaaggctggt gaatccgagg 43800
cttctagccc ttgccgggcc aggcccgag cactccgctc cccaaccag
ccgtgcttt 43860
gtcgaggaa cctcagcagg gcagggtgtt tcctaggagg acatccgatt cccagccatt 43920
cctttcagtg aatcacctga gctcacattc tttttcttt tatttttgaa gctcttagcc 43980
aatctgttc gcgatgaacc agttttgtt gaagcagaca aacccgattg tcaggagaca 44040
gtgatgattt cttcagctc tgaggaagag ttttcattt cccaattcg caaaaaagt 44100
caggctccct cctccctccc tctcgtaga atattttcca tgtgtgttaa caatggctga 44160
gcgtggtaga tgccaggaa tttgtcaac cctcaaagag gaaagccctg cctaatggtc 44220
tgccgttct tgttcactc ctgccccagg cccccacc gccttcttc

tggaaggtat 44280
 aaaggtcct gcttatacct ggcaactgcac gcttctctcc ctctgatctc ctgactgtca 44340
 tgcccagtg ctcagcctat cattctacct ctaactcgac cttgagtgac cttgagcaag 44400
 tttctcagga ttccacctcc aagtcactct ccttttggga tatgcagcac taagttaagc 44460
 ttgcttgaa aacatcactt gaagctggaa aaccactttt aacacagcgg gaaaagctat 44520
 ttgttcagac aggagtgggg tgggtctggg cagagcactg ctctaacttg gccatgccgt 44580
 ggcagcagct cctttaatgc cactttttcc tggcgcgccc gcggggcctg gagctcagaa 44640
 agagggaac gctccctcgt ctctcaacag ttgctccaga caggtcagca
 aacatggaat 44700
 tcagaatgtt cattaaacac tggctgtgtc ttttgtgttc aaaagcaaga cactctctct 44760
 gaacatggc ccacagaga gtgcagaatg tgtgaaacct gccgggaagg tctggacccc 44820
 ttgcggggca gtgggcagca ccgtgcctcc gtccacacca ctacatggc tgtgctctg 44880
 ctctctctg gcatggctgc tcttctctca ggtctcaacc atctccctca gatgctcttt 44940
 cccatgtttg ttgctacagg tcccgtgac ctgcagaggc agagcactca ccagcagccc 45000
 agcctcgttg cgacccatg tttgcatttg caggccctag aaccactcca agctccgtgt 45060
 ggcgagatgc accctctgc ccttactgg ggagctgccc tctgttcac
 agcggcacct 45120
 gaggcacaca tctggagcca tctggactg cctcatttcc ccgatggggg gtttccctga 45180
 ctctacccat cctgtctttt ggggtcccat aataactgac atgggtcggc ccgtaccagc 45240
 ccctgtgaga agggctttta ctgcttccc acccctgct catcttagag tctctctata 45300
 gtgctgctga aagaatctct aaatcagtgg ttctcaacct cagccgcaca ttgagaatca 45360
 cctgggaccc ttaaaaaat cttaactctt ggtccaagaa ttctattaca atcggtctgg 45420
 gatggggccc tacaggtatt tttttaagc tctccagtig gtaatgcata gctagagttg 45480
 agtatcgtg ttctaactg cagatctggt catgttacca gccttttagg
 tggctctctt 45540
 tggctttctc tatctaaagt tcaaaaccga acatgtgcgc attcagtga cccattttca 45600
 actgtgcatt aacacattca gccaccagc aagatttatg aaccatttct tgcgtgtgta 45660
 tataacatat catatgcata atggcatagg ttattgtttt cttcaaaata tatgagatgt 45720
 gagtctctct acgaactgac tcacactgat tgcccaactt cctctctcga ggtctcatcc 45780
 tctttccctg cagccgtctc cctcttgac gcacacacac acacacacac cacacacaca 45840
 cacacaccac acacaccagg gtcgatgcca tctaccctgg acttcatctt gaactccttc 45900
 gagtgtgagt cattactcct ttgtgcacct ctgctttctc ttctcaagat
 gttcacctgc 45960
 ttgaggtcag ttctttgagc gtcttccact tgccatgttc accacagtgc tcaacatgcc 46020
 tgaatgcatg gatggcgact tctcagatcc tcagtctcct catctgggta ataaggcatt 46080
 ggggtggcgg gtccatctgg tttcttccag ctctgagagt gcatttgctc tgtgattcat 46140
 tcgttccaca acacttcacc aattaaagag agggtaaaaa aggtgaacat ccttggtctc 46200
 cagcagatgc tctcaaaac ctgaaaaatc agataggtga gggaagattg aatgaaaggc 46260
 ctcttatgat tctgcagcaa ttttgggtgt ttaagaactc tatggaaaaa tcatcagtat 46320
 tcttgaatt gaagtaaaat ggatagtgag cctctgtgta tgtgaaggcc
 cgcatctgga 46380
 acatgaaaga acctgtctga tgtgttctag tcaggaaagc aggtagccaa tactatttat 46440
 agaatttaca gaaactgaag attttgtttc tactgatttt caaaatagta ttatgtctga 46500
 ttttttctc cagaaatata cttctgtctc ttctcaacaa actcatttga aaatatgatt 46560
 agaacatgat agaattttac tcatttgcca actgcggttc ccatttcaca tattgttaga 46620
 attctgcatg gtggctttgc cctttaacca ctaactgata aatgatgtag ttagctttta 46680
 aatgtgtgga aaaatataat ttcaggttca accataggtc agaagtacac gtgttttgtt 46740
 agtctatttg tctctcagtc atctcatgga aaattctcag cttttggtat
 ggaaataatt 46800
 ttcttgaagg caatatttgt tgagtgcactg acggaatgaa aaacgccagt tgcgtaagtg 46860
 tgaaaaagat ctgggtgttt tcatgtgac caaattccac atgagccaac aacagcgtgg 46920
 tgtggaggct ggagcacatt aataagaaca gtgtcctaaa ttcaggaggt aatgctctgc 46980
 ccattgcctg tcagctcag acggtgtgtg cagtgcagta tgtaacccag ggcacatttc 47040
 agggggccac agggagctgc agcttgaag gtggagtga gccaacagag cagagagtca 47100
 gaatccccgc agagtgttg aaggcacaag gatgcgcagc aaggaagaca gacttatagg 47160
 tgggtgcgact gccatctct ggtactgaag gtgctatcat ggaggaggagg
 aagtagattg 47220

accctcctgg ctccagagta cggaactcag acaaacggtc agaagcttac agggaggcca 47280
 attttggatc aactttaaga agaatttttt aaaagctaga gcaatcctaa aatggaattt 47340
 gctctttata aagtgtcgaa tgcctcacc tggatttgc taagcaaagt tgggacgggc 47400
 agttgtgagt aatctccttt ccaatccata cccgcaatca ccagaaacgt ggacttcctt 47460
 gacactgagc accctttaat taagcatctc ataagtgaac aaaaccagc ccttcaaaga 47520
 agtcacttta tttatgtgtg ggtctgcagc ttggatttct tgataatgtt aaataaaact 47580
 ccatctactc ttccacaaac acttcaagaa acctaagact tttggccaga
 gtaacaccga 47640
 ggtttgagag aaaggatatg tgtgtgagag gtgtggtttc attagaacat attatttgac 47700
 ttcattgtga atcaacactt ttgtgcaaaa tgcagtttta ccagcctctt tccttggttt 47760
 ggtcacataa tttacttaac cattctcggt acttgatttt ctaacataaa atgggattga 47820
 gaggggaatt ttgaagtcc catggtctgt cctctacatt ctgacagctc attatctctg 47880
 cggtattgtt ctacatttta agtgaggtta gcggaggcag aggctctca ggcctgaaga 47940
 tagcctctgt tttcaggga atactagact gtgagatctg tgacactgaa gcactaagtt 48000
 catctcacia aagcaacgtg ctctttttta atggttgatc aaagttaact
 tcaaaaggaa 48060
 gtgttagttt ttgttattag ccgaacaacg agctgcttta atgtagtata tttaaaatca 48120
 tatctcaatt aagatgttat tcaataacta ttgacccac caatctcatt actggatata 48180
 tacccaaagg aatagaaatc attctattat aaaaacacat ggctgggcac agtggctcac 48240
 gcctgtaac ccagcatttt gggaggccga ggcgggtgga tcacgaggtc aggagttcaa 48300
 gaccagcctg gccaaagtgg tgaacctca tctctactaa aaatacaaaa attagccagg 48360
 cgcggtggca ggcacctgta atccagcta ctcggaagge tgaggcagga aaattgcttg 48420
 aacgcgggag gcggagttag cagtgaacag agatgaagcc actgcacttt
 agcctaggtg 48480
 acagagcgag actctgtctc aaaaaaaaa aaagaaccac ttgcataac actattcaca 48540
 atagcaaaga cgtggaatca acctaatgc ccatcggtga tagactgcat aaagaaaatg 48600
 tggatcatat ataccagaa atactatgca gccataaaaa agaacaagat catgtccttt 48660
 gcggggacat ggaatggaact gcaggtcatt atccttagca aacgaataag aaaagaaaac 48720
 aaaataccgc atgttatcac ttataagtgg gaggtaaatg atgagaacac aaggatacac 48780
 tggggcctac ttgaggtag agggttgaag ggagagaagc agaaaaata actattgggg 48840
 tactaggtt agtaccaggg tgacaaaata atctgtacaa caaactacta
 tgacacaagt 48900
 ttacctgttt aacatactg cacatgtacc cctgaactta aaaaaatttt taaaaagatg 48960
 ctatgcaata aaattctcaa ttaagaattt aacttggtta atgttcattt aatgatctaa 49020
 aaatatgtgt ctggatggct ctagcaaaaa aataaataat aagtttctca gagatggtta 49080
 ggctgaaata aatggggaaa aatctgaatt glaattccttt ttctgttgga cctggtgttg 49140
 gggtttcaca ctgtgggtg aatgtgggcc tctgtgagc accagcaca aagactaaac 49200
 tgaacaaaag attaaatgtc acctctaaaa ttctgtgcaa caagacttcc agccacagaa 49260
 tgtgcaactc agatttccaa gtaaaaacac accaggaagc agatcttaga
 tctctgttat 49320
 ctcttgga ccagctggta ttcatcctca atgctagcta gagttgaaat aaagagtga 49380
 agaactttct cttttattac ttaataaact tccttttttg agctgtttta ggcttacaga 49440
 aaaaattgagt ggcagtttca gggagtcca gcacggcccc tgtttctttc tcatggtccc 49500
 tgcaggtttc cctattatt aacgtctgtc attagcatgg cacatttgtt acaattaatg 49560
 agccaatatt gatacatat tcaactaaagc ccacaggttg cgttaggggt cattcttggt 49620
 ggtgtacgtt cttcaggtct ggacaaatct ataatgacat gcattcacca ttactatctc 49680
 acgcagagtc gtctcctggc cctacaagtc ccctccttcc ccactgtctc
 actcctcctt 49740
 cccacctcc ccaaactgtg gcaaccattt aacttttgac tgaatggatt tattcttatt 49800
 ctgccttatt gtatgtacac catattttta taagataaaa taatagtcta tagtagactt 49860
 ctgtaaatat tcaatgaata aatacttgca tgaatgcagg aaaaatcaat cagtcttgca 49920
 ggattttcta tgcgttatcat cgtccttata agaaagcagt cattctcacc gagatgtgct 49980
 gagcagatac tggacatgtt ctgaccaga taagggttg gtggaagttag ggctggagac 50040
 acagagacc agtgccaaact tccaggacct cggaagaact gaaggcagag aggtcctctc 50100
 agtgtggact ggcctctgc tggcagccac cagcgggcac agagctgatg
 tgtgttatgc 50160
 cacgtgggga aaacctacag acgattctga gaaaggctca caggacacc ctctgcccc 50220

aaaagaacaa ttttaactcta atttatitct gtcactctgc attttctgac ctttcccaag 50280
 tgtacagttt tatatgcatt taactgccaa attgtcatgt gagattatat ggttatattt 50340
 cattaatata ttctagtttg ttcagctgtt cttactgggt gaatttgtgt ggtttcctga 50400
 cttttttgtt tttagtagtg cctcagtagt ttatacata attacgtttc cttcttgat 50460
 tttttcctta gtatctagtt caagaagtga aatcgctgga ttcttgtggt aaatttttga 50520
 atttcacagt ataagtctga ttttctcaaa gtctcacatt ctaagaaagt
 ataatgaggc 50580
 aaaacaaaca acaaacatct taagttgatt ttttcttagc atcttttctt tccatctttg 50640
 ctgttagaat ctgactatt tcatgaacc aagatataat cagtatcctt cttcagtatg 50700
 gccaaagtga gtttctcatt attttacct ccttcagga aatgactttt catcttgtgt 50760
 ttggggagcc atagatggtt ctgggcagga aactggcttt ggatagacc agcatgtaga 50820
 tggctatttg gccttgctcc cagtataacg atgcagttcc ctgtgaaagg gtatgagtag 50880
 gttttggggc tctggatacc gtgtggcctg aagagacaag ggctcaatgc caactctgcc 50940
 tgtttccaac tgtgtaacca tgtgagcgtc aaaaatcatg gacgtgctct
 ggttaacact 51000
 gagtgggagc tcaacaaatt attatitcta attgttactt ggacatggcc aagttgacta 51060
 cactttatgt tctgctacct gccagttctga aagtgcagcc acagaagggt aaccgcatgt 51120
 tgggagatgc tctcatctg cttaaatgag gtgcaaacac agcccatgcg cctgctcttc 51180
 atgactgtat ctgtaccagc aatatttcta ttggcaaatc acatgcccc gtgggaacta 51240
 cttaagggga attcaatgga ttctattctt ttatgtaat tggccactta gtaatagacg 51300
 tgtaggtctc ttgtgtggt aaggattctg cttttatgt aagatatgtt ttgcaattca 51360
 gctttcaggt cccagcccg ggaaggctcc aggccttcac aaactggccc
 acccacgaga 51420
 aggaaagcaa ttgtccaaat gtgggtagct tttcttccca ctgtgtcag ctgcttccaa 51480
 tttagcccca tatacataat cccagtttgt gtctgtatca gtacaattct cccatgtcaa 51540
 tgtgaatttt aagccacaga gggaaggggg acagagaata tgctttcatt cagctctcct 51600
 cgtctcacac ctctgcccct gcatgcattt cttgtctctg attaaacgag cttttataa 51660
 gccacatttg ctgtgtgaaa ggcaaaagtct tccctccac ggatgacggt ctccagggat 51720
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgaga gagagagaga gagagagaga 51780
 ctgtaaacat atatctctgt gaaacttcat ttccatagtg tgaatttttg
 gaaccgagac 51840
 aatggaact tagctaaaag atgggaaagg tagactgact ctgacttaat ctacttaacc 51900
 taccaggcaa ttataactt gatggcctaa tttttgcagc acccagaagc aagcctgttt 51960
 cagcacggca aaggctcagc tgctaagtgg gcagcattgt tggaggtagg cagcttaggc 52020
 tgactgttca tcaaaggacc aagcgttga ggttcgtca tcgctggagg ccagagtggg 52080
 gagggccatt taactgtca aggccatgga actctactgt cagtttcagg gaaatttggg 52140
 accctggagc acaaacaaa actccaatta accaggagag gaactcgatc cccaggagat 52200
 aagtgaagag taagaagtct atcttttaga acaagagatg tccaaggcta
 gaaagatggg 52260
 gaaggagggt ggaactgttc tggaagtggg tctcaatctc agcaccagca gctctcaaga 52320
 ctttctagag aaggaaactt catttctgaa ttaaaattag tcttcaatga catggcaggg 52380
 atttcggcac actctcttgc gtcataggcc actgtgttgg aggcaggagt gttggctttg 52440
 gaggcataga gattaaaatt agagtaacac gtgagcactg aaaagggtta acagtagaga 52500
 catggaggac tcccgacccc catgtacccc tttcttaacc ctttaattaa gatcacagcc 52560
 ctagaatatg ctgcaaaaat aattaactac tgatcattta taccttagtg cttctgtgag 52620
 catgttttct ctctcattgc tgctcatctg catggaaaaa tgtgcatggg
 tttctgaata 52680
 taactccatg gtgcttgctt ccattatatt tgtgccattt ggatcataac tgataagcaa 52740
 ccaaagatgc ccatattact gcacgttccc atcgctatit tatgtgaagg tggctctggg 52800
 ggctgttctg aattctcagt ttctttttt ccctcccca gttctttgaa aatatcagaa 52860
 acggacttgt ggcatctttg aaaagctact taaaatgtgc tgctgtgctc tgaacttgaa 52920
 aatgtgcttt taatacaag tttgtgcagc ccttgctgct catacgagat gaatcttacc 52980
 atgtggtgga tgcccgctc atgccaggca ctgtgctcta agccattgg tttatttcag 53040
 tgcttgaaat tggctttcga gagaggcacc acggttcctt tttacagga
 gaggaacac 53100
 cagaggatca gagatggaga gtcttttctc aaaaactcac agaccccaaa ggcaagctca 53160
 gggttgtcag ctccaaagt ctgctgctc caggacctca tgttgcatct ccattctctt 53220

cactgagggt caaatggaaa gaacacatgg gggtcaagtt tcagaaaata agagaaatga 53280
 agaaatatgt gcccggaagc aagaacgacc gacctatta aactggctcc cttcacctcc 53340
 tctcacatct ttttctgcct ttggccaag ttttctctcc cccgcatttc ctccttgatc 53400
 tcgtttgaat cctcttccct ggtgaagtca tttaggttca ggctcttatt ttactttggt 53460
 ccataattta gatcgaacca catgtgctga tgtgattgaa acgatgtgga
 attctctgga 53520
 cagagataga attatggagg ggtagtgtg tgtgtttaag attaaaagac cagggtgatg 53580
 ggaggaaata taatgaacaa aaaatagtat tttaaatgaa tactaaactt gcactcatgg 53640
 aaaaagtctt cttcccatga ggttctcgca aagcatttta ccatcagcac acgcagtttt 53700
 tctcagtttt ctgagatggg gccatcttga atccaacaga caacacacag catcagccag 53760
 actaacacaa aggacgtcat gggcatggac gtaaatactg gtgtcaacac taggtctgca 53820
 cctcgagagg agtggagcaa aaggatggag tggcagatga aggtatgctg ttcagaaagg 53880
 aggcagaaat gaaaggaaga ccatcagtgc gctccacagc ttgaggaccg
 tcctggaggg 53940
 caaatgccag ctgctcactt ctgaaaagaa aaattccagt gaaatgagta cagtcattct 54000
 taggattact cacttgatgc tgtgtatgtc tcttcttggc ttctcatctc cacacaaaac 54060
 cctcaggttg taaaaatcta attaaaaaaa ttatataaag tctttagatg ttattagcct 54120
 gaacataata gatttttttt aagcacgtta agtcttccat ggactaaaag aaaacttgta 54180
 aacctagag aacctctatt ttgatatac aaaataatac atttccttaa actatgatct 54240
 tgatactaga attttaatta aaaaataacct gcagtttata tgcaaagtta tagattaatg 54300
 cttaaaaata ggttgtatgt agtatccaca ggtcatgttt gactgtcaaa
 tagatgtaat 54360
 tttaatcat aataattgtg tcgtgttctt cccactaga agccaattat gcaagcttca 54420
 ccattcacac atggaaaata atttaattgga gtactcattg caatttact tatccagaat 54480
 tggctgttgt tctcagagca gcttgtgttg ccttgtaag gagaatatgt tagtatccag 54540
 acatccagaa aggatccttt actgtttcag agtccatttt cccactttt gaaatacaca 54600
 cacaacacc cattcatgca aaccaaacag agattgtaaa gtgattccac tgacatttat 54660
 gcacttcttt tttctctttg gttcttcaaa ctctcagtca gtgcgcattt actcttaatt 54720
 tagatacggg ttaaacctaa ttagaaacca gaagctcttg tatttccaca
 aaggattatg 54780
 acagcccaa gaaaagatag tgaaccatt atataacaag ataaaggctt ctaacaata 54840
 caaggatgga ttttctcatt gatcttagcc ttctgaattt tagaaattgc catttcaaag 54900
 tctaaaacaa aggaaaatca gggaataaaa gaatggtaag tagacacaaa cttactggct 54960
 ccatcatttc tgttttagca aataacctgc cacatatacc aatagcccaa gagatgggca 55020
 tgtccctgca tttcctggtc aaggtgacaa cactgcgtcc tcctggaaga ggtctgccac 55080
 tcaccatacc acaaaccaaa tataataaaa tcagaaggca cactatagt aatttttttag 55140
 aggcattgat tgaagagcat ctcaaaaagc attctcgaag cttccagaag
 tcaactcaag 55200
 ttatctgaaa agtgacactt ttgatgattg ctgccttaat actgggagag ccagatgaag 55260
 attctcccc acttctcag atgtgcaact ctggaatttc ttagtggttac tggagattcc 55320
 tgctgcattc tgggccttta atgcataaac actgagatgt tctaaggaaa ttactcccta 55380
 gggaggagag ggggtggacga ggagtaagct ttgctggtga ctcatgcgt gtgtggaaac 55440
 tccctgcaca agtgagctgc gcagggtgag tctaaagggt taatgcatt tcaaaagcct 55500
 ctaatttggt attccagaag agtaatttac tcactagaag tatctgggtg gctactaaca 55560
 catttgtgtc tttaaaaaga tcagttttat tttagatta aaaatataaa
 gcaagagctg 55620
 gaaagtcact aaaaactgac agccagtttc ccattttcaa gagtatttat taaaaggttc 55680
 tggttgcaga aggaataaga aatggcttga gatcatgaca cagtgaatca tgttgtaaac 55740
 atgttagcta tggctgtgaa ttcaaccagc gatgagttca agcgtcccca gaagggtgtg 55800
 ggggaattag ggacatggct gtgtttcccc agagaaaagt ggccatttta ctttccctct 55860
 tcaatacat gcttttgaca tgcatggcag agctgaaggc aagggaagg ggacaacata 55920
 gtaagtgact aagtggcttt ttttttttt tttttgcaa gtgaagctga gtcatatggc 55980
 ctctgtcatt ccaaaactat tctctacggc tgcattcctt tcgctcttgc
 cttcctttag 56040
 aacctggag aaggcctcct gaagcctggc cctattatgt atctgacaa agataaactt 56100
 ttccaaaag ctgcatgttg tttctagcac agtttttct cgcagtgact acgtgatgaa 56160
 agtaccatgc agaggaggtg tctgactgag gcgttcgtgg tgtgtgacag agtccctgc 56220

acaggacagc cgcactcccc tcttgcgtcc ttctctccca tgtttgcaaa gcctctttcc 56280
ctgtcagcag ggggtgttct ggcaagttag atttctgaaa actacagcct acatttttaa 56340
aaaatccagt aagtgaataa taaaaaatta ataccgtggt cataatagtg tggcatttga 56400
taactaatga ggcactgtcg tgccagctat tttttcaga catttacagt
ccttttttaa 56460
atacaaagaa atatttggtg tgaaatgttc cccgggagct ggtgcaagca gaggcgacag 56520
ggcaaggagag cttgggttgt agcctcgaat tcctccggcc agggctaccg tcagcctgag 56580
gcacacaagt aaatcaaata taaaaccaa atttctgtaa gcaaatcagt ttctaactca 56640
ctgtaacgaa ttatcttctg cacatcacag aggcattctt tttcactgtc gaggtttggt 56700
tgcttggtta caaaaagggc agttcaaaag ctttggttgc tatttgtaaa gtcagctgaa 56760
ttctctccac cgtgctgggg tggggtgggg ttcacgcagg ttctcttttg tcaccagggg 56820
tgctgtggat tcacaagtaa gcaagaggct cctcaggtca agcctctggc
tgctccctga 56880
ggtcagctgc ctagcttctc ctctctgtag atagacggga acaaagtctt tgatgtgtgc 56940
atttctcaag cttgacaatg atacagctac ataaaaacc atgatttcat atagatattc 57000
caaaacgtaa aagtaaacca tgatccaca gagacatgga attacagaac tggatgctga 57060
gctgtgctact tgggaggcag gcgtcttgc catttggtta tgcctcagcc ccacatgca 57120
gtggctggcc aggtgacctg ggccagtcct gcacctcagg ctctcacct gcctggtggg 57180
acagtacat ctctctgca gcaactgctg cagggtgagg gaggtagggc gcagtttcag 57240
aaaaccattg ggctgcacct gcgtgagcac agctgcagga gcaaaagtca
gaaaggtcag 57300
caaaggattt caggagcaaa ggtcagaaga aacctcaag gtggttgtgt ctgcaggaaa 57360
gtgctgtcgt ctctgcaat gctttcaaga ctattcagaa gcacagtgtg aaggagagagc 57420
cggagcccat ggggaaatga ctccagagtg ttccacgtgt tggaaagcat ctggttgaaa 57480
acggacattc aagcaaatag ttgcctgcat agacaacgca gaatgactgg gaaagcccca 57540
acaagtacc tactggtaaa tgaggtgaga agcttaaagt gagaacccca ttgctgcctc 57600
tttttctatt taaaaacatt taagttttga attatggtaa aatacacgta agatttacta 57660
ctgtaacat ttttaagtgt acggttcagt agtgtaagt atattcacat
tgctaaggaa 57720
ccaatctgct acttttgttt attaatTTTT tcttgagggg aaatattttt aaatttttaa 57780
atatttaatt gacaaataa aatttgttat attcaagggt tagaacatga ttcatatgc 57840
acgtacattg tatactcatt accacaatca aagaaattaa cacatccaac ccacccatag 57900
ttgccattgt gtgtgcgcgg atgtgcgtgt atgtgtgtgt atgtgtgcac gtgtgcgcct 57960
gtgtgtgtct gtgtgtctct gtgtatagct gtgtgtacat gtgtgtacgt gtgtgtcct 58020
gtgtatgtgt gtgtgcgcac gtgtgtatgc atgtatatgg gtatgtgtgt acgtgtgtac 58080
gtgtgtgtgc atgtgtgtat atgtgtgtct gtgggcacag gtgtgcctgt
gtgtatgtgt 58140
atatgtgtat gtgtgtacat gtatgtacgc gtgtgcatac gtgtgtgtgt gtgcacaggt 58200
gtgtatgtgt gtgcctgtgt gtgtgtgtgc atgtgtggtg gggacactaa aaatctctca 58260
tcaccttttt agtcaaaaga acagttgttt tggtttggct cttctgtttt aaaatatcag 58320
aacaataata atttccaca gacaaaatcc tcaatctca ccatccttct atttctata 58380
ttcatcataa acttcatgct tgatgttgaa attgttttct gaaaatagag aatacaaaga 58440
ggagatttta aaatgtcagt ggcagcccca cactcctttt taatcttatt tcctgatatc 58500
ttgagtttac ttggacgtag agttttcctt gactatggtt atttctgta
gtagcagctc 58560
cagattagagc aatggttttc ttccagagata gcttagagtg agccccagaa caaggtaaat 58620
gcgaagattg cttgtgtctg cgtgtccagg gcacagtgt cctcatcact agccgggggg 58680
ctccgtgagg atctgtcctt ggtcgtttct gtctgtatc ttctctgcag cccttactga 58740
agccgttacc aactggcaca attcaattcc tactgtaccc atcatgcaca gatggctgaa 58800
gtattgagaa cgctccagtg accgggagagc aatagtctgt ccacatctaa gaacacactt 58860
ggaataacct tagagaagag agagagagag agaatgcatg gttagtaggt tatcaaactc 58920
ctatgacttt tcacaggaaa agccctcatc cacaccaact ttagggaatg
gtagaaagaa 58980
gggtcaggga cagggtgtag tgggtggcag agcagttgga gggcacaggg aaaaggcatc 59040
tggatcatgta ttggagtag gaggcttctg ttactattg aattgcaggg acactttggg 59100
aacagtgttc acttcttttt gcaaccattt ctccagagaa aagtcatgat actcaagtct 59160
tcttacaag cagtttgagg ctttgagtac cagactgatt acagagatga gtatgaagca 59220

ttattgtagt atttttaagt gaaattcact aaatgcaaat aaacctagca aatgctctat 59280
 ggttaatttt ttcttaaaat tcagataatt aagacaattc attctcctga aactgctgtt 59340
 catgtaaaaa ggaattttat cgaggtggcc cttagtgcc aaacagcctg
 tcctcagctg 59400
 caaaatgagt cgttgatgat cctccagcaa gggatacttt ttagctcgtg tggatgattgc 59460
 tgcacacggg atatgtgcag caagtatctg ctgagctaat aataaacagc ctccagacaga 59520
 aagacagtgg gcacaaggtc atgcttaaaa agacccttg ttctactgca tcccagctcc 59580
 ccacatggg gcctcacagg ccttggtagc caagcacatc agacctggtt ctgtctcagt 59640
 cctgggagcc acagaaccca gcacgtactt taccaccaag accagactcc agcttggctt 59700
 ttgtcctcct ctccaggatt ggtgacctcc taggtcgtga agctgtgatg agcaaagaca 59760
 cactcctctc cattctccca acttcaggtc cctttgacag tgtcagcagg
 catttaata 59820
 gcagaccacc cacagcaggg ctggtagatg cagtgaactc aggaagatgc ctgcatagac 59880
 tctagtgtta aagacagaat ccttacaagg aacccccata gttacctaac tgctgtctcc 59940
 agtggtcata gaagtgtgat aaccactaa tcatcattct ctgtctctct gtctttctca 60000
 tacacactta cacacacata cacacaacct tgttgcttaa ttttcagaga gtctactttc 60060
 agaaaagcct tcaggaatac atcatgtaca aaactgagaa attacctgaa gtatctttaa 60120
 atttagttaa aagttgcatt gttttttgaa catcacactt gaaaagtaca tgaatacaaa 60180
 catacttagg aaaaaagct ttaatttaatt taaaaaggag aacaatgcta
 tatgctgtat 60240
 cccacctttc tctgaatgtt acattttctc ccctatccca ggctgcatct aagaaaactc 60300
 agagggaata tgctatctat cttttccgag caatgaaagc tctgggtttt ttccttgctt 60360
 ttcaggcac aatacttctc tttctcctg gttagacagg ataagtcttg agtccctgg 60420
 tatcatcagc ttactttctc tctgttaaat attcacaaaa aactactaac tttcatgctt 60480
 cagcaaacct ccactgccta aaatatagt aggtcattca tcttcggaca aattgcccc 60540
 actacggtgg gaaaagaacc aatgtgttg actatttctc taattttgt ttagttcggg 60600
 gatacaata aatgcataga tacatacaaa catgcgtaca taatagcagc
 agcagcctgt 60660
 gaaacattga caagacctgg agttggaaga ggactttgcc atcctccagt ccaacagtgt 60720
 cctgtcacag attagacgac tgggatgtgc gcaggcgatt atttgcaaac ggccctgagt 60780
 cccccagttt atgtcttaat tcgcagccag ggctgattgt agaagcaaat ttgcaaacat 60840
 gtgcaagaag aatcacaca tcttagagct tggatttctc cgtttcttgc tatttctatc 60900
 cgtagacaga accattgctg agctgtttaa tttgtctcct tcccctatc cagtcttgaa 60960
 aaaggaaagg aagtggagca aagaaaaaga aattaataaa gccggcagat ctaggagaa 61020
 tcttatttaa tccaagcttt gtaaagttt gctttattcc atggcaacat
 gggatatacac 61080
 atcccaccgg ctgtttcagt ggctcagagc aggttaaggcc tgtgccaaac gccgctagca 61140
 ggaggaacaa cgtggagaca gcccagagg tggaaacgttg gcccttctgt ggctccggtg 61200
 tctcaggacc tcctaaagc ccagccctga cactgagcaa gttccacca ctgttaggaa 61260
 gaagttagaaa ggaatttggg gggttgggtg tactgttcaa gagctggaag gcttctgccc 61320
 ccattcccat tccatttaatt gcgtgaggta gagaactcat agaagatagg aacacatatg 61380
 ctgatttcca aaattgcctt tgtatatatt cacgtgaaga ctttaggggc aaaagaaaag 61440
 aagcaagcat ttigaatatg tgtttcaatt tgccttctgt tatataaaat
 tgtattttgc 61500
 ctattctttt ttcattatc ggaaccttca agaaataaat taagtctct caaaaatgtg 61560
 tttttgaaa agaggactaa aacagatggc ctggctgtgt taaacacagg gaccagacca 61620
 gcacccacct ctccacctgc cctgccttca ctggcagaat tgtgatccat catgttctct 61680
 gttaaatgtc atcatcctt tcagagcatg ggtctcttcc tttctaggca gtcttaccag 61740
 gatgcatggg tgtgcctgcg taggcacacg cacagctccc aaggactcta aaaaaagata 61800
 tttttctgct tatatactaa taatatgtta gagatttatg tttcaaatta gtacagaatc 61860
 acatggttct ctcaaatta tatttgagag agaaagaata gaacaaaatt
 tattttacaa 61920
 aaatactcag tacatttagg gcataataca agatgttcca gaatgtagct tatctcttta 61980
 aagacaatta acacagtttc tgggcaaggc aaggcaaaat attcagtaac ttagcaaac 62040
 caacagaaga cagccaatat tgcagcat ttttctcttg gattgggtca gagagtactg 62100
 cagagaaaat ggagtagaga gacctgaaat actttcgac aactgtggt cagtgcagcg 62160
 tccactgtgt gccacagtaa tactagaaac tcctgggtta ggcttggaa tccagctctc 62220

atttcgtatg tgacctgcag ggaagtaagt taaatgcaca cgttttatca agttcaaatg 62280
 caaacctaat tttaaatgta tgcaacatca gtttaagcgt tntagctatt
 actagcaatt 62340
 gtacctatta ctagtctgta ctctgcacaa ctttgagta tactgcctac tcaagggtga 62400
 ttttagagct ctatttggg cattatatca cggacaaaag cacgttcac agagtcagag 62460
 gaatgtggtg caaatccag ctgtccact taccagctgt gggacttgag taagctcctg 62520
 aagcagctgc acctgcattt tctgtgggc accatggagc tgtcagcagt gctttcctca 62580
 gagggctcgc ggctggatga ggtttgcctg tgcattgaa gtgtcaatca ttgctctcat 62640
 gagtggatg gctgatgccg ttcccttttt tagggaagtg attttccctt acaaagttaac 62700
 caacagtttc atgttgccc atttttctat taattgttc cactaatagg
 accaacagtg 62760
 gtatgccat cattttatta ctgctgtcgc tagcacaagc agttgcttca ttgtgtttag 62820
 ataaatattg acggctgctt ttaacagtct gctgtttgt ctccctttga ggtccttaaa 62880
 gtaatcctta aaaagatagt gcagatggaa agatgtctgg agtcagtga cctgccttct 62940
 ttctgtgtg ctgtcagtt tctaaaatgc catcacaaa ggactttcat gattttcttt 63000
 taggtacatg attacagttc aattcacttc actgtctgga aaatttctt ataatacagga 63060
 tgaaatttct catgttagcc ttccacattt cactactttt agataaggaa ttctcaggct 63120
 ttgctatatac tgactgctct tggaggctga gcttttggt aactacctga
 ctactttgtc 63180
 gtttctcttc ccttggaaatg aagcaaatat ctaacttctc actcattgtt tctgctattt 63240
 taccatttag tcatctgtga ttttctaaa tactgaaaga ctccctcaa ttcaactat 63300
 gtgccggtc aaggaaaggg cagttggata ttgcagacag catagtga cctgtgaagag 63360
 tgtctgctta ccagccagc gccttgac aagtatcaa gcctctcaac ccacttctc 63420
 aatctgtaaa ataggtatga gtgtaggacc ttcccagggg attttttgt gactatagaa 63480
 tgattctcag aagactttca ggcagtatgt gggtagaggca catgctggaa aggcctctgc 63540
 aggtgcagt atcaatgctt ttctcagtgt gtacatccca taatacagac
 acgttaccag 63600
 aaactcccta gccaggactt tgattgcagc tcacattttg tataatggccc atagggaat 63660
 gaagtgtgta tttttataa agttcaagt ttaacttaat ttggaattta ctatcaaac 63720
 tcagtgtgta tgggcattta tagctattaa tacttcgtcc catgtgtccc atagggaac 63780
 caaggaaacag aaattaaagt tctttctgga gtcccctgaa tctcgttctt gttcttttgc 63840
 accctgttaa ttacatagag acattcacag ctctctgac cttatcagcg ttaaggaaaa 63900
 cagaaaacca gcgtgctatt tgttctgtcc cttagtcaag cttctcaac atataatttt 63960
 cttcaagat ttgcatgtg cacagggatg cctatcctct acaagaaaca
 catttttagc 64020
 aaattataat taaatgctg ttacatctc ttacacttta gaatttaaag aatgatcatt 64080
 tcttagattg catctcagac acacccttcc cctagtctgg agaggcgag gccatgggt 64140
 actgcaaaca gcctgacgtt gtcagggcg gctcaacgg ctattcacc acatctgctt 64200
 cgcaaggct aagccatgtg ctgttaccct tctgctgctc tggctcattc taaggtaac 64260
 gctattaacc ttgtgagaaa acaaagaggc cagccccacc cttctgctc actctgagtc 64320
 acggtgaaaa tgtttcagga tctcggttc gaccatgagt cctgtccagg tccaggagga 64380
 aattcggaag gaccacatgt tcactctgag atcccacttt cattccctc
 ctggttgagc 64440
 agcattataa ctctgctag atttaaatc tggctttctc cagttagaac tgaaagtatt 64500
 gacaatgtaa tcaaataga atgtgggttt acagctggcc cctggcctg gtttgtgaac 64560
 ataaaacaga aacagaaagt gtaagtgtg acatcatatt ctctcattca atgtgaaagg 64620
 ccaccgaagt cttccagaa ttatttttga gaataatatg aattttttaa aaatacctaa 64680
 ttatttttaa tatcgtctg ctgtctccc aaatacctac tgttttcaac ttggatatac 64740
 gacatgatta aagaatatct aatatttggg aatgcatact ttaaccttat aaactaccac 64800
 tgtaaataga cagactcatt aaagtgaag gacattttaa atcaattagt
 aagcaaatca 64860
 attaggtggc aaagacaaga ttatttttcc ttatggtagt tgaagaataa tgcttaacct 64920
 gtcatcttaa ttaccaagca cgggtgttctc ttggaagat catttcaaca aaacattatt 64980
 ttcacccaga atttgaacct tgagattgca tggattttta gaaatctatt ttagaaatct 65040
 ttggcaaagg ttactattaa aacaatcaca ttcatggaaa atcagtataa gagcaactaa 65100
 aataactcac aataccagta aaatcacttt gtcacttct taagactttt aaagagcatt 65160
 tgtaagtaac tgaatagaag gccaaagggt gtgtaggttag ccagaccat cagtgggcag 65220

ccagggccag ggcaggggcc acggttgcag cctgcattct tctaaagggc
agagcaaatt 65280
aaagtgaag caggagctaa aaaaaaaaaa aaaaatgttt caaagaattc caccaaccag 65340
aggatactac ctaggacagt ttgggcctaa cttatctgtg aaggcctcca gcttcctcca 65400
caccggtggc cacttttcat tcaacttgaa cccttctttg tatggaggtc attttattaa 65460
ttgagctgtg accaactga cagaatttcc tgttttaggg cttttataat atagatagtt 65520
tatactaat ttcagaatat attcaactggg gaatggactt agcaaccact accacaacaa 65580
tgcaacaatg tgttttgaa caaatttacc aatctgaatt tccccctaga ttaggtcaca 65640
ggaacattgc agctgatgta cagctatgtt cctcctgaaa cttggagaca
catcctcttg 65700
agctgggtta taatgggcca cccaaagctc gagttcctgt aatggataca ctcaggcagc 65760
agaacctacc accgtagtga ggacagcacc cagagccctc agaggccatc acaagtgcac 65820
cacagctgcc ttctctggca cgctcagagc tacacagtgt actctgggat tggaaactctt 65880
tattttttt tcaagtgtat tgtaataaag atlgcacaaa aatccatgca catcaactct 65940
ccaaatcaga atttgctgag ctaaaaagag cattaaatta gatgggctgg ctttcaaggg 66000
gtgggggtgc aatagtggaa ctctgcacaa cagttcttta caaagagaca agcaagcaca 66060
tcgcttgaa atttccattc aactggaaat gtccaagcct gtttacctca
attaattgtc 66120
ctgtttcact tgtccagcct agcaattgtc cattagtaat ttgttataaa tgagacattt 66180
ggtatttaag catctctttg ggatactggt atgggttatt ataacttct gttagtgtg 66240
ttgtacaagc ttgagatgta ttaatacga atccaagctg catgagggtt ttatttttca 66300
agcctacacc ttgctgaaat tctgaattaa aatagtattc tcagtacaaa tgaataaatc 66360
aacagaaatg gtaacgcatg tcaaatattc ttaaaacca agaaagcctt gtaacttctt 66420
tcaatcta at gggaaatgca ggcaaatata agactgatgt ccttgagttt tattatcaag 66480
actcaagggc accagtaaaa tctagtttca ttggttgga aaaaaatcct
gataagcact 66540
gttaggcata ttaactttaa tgattacaat ttttaggaca ctctgtggcc tagacttaga 66600
aacacaacta atgtccagaa aaagattcct ctttttattc catcatctga taggcctatt 66660
tttacacata cacaccaacc aaaagtagcc aagcaaacaa aacaacatac tcacaccctt 66720
tcgcctatta tcatctaggt gattttcaat gctcattgca atgaaacctt cttattgtgc 66780
atggcaccca cccctactga ggaatactgt agtttctttc ccttgaact tcatttagtag 66840
agcacatggt tcattcactc ctgaagagtt ctctgatgt cagaatatat atactacaac 66900
ataatttcca tcagagctct gaccaccgc ttatctattt tcataatgcc
tgccactcca 66960
tcattagctg ttgtcatgta ggctatcaat aaatatatga caaataaaac agttaggga 67020
tgagggaat tgactagcag ccaaagacct aagccatcct ctgcttgga attagaaaac 67080
tgagttcact acagtcataa gatacacaaa ggcagaatgt aagccataca aaaatccatg 67140
tcaatcccaa tatgtagta caactattga acaccatgta ctaatggatg agttggtaaa 67200
tcattcaatg tcttcatgag gtcaattaca gattattatt tagaccccaa agattccaaa 67260
gatggtatgt cggctcagatc ttcatccttt gtaagcctag cagaaaatat ggcagtttta 67320
ttgactacta ttctttgctg ggtgtggtat ttttaactg agacatcagt
gtgcctagca 67380
cagggcctca agcacacaga aaaattcctt gataataatt aaataaaatt tcagcaaaaa 67440
atatcatctt aaggctgtga aattatcttc ctgtgtggct aaaatagtga ataaaattca 67500
gcgcaatata aatcatagta caatttcac actaaatttt ctgatcttga tcttgcattt 67560
ttacattgga agtaaaaatg tgctctcctt tttttctctg acagtgaata gtgtgtgtgt 67620
gttgtgtgcc cttttgcaca ccctgcctca cacttgctgg tctaattcct tccagcatga 67680
ttatgatata attaaatgac agaaatgttt acttccaagt ggaactaagc cagggttaact 67740
cagggtaggg cagctgcttg caccgaaaga ccaagactgc tagagaacta
ggaaacaggc 67800
ggtgcaagaa ctccaggctc tcatggaaga gcgggaggct tctatggggc tgcagaaact 67860
ctttgtgtct tggggaaaaa atgggttaaa tgctcttaaa aaagaaacct gggagaggta 67920
gtttccagat gcaggccctt cttttctttt aaacagaggc agctccgaag agctggacat 67980
tgaacctga gcaggaactg gaggccgtca gcgcagcttt gtttggcgag cggagctttg 68040
caagggtgta atgtgcacc agggagacgc tatctgcagg gaccggtgac gccgtgggtg 68100
tggaggggga ggcagtggct ggccctcttg gggttaaggta cgcccaggaa cagtttagaa 68160
taacgtgcgc gagtcaaagg gaagaagaag ctctgcaga ctttctgggc

actgtgcagg 68220
gtttgtcct gtccaccgtg ccgtgttct gtcttgggtg atttgggtgt gtggcgtgtg 68280
gggaggggag aaggagcaag gcggcaggga ggggatgagg accaccctgt ccatgggaca 68340
ggccctgggc ccgcacaca cccaagccc cgcgtcccgc gtctcactg tcctgggaca 68400
ccccccacc caccaccgc ccacagccca gagcgggtgc aggaagccgc ctgcagcag 68460
ccgtatcttg aggtccagc cccatccca gggtagcacg ccacgtagag acactatctt 68520
tcacttcgtg ttgtcactc cttaaagcatg tgtgtagct gcaccaacc tgggatgcct 68580
cggtagcatag ggtttatgtg cgtctctctc ctccctctg agctgggtccc
ccgtggggaa 68640
ctgctgccc gactgacctg cgtcttccg cacgtgcagg aaaatgtcca cgtgcacttg 68700
tcagggtggg ggccacacgg gcaccaccac tgatcatctg tgggatcgag ttactgccc 68760
tgcagatccc acgtgcaggg ccacgtcgtt ttggtgagag agtggacgtg gtggtgactc 68820
cacggtctgt ggctgtgctc aggaggacag agaggggaca tcctgagatg gtttgggcag 68880
cccgcggatc ctgtgcatg cccagagcgc tccactttct ccatggagca gtggagtggc 68940
gttgctgaga cagaaagtgc aggttctcca ctcccatgc agcccccact cccctgtctc 69000
cggccaggca cgcgtctggg gtggagactc ccggtgcccg gggccctcca
gacctctttc 69060
cccacccag ggagcaggcg ggtacttcta ttccgtttgg cttcagaagg gaaaagagaa 69120
cgtaagtcca gggagtctc gtccattctc ctccctggg ccgggcaggc agcagggaca 69180
gccttcagga gccaggagg gctcagctg cgaggccctg gaatgaggca ggcatgggct 69240
gaggctggag ggaagcccc gctaaggctg ggcgggggag ggaactta ccaccagggg 69300
actcgagatg gggaaggaaa ggtcagaaga ggagaggcca ggcacggggt gtggcgggc 69360
tgcagagctg gagcaggctc tccgccaga gccaggcatg cactcaga gtagggtggc 69420
tgtgcagcgg ggaagagggg cgggtcggcg tctgtctgaa gatgcaggag
ctgcggcctg 69480
ctctgtgctg gctgaagggt tggtagaag cacttacaac aagaatgga ctgtgttagg 69540
attgcacatt ttactttgtt tctcccaat acgtgttctt tgaattttt tccttccagg 69600
gccaggactg gaggatggt tgagacaggc acgactggg tcttgtctgc atttacattt 69660
tgagattttg ttcagcatgg attttatggc gttttttgt ttgtttgtt gttcgtttc 69720
aaaatactgc acggtttatc gtgaagacag ggtcctttgc tgcctctta agttttgggc 69780
ccaagaacgt gcccaccct aggccgggc ctgctggtt catagctctc atcattccca 69840
cggaaacctta agacctgagg acagaaagga aggaacaag ccagtagtc
cgtgaaaatc 69900
cagggtccc cactccagg tgtctgcagc agagctgaac acacgtaggc tcttgccagg 69960
aggggcatct gtatgtgctg agcatctct atattctca tatgacgct ttgaaagatc 70020
tgtggtttgc aaatatctac tctcagcca taacttatct tccaacctc ttaccaggct 70080
cttttctga ataaaagtgt taaattttga agtctaata attttaatt tttttatctt 70140
atggatcata cttttgtgt caggtttgag aagtctgcac caaagtatgt cctgtggttt 70200
tcccttaggt catctcaac aagtttcata gtattttgt tagatgtaa tctgtggccc 70260
attttgagtt agtttttga caagagttga ggtcaaggtt ctttttttgc
ctgtgatgtt 70320
cagtggtctt ggcaccattt gttgaaaaca tgatagccaa tgtcaagact taatagttat 70380
aataatcagg agcttttgtt tctttttgt ttgttttag taactgccag tctgcttg 70440
tggtatcat acacaatgga atactattca gtcttaaaaa aaaaaaaga aggaatcct 70500
gtcatttgca tacctggagg acattatgtt aagtgaata agccaggcac caaaagaaaa 70560
acattgcatg atctcactc tcatggaat ctaaaaaatt gtattcagag aagcagagag 70620
tggaatgggt gttaccagg gctgggaagg tgtgagcttg gggagatttg gtgaaaggac 70680
atagaatctc agttagacag gaggaataag ttaaagagat ctattgcaca
tcatggtaac 70740
tgtagttagt gacaatgtat tgtatacatg aaaattgcta agagagtaga ttttaagtgt 70800
tctaccaca ccaaaaaag gtatgtgcag taatacagtc attaatagc ttgatgtagc 70860
cattccaca tggtatcata tatcaaaa tcatgttgta taccataaat atatactgtc 70920
tctttatgta aatttaaaaa taagataaaa taaatgttat tcaactgtcg tggatgtggt 70980
ggggacagg gtgggatagc cctccctgta caactaggac ccagggtgta tctagtaca 71040
ctagccattt atcaggacgt atgggtgcca gtcaggatga taaagcttc ttttgccac 71100
tatactactt agaatgccc tgcaaaaggt gcacatcaa gattgaaagc
tcaatcctgg 71160

attttaagtg cttcaaaagt gcacttaatt gccacatitt tgtcaaacat tttcccaggt 71220
 agtatitttc ctcatgtaaa acaacagcaa ttttaattga acagaaagca ttttgaaaca 71280
 tacttttggc aggggttcctt gcagatcaga atggaaatga ttaacagggc aattatcaat 71340
 catggacttt tggcggcaga aggaactgta ttgtttggta cagtctgggc caggggccaca 71400
 caccgtaacg gagatactct attctgtgga cggttggagg gggctgtgct gaggcaggga 71460
 actgcatctt ttcttagact gttcacactg ctgccacgaa ggagtcttgt ttagactgga 71520
 cctggctttc ttcttcgcaa tgagtgttgc agactcccga caaaggccag
 gtggtaaagt 71580
 gtggtgtctg tgagcgagag cctgagatgc ctgagctgac ctgtcctcag ccacctgcca 71640
 tcgtgcagag gtgagagcag cccctgaatt ctgcccctcg gtctctccat agctaaagca 71700
 aaaccatcct tccgtgtcc caggacaagc aggtatttac caaatcaccc actaaccttg 71760
 ggcgaggagg ggccatcact gcacaattca tcagtgtctg tgacaggaag agattgtttt 71820
 agactgggtt tttttttt atttgcaagc tttttctct ctcacaaacg tgctgtcagt 71880
 gtgttcta at tactctgta aggaattctg gagctaata taggtcaca aaaagcagca 71940
 caggaaagt tccagataa catctatttc agtggctttc aaacatittt
 gacctacca 72000
 aagtaagaaa tacatttta tatcatggca cacatacagc tgtatctaaa ctttcataat 72060
 actgccttta cgatatact ctgatattgt ctattctttt ctgtttattt ttctttttgt 72120
 tccttgttat gctgggtgtg acccactcca gtgatttcac aatgcaggct ggggtgtgtc 72180
 ccacagttag aaatcccaat ctagggcctt cctctcactg tacaaagtag gtaactgggg 72240
 acattagtgg atcagtgtac aaaccaaagt tatgtgatct taccaagtga tatcaggatg 72300
 agaaaagctg tagagtgtca gatagtgtga ggaacttggg tcattctga tacctcaaag 72360
 agaaaaaagg tagtcttga acacctcta ctgttaaagg atgcacaatc
 ctacatgccc 72420
 ctccctttcc ttctctccc tctgtacccc acccctgccc acattttctt cataagcagc 72480
 tttggtgttt tggttgttt gtttcccttg tctctacct gtgactttat agccttttgg 72540
 agactcacag caatagtgt atttaaacctc agtgggtggc atccaaggct aaaaaggaga 72600
 ttgcttagac acaaaaccac ccaagggaga aagcaggaca gcactttact atgattgttt 72660
 ctgtttctt cctgtctcat aaggattatt acccagggtt ttcatttttt tcatttcattg 72720
 gtctattttc gctccagtgt agacatacaa tagaccactc gtcctgttgg ctccgggcag 72780
 cagctcctc tgagaccctc ctgagacatc tctgtcaggg cagccgtagt
 gtgtggcttc 72840
 cccagggtg ctctaacaga tcaccatcct tgccatggct taagaagctg cagatttatt 72900
 tgcttacagc tctggaagcc agaagtcaa aatcaagggtg tcagttagagt ctctctctct 72960
 gaaacctgct gaggatgatg cccctggcct ctcccagcc tctggtgttc ccagcagccc 73020
 ttggcattcc ttgcttgtga gatgcaaac tccgatctcc acctctatcc tcacagttag 73080
 ttctctgca tctctgtctc tgtgcttca cattctctc tgtgtgtctg tgtttccatc 73140
 tccttatgag gacaccatc actgaatcag ggccactct ataccagtaa gacctattt 73200
 caactccatt acatcttcaa aaacccatt ctcaaataag gttacttcac
 aagtgtctga 73260
 ggtaggact tgaacatacc ttattgaaca atccaactga tgacacatag taatttatgc 73320
 actcgttctt ggagacgttg actttattta gtagcattaa ccatggcaat gtcaccagca 73380
 tcgtgacag cctgaagcat atgatctcca gaatgtattt caatcatcat gttcacttcc 73440
 ttggtattct ttagacaata actcagcctt gaactccagt aaagggtttc cctgggattt 73500
 tcttcttgac taccctcact gtggcctccc tcatccagga ctgtaacaga cgcctgacgt 73560
 cagtggctca gacctctctg ctgaatgtca tctttggtga atgtcttatg agaaaacaca 73620
 tggttggtca ctcttagaag ggcataaag cctgtctgca gtataaccaa
 aacaggcaca 73680
 tggcgaggca cactgtgcgc atgtgtgtac aattaatata atggttttaa attattttca 73740
 ggccaagggg agatctttgc tgcactact gaagaaagcg aatctttttc ttctgaaaa 73800
 aaaatggcta cttattatgc gaatttgtgt tttaaaaata tgtgaactaa tataatgcag 73860
 acatgcatta atgttttaaa atactggaag tttttggtta aatgaaaccc attgtctctg 73920
 ttgattactt tgatgagta agaagtaaca tcctgggaat gattggccag tttaaatgag 73980
 tgcctcagggt ttttggaata caagaaatca agaggaaggg attagaacat ataggttagc 74040
 aagattggga tcctaaaata cagacccaaa tgaatggaac aaaatcaggg
 aatttattaa 74100
 taacagggtc aaggccaaat cagtaacaaa tatcctgagt ggaagaaagg tggtttaaca 74160

aatgccccta tgaagatag agattggctt accatgatga gatgtaagcc caagttatga 74220
ggttggcaca caaaaccaca aatgtcatag cttaaaacaa cacacacttc ttatctctgt 74280
ttctgtgggt cagggtctgg gtctctcaggg actcacaag tatgttttca tctggagctc 74340
caggctctct tccaggctca taagggttct tggcagaatt cagtttcttg aggctgtagg 74400
actgaggctc tggctcctag aggccaccct ctccataagc agttcttagc atggccgcct 74460
gcttctccag gccagtgagg aaagcatgtg cctccaggag ggctcagtc
attcttcatg 74520
gcttttacct ggtaagtca ggcccactca ggataacttc atttgtatt aaatcaaac 74580
cagctgattt gggatgttaa ttacatctgc acaacttcaa ctttgccata taacctaac 74640
atgggactga ttttatcat gcatttgggt caagttgcat taagagatat aataaagctg 74700
gacaagcttc tgttgattag aagagttcag ttacaaggct acacttggga ggaatgttta 74760
caaaactggaa tggtcagagg atggggaaga cacttgagaa aagtcaagt acggatgaag 74820
gcaaagtgg atatttatct gggagaaaac taagaggagt tataatagct gtcttcaaat 74880
atttaagggt cttttattag gaagaggaat ttggcatatt ggattttgcc
ttcagagaag 74940
tggagtcctg agatgctctt agccattcat tccagcctcc agggctcacc tgctgtcttc 75000
tgtccaggtt ctcggtagca gggcagtaca gcccacccg tgatcttcca tagtcaggca 75060
tattgtcaca ctcatgagc ggagagtcaa ccgggaggaa ggcacagttt ctctggaatg 75120
acctacggaa tggtagctc aaatgcaaat tctcttccc tccccagtc ctgtctcttc 75180
agatggtaat ttaggagctg aaggtcaggg caccagcagc ctttggaaag ctacaggaca 75240
acagtcagcc tggctagaaa aaaaaacaat gtcacaggca tgttgtgtt aatcacatga 75300
aggatatttg cattgttttc caactgatgc cagcagacac attgtcagtg
gtatcatgcc 75360
tggggtatca gattgacat tgggttgccc ctctctgag gcattcatgt aaatcctttt 75420
aagttataa aacctcatg tggctcctgc atgcttcac atttgcattg gtctcttttt 75480
ccaggggagg cagcatgggg agcaggatgc tgggtggctc caggtgcaga gaggcagggtg 75540
ggcgtcagac ccagggtcca ctgtgcacgc cctctgttag agcccgcttc gtgttccatg 75600
agatgaggag tgttcttct tctaaagtat tatcatgaaa acctaacat gtagaaagac 75660
taaagcacat ggggtgtgt tcataaatag ttttctccc actttctgaa aactcctgct 75720
gaagtaactg cacaagaatc cttgaacatt tagaattctg gttttagcca
taccataaag 75780
tcagtagtgc gtgttggaat tctgctaacg aaaattgcga aggatcaagg cagagtacag 75840
agctggtgtg tagcgggtac ctctgtctg ctggcactag gtattttaca cattaaatca 75900
gctcgttctc acatcagctc ttttaaaat aaggaaatga ggagccacag tggcccaact 75960
gatgcagtgg cagaagtaga atttgagctt gtgcagatgt gcctccgtgt tttgtctct 76020
gagcatgctg cccaagtgt gacaatacca agatttgtac tggaaacatt cctcccatcc 76080
ccaccccta gaagccctc tctctctt agatttgaca catagtttga aaccactatt 76140
aactacctta tgagagccac tgtttgtgaa gtgctgacta tgtgccaggt
cccgtgccgt 76200
gcaatttttg tgaattatct cgtgtctaca gtgcctcaca atttctctgc tcaatacctc 76260
catgttactg ccgaggaaag ggaagctcag agagagtaag taatttgctc gatttaaaga 76320
gctggccagg acagccaggg gcttgaccc cggagccttc atccactaca ctgtcagctg 76380
gtatctcaac cagccattac aggtgtgaaa aaaattatat aagatagtct atggtaatgc 76440
agaaaagtga ggttattttg ctccctttcc cttgaagaa aaaagccctg gaaagacata 76500
tcacttgagt atgggaaaaa atgaagctgt ggcttttctg tgagtcaatt ctttctggc 76560
agcttcttgg aataagacca agtatagcag cagagtttct tgttttaatt
tgagctgcag 76620
ggtgactttt ttctttctat gctttcatct ctctgtggct tcttttgctt cgtaatttc 76680
atgccctgcc caggcgggct actgtgctgc ccagtcaccc gggctctggg cggccaccgc 76740
tggccagcag gcagccctc cagaggcaga ggtggccacg cttaggtcgc tcccgtgtg 76800
gaggcggcac acttgggtgg cagcacagct gtatgtggc ggcagctggc agccccatgg 76860
gaaagatgtg tgaagtgtgg ggtttgacga cccatgggag aacagacttt ctctctctc 76920
ttgttttccc ttcaaagccg tgagtcaacc tcaattctc tgtcttttt ctccacccc 76980
tcgtgcctct ctccctcac ctctgcatct ctcatgcaa gcttgcat
ttttgcacac 77040
aacactatct taatatttct cttttctgca ggcaggaaat gagaagtcat ttttcagggt 77100
cattcaggaa gtcatccaga gttataatgg cccattatct actggtcaga gtttacttag 77160

gctttcacta cttccactgc ccacttgaag caggggaaaa tattttcccc ccgcgctgtg 77220
 agtgtgctat ttagagctga ccacaagcgg ggggaagaga ggatggctcg gatgctgcat 77280
 ttccactgag aacacaagcg tggcaaagct tgtctgctgc ccagcaagca cttcaggctc 77340
 acaccatgtt aggttacttt taagttagtt ctcaattgtt aaaaaaaaaa caaaaaaaaa 77400
 aaaacctgta ctctgaggat atgcttataa tcccatagct aaccagaaat
 ttcttagaga 77460
 actgatcaac atcagcagtg gcacttactg aaaatgcaca ttctcaggcc ctgcgtaggg 77520
 cctactgagt tagaataatga gagagcaggt ctcaaaaaca ttctatccgg cagtcttatt 77580
 ctatgcaccc gaaggagata gagccatgct ttcatgaaac atgggttgtg tgtaaaatgt 77640
 ttaaaaggta tggcaaaatg tgtttgattg gcaccaagga ttcttggttc ctcttagaat 77700
 cattaatcaa actttgaagg agaaataaga gattcgccat ttctctgcac attctttgtg 77760
 atgttgtgat gatttggaaa ctccccgatt gggtttatta gagcatgaac acccaggcac 77820
 ccagcttcta gccagccctg tcaggcagag tctctcgaag gatgtggaag
 ggactgacca 77880
 acagctgagg cctacaggaa cctgagcagg caaggggaga ggcaccccgg aaccaggagc 77940
 aatggccttc ccacccctcc tctctctctc ctcttctctt ttggagttg caggccacag 78000
 aaaggaagt acatgagta ctttgggcct tcttaattcc ttcatcaaag gcagcacagg 78060
 tgtgtatgtg tgttggtggc taattgaggt agggccacag aggagataac agatggacat 78120
 actatttctt ttcttccatt ctgatataat tcagggtata aacacacaca cacacacaca 78180
 cacacattct cacttcttgg gcacttacca cactgcccc agtgcccat tctctccac 78240
 ctgaataaaa agccccaca aagcctgagg tacatggaaa ggagcagtg
 tctggctccc 78300
 aggagtgtga gaagcagcca tgttttcaga ggctgtattc cacttggact tggccctacg 78360
 ctgaaggtag gagcgtaggg gggaggcccc ctctgcacaa agagcccat gaaagagtgc 78420
 acagtcagat ctataaaaca gacgcagaaa atgtgtgtag gacttcttcc tgaaaaagag 78480
 cgtgtgtcgt ccagtacctc catgttcatg gaacttccca gtctgcagtt tacccttttg 78540
 tgcaactccc ttgttgtaaa gccctgggtc cacttctggt tgttcagatt atacagggat 78600
 aattccagag tgattttaaa gtcaactgcc aggcattccg acttgcaaat tagatgcctg 78660
 gcacatgctt gtgttaaggat aataattcat tacaatacaa attacagggg
 agttctctctg 78720
 ggcatgcgac ctttcccgtc atttggcttt cctgtgtatt atcaggggag cttccatcgt 78780
 gctgctaagt ggacctaac catgtgtcaa cccatggctg taatgctgac actgttttct 78840
 ttctggaagt aaaggccttc gcaattgaaa ccaaaatgtt atccaactca gtctgtccc 78900
 tttagcatg aaaacatcaa gttctggaga ctggccatcc agcctccctg cctcatctcc 78960
 cagccctcc atcattttt gtctctactt acttatttat ttggctgtat ttacgtaca 79020
 tcatgcaaaa atattctctt ttgtaaaaag tataatgatt tcaggaaatt agagggtaaa 79080
 aagcaagaac catgctttca ctccactgtc aagagttgtg gaagaatcct
 tccagcattt 79140
 ttctgtgtga tttaacatac atacaataat atgtacaaat aaaggtcgat catttaggtt 79200
 ttgtttatat ttgttatat atgagcttat gtcatcaca catattgttt tgcctcttgc 79260
 ttttttttaa cttaatttta ctttgcctga gagctttttg aactgaagta cgtgtgaagtc 79320
 agcctatgca tgtaatggct cctcatctt ctgtgaggct gtactaaaa aggggattta 79380
 gcttgttctg ggctttgcag cccgtacact gggcactgtt catacgtact tctctgtgca 79440
 cgcaaaggag ggcttgctag ggagccctgg cagagggtgc cattcaaata ggattttcaa 79500
 tggaggaatt tttaaatatt cagttatttg aataagtttt aatatatatc
 cagaacccca 79560
 aatcatcaag ttgttttct tccacatctg tcttccatt tctgaactat ttaaggcca 79620
 gtcattgtct atccaagaaa tcccatcctt tcacacaaca ctatctccgt ttcatggta 79680
 tgaatctcta aaagcatgat ttttaaaaca taatcacaat gctgtcatcg aacttaaaaa 79740
 ttagccataa atctcttatg ttaccaaca accagcctac tgacacatct ccagtgtct 79800
 caaaaatgtg ttttccattg tggtttgtct gaaacatgat ccaaaagtca gacccacctc 79860
 tcacctttcc ctaacctgcc ggagcccatg ttcttttcca gccaggcttg gagaccacca 79920
 cacgggattt gcttcttggg gcctccctct aaccagctat gcaggatgcc
 ctctttctg 79980
 tcaatacaag ctgctcaaag gactcattca gttcaaattc acctatgtga gcctaggtga 80040
 tgctacttat ttattttatt attttttat ttattttatt attttttat tttagatgg 80100
 agtctcactc tgttgcacag gctggagttc agtggcataa tctgggctca ctgcaagctc 80160

tgcctcccgg gttcaagtga ttctcctgcc tcagcctcct cagtagctga gattacaggc 80220
 acgtgccacc acgcccagct aatttttata gtttttagtag agacagggtt tcacatgtt 80280
 ggtcagggtt gtctcaaac cctgacctcg tgatccaccc acctcggtt cccaaagtgc 80340
 ttcattgttt caggagctgt acgtgcattt ttagttttga tgaccaggtc
 ctttttctgt 80400
 tttttaaga acttcaaatg atctccaggg tacacagcgc ttgtgtgctg atgaaaaagc 80460
 tggcagtaca aaggccacca gccaaaggta cacagccaaa aagccctga cctcggggcc 80520
 ctccagac cctgggtctt ttgtgccac atgaatcttc tcaaggctc tatgtgtaga 80580
 tttcttgac ttggccatat tatttaggat tcagatataa taacaaaata gatgttaaag 80640
 cataacatga aggcatttaa aagggtagaa agcacatgat ttactaaaac cataaatctt 80700
 atgacctgaa agtttacct aatctcttaa aaaataccgt actaaacct gattgaaat 80760
 cagagctcag acatacagcc tgagatgcca aaaatggcc aggttgtct
 gttgagaaag 80820
 ccataatgaa ctaactgttt ggaaattcaa aatatactt atcattttta aaacatcttt 80880
 ctctaaaga caatcatctt ggcttcagga atgaggctag taaaaagtga aatactccta 80940
 ctgttgaag aaatctcat tttaacctg aagaactgaa aaatgcattc tgatgttgat 81000
 ggaccaacc tatatttggg tattttatga tgtacacaat atacttttgt atatgagatt 81060
 gttattaaat gtgactttgc ttttcaaga catacaatgt tctcggggg gtcaggcact 81120
 gtgtttagca cttgtcctg acctcatctg acttctcagc tgtccctgag aggtaccagt 81180
 gtgaagatc gctgagttgg caagtgatag tgacaatatt ttcaccccaa
 tttctaattt 81240
 aaagaccccg atttctagtt ttgttttgta ttggatttgc acaatttcac gttctgaaag 81300
 aggatgccct caactttgca aaatgggcct ttgaaatgaa aaggatcagt catgtcagga 81360
 aaagcgctac aatgatgaaa tatgataaat aagtcagctt ttcattctga attatctact 81420
 atggggtaaa aagtgatgaa aactaccatc ttgaaagggt ctggtgatag tggttcctaa 81480
 tgcagtgaag gatgtgtaag tcaaagattt gtaaccagcc agggaaatgag aggcgaagcc 81540
 atagctgggt gcgggggcca catctgggtg tggggaggcc acagttgggt tgggggtggg 81600
 gcctgcagtt atccacacc ctcccacct ccttcgacag tacaggcttc
 ctggttacct 81660
 tcagagagt aaggccaggg agagttgaat aagttgagaa atgtcatgtc gaagctattg 81720
 gtggaagag ttccattaat tgacaataca agtccctact acattctaaa atctgtcct 81780
 gactagtggc aagccggggc caggagtagc acttaacaa tggcaggctt gtgttgctgg 81840
 caggatactt cagcctcaga ggagctgtgt gcagctgggg agactcacac tcagaggatt 81900
 tcaaagcaga gggcatctcg tagagcaact tatccaaacc ctgaccact gtaaacacac 81960
 acacacacac acacacacac acacacacac acacacacc tgagagagag aaagagagag 82020
 agataactaa agagagagaa ctaaagtttg gcaaaataat acatgctcta
 atgaaggttt 82080
 attaatgatt aatctactcc tagcatttcc tagtcactc tatctcctta aaaaaaatt 82140
 ctggttgtag cccactaact tgattgtaca gctgcttaat ggatagcagg ctgtaatttt 82200
 cagagaactg tttaatgcgg gctacctctg ttcttccatg ctgctgttgg ttcctgctct 82260
 gctcaggaca gaatggggag gaaaacaggc tctgcggcac aatattggca agtgaaattt 82320
 tgtaaacgg cctcccttc cttttgcatt tggctgaaa attcaattag atgctgagtc 82380
 ctacaatgta ttgagaagc ccaggagtgc cctagaggat gagactgggt ggctccctgt 82440
 caggttgaac atttgcctta attactttgg caagatttgc atcagtggta
 ttagtccctg 82500
 cctcacttgg aggcctgcac ttaagtggcc acattcaggc tccaatttcc tgggtgattc 82560
 atagttagg gcaattgcaa tcaaaactag gcttaaagcc caaccctctt acattttacc 82620
 cacccccaca aatgcagcaa ataaaatgac tctgatttcc attccctaga cctcttttct 82680
 atatttatta cattattgtt aagacagttt ttgaagaaag ctgttttatt taacaaaata 82740
 gctttatgga atcaacttca tatacttctt ccgccagatc aaaacaagct cgtagtatta 82800
 gatgtcaccg agcacatga caggcagatg aacatcatcc ctgtgcccg ctaatgatag 82860
 ctcggcctgc cccggcgtca gccgctcctg gcagggccag cgggcggtgt
 gggaccggca 82920
 ccgtatctcc agcaattcgc agataacaaa tatggttctg atgatgttac taaagatctg 82980
 tcccttcaa gattggatta gacattagga atttggaggg ctttttattg ctagcatttt 83040
 taagaataac caattagagt attgattcta aagtctgaaa gccacatgga cagagttcat 83100
 gtaattggct actttatgtg cctcttctca gattgcctct cattttcaaa acaagagcct 83160

ttctatttta atcaaaagaa tccagaatga aatgaggctt tgaaaactca gcctatgttt 83220
gtcttgatgt ccttaactga catctagaag aaaatatgag ctacaggggtc cgctgggttc 83280
cttccagcgc ctaagcctgt aagctcttcc tgctggaacc aagctttaaa
tgcacttgct 83340
agtcatgtcc catgagaata gatactgcct tccatgtttt tttgttctga tttccgtgtt 83400
tgaaatgatg aaaatcattt ttctgtgctt tttaaaaatg gaattgcttt tgtgttgga 83460
attgtgctgt tcatttttac tctacctgtt ttgggaatca ctaatgtggc caatttatag 83520
ccaaaaatca gtatcgtaga gtgagcaatg aatggcatgg tgactgtgtg agcgaattca 83580
tgccctccct cccaccgcgt cgccccgcgt ctacgtcctc agtcatggta aacagaatga 83640
ggaccttctc ccgaccgtga tgcgcctcag ccctacttcc cttgtccttt cctatcataa 83700
aatcttcttt catagaaatg gtcatcttctg ttcatactctg tggactgtaa
ataacaagga 83760
agtcattttt gaggtgaaa ctgcacttag actcattcca atttgatgg aaacttttag 83820
ctgggtgatg gcattttgtt ttgtcttagt ttgcaagga gttatcttaa tttagggaga 83880
tgaaactagt ctgtgatccg aggtctcact tccatacatt tctctcgggc agtgtggctg 83940
cctgaatcat gcctggatgc cacaggtgct tagccagctg gtctgtcgt aactgtcact 84000
ggtagctcag ggagtgcaga ggtgccagca gacactatga aattggcctc gtaaagcatc 84060
agtattgttg tgatggtggc aaagctgcag gcgagatggg aagtgcagcc actgagaact 84120
cacagtagag cgtgtgtaac gtaaaaagat gaaaccatt gtacacagct
gtgtactgcc 84180
tccttgaagt caaatttccc ccattacca ggaaggtttt tttctgaagg gggctgcttg 84240
acaggatgac atctggtgat atcatttatt cctttgaaa tcaatctgtg gaagtgaatt 84300
tccactgact gatgaggaga aaaatgaatt ggcttcacc agcatccagc ttcttatcct 84360
gggagagata gctcttggtc tgtcatccac gcagctgcct ggtgcaagag ccaagtgtgt 84420
gcagcctgca gacactctt cctgagctgt gggctgccag gtcggggggc agggggggcc 84480
tactgtgca gcctcctgcc acccactgat catctgggga gactggccta tctgtcagg 84540
agacgcagtt gccagacgt tttcaagggc ctaagatgta ggcagttgat
ccacagattt 84600
ttggagagtc cttagttgg agattacagg tgacctcaga ggaggagtg agaacatctg 84660
ggtcatgggt ttctactagg agtccacagt gaaaacaaga agaggaaatt acgacaagac 84720
agtccagcaa ctctcttct aacttctcct ttacatatg ctggatactc caagactttg 84780
catttacatg gacatcacag atccactttg agagaagtag ggtaaaaaga aataaataca 84840
tagtgcttta ggtgtatttc tatacatctt aattgatatg ggattacatt ttcacttgtg 84900
tttactgtac agactctaga cagatcctgc tcttttgag gtaaaacaaa ttttcttaa 84960
aacctagaaa gacccaaaac aatttaacag aaacattttg gaccattttg
gaccttggca 85020
gttaggcccc agtgcagcag cggaacat aaacctctcc ataggtgctg aaccaggtg 85080
atccctggca ccggcagcct tatgtcaggg ctctcttctc gctggttttt atttctccta 85140
ataaaagtga ttaaaagatt catcttttaa agaaagcaag gacacagagg tggattctcc 85200
ctgacgctag cacagctcat gcccaagcca ctctgcagg gctctggtct aagtgcacaa 85260
gctggaagag ctgcaggctc cgcaagacac agagcaaccc tgcaagccag gtcaccttcc 85320
ctcttctctg ctgtccgact ggccctccac catgtgacat tcaaaagctc aagttactta 85380
acctctcaaa actcagcatc cttttctgta cagtggggaa gatactggac
tgttgtgagg 85440
attaagttag gagagtggcc caatgagggt gacagttatt actgtcattg tcattatttg 85500
ccttctcaca ggcaggcgtg ccacagtcct ttactgaag ctgcttcagt gggctcctgaa 85560
ttaggccctg tcttttggga gagacagtcc tggttcaaca cacagctccc tgcccagggc 85620
agcttgggag tgtgggccc tttgccttt agaaccacaa ttctctgata tgtgcaatga 85680
gagaattaat tatagactca aaggattgca tgcagacaca cacagataca aacacataca 85740
cacaacacac agagttacac acagacatgc tcacaataca cagaataca cacagacaca 85800
cgacacacgc acacagagat acacacagac acacacacac acacacacag
acatacgac 85860
agatgggcac acacagagac aactcacag agacacacag atacacacag gcacacacac 85920
agagagacat acacagacc cacaggata cacacagaca cacagagaca tacctacaac 85980
acacagagat acacacagtc acacacagag agacatacat acaataca gagataca 86040
cagagacaca gatacagaca cagacagaca tacacacaga caggggcaca cacagagaca 86100
cacagacaca cacaggcaca cagtgacaga taaggtaata ttagctagtt caggaggaga 86160

aagagataaa gataaagtaa tattagctag ttcaggagga gtgaaagaag ccttgttttt 86220
ctccactttt tatagaagag aaagtgaaga ttcgatttga ggtgagttca
gcacaaaagc 86280
gtatcccagg cctctggtt ccaactgcag ccttttctac ctcatccca gacccacct 86340
aagccttttc tcttcaaat ctctcaggc acactgatac acatacctca gatttttaaat 86400
tctccggttg tgttcaccag gtgcttggtc atgattaaga attccgtgat gtgtaccca 86460
tgtgtttaaa tttgctgctg agttaacttt gtggcgccct gtggactaga cctctgcaca 86520
tgcaatgcag aacggcaggg ccagatttga aatcctgcta tcttttcggc tgccttgtaa 86580
aaataacatc aggcgatggg gatacgatgc cagaggtcac ctgtgataag ttcgttttat 86640
ggccatttta ctctaggaa gacaggaagt gtcaggatct cagggatcta
ggaagccaaa 86700
atgtttttcc actctgaat aaagtgactg accaggagtt cccggccacg cagccctgtg 86760
ggaactgccg cagggccact tttatgaagt ggacacgtgt tgggtccact gaaaagaaac 86820
tccccacca tggtccctc acgctgcagc agaggccctg ccacagcacc tgtcagcccc 86880
tgccagcttg caggggcgca ggcgagagc ggtttgtgcc cttgctggag ccaggaagg 86940
gcacagggtc cctcctggag tcatgggagg tgcagccgag gttctatatt aaaatacaga 87000
ggctagcaca tgtgcttggg gaatgcagct acagtagtgg aatgaaagtg ctgtccgttc 87060
cttaccctcc cagctctca cctgtcctcc acacgcataat cctggctcc
ctttccctag 87120
taaggagact gaattgaaat tgtggcttgc ccgaggctgc atacctgtgc tctttctgaa 87180
gccccagtca ctggctctag aattctaacc tgtgaggaag ccactgagga tgtttgtcaa 87240
aatacatatt tctgtgcctt gcccagttc cagggcccag gaatctgcag ttttcacaag 87300
cacccccagg tgattctggt ggtgtctttg cacttcttca aggcagtact gcctggaacg 87360
cagaatccca gcctcctcta tctccttgc ctaatggcct ggatgctctc agatctacag 87420
gggaaggga ggtcacacag tcatcgcaat agtaacctca gctgataaat cctccccat 87480
aaaacttatt cccagtggt ttttaatagg aaacaataaa actgtaacca
gccccaatat 87540
ccatcaaaga gaaaatggag aagtaaatca tcgcacattc acctggacca gatctattgt 87600
aaagccaata atactgaagc ccttccaag gcctgggag tcctaacagt gcaactggcag 87660
tgtctataat ttatattatg aaatttgcag aaggaaaaca tttgtctca tttgtgcaat 87720
ttctccttct aaatatacgt gtcactttgt acctgatttc tataagacc aggacctaca 87780
aacctgtgt ctgccccctg agccaccag ggaaggactg cacagcagca agacagattg 87840
ccatggagca tgttgtgcc aactaggac agcgagata gattctgtaa tttgcctaac 87900
aatgtctata ggatgatccc atttgtcaaa aaaaaaaag aactgggctt
tattgatgtc 87960
acctaaatgc acctaaactt cttttttgcc ccatgctctt ctgtactctt gatctttccc 88020
caaattttta aaaacatgac actcattccc ttatttttcc tacttagaaa agttagatg 88080
gttttatcat aggaagtca aaaaaattaa aatataatga aaaatactca aatagtcct 88140
cacaacagta actactgcta acataaataa aatccatatt tcctctcata cagacccag 88200
agttgctttg cctgacagtg tagttgatgg agaaaataat ctttatectt agcctccatc 88260
tggttgagca ccataaagac agggaaaaaa tgagggtgtt ggtagcttcg ttagaaactg 88320
aaagctcact gattttttca aaacctaact agcctgtgtt tctccaaata
actaatattg 88380
agccttcggc agccaggact ggcagggatg gggctagggg gactggggag aactgctctc 88440
tcctgagggt ggtctgacc gacagcacgc atgaccttcc cacagtacag aactgctcag 88500
agacgtgatg gcaactccat agaatgaaat actcttcagc cagtaaaatg tatttttga 88560
taaataattt ctttaaaaaa ctttactata tgttgttaaa tgaaaaaaa accttaaggc 88620
atcagaaatt atgtgcagta aaatctcact tttgtaata aataacctg tttactactg 88680
atgcataaaa agaactctga gaaatataag tactgtatgc atattgttgt taagtatttt 88740
ttctgtttgc ttatctataa ttctaatttt gcttcaaga acaagttact
ccggcaatat 88800
aaaaataaaa taactaattt gtcttgtcat caaacagata gtaagaacag gcaaacctgg 88860
ccctccacac tgccagcctt ttgtgattca aggccttcagt ttctccact tgttaaaaag 88920
attcaacaaa gtagttgaaa tagtatgtga accagtaaac cctaaaaggt gtccagtgtt 88980
gtctgtgagc taattaagtg atttgattct gactccccga gtcttctgat ttcgaagcag 89040
tggggagtca gacaggagcc tcaggtggcc tctcctgaga ggccctggaa agtgatgaga 89100
acctggcctc tggcagctct tcataaacgt ccatgttttc cctctactct ctactcttt 89160

tcccagggcc tcaaacagaa gatgaaaatc aattttctaaa acagccctct
 gttgtgtcttc 89220
 tctgtatctct ccttttcaca catcgtgggtg gtggctttct ctgtgttcct ctgttgattc 89280
 agtctctgga attaacggat caggattcca tgcccagaat gctacaaaga ctgtgcttga 89340
 gttctccac atctcactca attacacaga agtttcagat tatgtaacag atgctgtgct 89400
 gggtttagca gagccatctg acttgttttg ctttatttta gaccatgaga tgggtgagtt 89460
 tttcttttta atgccacatt cttttaagaa ttaaaaacct ccacttggct gtcagcattg 89520
 gaaatcagag tgatggtgca agccctgatg aggacaatgt ccttgtctat gaaaagggtga 89580
 aatcattgct tgaatcgct aagcaggaca tgcagtccca gatggagggg
 ggaattcggg 89640
 agctggttgg aaaagagtat ttggcacttt gcagccttga gaggtgcaga agagacaccg 89700
 aggggttcac caccagagcc accattgtca gagaggcgtc cagctgtgtc cacctgggac 89760
 tctgccttca gggcttcttg cctggctggg agctgcacag gcagactcct gggacgggtg 89820
 gccgacagct ctgggcaccc cttcttagga tctgattcct gaggaatcac aatgtggatt 89880
 tcacaatcac ttccagtgtc ttttgccaac ctctgtgaac agatgtgcaa ttaaaaaaaa 89940
 aaaaagaaag gggcccaatt ctcaacactg taagtggaaa ctttttaatg gaaaaggata 90000
 ggctaataaa ttgaatttga aatctgagac agaaccgatg catcaaatgt
 gctggtgttt 90060
 acagataata caaggggggc tgcactttat ggtttcaatc cttttttaa tttttgttct 90120
 gagagaccca gccagcagag tgcgccagt ctgtcagag atgtcagtgg tggccactct 90180
 gaatggaaag cagcatctct cagcatctct gaggcactgc tcctcagcgg agactgtggt 90240
 ggctttgctt ttcagcagc atcctttcta cgtatgcctga cagtgcacag ggaatgggca 90300
 gagctgggag ctctgaagcc ctttcacct aaccacctg ggtcacctga cctagttttc 90360
 ctccaattt taattatgtc aggcacttca caaaggctc cttggggaca ccatgagctc 90420
 actgtcatca gattgttcca atcacagctg tggcttgac acaaccgcca
 tctctgcccc 90480
 agcagatgct gtgtgtaaac agttgtatta attacatctc aaaaacatgg ttcttgccag 90540
 atcctcagga ttgggtgca gcctctgagg tgggtgggag gccctcgagg gagaaatgtc 90600
 tgcaggaaat tcttccccca cgagaggtct gttttctaa ttatctaaga gctactgcag 90660
 ctgtttactg cagagtgtacc ctgtctaaag ctgtggtcac ccaaggcttt gaaaggggac 90720
 ctccacttcc gccctgggtg gagcacctg ctggagaccc acgcctgcca aggcctcatt 90780
 gtcatctcca cagccctgc ttgggtggg cactcctgg gacacgcaga caggaagccg 90840
 gccacctgag cactcggag gctctatcca gactcagctg ccaagcctca
 cgtcacacat 90900
 cactgttagt cttggagggc tggcggggcc ctgaagtcaa ttgaacactt ggatgacagg 90960
 gaacttgcca ctgccagagg caatatgtc catTTTTTTT acagtccaa caatttttct 91020
 ttaactgtc ataaaaaatt gctgtgtgta ataccagtgt cggcgctcct gcctcacctt 91080
 tacctggtgc ttttccacca caaaaactg tttctcctcg tgcgtgacct gggttgagc 91140
 acagctgatt ctctctctcc cgcggctgag cagcctcctc cgagcaacct tctgacaact 91200
 ctgctccttc tgacaacctc tgcaagggtc gccagatgtg aacaaggggc cggggcagaa 91260
 ggatccagg aagactggaa actcaggaa gcctgcctg tcctgtccac
 cagactttac 91320
 gcttggtgca ctgggctttg ggacctaat cctcgtcatt tgttctttt gcagttccta 91380
 ctgttctcag cacttcttc cagcttactg aggtacactc agatgtgata tgccatcggt 91440
 acagacacag ttctgtcca gattttccc gtgttctttc tgcgtctcta tttactgaat 91500
 taccgtgagg atgtggagcg aggtgagtt ctgtatttta acaccatttt aattctcacc 91560
 tactgagaaa tccatctct tatcactgtg ctttttttaa cctgtcacga atccatgaaa 91620
 tcctatcagc cagcctgcat acttctttt aagggtgcagt tgaatcagga gaaacttgcc 91680
 gcacatgctg cgtccgggca cagcattggc tgaggctgct gccctgacct
 gtccgctttg 91740
 tagtactgcc cagctatgaa acaggttagc cacacatgac ctgcatttag gagtaacaag 91800
 tctgtctgta catgcacata cagcaacttt tttaaactgt ctatatTTTT tcctgagata 91860
 ggtatttata atatctccat ctcttttccc attttgaac ttagaacaag tttgctgtc 91920
 aacagtctc cacagcatac tgtgtattct aggttttct aagggttagc aacggaggtt 91980
 cagcaatttt gacttaattt ctctccatcc cttttccacg cagcccagaa gccttggtac 92040
 acgtggtgag gggaagaggt tgtgtatgt cgggaaactc tgtatcgaag ctcggtcag 92100
 atcatgacat tctcttgact aaaacctca gtttccatca aacttgtcac

tctggcatta 92160
aagcctgtca ctgtgtggct ctgaaaacct ctctgaacgt gttccctgcc tctgccctgc 92220
aggctccctgt gctccacaga agcccaactta tgtgaccac ccccaactcat caccaccttc 92280
cctcaccag agcctcagct ccccactccc acctgtaaga cccctactgg aaagattccc 92340
acctgcccc caagattaat ctccaaggac atttccaaat tccctcccc atctctcagc 92400
cagatggctt tgcctccctc aggaacccca gccaccttcg acctccagca gggcactcca 92460
ctccacattc tcttggtctg tctggctcat cttacctgag ccatgctctc caggtgaagg 92520
actatgtcta actcaactct gctttaaaag cagctaacac attgctcttt
gcatattgtt 92580
cactactaa gttgaactgg acttgacat gcacactgaa ctgcagcgtc tgcctcttct 92640
tgggtggccca gctcgtcaaa agaataagat ttcagcaaaa caatgtaaca atttttttta 92700
ccaaaagtaa gttaacaat atatggtttt cccctgatgt ttgcgtcaaa atgctttttg 92760
gaaaaaacat ttttcaactc tttagggtca gaattaagca atgaaattta tataccacat 92820
gtataatgtg tatgtttatc taagtatctg ttcatttata tatcttaaat agaaatttta 92880
aaaatttttt taaaactcct gataaacatt ctcaggaggc acactatgta actgttgggt 92940
gatataccta gctagatggt gaaatcagat tttgtttaaa gcatggagga
gagggaaaaa 93000
ttaaatcttg cagattctgc agtccctaac atctttgaaa gaggaacatt tcagacaatg 93060
taataagaag gccacgtgct ttgacttctg tagattttta aaatacttct gtatagtctc 93120
ttcttctttt gaagaagttt ggggagtttg ggaagatgga gaaagatata agaatagact 93180
ccccatagg gtcatgaatt atctttttgc atcagaactc ttagtgagcgt ttcagtattt 93240
tcttctcag gagggtgagc tgcctccgaa tgcctcccc tcttttagg catcctctgt 93300
tgggtgaactt tgagagcatc catttatgaa gttgatgacc tttcccagtc tctgcaagcc 93360
cttcagtgtg tgcctctctc gagcaaatct gaattgtgtg ctttaatacat
ggaaagggat 93420
ttgggagggt tgccttttaa actgatttct taattaatat tatggtttag ttaactagac 93480
agtctcattg cagaagtga taaccataat atgtcttcaa atatatctcc ctccctaaca 93540
ccctgtataa tacttttgta aagataccct tacagaatgt gatccaccat ttatgaacct 93600
gcagcattgc attcagagac taagtgaaaa gctggcagat tttcatttaa agcacaagct 93660
aaggaagaaa gctggctag aaggagctac agaagggtaa tgccttaggga gggaatgatg 93720
tgctgtggg tgggtgtagt taaatctaac caaagaatga tgcgtgggt gtttgatat 93780
tggatggctc acattgggcc acattctttc aaacataaga gtctgtagaa
atatgacctg 93840
taaaagactc ttaaatatc tggaaactgt tcttctcttg tcacatcctt atataactt 93900
gaacctatgc ctaccagaca tgacatgtga ctattcatac agatttcac atctctggtt 93960
taagaataaa ggatgctga tagaaggctc acatctttta attcacaaga ctgaaactgt 94020
tctgaaatga cattgtttct aaaaattcat tacttgcat atattcatt ttatttttcc 94080
atgccagaag ggtagaagtt cctgtgctca tattaagaaa cagcaatgtc aatcgaggcc 94140
caactcaaat ccaatttata ggagtataa agggcgtgtg cctgttttgt ctagaagcag 94200
tgttgggcag cactgagtag gatagaccac ctgttgctac cgataaagga
gcagcttctc 94260
gaatgctcct gtctgtagg cactatcccg agtgccttg cccctcatcc acaatctgtg 94320
tggcaaaaagg cattgcaggc aattcagtga ggagaccgag gcatggagag caagtgccat 94380
ggaattccct aaggccgtgc agggagcagg ttgccaagct ggggtgaaac cgtcctccgt 94440
aggctccaa ctccgccgtc gctgctactg tgctggatga tgcctggtag atcgagatgt 94500
ggagcccat ggattctgag acaggccggg ttccagtcct gccctagctg cctattggct 94560
ggatgacctt ggcaagtga ctttcgtgag cctcatttgt ctcatctctc aattaagaaa 94620
acctagagcc tatctgtggg ggttatctga aggattccag ggatgcatat
ggcactgtct 94680
accgcatgcg gtaactgttt cacaatgat gaggagcgat ttatgttctt agtggaaata 94740
tgtggcgctg tgaagtccca aagctctgcc ctgcctggct tgatccagt cctaggcact 94800
gcccccttc cctctctcc caaccactg taagaggcta ggctgcctca gtaactctga 94860
ggggcattga ctcttttcat caaaaattc atgttactgc cccacatttt ttctgttgtt 94920
ttacaacgca gtaggaagtg ggcagactgt caggaaaagt gatttatagt catgtattgc 94980
ttgtgctttg gcttcatttg atccaatgca gatcagctgc actcagaaaa ctactcaagt 95040
gaaagagaaa aagtaactga agggggaaat ctggatgagt aagaattcca
gggataggaa 95100

tattaatagc aagctttttg cctgatatag tcactttatg ctgcagggt gccctttat 95160
aaagtcttg tacaatggat gtttctttt gattttggat ttggagtcta atgaatgttc 95220
taaatatta ttagaggagc ttgcggttgt tacatgtctg cctttattgc ttatttttag 95280
ccatctcccc tgatgtcaaa tgctcaggca agaatagatac attcatttat aatgtggctc 95340
cttcagaaat ataccacata ccttttgggtg tggtttgggtg ctgagaagag tggggaatgc 95400
acaagtggaa aactgcagaa agattatgcc ttcatacact caagtatttg agatgaaact 95460
agatcatttg ctgttgcttt ttattctcat tctaagtgt tttcaaagtc
agcgctaaga 95520
ttttaaatg gttttctgtt gttggcagag agggaattac tctattactt tctgataaaa 95580
cagagtcttt catgatcaaa gagaaccagg ctctagtagt tccagtatcc taacgtggac 95640
actaatgtt tccctctttt tcttcatgaa aacagcttct gcacaaatga tagccttgtg 95700
aactagccat gggcacaact ggagaagcat ttagggagct ttagtgcaaa ttgagaccac 95760
ctacacatct gactctacag ggtttgacaa catccagggt gaatcacaaa acatcagtct 95820
aatcagggt tatatagaaa gagtgaagaa actctgattt catcctaaag attatttata 95880
ttaaccattg ttccaaatgc attaactatt ttaatttagt tgttttgatt
gttaaaaaaa 95940
acacatctgt ttggtagata agacataatt taagacaaat gttctatttg ataagctttt 96000
agaaacaact ttttttatt ttttctgtg agataactca gatgtggaga atgtgacaaa 96060
attttaagca taacatgaga agggctgaca cacatagatt tctgtgtgct tacttgaaaa 96120
caacaaaatt taagaatttg gtataggagt tgtatcagggt agtgacagat ccccaggaga 96180
cctagagacc caggctctggg agcctagcgg caagggtga atgtgggatg acatcagcag 96240
aaactcacag ccaactgctat tccaaaaacc cagcagcagc tcagtgcagg gcagtgtga 96300
tagtacagtg cctgcaatcc tggagtggat ttggatgtgt caggtagcga
cacgctcact 96360
gctccccag cagtacgttg aacagtgtgc gtccagggtg ctgtagggcc cctcgcccta 96420
actcacaaaa ccattctggg tcagaagcca ccaatatgt catcactct ccttttctga 96480
gaaccctagt aagtcctcc agtggggcaa gccaccttt tcccttcat ctgtgcaat 96540
atgcttcat ttctaatca gttttgccct gctcattcaa tgcaaaatgg atctgcttc 96600
cttgggcacc aatatgtcca gggattgttt atcaatcttc agttctgttt cctttacata 96660
tccctccaaa aatcaggcct gcaactgctg tgcactccac aatccacagg cctgaaggaa 96720
atgttatctt tgatgtagag acttaagta aaactctca aattaattat
ttcatgcaaa 96780
aggctagtcc tgactctaat tctaagacat gtctcctaaa ctctggaagt ctgatgtatc 96840
ctattatcaa catttatct taatgtgatg gtttatcatt tatcctcaaa gctgcattgt 96900
aaaatgtaca ctgtaaagtg tacattttaa agtcggtttt aaaaaatcat atttagagat 96960
cctggtaaaa atctatcaag tcaagacatt acctattac ccatggaatt gtcttcaact 97020
cttacagttc aaatattctt gaattggctt tcacaataaa catcctaaat atgtaagtag 97080
aaacatata attgccaaact ttgtgccttc ccaagcaaaa ttaaaataca ggaaaagtca 97140
gtttgtttt cccataaata aatatatgtg tgtgtgtatg tgtgtgtata
cacatacaca 97200
ctcagaaaag atagaagcag cagcatattt tggcagcatc tggtttattg gaactcaaac 97260
gttctgattg tgatacaga ctagttaatg tggtaacaat tatgtatttc ttccctgctc 97320
cttgcttctt ttccctcccc agttttttt ttctgtatag taggtgtgta cttttttcct 97380
atttcattg gcaagccaca tgacaagcaa aacgatact cgaagaatat tgttccctca 97440
atcaagaaaa atgcccattg ggttttgta ttgatgtta ttgatgaca gagacctatt 97500
gtttttccat ttctctttt ttgttttccg tggcacctat ggaattaaagc aatataaaaa 97560
atctattatt tcagatgttc acgtctaag aatttcattg gaaatactgg
cagtataacc 97620
ccaaatagag gaaatttgtg aagagtggat gctgcagggc atgagacatc tgcacagagt 97680
tcatctcttc cagcatcttg catgtcccaa gcaactgcct gccaggcaga gaatgtgca 97740
gatcacggca gtgaattcca gttgttcaga gcacatttga cttccaaatt ctcaaggcca 97800
cagatttgag gacagaacaa tatttgcat tgaatttga agattatttt ttgcacaagt 97860
gcctatatgc tatatagagt ttgcccactc tgcattatct tccccctgtt cccccgttat 97920
ctggcacaag ctattcaaaa gacacgccta cttgtaaaat aaatggtttg caaactaagg 97980
aaaacttta aatctcatgt aaatggtaact atactatgta taaaaatgtg
aagaaacaca 98040
gaacagctca tgaacacctc cactgtgtga taaaagaacc atcttttttc tggctcttat 98100

tggatgcctt agaaaaatct gtatttcttc tttagttatt gtgtttgaaa gatgaagttg 98160
 agacaaaagt tctattcttt ttaagttagc agaacttctg aaaggtgatt tttagctgca 98220
 gtgtgactca ttccaaatgc agaaatctct gacctgagt tagtctatct gtcattgcaag 98280
 agcctagaaa agccctgagt gataagaaat ggccataggc cattcccaca gaattttcaa 98340
 caaaaataga atcatgctta tgttctagtc atgacttaga acttataact catgttcgga 98400
 actgtccatg ttacgcaca ggggcccgtat cactccgcca gagctgcctt
 ggggtgccgt 98460
 gtgcagaggg gtccgagagt gactgtctct tcctctgttg tcgaatgtgt gggttatctc 98520
 cataaatggc tgccatgagc atccttggtc acacattttt aggtacttga gtgagtgtct 98580
 gtggaataat ttgggaagt gaaatctgtg gtcagagggt tgtgagtttt acatgctaca 98640
 ttttcagaag ttgagaaata gcagtaggct gaaggcaagt cgccatgcct ggaattcatg 98700
 aacactagtt gaaagaactg gcgtgagtta gtcattgacag gagagatggg gaaggagatt 98760
 gcaggttagga gggccatctt caaatctctca aagtatagtc actccaaacc aaaattcgat 98820
 ttaatctgta ggactccatt ctcaaagcac agtcactcca aaccgaaatt
 cgatttaatc 98880
 tgtaggactc caggtggcag aataagaggc aatggatggg tggaagcgaa acagggccaa 98940
 agtttgactt catgtgcaac ttccaaagga gtgatttgaa ctccacaaac atgaactaag 99000
 cacctcaaca caggctgggc aagtgtctgt tcttttgag cttacatctt agtggggaaa 99060
 gagaaatgcc tatgtaaaata tataaatcag caggatacat tgtgaggacg gtcattgtct 99120
 agtgagactg caatagagt atacgtgga gggggctgca agggagaagg tgggagggac 99180
 agcatttagc agaataagca gcacagtcct ataggaagaa gaatttatg cctccttagg 99240
 caaataaatt cccaaacctt gaacatcaga aaggaaatag attaatgtgc
 acagaggatt 99300
 aaattatgtg atctgcaaaag tcatttaaaa tctatttcca cataaaacat attaatgcaa 99360
 cctaacaaca aggggtctgg ataccctcat ctcttccca agcatcaagt ctttctatag 99420
 ttaaaactgag atgcttttat tcttggaaaa ttttaaggac tatctacagc aatggaagaa 99480
 tgggtgttg ggaatgttc ccagtaata atgactgcag gctgatttgg cccttgaggt 99540
 gtggcctcat ggccctctcc aaaaaaatc aaggacctgc tacaagcac aaagccgact 99600
 gcaatgcttg ctgcttactg gttagggcag ctctctttg ccagcgacca agcagaagc 99660
 aagacaagac aggttctgaa gcagtaattc aaagccttc tcgcttccc
 atgtgagtca 99720
 ttgctagtca gaattatcc tttgcagaga ggcttaattc caaatttgct cttaaaggga 99780
 tatcctctcc tggtttaggt ataaactttt gactcacagg acaatttcta tcattccttt 99840
 gggcctagga ttgcatttat ttccatgaca aaaggcctg tctggtgttt cagcaaatga 99900
 aaacaaaaat ataaagccca tctcctttt aatgagctct aaaacagttc tccactggac 99960
 ttcagaacaa gagggagctc tgggctgtg gctggttgtg catttctgt gggttccctc 100020
 cggcaggcga cctctccgag ctgagaaggt tatccgata accaagtaag aaagtacatg 100080
 aggaggcaca gaaagaaaaa tgtgagagat aacagcataa acacacagt
 tatgttgtta 100140
 tgaggcatca catgatgaga tactgtctgg gaggaagaa gtgaggagat tcctaggaat 100200
 cttatgagaa ttccagaga caacaagtgt tgagcttttt ttttaattag aaaatttacc 100260
 ttatttttaa aagaatatgt aacatatccc atgctataaa attctagaca tagtagattt 100320
 aaaacagcat aatggaaaat ataaatatct attttctttt cctatttatg tattctgtgc 100380
 cagtaggaat gtagccaaaa agagagaaaa ggggtctctg cagacatgga tgtctctgtg 100440
 acttgatcac tgtaaccca agaagataat aaagcagaag catgtatcca ggttgctgca 100500
 gccaaagcctg cccggtctgc ggggcgtctt cacacatggg
 gcagctctcc caccacac 100560
 actgggaaag gcggacagag gctgggcaaa gcccacaatt ttcgttggca ctgacccga 100620
 tgatttatag gcctttgttt cccatgttaa atgtcttacg atcattaaat tttttatagc 100680
 tcaattagca tigtccaaa accaggaagt tcataggaga ctgtgtgact gggaaattaag 100740
 gagcaaaagca actttccagt ctgtgattta ctgggtttcc attctgtttc ctgttcggat 100800
 ccggaagtag aatttcaaat attgcttttc atgctttatt tgggaccgat tttagccccg 100860
 ctctcctttc tcttgccatt cgctggccat tagccaccag cctctgcaca atgaccagct 100920
 ggccctggc agatcttggg cccaggtgtg
 aagtcgctgg agaagcattt caggccaag 100980
 atgggagtga tttcattttc cattgacact atgcagaaat gaaggggatt caagtgcctt 101040
 cagaaaaagt tcttccagc gaatggagtt ttgggggttt tccagacttg caactgcttt 101100

tattcttggga agcatcatgt ttgctttttc ccccttcca tttatatccc aggaactgat 101160
tcagaaacca tagaaattgg atttggatc gctgaatgct agcagacagc tgactgcact 101220
cttcccaaga aaccctgccg gctgggttcg ggtatcgcgc ggtgtgtgct ctctctgcct 101280
ggcccgcgtga gtcctctaac tctaattggat tccttcttac accaaagtgc actagaacta 101340
aagtgttttg cticattctt

tagacatttt gtggttttagg gctcaatcag ccagggtatg 101400

atttgcatac cacagtaacc ggtttcagag cagctgcccc gcgaggcagg tttcatctcg 101460
cttgctagac gttttgtttt ttttttttc taaacctcac accttttatt tattagactt 101520
ggattccagt ttcttgagcc gtgtttgtcc actgattaga caggcttgaa gcagaacca 101580
ccaggcttcc tgaataaaat gcagcagtga ttgtattagg gggttttaaa ttgctcaaaa 101640
tactgtctaa aaaacactaa aaatcatgtt actttctaga ttgaataaaa tcctatagaa 101700
atgaattcct ggacttgata tgtagcaagc tggcattggc tcgggagtga gtgggctcag 101760
ttaagtggagc

taagatgaga tgggtgcacag gcgagcaccc acctgaggag tgtttggatg 101820

ttatgatagc cagctcctct gtaaagacct gtccttctat gtcagcagcc cagcagataa 101880
atgacgtgta aataccacat ttaggagggc ttatgatgat gccaatat ggagaccttt 101940
ttgaaacagg aaggaggtga aacatattcc ttgtcttcta catcactgtg tgccaggcac 102000
tgtttacagc atctcgttta accagcagtc accacctgac ggatggctga tgtgggggtg 102060
ggctccaggg tgggattgct gtaggggtt ggggtctctg gctgatgggt gccagagctg 102120
ggactggaac tctggcgtg actgaggcag acacctgggc taccagcct caccacgac 102180

gccctcacta agtgaccac aggactcacc ggaagcaggg cagcaaggtc cccctacaga 102240
ggctcccaact gcaaacgat accagctta gacagcagtt ctgcagtcgg cgtctcacc 102300
cttcgggtct catgtgact cactttgata gccacacgat ttaagggtgg ttcagtagtg 102360
atttgatgag tgctgtggct cagggtcatt cccctgcccc agcatttcaa attccagaag 102420
ttcatgccct gcatgggtgg tgaaaagtct caggccaacc atgagcacac agcagccagg 102480
cgactgaggc agctgcccg ggtggcacgt tgcctaaacc catcatttgg agtcaaaaca 102540
aacagatgat tagctgggtt ggtcactttc aatcaagagt tttcacatcg cctagacatg

102600

gcctcagaat caggcctggt gtggccaggg gctgatctca cagtagacag gaagtgtggc 102660
ccgagggccca tggctgcccc ctccagaaggc cctgtggagt ggctggccga gcctcagcag 102720
cctcctgtga agcaggaag ggtcttctct cggcctctg gagatcagta tgggaatgca 102780
caagtaggaa acgttgatg ggaatccctc tgcctgtga tacciaaggca gtgagtttgt 102840
agactatgga attgctgtcg gagggctctg taaccggcca aggtcacaca ggtagccatt 102900
ggtagagcag ggactggaat cccagacccc caacttccag gactgtgcac ctttctttat 102960
cccatacagc cttaacgtca agtgccagt gcaacactga ttcccaggtt

ccagcctttg 103020

tcctttataa tgggaatcaa ccttatcttg acgatccaga gatagtcac aaggaagatt 103080
aaattatccc cttagactca gactgacat atcattttcc ctccacaca ggacactttt 103140
gagaatgaaa aggaggagat gtctgtacca gacgtggat gacaggcacc gacaggctgt 103200
ctgccagggg agcagcgatt cctgtatgtt gtagaaagt tttcaaaagt caccttgga 103260
agaggttttg ttcttaacc ttctgttaaa taggaagctc cgtgaatgaa aacaactccc 103320
ttccctaaac attctagtaa tgaccaaca ctgccaagcc tgccagctct gcctcatggt 103380
cgtgttgact gtgtgagact atgtgagtgc ctgctacaca

gtacgctttc agtaaacatg 103440

gtattgcctc gataatccca caaaaatgtc ctattcaaat cacctggcac ccaggaaatt 103500
tccttctttt ttttccagg tgaaatatac agttgaaaac acctgacagc aattcccctc 103560
tcccattgtt ttgcaggatg gtggttttg ttctccatc tttgatgtgt acaagtgtga 103620
tgttttcccc ccacagaca gtaaacaca ttctcttcac attccaatg tttgtcaat 103680
gtacctcctt caatagagga tcgataagga aaaaaatcat tgacaatctc aattagattc 103740
actatttcat ccaaaagcat agcttagaac tctagttttt gttcaacact cttgccttat 103800
gagtgcacag aactttaatt ctgatacaaa

catccctgaa tgtttagctt tgacagagat 103860

tccaaggatg ttgtataaga agcagggtg tgtttgggt ctgggagttt ttgatatggt 103920
ttcaagcccc atccaaaacc cacagacctc tagaaagtag gtgcctgcct tcctgcagca 103980
gccctggagc ctgctggggg cttttgagcag ctgctgcca gccaggctc acccgacact 104040
ctgatgggca cggccatggt ggcaggggtt tggacgtgc caggtgactc taacttgttg 104100

ccagggtggg aagcactgct ccacagaggt gccaaaacca gggttccttcc tgtgtttctca 104160
catttcacag cctcaatgta aaaagtaaga catgggcact ctggaatatt acaaaaatat 104220
agaaaagcat gttatagtaa
ataaaaggct cacagaattt tgtcatttag gaacaatgat 104280
tattaatata ttagtgtgtg tttttgctca ttaacagtat atcctgagat atttctata 104340
ccatttaata ttttaaaaga tgtttacact ggccacagta gctcatacct ataatcccaa 104400
cacttttagag ggcaaggcag gaggatcact tgaggcttaa aaattagcca ggtgtagtgg 104460
cacatgcctg tagtcccagc tactcaggaa gctgaggctg gaggatcact tgagcccagg 104520
agttcaaggc tgcagtgagc tataattgca ccattgcact ccagcctagg tgacacagt 104580
agacctgtt tctaaaaata ataataata aattaaaaca tttaaaaata catgatgtt 104640
aattattaga
ggactcaatt ttatatctat gtatacaata atttttaagt ttcttaatat 104700
tggactttta gtacctttt aaaaatacta tttttaaaaa aatctgtatt tctaactttt 104760
tataacaagg aacctttggc tttgagatga ctggggaatc cattcttcc tatagtatcc 104820
atgtccaatg gacttaaaagt attaatcaat gtgtttatgt tttgttattt ttctggcatt 104880
acaaaaaatt ctaaatatat tgttaccgcc tgtataaata tcagcttttg agagaaggac 104940
atttgttaga aataatgaaa cactgcaact tgtatttcta ttattctttt tttttttttt 105000
ttttttgaga tggagtctcg cctgtcacc caggctggag tgcaatggg cgatctctgc 105060

tcactgcaag ctccgcctcc caggttcaca ccattctcct gcctcagcct cctgagtagc 105120
tgggactaca ggtgcccgc accgcgccgg gctaattttt tgtattttta gtagagacgg 105180
gggtttacca tggctctgat ctctgacct catgatctgc ccgcctcagc ctcccaatgc 105240
actgggatta caggcattat attattcttt aaattcacat gagaatttag tatggcttca 105300
aaaaatacca taagttaaaa tatcaccaag actctgttca gacaaaagta tcagaaaagt 105360
gagccaggca ctacatagt ttatagttta taaaagttag acaggcatga tctcttaacc 105420
tcactatagt cctgtgaata aggtttattt acatttcatt ttacctgcca ggattattgt
105480
aaaaacgcca agcacattgc ctacacaaac taaatatcca gtcaatggct gctattttca 105540
tgagtctggt ttaacatata tttattgtcc tctactggat ttaagaagtt atatttatta 105600
tcatctaaga ttttagctat tcttctctt aaaaatagat tttataatca atggcagtaa 105660
gggagagtaa ctgcagttc tctgaatctc aaggggttcc tggaaagcct cctgaaggta 105720
tagtgaaatt tcagcttcac attcccatcc atgagctccc tgcaaatatc ccggtctgct 105780
ctcaggaccc agtgacttac ctatgcagag gctgtagata gcacctggag ctctctgtgt 105840
gccctctca aactcagcca atgccgtcat acagtagcag gcaggtgtct
ttgctgggta 105900
gttggactgg atgtccctgg gattgcagaa ctggaatggg gagtacatc aggaactat 105960
aatcatcagg acaacatggt ttgccataac ttttaagttt aagcgaccgc agattatgcg 106020
gagagagatg catgccaca gccatgcttc ccatgtaact ggagaggggt ctgaagtttg 106080
aaacaagtgt tctaggcac gggttacagt gtttgttatt atcatactg atttagaatg 106140
gggcacaaca tgtggattca tggtaactgt tacaacctta ctattttta tacctgaaaa 106200
catgctttcc ccatgctggg aatcgaaaga ttctctagg aaaagaaagg cttgacaaca 106260
tcgattcaaa aaggcatgc atttctca tttaaataac
tctaattgtc aagtagatcc 106320
cctgacctca agctcagaag agtccaggcc ttcacacctt ctctgcttct gctctggggc 106380
cagctattga gattcctgtg cccacgcaat gcgcacatcc caccctggc cgctgtccac 106440
aagaaatcca gttgcacaa gcacccact ttttgacct ctcatatttg tactcctaag 106500
agcctacca caactccctt ctaaaaacat gatttctga ctgggaattc gatgtgccc 106560
aggcagcttt gctcagaggg agcagccttc tagaaatgt tcaagtaaac tttcaagtat 106620
aactaaattc aaaaaaaca catacacaca cacacacaca cacaagtcaa aggtgtgtaa 106680
tttggccaat atcacaacc aattagccct
ttgtaagtgg caccagatc aggacagt 106740
accataccag caccctagaa gcacccctg ctgcctctg ggacagggt accaccatcc 106800
taaggccagc acgatgggcc agctttgct gctgttgaat tttgcttaca tagaatctc 106860
cagtaggtac tctttgggt caggttcttt cactcaacat tatgtgttga ttttttcca 106920
tgctgtgctg caaaattgta tttcttgcac tccataactg ggcagttcca tcataggaga 106980
ataccacact gcgttctcc attctaccgc caatggacat atgggttctt tctcttttct 107040
tgcagttaca agtttatgaa tattgtccca cgtgtccctg gtgaactttt gtttgcat 107100

ctgttgggta cctcagagtg
gcgttgcctgg gtcagagggt actggtcgct ttagtagctt 107160
tgaaagatat tgccaaaaca ttttccagcg cagttatagc aaattataca ccaccagcag 107220
tagaaaacat ctctaatgtg ctccacagtaa acccccaaag attgccacat acatcttcca 107280
tatcaattac ttaactattc agcaaatgtg aagggaataa tatttaattct ttttattcaa 107340
atagtttata aagtgggaata gagatgtggg taaaagtgtg cttgccacct ttttagatcg 107400
gtaaaagtgt gttgaatgca ggcaagaaaa gatgagaaat aatggtacct aatgaaagac 107460
atagcagctc acaaggaggg gcatttcccg gggtaggggg gaccacacct ctgtaactcc 107520
cacattcaat
tagcatgtta taggtaagct gcagaaaacg aggcagcttg tcaaagagga 107580
acggctcttg gccatggttg ctgccctagg aggatatttg atactagcag agctggggca 107640
accctggagg aaaccacctg gaatgatggg agaactctc caggaacat ggccctttaa 107700
tagatctctg ttataaaaaa taatcccaaa gcagccacca gggcatactg ctgcgatcaa 107760
gtcctaggcg gtattccctt ctgcccata gacctgtgc agagtgcct caacgaagga 107820
gcaaggaaga ccaagtctcc cgagggtttg catatgtgta tgtgattctg cagtcatggt 107880
gaatgacaca gtcagggtcg cggaagagca ttggtaaagt gtatatttga ggcttcagaa 107940
gtttgaaaag gctagatttc ctaggccaaa aactgaaaa tttgcaatta gaacttcagt 108000
gctgatgctg ggaagactgg agtttagttg agacatgcac ctgtgcagaa ctgggcccc 108060
agaaaaggag aagggaaggga atccagacca gagtagggcc tgacaccact cagactcggc 108120
gtgtctataa attagaattg cgttacaatt acactttgac atttagtggt tttttaaagt 108180
gcccagcaca agttaatttt tcattaatga atcctttatt cataaaatgc ttagatggag 108240
attacccttt tgagcatttt gccagtgcct ctgaaattaa tggggacctc ctgttgagg 108300
acacagctcg ttgcaatagg tgaccactgc tctgaatcta tgtcacctct ccaggaccac
108360
gggcacaacc atcacctgag gcatgttga gatgcagatg gtcaggccct cctagaatct 108420
cagaatctgc attttagcaa agtctctgggt aattcctatg tccattggag ttgagaagc 108480
actggtaatc tcaataactt taaaagatta ctagagtaag ataggctcag taggtacctg 108540
aaggcaccat cccaaagacc agagtggtag aagcaggtgg accagcctct gaacacattt 108600
ctccccact ccccggtctg gtggaagggt gccacctttg gggtagtcat tcaacaaaca 108660
cgtgtcaact gtccactatg tgtcaggcca cactgggca ctggctgttg ctagtggat 108720
agacaccatt tctgccctcc agaaatgtca tgtccactgg cacatgacaa
gtcactaagt 108780
cattcagagc catgggtgac agctccaggg gccgacaaag gagctgtgat ctacagatc 108840
cacagagaag tgtcccaggg cgggcgggaa ccaggactgc acaggagggt gtgaagtgc 108900
acataagaag tcagcccatc agcctgaaat gctccccaa atcttccat tcagtgttt 108960
ctcagtagca aactcgtggg aaaattggtt attttactta aaaaactcat actagaaagc 109020
tagtttaact ttaaaaataa attttaaaaa catttttatt aacaaatcct acctttctc 109080
caaagtcaag gagaaaagaa tagaagtga caatggacca agtaagccta aaactctgct 109140
ctttccctg ctattttac agttcaagt ccattcaatt
tatectggca agaagaggaa 109200
ggcatcatca agaccttaat tttctaatac atctgatctg agaagaatgt gaaagctata 109260
aaattaattt ttgatcaata actacaggcc ttttagaga gtgccctct aatgaattga 109320
gtacctattt ctccatacac agtgtctatc atgacctaca aaccttttc ccatgaggtg 109380
taacagagag agattacagc cttggaactg gatgtcagac tctcctggtt taagacaata 109440
agccatgaca tagagctga aaccaacaca atcttccgag tggttccaga aacatatagg 109500
ggataatgtt ggctctgatg ctgtacatcc ccaacaacca tcaactattt ggaaactaga 109560
atttcagcat aattggagtt ggtgttacc
tagcaaatgc tgtgggaaga gagtctcact 109620
gtgtatcttc tctgtttta agcctgaatt tgttcagaat gtaatatctc tgtttagcca 109680
ctctactgaa actgatctag gaaatgttca aaaaaaggta tccaaggat ccctttgtag 109740
ctacatctgt gggattcccc tctctctggc gtggcctggc cctctgcat ttgacaatac 109800
ggctctatgc ttttgtcttc ctgggctgcg tgaaccacac ctgccctggt tcacctctc 109860
tcttgacca tcttatcag tgtcttgaaa ggtccttcta ttggaggaca cattctgttg 109920
cagcaggtga ccaatgcccc aaatctgttt cacctccca gggccatggg cacaaccatc 109980
cctggagtggt gttagagatg
cagttggcca ggtcctccaa aatctcagaa tctgcatttt 110040

tgcaaaagtc tgggtaactc ctatgtccat gagagtttga gaagtactgg tctcatgagt 110100
 tcctgacata caaatagtgc tgaggccagt atgctgactg ggtagccaga tacaagtga 110160
 aaccttctgt ttttttcaa acctggatgg acccgaggcc gctgacgtgg gccaggacaa 110220
 gctactcttt ttcagtgtt ctgttgcac gctgtgtctc tctgtgatca ggtgctgccc 110280
 tcctggcag gaggactgca gacaggatga ccaagagcac tctacacagc ctgctctcca 110340
 gtgttggggg acgccacca ccctcgtggt tctgttcat ctgcctacac gtggaggggc 110400
 caagagggt
 aatatgtgac tatctccact tectggtacc ctgtgtgaat aacttcaact 110460
 actaaagga tgttgagcaa ctttattaat aatgaagaaa gcactttggt ttgacaaata 110520
 atcactccat ttttctatt gaaagttaac tctgttagt agagaaagca atgtattaca 110580
 accacaagga cgtttacatg gaaatgaacc atctgcaaag catcccccat tttcctttta 110640
 aatcagccaa tgggtggtgg tgggagaaat attcaccaga gtatttaaca tctatcccc 110700
 ttcctagact gtcagctcca tccggcgga gactgttgg atctccacag cacacacagg 110760
 gcctggcaca catccggggc tcatgtgagca cttgtgaat ggtgaacaga ttagctctcc 110820

 tgggaacgtt gttgacacat ctcataaac tggtttggag tggaggggcat tcatcgggct 110880
 gcatattcct atttttaatt gtattctcca ctggttacag cacctacagt tataaagaca 110940
 ttgttaacat tgcttatagg aagacatttg atggaaatga gtccaaaggc attacggtta 111000
 gaaactggcc aggtgtcatt tttgagagat tagataactg ttttccggtg gagtgaattg 111060
 cctgtttgtt gcaagtgtgg actttgctgg gctggtttac agggccaagg ggaaagagat 111120
 aagtggatct tctagtgaga ggtcatctgt tttgaaagcc tgggaagatt catgaactaa 111180
 atccaagtct tacaacacag ggaagtgtgt catactgtgc agggatgaag tctccaattt
 111240
 agcatgaaaa caagagctcc tcacactgtc ctcttcagaa agcccataca atccaaactt 111300
 ctgaatgctt agctgcttac aaccatacat agattgaggg ataaaactct gatatggaag 111360
 agaaggtaaa cttttttgg cagacattcc caggaaaagg cgctctctt ctctcattgc 111420
 tgctgctctt tcagaatcca tttaacaga ggaggagtca atgggagccc cgtgcctctg 111480
 gcagatatca tatggcgttt cagtggcatt gtgtgttacc ctctttaggt aacagctcag 111540
 ccattagaag aatgtcttac acaccttctc attttctgtg atgagaggaa tgtgaggtag 111600
 tgcccttcca gagctgtcat ttgtcctagt agccagcagc gtgactgtgc
 tgtcttctgc 111660
 tctgtctccc tgtcagcctt ctgcccagcc accaccacta tagttttgtt ctctccattg 111720
 gaactcctgg ttcagagaat taccataaaa aacagacccc tagacataca acactctatc 111780
 acataatggt gactttgtct tctattttgg attactgagc tttcttgggt aacttccact 111840
 aaatcgaagt taatattaga agaacttctt ctactagaa tcgaaaagca ttttaagtga 111900
 gcagtcaagt ttgtaccata agtaattcag tcatttaaca aatatatatg gcctctgtgc 111960
 gacagtgacc ttgactggga atgaagctgt cccatgtggg gcctgttctt caaaggcagt 112020
 tcctgtctgc ccagttcagt ccagtggatc tgggcatctc
 tctttaatcc gcattagggg 112080
 ctctttactg attcttcaat atccaaaaag acttgagggg gagacctgag cccacttctg 112140
 gaaggaaatg ataacaattt atttagataa tctttgtgca acaagtcaat tcaactgaaga 112200
 gatctgctct ctaggagcct ctgtgacccc accataactg ggaaggctct acctctccag 112260
 tcttcgggcc acatttctct ctggcctgct gtcttcccag cactctcagc cttgctcatg 112320
 gagcactcta gtctccgtc gaccttggcc tttggtaacg tgatttttca cctggcagct 112380
 cccatctggt ctactccct cttttgtcc agtctgcatg acacagctc acatcgttag 112440
 tgttccctca ctccctctt actgcccac
 ctgcaaagtc catgcctggg ccagtgcagc 112500
 atgtgtcctc aatgggtgct tgggtggcagt ggggggaacc gcacagccac gctgtgtgct 112560
 gctgaagaaa tgcacagcct cctaccctcg cctcaagag gcagccatgg ctgcgcat 112620
 ctgcccttct gagctccgct cacttttggc agcagccgtt ccaacctgca tgggatcttc 112680
 actctctcac agatgtgctg actcctctg ctgcctcccc tctctgtgcc ttctcactct 112740
 ctgttccctt tgccttttct ccccttttct cctctgccta cctcaagcc atccatcaca 112800
 ggacagctca agcatcagat cctctgggac actttcctta gttgttcagt ctgatgaggt 112860
 gtccctcatc ctctcttagc
 tgaaaatcag cagctgcctc aacttctttt ccagcatgtc 112920
 tcatgagtat tgccacaaca gcatctgtca caatgtgggg tagtggctga cttgcttttc 112980
 tgccattcaa ctgagttccc tcatgtctgg ggccagcgtg cagtgtcttg tattcagtat 113040

atagctgatt aattgatgaa ttgattaatt aatggttcac actagcacag tgcaaccttc 113100
 aatgcaaaga tctcatcaaa ataattcaca tgggtgggata ttttagaagg atgaccaggc 113160
 tagttttag taagaaaaaa tcaacaagac taggtcagga attctttttt tgtctacagg 113220
 cttgctatag aagatattga aaatcatcta cctaattacc tttattttat cagggttgtgt 113280
 attaaatc
 acgtctgggg gaagaaaatg tgatatgtga ttacagacct ttcctggtac 113340
 aacatagtac gtttcagatt aactcaaggt attgtggtga tattgcggtc aaagccagg 113400
 gattaaagag tcattctttg aaacaaatat ctgtgcaatc aattaagaaa ttaatttgca 113460
 aattttattt gcttagagta attgatatat cttcctttt acaaacaaat ataaagaaaa 113520
 cttaactaaa aatactgcat atctctttca gattatatat ccagaaaagg atatatattt 113580
 ctctttctg gtcttcttt ttggtgtgac atctgtagga aatgcatttc ttcataagcta 113640
 agtgtacct cttgtgaat atcttcagag tctactggtg cacataagca attgctggca 113700

 gcagcttgag ggtctccatc tcacatttat catatgcctt attgcatgag gctttgcaag 113760
 aggaggtcta gagctacaat atctcatgga tatgaatgtc aattcaaac ccagtgccag 113820
 tttatgaggg ggaagccta gaagagaaga aacctagagg aatcaagcag gaggggagag 113880
 taataaaaga ctagagcagc aggtttttct taactcaaac tagaattaaa tctctgtgtg 113940
 tgtgtgcatg tgaatgtgcc cgtatgtgca tgcagtcacg tgtgtaaatg gatgtgtgtg 114000
 tgtgtgcatg tgtgtgcaag taagtgtgta tacgtgtgtg ggcatgtatt gtgtacatgt 114060
 atgtgtgttt tatgcatctg ttgcaagta tgtgtgtatg cacataaaag tgtgaatgta
 114120
 catgtgtgct tgggtgtatgt gtgtgtatta atgtatgcgt gtagttctag agtctagtta 114180
 gagaaagtgc ataaagaaat agggaaatta acaagaaagc tatagcttaa attataggaa 114240
 aaacttttct ccctatcagt catggtttta aaatgttcag acttgatatg ttccccagt 114300
 ctattgtcag aaaatgtccc tatgacattc catactactt caatcaaac taaaaccttt 114360
 gtccaacat gtittattga tatgagtata ttcaaattt ctaccaggtt ttggagagg 114420
 tattttggcc ataaaattga ctaaattatt caaaataaaa aatgaataag cctgggcca 114480
 ggcttgagga ctgtctaac tcagttctta aattttcaga ttttcaaat
 tacaattta 114540
 agctctaaaa tcatggtgct gtgtatgata ttctttgatt gcaacttatg gttgaaaaac 114600
 tatagagggc tttatgctaa gagttgtgga tcttaggatt ttcataaat ctgcattatc 114660
 atcatctgca agtttagatg gggcataact gatccaaagg atggatccct cgggggcaat 114720
 tcaactggct gattccagcc aagatgacaa cagtcaggat ccgttccct ctgatcatcc 114780
 attgggtgcc ctgatttct ctacagccct agctgaaaga ccagacacta tctcaggctg 114840
 gctgccccac atgccttgct ccacaccaa ttcacagtct ataaacctga gcctccagt 114900
 ctctactac catactact cgaacattcc cgattctgac
 ctggagatgt caacagctac 114960
 ttgatgccac tcttcttat tttctgtag ctaagccatc ccaagtttg tcgattcacc 115020
 ctctttaacc ccgtcgggg gtgtccattgt gccccttcac cctgcatct ccctggtgca 115080
 ctgttttgca aagttcagca tacatgagcg tcacctggga accttaataa agtcagatg 115140
 ttgattcagc aaatctggga tgccctcggg ctgcatttcc agcaggctcc tggggatgtc 115200
 cccgtgctg tgctgcagat gacactctca gtgggtgggac tccaggctct gctgtgcct 115260
 cctaggggtt tctccact ccctggaggc ctaatgggcc cttctccaca tggcagtaag 115320
 atctgttttt gtgtttgtgt ttcaagttgg
 gagaaggaga ttatttaata ctaaatgtg 115380
 caacatggga ttgagaaac taattattag tcataagttg agtatgcaac attgaaacca 115440
 catgcttaa aaaattataa gaaaaaatca tagtatttga aagttacaag ctattatggc 115500
 taactccatt tatctcagt agagaagaag agtcacctgt caccagggca ctgccagaag 115560
 ccaggctcat ttccaacagc actgggtgct ccagctttgg ggtgccagct cctcccataa 115620
 agcaaacaca tacctagga tgatatttct ttgcaagggc tctgccctac agcttgtaca 115680
 tctcaagaag ttatgtaatt aaactgtctg ttttgagaaa attgtagatt cacacatact 115740
 agctgtaaga aatgatgcgg
 ataaatccag cgtaccagct tteccacgg agagctcttg 115800
 cagctcaca gccaggatga ggcatgacc caggcgaagt ccagagcacc tgtgcgtac 115860
 agggccctt gcaactgtgt gtcacagaca cggccacttc cagatgcat ctaggacccc 115920
 ctcaaaaag cagaggcatt cttaaaaaca cacatctgca catgttctc ttcatttgaa 115980
 tctgtcagt gcttctcagt gcctttcaaa tgaatctaa agtcttaca agccttgca 116040

caggaacctc tccatccac tccccctcac actctcagct tcctctctgc taggctctgt 116100
tcagccaggc agcctttcac agtccctctc ctctgccc gccaggaagg tccccgtccc 116160
ccaactcttc

cccacatgtg gcggggcccc gcttctctt agaagcccag ctgaactgct 116220
tcctgaagga acccctccag aacctctcag accaggctcag gtttctgcac tcttagatca 116280
tccccatggc ataatacag ttgtgatgtt gtgatgattc agtgaatgtc tgtctccca 116340
ctggatggta agcttctga gggcaggaac agcattgggt ccagtcattg ctatgtccca 116400
ggactgttcg tttttgcaca tactaatcct aaaaggacga tgacaacagc aaccatttac 116460
atgacctaga tgccttctg ggtgttgtgc aaatattaac aatttaattcc ttgcaacaat 116520
ccacgaggga ggcatcttc tactcccact taacagacaa ggacagtga gctagttaaag 116580

agaagtcatt tgccaagg gacccacta ctgttggcag agctgggtgc aaacgcaggc 116640
ttgtgaagcc aggaccatg cattcaaaga ccatgccagg tgccccact gcacacctca 116700
tccccacata ccagtgaagg ggagagaaat gctcctgcac tgcctctgat taactgcttt 116760
cctagaagtc acacataaa aagggtttta attctagtgg gattgaatct caatagtctt 116820
cttattaggt tgatttctg taatagtta agtactggat atacatgaat tagaaaatct 116880
agattattag caaatgcaa ctataaagta tttataaat gttatcttgt ttgtcagggg 116940
atgagtgaga tattcattat acaaaaagta gtgtggattt tgaggtagaa ggtttactaa
117000

ggatcatacc gtagtatgaa atagccacaa acattcagtg aaaccaaaca cccccgctta 117060
acctcaaact aacactaat aataaggaa agacttgggg gcagtgcag tgatttctta 117120
atggtagaaa ccattccca gtgaaacta atgtaccatc tagttaata gagctcctct 117180
gaccacgca catcaact tactatccaa tggtagatgt acattttggg ttttgtattt 117240
cttttgcaaa ttgagctagc atttttagt agtggcaggg ctctgctacc caacctttgg 117300
acagttcca agcataaaat cacaattcca gataattctg tcacaaagat ctgggtctca 117360
ttaggaagga gaggaagctg ggagatgatc cagtccaacc tcccccaaac

caaacatcac 117420

ggccttctca gttgtttcac caaccatcta aatgttttag taattctaaa aattgatgcg 117480
ctttttccac gaaggaagt gttaccacat tttccaagt ggaggcatct atatccttac 117540
tccttcaccc tctcttccc acccctcac cccccaccac ccacacaaca tctgcaattc 117600
ttaaactaaa gcacaaatt ttacaaaagt taattgcact ttcaaaggaa tgcttgtata 117660
gaaactttct cggcttcaag gaaaaataat acgctttgaa tggctgttca acagcataga 117720
aattagctga gtagaaggca ctcatatagc cattaggacc aatcctttct gccgccaaca 117780
cccccttat aaagacttga cagtgggcca gaataaaca

cttcaggatg aattcagttg 117840

agacacaaag tacacacttc cagtttttcc ctctctggt tactggcctc aataaccagg 117900
cagtcaactt aaaaagaaaa acaaaagctt gcttcagatt acagattgca gacttcttat 117960
aatatgtcca ttaccagg cccctctc agccccggga aaggccactg gaaaccacct 118020
cacatggtag ggccttgcgg gagccagtaa taaccttacc tccgtcaaca tgttctgtca 118080
gattgaatgg ggcagccaga gaagccagag ttggcacagg aacaaaaaca aaggcttccc 118140
atcctcctgg agtgagcggg tgagcctgga ttggtgctta gacctataat ggggtgcaagc 118200
agcgttcatt catagtggct ttctagacc

agggacttgg cccagccct gctgctccac 118260

tcctcttctt gcttcattac cagcagctc ctagaccacc gaacgatgcc tgcatttgaa 118320
agacacttct gctgatcaaa gcagctgatg tgcctcttg cggttcattt ctaattgtcc 118380
ccaaggaggga gaaattcaaa tagtttatta ctgagagtta aagaaatcca ctgaaatatt 118440
ctttggtcta aaattactgt catggcggag cagcttcacc ttagtcattg cccttaaata 118500
tgaaagctat ttaagaaagt ttgcctttaa atatgaaagc tattttaaaa agtttaata 118560
aagaagagaa tcacaaaaa ttttcaaaaa gcaaaagaaa acctaagaga aaagtggaa 118620
gtaggaattt tttaaagaat

atacgacgtg tgttctgtga ctaccctg caagttattt 118680

gtgtgtattc cttgcatag taattaataa tgaagcaaag catggcaatg atatcttttc 118740
ttgtctagta ttctagaaga ctccatgttt ttggaaaata tcaacttagt tagatctcaa 118800
atatattcaa tcagaaaatg ggttttctac aagattctat atctgtagtc aatagcaaat 118860
ataattctat taagctagta ggatgtgata ggaaactaaa acctagggga gaccaaagca 118920
aggaaaaata ctctctcgc caaacttgag agcaatttac cgtcaggcct actattaata 118980
gatggaatac agattccatt ttcttactc aactgccata ttctattata cactgtacag 119040

aaaagggaat
 cacatctgtt gaaaacttat atatgatgtt catgcatgca ttccagtaat 119100
 tcaacaattt ttatttatct ttttattgct tgctaatttt tcaaaataat aagctaaaga 119160
 aaacaaaatg tttgtgctgt tctcagatga catgttatct ctttaaagga caaaatgtgc 119220
 tgtgaaataa tagaatgctt tccagactca agtgtgagtg agtgcctata catgagagaa 119280
 agccgtgggg actacagaag ccaagaagca gatctagctg gggaggcctt tgcagaggat 119340
 gtagttgtgt ggagaggcca cacacgtgga attcccagga gggctgtgga ggcggggaat 119400
 ctgcaggaaa gcactgggtt gagaacgtg atgagaaaca attattgtct taaaatatct 119460

 gcagggtgtt aaggtagaga agcaatacgt tgcattctgt ttaagtcaaa caaaattatc 119520
 aagggtactg tttcagctta acataaggaa caattatgtg atagggtgtt caataacaag 119580
 agtagactgc tttttcacac actcctagtc actcagaatg gtccaggagg agtggacaac 119640
 catttggtag agtatgggaa ggcagggggc ctgggtggga gtgtgagggt tagggagtga 119700
 gtatcccaat ctagaagtaa attgtgcca gcacggagct gcaacactgc cctgcacaca 119760
 aacacacaca aataacaatc cccagcccct gcatttcctt ctccggtttc aggaccttgt 119820
 atcttacttc aattccttta tttagctgat gatgaaatag gaagagctta gcactaagaa
 119880
 aatccttttg gagtttggcc ttgggggaaa atgaatcact ccaaccaggt ctgtcttcta 119940
 gaaagtatag gatgaaaggc ctctcatca cacttctctt gacctcctgc taggcctttc 120000
 cctaaaaacag gggctggcaa agcacaacct gtgggtcacg cctagcctgc cactgtttt 120060
 tgcaataaaa gttttattgg agcatgacta tatgtatttg cttacagtct gtggctgcgt 120120
 tcacactatc ccagcagagt tgaataattg ggacaggagc catatgatgg gtgaagctga 120180
 aaacatttac tctctggctg tattcagagg aggtttactg agcccttctc tgagacatgg 120240
 caagcgtgc ttcaggctca tgcttacta gattcaggcc tggggcagta
 aagagccagc 120300
 tcaggatagc actcccagct cactcatttt ttcaggcagg ggagccatct aatgtcaagt 120360
 gcctactgtc aggaactggt ctgttaatta gcagctctcc tcatggaagg gataatatat 120420
 tctagaaaca ggagtgcggc cctattgcaa gaatgtcctg agccaaaatt aagattcttc 120480
 tatggcagaa acttggcttg ggcttctcct gagttaactt ggtagttgtt agtgattttt 120540
 gagtcagttt ttctttgca acgaccccag gaatgagttt gggattacag gtagccagg 120600
 gaaagggaaa gcttcacgcc cgccccggg acaaggtctg tcttcacact gctacatccc 120660
 ttcaccact ttaaaatgaa acttaaaagg aggtttcag
 ttgagttaga agtgagaaga 120720
 gggtcattt taaaacaagc gttaaatgaa aaccacaca cactcagagc acacaaatcc 120780
 aaccagctt aaaaaacat cacagagggt caggcgaggc ctttttcta atgaaaaaga 120840
 acagggttg agactgttct gagagcatgc tgggttcctt gaagggaatt ctcagctgta 120900
 tgtgccccgc acaggatccc tgctagacac aaggccagct gccttctttt caagccgcag 120960
 acgcatccct gtgtccagcg gggctggtca gctgcggtca gcaccagctt ccccgctcca 121020
 tggtagagtc atcacaacat gtgagcagga gggcaggccg gcaacctctg agtgcttaga 121080
 gaaagggacg ggattctctc tgtgcaacct
 ctctagtctc actcagactc aagtctgact 121140
 aaggggccag gtgtttgac cagggactct cccctctcac ttcctccca ggagtacag 121200
 gtacatgagt cttgtttta caaatgaaga aaacagaccc aacatgatta agatgttgcc 121260
 ttcatagggg tggcaccagg attccaaacc atggactcca ctgagcccag tgcccactga 121320
 catgtgccag taacagtgca gctgcctgtg gttctgtcga ctaaaactgcc ggcagaggct 121380
 ggctttccac cttctttttt tttttttcac tcttcaaaaca ctttatgaca tgaacataaa 121440
 ctactggctg catcggttctg ctgacaacat gacatgtttc tataacttga aaaaagcaag 121500
 cagtggactg ctcattggta
 aaattgagtc agtaatcttt taggaaggtt atttttcttc 121560
 cttttactgc ttctcatctg tttcccgcag taaaggaggc aagatgacga cgactcaggg 121620
 aacacctcca gctgaagca gcacctgcg agcttagacc ttagggctcg cttagaaacc 121680
 acaggcgggg cggcttgggc cctcggaca ctccctctcg aagctgctt tccccagct 121740
 accccaaagg cactgagcgc cctctgcccc ccagcaattc aattcactgg ctgtctgct 121800
 cctgtcagta ctgagagtgt catgtttgac cctcggggga aaagtccaga ggccctgggg 121860
 tgtccagcat gctctgaggt cctctgctgt gaccttgc gctgtcagca ttcagagaca 121920
 ttcacacagc
 acagcctccc aggttaacag ctgtcatgga acagtggagc agctagacgt 121980

ggccattctg tggcccagtg ctgcagaggt caaagggaca agcgcaggga gcatctttgc 122040
 tttcagaaaa aaaaaaaaaa aaaagaagca cactgggtgca ctgacctgct cctgggtgtct 122100
 ttgtgattgc tcttttcttt cgatttttgg ttgtcttttt ttttttgaaa gaggggcttt 122160
 tatgcttttt tctaatgtt catgggtaaa ccaatgtaaa tgtgtgtatg tttatagaga 122220
 tggcttttaa tcgcaattct gcagtagaga ttgatttttt aaaaaacatg ggtaaaaatt 122280
 gaagaaaaat tttaaaagaa catttaaac acccttgggct aggggtggat atgcaccacc 122340

ccacggaagc caaacaaaat ctctctgcag ataaacattt gcaaaaagaa tttccaatcc 122400
 caatttttga gtcagagatc ttttatttcc ttgcaaatta catatctgtt tcaggatttt 122460
 tgactataag aagaatgaat gaagatgtgt ttcttacaga taactatgaa caaaccagga 122520
 aggataataa cttgtatccc ccaattcgaa tccagaggat gggaaggcat aaaaaaaga 122580
 aatggaagaa actttatttt tagtggtaaa tggtagggact atgtatttta cgtatggatg 122640
 agtcaccaag cccaacactt ggcacttgta ggcaaggtag tcttctaate tgaatgtgaa 122700
 gtattatgtt ttcatttgc tggtaatatg gaatatgggt gctttctgct cagttctcga
 122760
 gctgactgac ttctctttct gacgtgtgtt ccttttagcac acctctacac tgcattggctc 122820
 tgagatgtcc tgtgactgtt tcatgtgtaa agtgcctcc ccaaaggact cacatattcc 122880
 ttcaggcgag tgagtacttc tgattcatcc ttagcagcta ccttcgcgct actttactag 122940
 atatgttgta gttgaattaa tgaacaaaag aacaagcaac tttgggtgct ggtgtgcatc 123000
 tcagagcagg gtggagttag cctggccaaa gggcatcat gcaacctctg tggctgactc 123060
 catctggcca cggagcttct cagccatgct tggatttcac atgacttcta gggcgacagc 123120
 tcaaccagca aataaacagc ttcatatggg aaatattact cagcctttgt
 catcaaggag 123180
 tgagtacagg gctgaactg aatagaagat agaggagaaa aggtgtgtgg actgggtgag 123240
 acagcgccca gcgaggtgaa ctcccgag cctgcctgt ctttacctgc acatcacctt 123300
 gctagggtgc ctctggttgc gaggcctgt cttaggaagag aagagtgtca ccctggcagg 123360
 cagcactgag ctgtctcatg caaagctgag gaagaaagag tgagctgccc agtgagcctg 123420
 ctgggggtgt ggaggctggg ctgggctgtg cagtctgcag ccccgagcag cccttggcac 123480
 ctttctactg cctgggtgct accagctctc cagtaacaaa gagggagctg aagtcagagg 123540
 ggaaggagg tagcacagg cagtcttgac ttgaaacaaa
 gagctggctt cctgaagtc 123600
 gctggccggg ttttgaagcc gatattccag cagtgatctt tgatgccaac cccatttagg 123660
 aattctgtat ctccccctac cttctaccag atgtctctga gctcacctt ggtgataatc 123720
 atgcaatctc cgtcatccc acgtccacac tgccccattc tgtccaccc cgggttctgt 123780
 ggtgtgtgct gctccccagc gagccaggaa gggagaggcc agctctgtct gggctcctgc 123840
 cgccctggct ctgactgcc cttctctggc aggtctgagg cgccactgga ggagccacac 123900
 ggccctgaag cagcaaggca gatgcctgg acacagtgga ggcacagagt gcaagcaccg 123960
 gcctggccca cagactttg gaggggaagt

ggtattattc agttcaaaag tatgcctgtg 124020
 tgtaaagaga gagccccga acatagtaga gcaaaagtct cagcgagag attagacaag 124080
 tagaatgctg gcccgagagg aggcgtttac tcacctctg tctaggaagg aaagccaggc 124140
 ccagcacgct cactgtatc tatctctca cacagaggga ttttgaatcg aagccagcat 124200
 cctgtcttt ctccaatgtc ccctgtctag gactcaggac tcagcaaggc ccacccagc 124260
 cacacacaga tacagttcca ggactcagaa ctgagcagg cccacccag ccacatgcag 124320
 gtccagtcc aggatcagg acacagttag gccacccga gccacatca ggtccagttc 124380
 caggactcag gattcagtga

ggccccccc agccacacac aggtccagtt ccaggactca 124440
 ggactcagcg agccccccc cagcccatg caggtccagt tccaggattc aggacacagt 124500
 gagggccacc ccagccatat ccaggttcag ttccaggtaa atcatctgcc ttcctccgtc 124560
 caaaagcctt gtttctgtg tgtctctgtg tttaaaatgg aaacgttatg agaaactgcc 124620
 tgccagggca aagggtgtg cccggcacac agtagggact caaaatgaaa ctattgtatt 124680
 gaatacataa cagatcaacg ggtattgtct tctgaaatct ttttagccc aattttgttt 124740
 cttatagtcc aataacaggt caaattcatt tctgatttac tagccattca gttgcccata 124800
 aaaaatggaa

agtgtattaa gattattagt ttaaaaacca atgaaggtaa aacagttatc 124860
 attgaaggca cataggcaga aatagattgc aatagttgct gccatgtgaa gcctcagttg 124920
 catgtccat atttagagag atctatgatt tctgaggccc tttcatgtcc atgatctcag 124980

tactgtcac aactgccctg tgaattcgc cgagctggcc ccatgtcaat cagagtacac 125040
 tgagcactga gaccagcat gttgagataa ctggctagag atcatcccat aatggtacca 125100
 tcacaatctt cacactgtag aagtttgatg atgtcactgg aagcatattc cacagtcctt 125160
 tgtgaactgg ctttctgtg atcagaagca tcagtgaact cccaagaggg tgggaactcc 125220

caagaggat tctcactcta cttagtgtat attttataaa tcacaagctt ggctttggat 125280
 tcttttaatg gctagaagga gaatcatggg gttggaagtc caccagtttg ggtattctgt 125340
 tccctaactc aaaataaaga gatgttattt tcaagtcttc tgcttgtaa ctttaattaga 125400
 gatacatgag ttgtcagctg tgctgggcat gccgcagctt ggcatgttta gtccagaagg 125460
 catattataa tgtacatgga agattgtcag aaattcaaaa ggactttttg agtatcacat 125520
 gtgtattttc aagtccaat atagattcac attcagtttg acaggtatct ttggatgcct 125580
 atcagttaag aactatttat tagttgtgga ataaaatagg gtaaaataag gaacaactga
 125640
 ggaaaaaaca taaaatttgc tttgtgaata aaagtgtct tcaaaattat gactttttcc 125700
 atcccacaaa agttttgatt aaaccacaa tgaaaattta aataagtgtt ttacttttg 125760
 ttttaaccact tatttcatta tgactcaca ctataggttt tctagtttcc attattacaa 125820
 actattgtgt gggttaaatc aatttcatag actagtctag ttctatagtc acaatttata 125880
 aaattttttt atgtggttaa ttgagtgtct tcatagatgt acatgattat ttctcaattt 125940
 ttaaggaatg tattttttaa gatagccttc tttagccttc ttttaactg atttttgtaa 126000
 attttttaca gattttttta aatttttggg aattttttag cataaagtaa
 tacatgggtca 126060
 ctatggaaaa cataaaaaa caaaaactat gaagagtaaa taagaaaaac acccagaaat 126120
 ttaccattca gaaaagggtc ttgttaacaa cacggtgtat cttctcctg tcatgcttcc 126180
 gtgcatttga gcacatttga gatgtgtata catgttact ttgagatttt agtatagcaa 126240
 aagaaatgac cggtcctgat tcaatgaaac cctgggcaaa ctcgctatat ttctcttaca 126300
 tatttttaag ttcatctat aaatgaacta tccattcatt ttatttgaga ttttctttaa 126360
 tctttcagca agaaagcggg aaaaaaatcc tctctgggcc tttaaagcct aattaaatat 126420
 atgactaagc tagaaatatt ttataatgac caaccagaaa
 gtggcaagga ctgtcactct 126480
 tcccatagag ccacacct cctctatctc cctcaggcac acggaaacga gaaaggcaga 126540
 gaaaccagg acaagtcatt caagactttg gtcacatggc catccattgc tttcacaaca 126600
 aaaatataaa tcaaacatgt gtgtgtgcat ttcataccag taggtccaat aagctatcta 126660
 tatatacaca tatgtgtaca cacacacaca cacatcctta cagacactcc ccagcttact 126720
 acagtttgac ttaagatttt ttgactttac gatggtgtga aagcaatgca cattcaatgg 126780
 aaaccatact tcaatgttg aattttttat cttttcttgg gttagtgtat gtctgatatg 126840
 ttactttctt gcgatgccag gcaatggctg
 ggagccagag ctcccagtca gccatgcaat 126900
 caagaggcta aacagctgat actatacagt ggactgtgtc accagcattt tggggatatt 126960
 gtgttttgtt tttttgaatc ctatcatgtc taaaaaatgc cattttcgac tgctattttc 127020
 aatttagggt gggtttatca ggacataacc ctatggaaag ttgaggacca tctgtatata 127080
 tggtagggaa agatggataa caaattcata ggcaaatat aatttcata ttattattaa 127140
 gttattccta ctttaataata agtagtgatc actgccaggg agcagagaat gcaggataat 127200
 gtgacagatg taatgggtgg tacttaagct aatgtagtgt cagaacaggc ttttctagag 127260
 ggtaggcctt taagcgtacc
 tcgaagatgc aaaggaagca aagatgcgaa gatctgggct 127320
 ggggatggaa gcagagacaa cttggaggcc aaggggagag actgacaaca gcccagctca 127380
 tacctcagca gcctttaatg catagctaag aaaacaacaa attaaaacaa ttatagttaa 127440
 cttagacgat tcaagtgtc taagtggatt tgggcaaatc tggagaaact tgttctaata 127500
 ctgtgtctta ataagtaata tagatttgcc caggcttgtg ggcagagtgg tatacacccc 127560
 ataatagcag aggaaggcca cagggcctac cctacaaaac cagaggcatt taaaaactta 127620
 aaggaggcag attgctttta ttttcagtta aaataaagtg aggagtttct caagaaaaat 127680
 aataacgaga
 ccaccggccc gccctagatg tccaacaaga atgcacagat aacttcgtat 127740
 atccactttc ctgaacctgc ccctgacagc caagtggagc acaacaacag agatgaacct 127800
 caaaactact gtgtgtgac ataaggcttg ctcaagagga cagtgtggtg tgagtccatc 127860
 tatgttctaa agcaagcaaa gctattctgt agtgaaaatg gatcaggaca gcagttgcct 127920
 ctggtgtatg ggggcaggga tcgactggga ggggcatgag ggatgacagt tagggtttctg 127980

atcatgacag gaattcagat tactccagca tgtgcatttg ttaaagctca tcaaatgcta 128040
 cacttaagat taatcctctc acagtttgtg gatgttacct taaaaacaac aatgatgact 128100

gcaaactaat attgaactct ggttagtgat ataccaatgt gaagtatagt gatattctcta 128160
 ctttacttta aaatgcattc aaaggcagac tagaggacca tatctgacag acagaaaaat 128220
 agatatgtga taaggatgaat gtagtaaaat gctaacataa ggatgtttgc ggtacaattc 128280
 ttacagcttt tctatacatt tataaatcat aataaaattt taggacaaaa agtttagtgct 128340
 ttgaagtcc aagtcattag gcctgctgct ctgatgcag tagaatttgt ctacagattt 128400
 gcaaagggtg aggcaaacca ctagcatttt gtatggaact tgatgcaaat acttttaatt 128460
 gtctggtttt caaatgtata gacttaaagt aatatcaact ctttctttga atcaactact
 128520

gaaataccta gtcttaataa aatattttta tgtaatcctt aaagtactat gtattcattt 128580
 ttctttcttc ttctttttct ggtttgataa atattctata aagtaactgt gtttaattggc 128640
 caacatttga gtaagtccat atgcagatcc aaacatctca gtttagacaa taacttaaga 128700
 caatatagag tggctgacat cccctaactg gggccagat gcatgttatg ttatgtttct 128760
 gttgcattct caatagttaa ctttaataaa agaaagtcaa aagcttatat attttttcaa 128820
 tcttcaaac atttctggga ggttgtctta gtttaattta tgttgctata cccatatcac 128880
 agactgggta atttataaag aaaataaatg tatttgctc atggttctgg
 tggctgggaa 128940

gtccaagagc atggcattgg catctgcttg gcagctggtg agggccttca tgctgtgtca 129000
 atctatggtg gaaggatcaag agagcatgca tgtgaggtgg tggggaagag aaaaagcggg 129060
 tttaactcat cttttatca gggactcact cccgtgatag ctaaccatt cttacatgaa 129120
 tggcattaat ccattctta gggcacagct ctcatgacct aattataata cctcttaag 129180
 ttccacctc tcaacactgt tgcattggtg attaaagttc caataaacgc actttggaaa 129240
 acacattcaa accacagcag agatcaactg tattgtcacc atttcatat ttgaggaaag 129300
 catggcacag agagcttggg gaagtacttc aaggtcaccc
 aatgaggaag tggctaaaca 129360

aaaaccttat cttaaattaa ttaaaaacct ctgctcttt gcagttttgt cttaaatcta 129420
 cctaatttgt gactgtatatt tttaagtaat ttactcatat aagtggcttc acattaaatt 129480
 ttctcattgc ttatatttc taacatgaga tatttggtat aaggatggaa ccaagatcat 129540
 acctgtttt aattagaaaa cctagaccaa gtcattgtga tcctcatcct agatttcagt 129600
 taaatgctgc tgcctctttt tgggtatgtg acaggggaaa gcctcagaag aaacaacctt 129660
 atgtgttttc tttagact ttagtaatta acccaggata gtattcaaga ttgacatgcc 129720
 ttatattgaa tcaaatagca tatcaactgc

cttcttattc tcaagtatag acatgttggg 129780

taattgggca tttaagtttc ttgcaattt ttccattat taacaaaatt aatgagcaac 129840
 attctgcata aggtctgttt cctcagaata cgtttccaa agtggaaatca tcatgacgta 129900
 gaatttaagc atacttactt gtttaacaaa attgtccagt tgcttccaa aatgttttgt 129960
 gaattaagat ttacatcaag aatatgtaat gttgttactg tctcccaat acaggatctt 130020
 ttctgaata taaaagtat acatgctaatt ttagacaat gaagggtcat tatcctcata 130080
 gataatgaag tgcttctaatt acttgctt ttattcattt attcaaaaag tgctaataaa 130140
 gccctgaagg ggcttttggg

gggtcatttg gggttattt agcactttt gaataaataa 130200

ataaaagcac aagtacattt tttttaaact actgttttct ataatagatt aatcttaaat 130260
 ggcatgtttt cttttattt actgacaaaa gttacttact ctgtgattga ataataaaaa 130320
 ttctttggtt cagctgagag aaacttgcaa gctgacgtcc ttgattattt aaaatgaaag 130380
 cagctgcctg ttttcatctc tctgcatcct gaggaaactc ttctgcaacg tgttcagacc 130440
 ctaggttcta gctgacctg ttcatctgtt tggcacgagg ggcccaacta acacttgagg 130500
 ctacctggac gacagccaat ctagttggaa tgagagtttag aggccatagt ctgtcagctg 130560
 ggaaagcagc

ttttattcca aggtgtgcca accgaaaggc cacatgttat tgtcacaacc 130620

tggtagctac atcagtctg acatctttta gaaccttaga attgggaaat cagtttagcc 130680
 ctatctgcat gttagccga caaccacaca attgttccaa cttgaggttg cattcagagc 130740
 aacctcattt ccccatctt cctgaggaaa agcagaccag agacgtggg tcaatccaga 130800
 gttatggttg gaaaaatgat ggaataattc tgccctggg gataggagag agggactcca 130860
 tcttgtaac tgtcatggtt cccatgtgaa agctatcatt atcactgaaa ttgaatgaga 130920

acacagaagg gaagaacagg gaaatcccca cagagttaaa gaggatgtga agattgcttc 130980

atgtttaatg tttgtgtaag tgctttgggt tggttatgtg ctgtctgaac atgtgctcat 131040
 ttccatggct cattgagagg gcagacagtc caatgatact ctttagaatc attcccatgg 131100
 ggaaggaaca aagaagcctg taaaatagaa atgcacatgt aaaaagcatt gaagaaagtg 131160
 ccagtgtatt gattttggcc atggtttgtg ctctaccacc tggttactgt gattgcagaa 131220
 gtgcctttgc agatgaggaa gaacctggcc aaggctcaat ccaacatcca aagccagagg 131280
 ccatatttct tcaactctaa gataatttgg gttcaaatta tagtcccttt acacactctc 131340
 tgcctcaaaa ggcccaagac tctcttttgt tatgcttgcc taaacatgcc tttcaaagaa 131400

ctagttctgt aaatacaact ttattataaa cctctccttt gcttttaaaa atggatcacc 131460
 acgtccattt ctatggcca actttgtccc ttaatttaaa atttttctt ggattaagtt 131520
 tgatgccttg aaacattagg aactcaagca tacaagattg tatgctggtg gtgaggaag 131580
 taactgtgcc tccgcctgtg ctgggtggat caacatggag tgtggacgag catagggatg 131640
 tgtgggtttc tacttagctg agagtgtttt taaatgtgt attttgatgt ttgttatttt 131700
 ctgaatattc tacagttaga cttttgattt attctttgat gcattcattt gaataatatt 131760
 tttaatctcc agccagttag gtttttaatt tacacttttg tccctgattt

taggtgtagt 131820

gttgtgtaca ctactgcccc gtgtatgtta tgtttgtaaa cattcattgc acgcacaaca 131880
 atgtgactca caatattttt gagaagtaaa aagttcatta tatagttatt aactcaaccc 131940
 tacagtataa ttcgtgaaat acctgtgaa atttattttt tgcctactgg agctcttaca 132000
 ggttaatcct gtcttcaaga ttttcataga attttcatct accaccacc cttttaaatt 132060
 tcaacatttt ttatttttgg catttaaatg caattcaatg cattataggg acaagctatc 132120
 tcttattatg aattgcacct tatataaact taaagatctt ttatcacaaa tttctttgct 132180
 gtgtccttta gtgagaattt gtattatcag tcactaaagc

tcactaagtt agtaagcttt 132240

gcgccagat gacctgggca ggaatgggtg agtctctgtg tggagagagt gaagaaactg 132300
 ctacccttaa tacttgacc ttgagggatt gttttatttt agttttctg catttctcag 132360
 tatttcatgt gatatctgtc ttttcttcc agtttgccaa ggcacgagta acaagctcac 132420
 gcagtgggc acttttgaa atcattttct cagcctccag aggatgttca ataactgtga 132480
 ggtgttcctt gggaatttgg aaattacctt tgtgcagagg aattatgac tttccttctt 132540
 aaaggttggg gactttgatt ttcctacaca aataaaattg gagaaaatct aagtggagaa 132600
 aggcctgggc agaattccac ttgaagtgtg

tttatttttg ctatggcaat gacaagtctt 132660

acagagctac aaacgagagt tttatgagaa agccatttta ccagctaag tcaagtaata 132720
 actagaaaag gatatacaat agaaacaggc taatctggag ttccatgtca tcatagacac 132780
 tgacgtttat cctgaccat tacctcagtc atgatgtgct gccatactcg ctcttaaaaa 132840
 ctttttttaa agccctgct ttgcaccatt tgcctattcc cttagtgtaa atactctac 132900
 tatagctgat ttcaaggtac caagtttccac tcagctggtc acagaattct tatttcacga 132960
 taggcgctaa tgacccata ggagccagct ctgaaggctt cagagtttca ctgaattttg 133020
 gatggggttt acttagcctt

cttctgtttt tcttttacct ttctttttta aataagaaat 133080

aatgcaagac agatacaag taattctttt taatttccat ttctactgga gagtgttgaa 133140
 cccgtgagg catgagagca cagtgttcca gaacaatgct tactgtcat tatcacagg 133200
 gtcaaaggct aacgtgcagg gattgttgca gatcgtggac atgctgcctc ctgtgtccat 133260
 gactgcaatc gtctacctat ttacagttg ttgagcactc gtgtgcatta gggttcaact 133320
 ggggttccta gggctccctg gaccattttt agaccttgag ttcttgagtt cctcaaaaga 133380
 gaaatcacgc atttatgttt tctcttctta gaccatccag gaggtagctg gttatgtcct 133440
 cattgccctc

aacacagtgg agcgaattcc tttggaaaac ctgcagatca tcagaggaaa 133500

tatgtactac gaaaattcct atgccttagc agtcttatct aactatgat caaataaaac 133560
 cggactgaag gagctgcccc tgagaaattt acagggtgag aggcctggat gccaggctg 133620
 ggggttcata aatgcagaca gcagttccga tggctcccag cgagcttgct actcaattcc 133680
 acctcgga aggtttttat ttttaccag tacacgtgca ctgagtgccg gctgtgtgta 133740
 agatactgca ggggaagtta ctgagaagat ggcagatact ggaatgggaa gatttaagcg 133800
 gggtagcagt gtttcatgg acatgaaaaa atactgagag atagtaagaa atcgtaagaa 133860

ttctgagtaa aagagagtat gaccaaacaa gctgagcagg aatcgtgaat ctatgtgtgt 133920
 aggcagtgaat taaactgcca gtcttattac ctggacctca aggataaaag acatacagta 133980
 aaaatcaacc cacattgagg acagtttcga gagtgcgct gctacacaga aagccctgtg 134040
 taagttaagg atagagaatg aggtgttcta gaactttgaa tttttgtgag caggactcgt 134100
 gaggttcctg tgagaggaat caatgaagga tgatagaaaa gaagggaat tgatttttaa 134160
 aaactggaga tagcagtgat tgtgcctcac tgtgcagtgg gtttggggcc aggaatgtta 134220
 aattggtaac ttcatttaac gcccaaac tttcttcaaa gtaggcactg tacagatgcc
 134280
 ccttgactta tgatggcatc ctatctggct ggaccccgcc gaggtgaag gcgtcattag 134340
 gtccgatttc agggctaatt gaattatata tgccttcaca ccatggcaaa gtcgaaaatc 134400
 tgtgttaaat catgctaagc cggggactgg ctgtgctctg ccatcgtaca aataaataaa 134460
 tggaagtcaa gtaactccct tgagggcccc agctagtga tggagaggcc agctatggcc 134520
 accactctct gccccagggc gctcaacgcc cctcctgtgc catgcagttc tgacagggag 134580
 gcagtgtcgg taggaaaggg gtgtgatgaa aggggtgccc agcagaggga gtcataatccg 134640
 gagtgcagg agcccaacag ggggtgcagcg ctggaacca agccagcacc
 tctggctcatg 134700
 gctcctcagt tcaccgcta taaaattgtg tggttccccc acacccttg ctgctcagag 134760
 cagccgcga catgcttgtg ctgtgcgtgc ctctgtgag atggcctgg acaccggttc 134820
 ctacagtgcg cctcacagc tgtctcggag ggaggcagcc tgtcgggtg cctggacctc 134880
 cgagccagac cctctgggtt cctgcctggc cccgtccctc agcagccaga tggctcgga 134940
 gcacattctc caatccctcc gtgtctctgt ttcgtcatct tcaaaaatgt ggatggcata 135000
 gctgtcaaaa aatgggtgaca tacttcttag gtgtgcaga aaattaagt actgtaggaa 135060
 caggcctcag cagctcctc cacttcttg gtatgattgt
 tttttaacc aaggctggga 135120
 ttgtatagat gcagattagt taatgtgata ccattaatag ctaacctagt gcctgtctga 135180
 gggtagacct ccctaagcc accgggaagc ggctcctgca gccctcctca cgtgtgctgg 135240
 cctcctctg gcagtcattg cctgtgggtg gctgaaggcc cagctctgac tgtgcctctg 135300
 tgcctcctc gccccgccc ctgctctctc tcaggctctt ggtctgttgt ccgagctgcc 135360
 acagcagcct ggacatccct gttgggtgtt ccagccctgt cctcctctga gttccatcca 135420
 cctgtgcatg gcttttcat gagtgtttc acggatggtt ctgctgtcat ctccaacctg 135480
 ataaacaaag caccacgatt cagcccttat
 gacccaagc ttcttctc agttccttgc 135540
 ttctgtgcat cactgaaga agcctgttcc actgtttccc tgcactgggt ctctgtctg 135600
 caggaagcct tcagccctca ctccacact cctctaagat gtgtgcctgt gcccttctgg 135660
 ggaagctcat ttcttagca gcctccagga tcttcagggg tgaatccctc ctttccacg 135720
 ttggtactct gtacacacaa catgccatt cctgcctgg ggagctgggc attgttcat 135780
 gaatcagagg tcaattttt ctctattaaa gtcacagatg ctcatgtcac cattgtgaga 135840
 atgaatgaag atagtgtta taaatcagcc agcaaggtac ccagcctcac tgtgtcaggg 135900
 tctcctggg catgaggtgg
 ttagagtgtg tgacatgtct gtcccaagc ctgtcagctc 135960
 ccagatcgaa gccagtggat ctatttcac ctgcagcgc ccacagcact tgcacagggt 136020
 tttgtacaca taagtcatc tgtcaatgtt catgtttaat gtcatcagt gaacactccc 136080
 actttgtaaa gacttgaatg tgttcacccc tgacttttcc acatcttgtt agttcttctt 136140
 tggaaacagc tgtacagttt caccatcctg tgcatccctg gactctacct gtctctgtca 136200
 tacattcaga ttcttctgt ttcgtgtcac tctcatatcc ttttctctaa tgaaaagctc 136260
 cgctgggca tgcaaggtgg agccctggat gccagccct cactggcat ccagggtgt 136320
 agcactcagg
 aactgcctcc ctgccctgcc taccctctac atcatgcgac cattccagtc 136380
 cagecaatca gcccttggg acccagctta ccacatgcat atcatttatg ctgtgaccac 136440
 tgactaaacc attctcttcc ttctcccca tatttctaaa tttctaataa ttgctcaaag 136500
 cccaattcag agaaaacct agctcctcca tggcaccatc attacaatt ttatctggcc 136560
 gccccggg agtttactg ggctaattgc gggactcttg ttcgcacat ggcatctctt 136620
 tagcagaaca taaatgcga gagcacatgc atccttcag ggaatttaa ggagctggaa 136680
 agagtgtca ccgagttcc atttcccg agaaatcctg catggcgccg tgcggttcag 136740
 caacaacct gccctgtgca acgtggagag catccagtgg cgggacatag tcagcagtga 136800
 ctttctcagc aacatgtcga tggacttcca gaaccactg ggcagctgta agtgtcgcat 136860

acacactatc tctgcctcca gctcctatgg gggacagctc tacagcactg gggcagggga 136920
gagaagccat gtttagtaag tcacattaat cagaaacaaa aagtagtaag caaaatatct 136980
gaccactaga aaagcatgta tttaccacgg acatagagat cgtttttttg tggcgggtgg 137040
cagcccagct gggtggcagt gcagggccacc ggaggcagat cccctgcagg gacagcagag 137100
cacttgtgtc ctgagaagag ctgctgttca tggggctggc agcaccaggg cctctcctag
137160
cctgccctgc tgacactggc cagactccta catgcttctg agtctccaga ggctaccgg 137220
ccctcctgaa gcaccagggc tgaatccacc cccagctgag ggcatgaaca ctgccacatg 137280
gagtcacaca cacagctggg cactgccatg gagaggaagt ctgtccatgt ttccttgaat 137340
actggtggcc tggctcctgt cccattcccc agtgaggcag cctgtgggga agcctggcag 137400
ggaaccaggc gcaggtcagc gtggcgccct gactcaggcc agcactgatg ggggactctg 137460
agacgcaagc tcacactcac ccagctcccc tgggctgcgc ccgttctctga tcgcttggac 137520
tttctgttct ttagagtaag aagtgatcac catctctgc tctttgttt
ctccacaact 137580
gtgcagtggg tgctgtttg ttttctgccc tcagaacaaa aaaaaaaaaa aatagagctg 137640
acgtgaatct tcaaatcat caactacagg gctttggatt tttgtgtatt tgttttattt 137700
tcattttatg gatggattgt gatgaaatgc ccgtaataca agattttcca tcttaacctat 137760
tgtaagttac aatgtcagtg gcattataca tccacatggg tgtgtggcca tcaccaccgt 137820
ccacacacag aactctttta tcttgcaaag ctgaaactct acccattaga cagtaactct 137880
ctgctctccc ttccttcccc gcctctggcc ctggcaggca acagtccact tgatgtctct 137940
atgaatttga ctgctctggg gctctcatalc aggtggaatc
atgtagtatac tgtccttttg 138000
tgtctggctt atttcaccta gcaaatgtc ccgaaggttt atccatgctg tagcacgtgt 138060
taagaatgtc ctctcttctc atggctgaat aatattccat tgtatgttga cactacattt 138120
tgtttgtcca ttcacctatc tacagacact ggggttgctt ccatcttttg actgtttgaa 138180
taatgtctgt gtgaacatgg gtattgaggc tctttgtttt atagacatat tattccacca 138240
gatacccatc ctgacaccta ctatgtttgc aagaaactga aagctttatt ttacattgca 138300
aaatttcata ttatgagatc aaggttagca tttctcagc tgtctggtgg acaatgggga 138360
ggttaaacctg tgcacatttt atttttttt
aatgaacctg gaacggttat ggggccagtg 138420
tttgccatgg atcaggtcag gcagcccaca atggcaggct tccatgttct gtacaacaac 138480
tgtgggaaag acccacagag aaagtgtctg aaaggggaat gatgggtagg ttcattgcagt 138540
aaaaagattc aaatactaca gggcattgaa ctataggcca atatagcatt gctttaagaa 138600
taaacaaaaa ataagacagt aagaataagc ctagcaaaat caaaagtcta taaagaactg 138660
acatttcaag ccaataagag aataattcct tattcaataa attgtctgga atgacttaac 138720
tattaggggt gaaaatatca aagttagaga actataaagg gtttttaaaa aggaattagg 138780
tatgttgggt tagtcgcat
ggagagtgca aattcaccat cgacctgata cctgaaattt 138840
cctccttacc atctagagcg aagtgggaa tgcctgccagg ctctgtgtgt aaaggaagct 138900
cctctcttga ctggtgcttt atggctacac gttcctgctc agaatggatc tcatctagtc 138960
ttcacaaaaa aaaaaaatct catgagatga ttttaagtgt ttatggacaa gatgtctaaa 139020
actcagaaaa atttcacagt gtgcctagct tttatgttta tgttgaagtt gggcattaga 139080
agttagaatg aatgggttta cttcagagaa aattaaatcc atcaccact ccttgtacta 139140
tgaattccaa atacatatta aatacatata ataaaattt taatatatat gtaagtgcca 139200
gaaggaaaca
taaatatgaa tttttgtaa tatcaagttg aagaaaagcc aaaatctgac 139260
atcataaaag aaaactttca agtaaaatat gttaatggct accaggaaaa tattgtgcaa 139320
tgtctgattg ccatgaagag ggtaaatatc cttgctatat cactctgtga agtcactttt 139380
aaaagactaa gaaaagatg aatctcttaa taaaaacctg gcccagaaca tgagcagcct 139440
ctctctctca ctctcactgt ctctctttct gtcacacaca cacacgcaca catacacaca 139500
cacacacaaa tatggccaag aaataaagta aaatgttatt tctaattgaa taagtaggtc 139560
aaaatagaaa aagaaagcat cacaccttcc tttgcaaagt atttgggttc cttttgcttt 139620
taaacacctg ggtcagctgg ggtgtcgaga aacagaaatt ctcacgttct gcttgtgggc 139680
atatatgtta ataaaacca gcttggcaat atgcctgcaa tatgtatcta aagcttcaaa 139740
gtatgtatag ctttgaccaa tcaatatcac atttcggaat aagagaaaaa gaaataatga 139800
aagtgaatat cataagagat gtagaacat attcttatac aagaattcct tgcagcctta 139860

ttataataa attttgtgaa caaattatat atctaaaaat aagagattgg ttgaaaaaat 139920
 tatgcagcag ccattgctatt gataatcatg ttagatagaa gcatatttaa aggcattggaa 139980
 aaattgccat gttttatatg ggtttttaag gttataacac aatgtatagt gggattccaa
 140040
 ttctgtata tacatagact tataatgtcta tattgattaa ctctggatga gtctcatgtc 140100
 ttctttttgc ttcttctat tatccatatt ttatacagatg tgccctgcatt tcttttttgt 140160
 aacagatggg caataactaga atcataaaca gatcttgttt gtttattggc aaatgtttcc 140220
 cgttagaaaa agatgcattt ttcttttaaa tatttttatt ttatacaatg attacaagct 140280
 tataatagaa atttgaaaaa tatatgtgag tacagggtaa aaagtggaaa gaatgggatt 140340
 gcacgtaca gatctagctg ctttttagcac gcctgcgtag gaccttgctt tctctagacc 140400
 tctgttgag tctctctgcc tacctcctca caacgtccat cccccgcgtg
 cactgtcgtg 140460
 atgccagcct ccccgccctt catgtctcta aggagcacca gcgcggcaat tagcgccctt 140520
 tgccctgggt gtattctggc ttacacagtca catgggagat caatcgtcag cttttctgtt 140580
 tgaaatctaa atttctctg actgcagggg acctcgggac ccatgaacac ctctagttaa 140640
 ctatgtcttc acagtaaaag atatctgcat gactggactc ttttaacaaat ttggtggtaa 140700
 acctactctt tctatataga tatagcactt cgaccttcag acttctcaat actgataaaa 140760
 agaaaacacg acagatgaca ggaaaacctt tgcagctata atttgtaatc ggccaattat 140820
 aaaaactgca aaaattgacc agatagctaa ggttttacac
 agtcatgaaa gtgatctgca 140880
 ctgttaacat ttaccctct gtgcaccatt ctgtgcttct ctctggtttg gagtctagaa 140940
 ggttttattt acaggctatg acttaacaat ccagaaacgg ctgacacatg cagtcaactca 141000
 agactggaca cagcaaggaa gtatgggtc catgccaaag gctcagccag acgagacact 141060
 ctagtctgg caggagatgc cagggaatgc tccaagccta agcagattgt aaacaaggaa 141120
 cctcaattc atgaaaaatt ctgtcttatg tggcccatgt cagtaattac tctctgcctc 141180
 agtttccgca gctgacatgt aaataaaagc agttcatggt tcatcttctt ttcttatcgg 141240
 ggtctcaagt gattctacaa accagccagc
 caaacaatca gagaataagt tgaaaagatt 141300
 gtcttcatat attgaatgtg cttaactcag gcccgggaaa gggcgtcatc agtttctcat 141360
 catttcaactg agatatgcat ctattacttt tacatttcag gccaaaagtg tgatccaagc 141420
 tgtcccaatg ggagctgctg ggggtcagga gaggagaact gccagaaacg taagtcaagt 141480
 aacagcctca gaccatgtg tgaccgcccc tctcttctt cacttgctta ggtgatggga 141540
 ttgttttcc ctctgaagac tccaaagagt tactttatta cagggtcaga tgtgaaccag 141600
 taggtgaagg acagtcttg aaatctcacc gcatgcagtt aatccagggt gggctatatt 141660
 gggagcttca gcctatcaca
 aataagtga catcagcagg ggctgggcgc ggtggctcac 141720
 ccctataatc ccagcacttt gggaggcgga ggcggtcgga tcacgaggtc aggagatcga 141780
 gccattcttg ttaacacagt gaaacctctg ctctactaaa aatacaaaaa attagccggg 141840
 cgtggtggcg ggcgcctgta gtcccagcta ctcgaggagc tgaggcagga gaatggcatg 141900
 aacctgggag gcggagcttg cagttagccg agattgtgcc actgcattcc agcctgggcg 141960
 acagagcgag actccgtctc aaaacaacaa caacaacaac aacaacaata agtgaacatc 142020
 agcaagtacc ccagccctgt cctctgaaca cagcacactt tcccaggaat ggaagacttg 142080
 ctctgttga
 cagcagtcac cagacttctt gtttctctc cctccctggc tttcttttgt 142140
 acccacttac acagaagcct gagcacgggt tctcatgggg acttttccat gtggaccctg 142200
 ctttacatg gagagggcca ttctcttagg tatggttgct tggtcagcc tctcagtggc 142260
 caaggaaacct ggggacatga gctcaaaaac ggacactatg tccttaagct gaattgtggg 142320
 ggggctgtta ggcccttcta aacactactt cccagcaggt atttttgtt tttgtatgtg 142380
 cttttctgcat tgcccaagat gcatctaatt atttagcagg tctcaaagtc tagacttgat 142440
 ctcatgagtt ctcttaagt attaaaaata aatcaggaga aaaaagaggc aatcagaaaa 142500
 gggcatgggt tgacttagtt tgaatgtggt ttcgttggaa gcaaatgtgt cttcactttt 142560
 tcatgaaaaa gtctgcaagt gctctgcgac atccctggga aatgatecta cctcactct 142620
 tcagctcaca gggaaccttt gctctttttc agtgacaaa atcatctgt cccagcagtg 142680
 ctccgggcgc tgccgtggca agtccccag tgaactgtgc cacaaccagt gtgctgcagg 142740
 ctgcacaggc ccccgaggaga gcgactgcct ggtaagatgc cctccagca gcctccctgg 142800
 agcaggctgg ggctgcacc cccccacca caccaggaca gaagacttcc tgtgggggag 142860

ctgtcaatta gcatttgtca taacagacag gatattgccc tctgcctggt gacaaagtat
142920
ctttagtatc ctgcctccac cactcactga gaccttggga aaatgatggg actaccatgc 142980
ctccatttcc ttacctgaca atgatgcata acaaagtctc tcccagttga atgcttaaat 143040
gatgagatgc ctgtgatgc cgtcattagg acctgggcac agaacaagca cttaaacta 143100
catgcaagta tttgtcatga atgtgccttg ttgccagcag cacactctct ttattgtttg 143160
acttcggcta tacctctaga gacttgacac tgtgaggtcc ctaagagacc catggagagc 143220
cacacaggtc ttgctggctg gggctgggtt agggcctcct gacacggatc cctcggctcc 143280
tccaccactg ctcaggcacc tctgagctg caccctgccc tcaaggggtc
ctgaagtact 143340
cactgtcgcc ccattgtccc agaaagtgcc agcagaagcc ttgtgcccc agcgggctct 143400
gagcagcact ggagggtaca ggtcagaagc gtcttggaag tcttgagac gccaggctg 143460
gtggatgtga ctctggagt gggagctggt gtgacgaagc ccttcctaag actaaatcca 143520
gagcactctg tggtttcaga gaagattcct aaattccaga gtttgaccc agaccagga 143580
attgtgactt ggttggcctg agctgtttct aatgtgagcc ccaggagaa gactgtgcgt 143640
gggggttggtc ctaggaaaag cctcgtctgt attgggtctg gctcctttac acggcattgt 143700
tctagcaagg ctttctgcca ttacgaata cattataaaa
tataccctca attgtacttt 143760
ataaggaag ccaatgtcc tttataaggg aaattaaca taatttcatt ccatagtcac 143820
cgctataatg tgtgaactcc atcatctata cgttagtaaa cagacgtatt ttatcataa 143880
tccataaatt atgatagggt ggacagtga cctaagaaaa aaatggactt tttagagaag 143940
ggctttctg actctgcaga gggcgccagc tgggttttcc cacactagt gaacactagg 144000
ctgcaaagac agtaacttgg gctttctgac gggagtcaac accgtgctgc gcttcctccg 144060
tgtgtggcgc tgagtgtact tacctcactt gccagcgtg tctctctcc tccataggtc 144120
tgccgcaaat tccgagacga agccacgtgc
aaggacacct gccccact catgctctac 144180
aaccaccaca cgtaccagat ggatgtgaac cccgagggca aatacagctt tgggtgccac 144240
tgcgtgaaga agtgcctcc tgagtcctcc tctgtgggcc ctctaactgg tcaggcatcc 144300
ttgtcccgt ctgtctctg ctgagccctg gagtatccca tcttgagag tctttgggtg 144360
gatgtgttt ccttgcttgg aggagcgac cctgtgcccg tccaggcaca caggcgaggg 144420
gaggggctgg cttgctacc aggagcgggc aggtggtggc catctccacc catgggggct 144480
gctcagtga cagggcagat ctgggtggcc aggccacctc acaggagaaa cacctgctgc 144540
tcagccctca ccactcatcc
agcagccaca gccgtgggta ttcagtgtc tgcggggcac 144600
aaagccgtgg gcattgcact gtttagtgct tglgccaagc aggtatttaa tacaccgaaa 144660
tcagagatgc ttcagaaga cctgccttct tgagtgggta aaattctagt gaaagtatg 144720
cctcttagga gtattgcaga ggttttgttt ttgtttttat tttgtttgt tttaatggtt 144780
tgggtttgag ttttgcctgt ttgtacttac atttgtactg gtggctccag ggtttaggga 144840
aattgtgaca taaaataatt cctgacagag aaagcaaac tttgtctaata gaaagagttt 144900
tagaagccac tcttgatctc tagaagggga gattaactga gaaaaaaat tgaaagaaca 144960
attatgaggg
ggagatttta cctgcccaga tttgtgtaca tgaaaaattt tacattccgt 145020
atggaaaaaa aaaacacaaa ataataagcc attataaggt aaatgacaaa caaagctaaa 145080
gaaaaatgtg ccacagtgt gacacagata tatctttgag atagggtta acagagcttt 145140
aaaatccata ggaaaacact tcgagcctga gataccaaga gcagatggtt cacagaagaa 145200
tcatcaatgt cctataaata tttttgagga tcttcttggg gaacttaaaa caggaacagg 145260
ccaggcacag tggctcattg gctcatgcct ttaatcccag cactttggga gactgaaggg 145320
gctggattgt ctgaggtcag gagtttggga ccagcctggc caacagggtg aaacctcgtc 145380
tctactaaaa atacaaaaat tagccgggcg tgggtggcgca cgcctgtaac cacagccgt 145440
caggaggctg aggcaggaga attgcttttaa cccaggaggc ggagggttga gtgagctgag 145500
atcacaccac tgcactccag cctgggtgac agagcaagac tccatctcag acaacaaaaa 145560
aaggaagaca tagagctcct aaaaataacg cagaagtctg ctattaatac aaatgaatta 145620
ctttaagggt gagagcaggt ggaggagagg gctgaggtgc ctgctgggac gcaaacacgc 145680
tggccctca agggaccag tgtttcctgc catgatgaaa cacctgtatt gtccacattg 145740
cggcctagaa tgttattaaa ctcttgaacg ggattccttc tctatttga acctttcatt
145800

ctttgtcctt aaagtaata aagccaaagg aggatggagc ctttccatca cccctcaaga 145860
ggacctggac cgctgtgtg aggcccgagc acctgggtgcc accgtcatca ctttctttc 145920
atgctctctt ccccaggtaa ttatgtgtg acagatcacg gctcgtgcgt ccgagcctgt 145980
ggggccgaca gctatgagat ggaggaagac ggcgctcgca agtgaagaa gtgcgaaggg 146040
ccttgcgcga aaggtagaa gcccggcgt gtgcggacga ggcttgttct cggctgctga 146100
ggctgggctc tcatgccacc tccaaaggaa cacatcttcc tcttctcatt aaaaaacaac 146160
tatacatatc gtttctttaa aacagaagat aaagctgtaa agctaggtta
ggcaatggga 146220
aggcactgaa ggttgtgacg ggggtgggggg cttgatgag aacagtcaca gagccagccc 146280
cgctcagcag ctgccaggtg cccagccctg gggagaatcc aggggaaggca gagctggaag 146340
cagtgcagct ccaagcgccc catgggaaat aatgaggaga acgcaaggtc agtgtgaggt 146400
gacagggatg gcatctccta caccgccgta gcccacaaat gtactatagg tcttggtgtc 146460
cccccttccc gctgcactc tcccagccc cttcagtggt tgttgagtga atgaaggatg 146520
atgtggcaggt ggcggttccg gtgaccggaa ttccttctctg cttccctctg cctgtggatc 146580
cctagctatt cttaatccaa caaatgtgaa cggaatacac
gtctctctta tctctgcagt 146640
gtgtaacgga ataggtattg gtgaatttaa agactcactc tccataaatg ctacgaatat 146700
taaacacttc aaaaactgca cctccatcag tggcgatctc cacatcctgc cgggtgcatt 146760
taggggggtga gtcacaggtt cagtgtcttg tataaagaaa aacaaaatct gcctttttaa 146820
ctggtagaga ttggtgatca ataaccacc tgtgtttgt ttcagtact ctttcacaca 146880
tactcctct ctggatccac aggaactgga tttctgaaa accgtaaagg aaatcacagg 146940
tttagactga attatcacat gaataataat gggaaatcag tgttttagag agagaacttt 147000
tcgacatatt tctgttccc ttggaataaa
aacatttctt ctgaaatttt accgttaatg 147060
gctgatgttt tgatatittt caaaagtga gtttctctg caggcaaaag gggacacgtt 147120
aagtcaggc ttgggtcatt cactgcggtg taaacacgt tttccctcc cggccggccc 147180
cagccagctg cttgggtggc ccataacccc tgagggtaga gggaggggac aggggtaggt 147240
gacaggcagc ctgggcctca ggcttttgaa actggacgcc agagccttgt ggggccacgg 147300
gcaagcctcg ggtctatgac tgccgcctga gctccgctt cttctctct aaaaaggaa 147360
gattagacca aaataacaag actgttttaa ggttggatc aaataaggaa aatttgtaaa 147420
gctccttgta tgtgatacca
gatccacaat tggcagataa tgcagcagg agcctcttgc 147480
gggtaatcag atacggggcg cagcaggggt ctcagggcca cagccagggg ggcggcgagg 147540
gacatgcgga atcgagcgg aaggcgggag gcagctgtga actgtggctc ggcctgcgtc 147600
cgccctgcgc atgtacactc agagaagatg ataataaaaa agaaagcaaa tccaattttc 147660
ccacttactg ttcataaat acagagtcct tgagagtcta gagtaatgtc tcatacaaaa 147720
aagaaactcc tactgtgtgt gtgtctgaag tctttcatct gccttacagg gtttttgctg 147780
attcaggctt ggcctgaaaa caggacggac ctccatgcct ttgagaacct agaaatcata 147840
cgcggcaggga
ccaagcaaca gtaagttgac cacagccaaa gcctggtaga ttacatttgc 147900
cttttttagtt ggaaattagg cttaacagga gagttgctaa gatagggcac agagctcctg 147960
catctctcgc cggcattccc aaatgctatc tcacatgagc aggcacaggg agcaagactg 148020
cacgaccact ggcacaggtt gtccgctaaa ccacagactt ctacgcgtc gccagtgtt 148080
ctgcttctgt gtcactcca gatccacat tgcacttagt tgtcaaatct tttcagttca 148140
tttctaacct atattagctc ctgtgtcttt ccttgtcttt cagggccttg acattataa 148200
aacgtgtggg tcaggctact tgcacactgt ctaaccatgt ctgttcagct ggtgttttct 148260
caggatgcaa ttgaggttat gcacatctta tcacagggac cagagagact ttttagcacc 148320
actcttcaag aatttccact ttttcagctt tgacagtgga atagacatgc aggtgtctac 148380
acacaagcat ctttaatatg gtaatggtaa tcatcagttt agtgggtgtg aggaggagat 148440
gggaatctct tagtgaaacc cgccttggaa gcagcctcgt tatgagaact gctgcccta 148500
cttgactctt aaagcactag ataatactgt gcaacattaa agagaataag agtgcgtgaa 148560
atatgcattg cctccataa actcccttgg cttgtaatct ctgatactaa atatgtggct 148620
accgttgctt ccagaaagg cttttttgct ctgaattctc tggaatgctt tctttgacca
148680
agattcttat aaaaataaga gatttagagc aattttcttg gatggctggt atgagccagt 148740
tggttagtt gtagggattt aaacaagata agggttactt acttttca tttaatgaga 148800

agtctgggtga ttccagctcc tactgagaca ggggtggccac acgttccagg gtgtgactca 148860
 ctgaggcccc agacctgccc tgcaaggaaa acctggctct gccctgggtgt cctggcctcc 148920
 ctggggcatat gtgggggaga attcctaattg gtattgggtta caggctccta tgcgagacca 148980
 ctcatctgtg taggagaaa gaaaaaatg ggggaaagaa gagcagcagg gagaggagaa 149040
 gcctctggat gatactctaa ccccttgcca tccaacacct gaacatcagt
 ctcttcatcc 149100
 agtgctctca gctggccag cccccagcct ggggtcagat gagagcttcc tgcaaatgca 149160
 gatctcttcc ctgtggctcc ttctcaatta cagacagctc ctccacaagg tgcactctgg 149220
 ccttgtgtc cctcccaaa ccagccagc cctccagcc tgcacatcg tggctctgta 149280
 ggggctagag gtctcacac ccacgtggt ctggcagagg ctggtggttc tcacacccat 149340
 cgtggtcagg caggggctta gtggttctta taccatcgt ggttcaggag gggctagtgg 149400
 ttctcacacc catcgtggc tggctggggc tagtgggtct catgtccacc gcgtgcttcc 149460
 ctgctcctcc aggtggctga ggacatcccc ccttcggtct
 gaatgacttc catccagta 149520
 tctgatatac acattggacc acccaatagc atcctagtgt catgttggat ggtgaagaaa 149580
 atgccacagt tactgttcc agggcctcac aaccttgggc atagcttttt ggaggaaggc 149640
 cccacttccc aggcacccct ccagacacgt gtcagaggcc cctgtctttt gcttccatgt 149700
 tgccacact cactgtgtc ttacacaccg ctcaaatga tctgcttacg gggttgtgtc 149760
 accaccagat caagcgtcct ggagaggagg aaacatattt aacctgcaca gaatttggga 149820
 cagagaacct ctagtgttg ttcaataaat atatgaatgg atagaggac aggttgggtg 149880
 gtggatagat ggatgaacc acaccttga
 agtgtatttg gctgttttag aggttagaat 149940
 atgttctcaa ttccaggca aaatgaaaat ggagaaaata taatgacatt aaggcatttt 150000
 attcatctc cccatctgcc actgggttaa agatactaaa taaacaagga actatctttt 150060
 gcctggagga actttaaaa cactgcagt ttcaaaagg tgcagtgtgt gcctcccaca 150120
 gcatgacct ccatcattgg aaagcagttt gtagtcaatc aaaggtgtc tggagaaaca 150180
 aagttttcag ggatacattg tttttataat ttttaccac atgattttt ttctctcaa 150240
 tgtagtgtc agttttctc tgcagtcgtc agcctgaaca taacatcctt gggattacgc 150300
 tccctcaagg agataagtga
 tggagatgtg ataatttcag gaaacaaaaa tttgtgctat 150360
 gcaaatataa taaactgaa aaaactgtt gggacctccg gtcagaaaac caaaattata 150420
 agcaacagag gtgaaaacag ctgcagtaag tcaccgcttt ctgtttagt tatggagtgg 150480
 gtctaatgg gtcttttatt tgtatttaga atattgaagg gctattccca tttaaattac 150540
 tttttcagt tccttaagaa gcaaatata atcttaagat tcctaactgt gaaattacca 150600
 tgtgaattcc attaaaactt ttccagatc attaccattc aatgggatga attaccctg 150660
 aggtttaggc taccaattat ttgtaatga agtaactaaa tttagtatta gttatattac 150720
 cttttagtgg
 taggtcactc tctgtcatt tcagcctgta aagactacag ctacacacat 150780
 acacacacag aggaatggaa tgagcacttt acatcaacac ttctgttct ggctctagag 150840
 cctcagcttt tgaagctggg gagagcctgg cctgtgtctg gccctggcca cgggcagcgt 150900
 cagcttttag tcaagtctg gtctggcctc cctagctttg agcctctgtc aattccctta 150960
 atctgtttag gctttggctt cctcatccat agaatggaga tatgaatgat tcctacgccg 151020
 tagtgctttg agagaattca gtgaaattcc tgtgtgtaaa acccttccat ggtgcctagc 151080
 acacagcaca cagccaatgg cccaatggct cctatcagct gtgggatttg tcatcagaac 151140
 accaccagct ctgtccagc ctgccctggg taccatcaaa acacaccctg tgcccagcag 151200
 cacctgtctc ttgacacac tggttccttc agcaggggca gtggccgtgg gagcacagaa 151260
 aacatggagt cccatctggt ttaattgatg ccattgcca aggggaggac tcacggcacc 151320
 ccctctcggg tgccagggtg cctggctccc accaggagga agacctgtcc tccactgtca 151380
 ggacatttc agtcttccca gcagccagca caactacttt gtccttccag tcacggctcg 151440
 cctctgggaa gccagctcg tgtctcttc cttcaggggt agccagcatg tctgtgtcac 151500
 ccaaggtcat ggagcacagg gccctccc ggaaggtgcc gtctctccg gccctcggg
 151560
 tccctgtct gtactgact gctgtgacct actctgtct cgcagaggcc acaggccagg 151620
 tctgccatgc cttgtgtcc ccgagggt gctggggccc ggagcccagg gactgcgtct 151680
 cttgccggaa tgtcagccga ggcagggaat gcgtggacaa gtgcaacct ctggagggt 151740
 aggaggttat ttctttaac ccttgcgtt gatcaaaaat aaggtccag gttgtgtta 151800

tagctttaca ggcattctgt ttgattttct ctctctttta ttctttgccc ttggcttttg 151860
gaggtttttg gttttctgtg gggagacggg aagttgtttg attgcgttat ttttgcaaa 151920
tttaagcaca ataggaaata agcaagtatt attgcctaata ataataccaat
aatattataga 151980
atctcttttc ctggaagtat cttaaatatt tctaagctac aaaaagttcc taagacaaat 152040
gagacagtca tcaatggttc atctagccaa caccgtggcc atttgggctt ttctttgtag 152100
tgcccattc ctggtgtgtg aaaataaatt aacacaaatt atattgcaa gtaatatct 152160
gttttatgtg cccccagcat gtgttgaaca tcaaacagta ccagggactt taaatatacc 152220
cacggacaaa gaaataatc ataatagatgt ttgttgaatt tagttgcaat caataaaaag 152280
tgcagtttgt gaatgctctg aggttcttga tatgtatga aggctttgaa cgacaaatga 152340
ggacaaaaca taaataggaa agtaaaactg aaggatagag
gccaaaggcca tgtttttagaa 152400
gatttaaaga aaaagggaat tttgttgagc accataggaa ttacagatgg ctgtaggaat 152460
tcttctgtt ttactctctg ggcattggac acagcttgga tccagaaata tttaggagca 152520
ggataagagg accaagtcca attctatagg aatcttttag ctgataggct cagaacaaat 152580
cacataattg atagtgtctg ttcaacttca agtaaggaaat attgatgcaa tccttacagc 152640
tacaatatga cagtgtgtct atgttttcag ttttcaagtg tttcttaaga ggcaaggatga 152700
tgaaaacgcc cactgtggga gcccatgtc ctccattag ttagagagaa cctggtgtcc 152760
agcagcacct gctccctctg caagcccagc
ccccttcagc aagggcagtg acccagagaa 152820
gaagcacaga agacacaacc ctgtatcaca tttgttttaa tgggtccatt gaccaaaggg 152880
gaggatgaaa ggcacacact ttttgttgt tttttgagac agagtctcac gccatcacc 152940
aggctggagt gcagtgtgt gatctcaact cactgcaacc tctgcccct gagttcaggt 153000
gattctctg cctcagcctc ccaactagct ggaattacag gtgtgcacca ccatgtccag 153060
ctaattttt gtagttttg tagagacggg gtttaccac gttggccagg ctggtctcaa 153120
actctgacc tcaagtatc tgccgcctc ggccctccaa agtgttgga ttataggcat 153180
aagccactgc acctagccaa
ggcacacact ttggagaata aacactcctt gttcgctgct 153240
ggagggtaga actatgcttg actactaggc agagtccagt ctactgaca aacagccgta 153300
catctgttct gtcttttcaa tcaaacatca gcttcttgct taacattgat gtgtacatct 153360
tgagggatgt caaaatatg taagctaagt tttcataacc tgtgttccac actcaccatt 153420
tttagtaata accattgagc gagttcattc tcctccttc cttttctat cacttaattct 153480
aaaattatca ttttccagc ttaattttga taacatgaa tctggtatta gaggcaggga 153540
acactcctc aggactatct tttcttttat catttgctt gcttaccba tatgcaaaaa 153600
ctatgctgta
gaaaaagcag aaaagatatc ttgattatga atgaagctcc tgtgtttact 153660
cagagagaag atgaccagg attcagttaa caaaatcagc tgattatatt actatatagt 153720
cctggagtcc caactcctg accattacct caagtattt ggaattttga agagggtatt 153780
tgtgttctg caataatgtc tcagggttg gctgacgggt ttctcttcc tcctctcagt 153840
gagccaagg agtttgtga gaactctgag tgcatagct gccaccaga gtgcctgcct 153900
caggccatga acatcacctg cacaggacgg gtaagagccc ctgtctgcta tccagtgca 153960
tttcatggga agggccttca cagaagccga acagtatga tggcccagg catcctgtgt 154020
gggcaggacg gccatcagag ccacttccca gaggagacgg caggcgtga cagcgtgtc 154080
cgggcagggt gtcggtgaca ttagcacaca cattagcctg cgatgaacat tcaactttc 154140
tgctgacacc ccaaacctta tctaagctta tcaaatctc acatttaacg gaggtgttt 154200
tcacctggtt tccccatcc ctgacctagt cagcattgct ttatcgctt catcaaacat 154260
cctcaaatc ttaacattag ctgttaatta attgaagaat ttttaaagaa attgctagca 154320
aaacttttta aactgcacaa cttgtatct atatgttcaa taacatatag atacaatat 154380
ctttacaata atcttttaa gaatatgagt gagaattcgg gccctctca caccaaatgt
154440
cctgatgttg ttaattctca atgttattat ataggagct ctgttttctt gtgagcttca 154500
acagccagtt ctaaatctac taactgaaaa cattttttag acattctcta aattgggcag 154560
aagatgacag gactgtgtt tgaggatag gctgccagcg tggtgtctta caaagtaaa 154620
acttggttta taggtttgca tgggtgtggg ttaaatctc gtcattaaaa taattggcga 154680
tattgacata gtcatctaat tatgtggct ctgggcacac acagccctg agtgacaaa 154740
accaacatga gagaacttag ccaaggggaa agcctttccc tgcgtgtttt atttctgcta 154800

cttctgaagt gtggggcaca caacctgagc agtgctttta tttgagtcce
aatgctttta 154860
tttgagtttt gcaaggttat tccaagtttt acaaatagaa ggtagcgtat gactcagtc 154920
ttgatatgcc aaccttgca cagagacttg ccaccttct gtcactggag aaacactcat 154980
gtgggttttc ttaaatttgc ctccctctga gcttcccttt aacttcaact ataatatgca 155040
agaaagacta tctgaccata aatacacatt tgggccaatc aagatggttt tgccaaggaa 155100
agatgccac aatggttaag cagaatgcaa taatgtagag aatatcattt ctttcatgct 155160
ggtgtatc atatgcatc aaaaacaggg agaacttcta agcaactaac agtgaccata 155220
tcaagcaggt gcaatcacag aataactggt tttctccttt
aagaattttt ctatcatttg 155280
gctttcccca ctcacacaca ctaaatattt taagtaaaaa gttacttcca ttttgaaaga 155340
gaaaagaaag agacatgcat gaacattttt ctccaccttg gtgcaggac cagacaactg 155400
tatccagtgt gccactaca ttgacggccc cactgcgtc aagacctgcc cggcaggagt 155460
catgggagaa aacaacaccc tggcttgga gtacgcagac gccggccatg tgtgccacct 155520
gtgccatcca aactgcacct acgggtgagt ggaaagtga ggagaacaga acatttcctc 155580
tcttgcaaat tcagagatca aaaaatgtct ccaagttttc cggcaacaaa ttgccagggt 155640
ttgtatttga gtcagttact taagtggttt
tgggtccac agccatgcca gtagcaactt 155700
gcttgtgagc aggcctcagt gcagtggga tgactctgcc atgcaccgtg tccccggccg 155760
ggcctgtgt gtgcaatgct gcacatcaca acaggagggt agggggacaa aagagcacag 155820
gtcctggcag ctgccacagt ctccaggggc ttttgcgttt ctctccagat ttctaagggt 155880
aacatgggga ttagctgttt tgcaatgaat aaaagtgaa attgcttga atgttgctta 155940
aagacacttt tttaaagcta gttgattgtt aagctgtgc tacttaaat aaaactactt 156000
tgggcccagc gcagtggctc acgcctgtta ttccagcact ttgggattcc aaggcaggca 156060
gatcacttga ggtcaggagc
ttgagaccag gctggccaac atggtgaaac cccacctcta 156120
ctaaaaatac acctgtatgc ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa ttgcttgaac 156180
ccgggaggca gaggttgcag tgagccaaga tctcgccact gcactccagc ctgagcacca 156240
agagcgaaac tctgtcgcaa aaaacaaaaa caaaaaaaa agctactttg actggaatta 156300
gcagaagcac tctgattgtg tgtatcttat ttactggaat aataaagctg tcaatcaaac 156360
tggatccac tcaacaatca gaaagagaag ttgagctgtc atatagtagt tcacacttac 156420
ttctgtttct caaaatcctc agctttgttt ggaactgtta ctattcttt ctctgaatcc 156480
atctgtatga
gttgtgtgcc cttgggcaag ggtcttacct tctctgtgcc tcaactttctt 156540
ttctgtaaat tgggataata atgctgcata gctcacagga tttttatgac catgagttaa 156600
gatatgtcat atacttaaaa tgggtgcctgg aaaatggtga atactgagtc aatgatagca 156660
tcattgatgg tgggatggtg atgaggaggt gggagtcaca atggtggtgt tgatggtggt 156720
gatggtggtg aggaggtggg agtcacagtg gtggtggtgt tgatggtggt gaggaggtgg 156780
gagtcacaat ggtggtggtg atggtgttga tgggtggtgag gagggtgggag tcacaatggt 156840
ggtagtgtg atggtgttga tgggtggtgag gagggtgagag tcacaatgtt ggtggtgttg 156900
gtggtggtgg tggtaggag gtgggagtc caatggtggc agtgttggtg gtgaggaggt 156960
gggagtcaca atggtggtg tgatgatggt gttgatggtg gtgaggaggt gagagtcaca 157020
atgttggtgg tgttgatggt ggtgatggtg atgaggaggt gggagtcaca atggtggtga 157080
tgagggtggt gatgatgatg aggaggtggg agtcacaatg gtgtcagtg tgatggtcgg 157140
atggtgatga ggaggtggga gtcacaatgt tgggtggtgt gatggtggtg atgatgatga 157200
ggaggtggga gtcacaatgg gtgtcagtggt gatggtggcg atggtgatga ggaggtggga 157260
gtcacaatgg tgggtggtg gacggtgttg acagtgtga cgaggcgga gtcacaatgg
157320
tgtcggtggt gatggtggtg aggaggtggg agtcacaatg gtggtggtg tgatggtggt 157380
gatggtggtg aggaggtggg agtcacaatg gtggtggtgt tgatggtggt gatggtggtg 157440
aggaggtggg agtcacaatg gtggtggtgt tgatggtggt gatggtggtg aggaggtggg 157500
agtcacagtg gtggtggtga tgagggtggt gatggtgatg aggaggtggg agtcacaacg 157560
ttggtggtga tgatggtgtt actggtggtg acgaggtggg agtcacaatg gtggtggtg 157620
tgatggtggt gaggaggtgg gagtacagtg ggtggtggtg ttgatggtg tgatggtggt 157680
gaggaggtgg gagtacagtg ggtggtggtg ttgatggtg tgatggtggt
gaggaggtga 157740

gagtcacaat ggtagtggcg atgatggtgt tgggtggtgag gaggtggaag tcacggtggt 157800
ggcgaatgat gtggtgagga cgtggggagta acaacagtgg cagtgcaggt gattgagaca 157860
tgatgatgat ttgtcaactt tctaggaaaa caatcatata atctccaaca gtgatatctt 157920
aatatctttt ccaaaagtat cagatcataat tataagggcc aagtttccag aataatatca 157980
gacataatga cagtggacat cagagcttgg catctaaagg taatgggaat agctctaatag 158040
tctcagcgtg aaaaacaaca ttgtctatta gtctgagata ctaattatct agttaaggaa 158100
gtactcacct atacctagt ttttaactgt ttttaaaatc
tggaattgat tttgaatttt 158160
aacaatatat tccttgggaa caatgtaaga ttcttcataat tttcgctttt gggtatacca 158220
acatgccagc tctgttggcc actttgtgag ctcatgaag catggtataa aagatgcttt 158280
gctagtgttt cacgtaatct atttctataa gcaatttttg agctaagcct ctgaaacaga 158340
attatattat ctgtatagaa taaatgtttt atcttccccc ttttctttct tctggaatag 158400
atgtgcata gtatctctgc atcaatatct ctatatcagt atctctgtgt cagtgcagat 158460
atgttctgtg gcttagggga ggtccagaaa gtgattgggt tttggcattt tcaatacact 158520
tactttgtat aagaaatagt ttgccaata
tagaaagagg ggatttagtc aagatttaaa 158580
ttaaaaaatg tagtggatcat ttttctaatag tctttctatt ttttcccagg tcctaataaa 158640
tcttctactgt ctgactttag tctccacta aaactgcatt tctttctac aatttcaatt 158700
tctccctttg cttaaaataa agtctgaca ctattcattt gacatatgga attttataaa 158760
tattttcttt agtatgtgtg attacattcc tgattctgag cctttttaga tgagtatata 158820
gtttgatata atctgttat tgccacctgt gtcttctccc aaagccatta attatatagg 158880
aattacacga tagaaatggg ttttaattttt aaaatacggc caagtgttga tgagagggaa 158940
aattttttta atttctttca
ctgagtattt atgacgtgca caacattcct gaatatattg 159000
tctctctcat ttctcagatg ggatgtattg ccttctccat ttctattgtt aaagaaacac 159060
ttacagggggt ttctttaaca acttgtgaac agcagcatca gagcccagac tacagcataa 159120
gcagctgtctg attccaaaag ccttaccttc caaccgggca ggtgcagcca cccagacgag 159180
ggggagggaac cctggaggaa tagctatttc tttttttttt ttgtcagac ggagtcttgt 159240
tctgtcacc tggtctggagt gcagtgccgt gatcttggct cactgcaacc tccacctccc 159300
aggttcaagc aattctcctg ctccagcctc ccgagtagct gggattacag acacctgcca 159360
ccacgcctgg
ctaatttttg tatttttagt acagacaggg tttcacatg ttggccaggc 159420
ttgtcttgat ctctgacaa gtgatccaca caccttggcc tcccaaagtg ctgagattac 159480
aggcgtgagc cactgcgccc agcaggaata tctattttta aatggaactg tgttttcata 159540
gtacacgggt aggagaaagt tgctttgaaa tctttatcct aataaaccaa ataatatgaa 159600
aatttgcta tttaattat atgtaacaaa gtttagttac tgctataatt gcaaatatgt 159660
ataaattcct taccaaaaaa aaaagaatca agtgggagcc agagaataat ttttctgaca 159720
gaattaaata acatgctata gctgcttgag ttcatatca atagtcattt ctgcagagtt 159780
accgaggggc tcatcagcgt cagcaggagc cctcgcctt ctgacgtctt cacatccttc 159840
tctctcagc ccccgctcct ccactgtcct tgtccagctt ctcttcaagg gtcaactggt 159900
ctacctttcc ctacaagtct gtcacagctt ctgtttagca atccctatgg ttgccccaaa 159960
gcattttcag agcctgcata agactgcac ttgtagaaaa ttgtcagttt caatctgccc 160020
tccctctgcc ggggtgtccc attgtattgc attcagcagg caggagagaga ctgctattag 160080
gtctgttctt gactgactgc tttctgtctc agactgtttg gtgtctgtag gaggtagtgg 160140
ggtgggcagt aacgaggtct cctgtatatt ccaccctac gaagcctgtg tgtttggttt
160200
atgaactaag ctcaaaagca ccacaggggt aagactgcag tacatgacac catggaaaag 160260
agggagcacc cagaccccca aattaagaag agcagtgtag agaacagaga cctggagagc 160320
agagatagaa actgttagga tcagattata gtgttacacc agggctcccc aggcctctca 160380
catattgaaa tgaactgtc catctttctc caggccagga aatgagagtc tcaaagccat 160440
gttattctgc ctttttaaac tatcatcctg taatcaaagt aatgatggca gcgtgtccca 160500
ccagagcggg agcccagctg ctccaggagtc atgcttagga tggatccctt ctcttctgcc 160560
gtcagagttt cagctgggtt ggggtggatg cagccacctc catgcctggc
cttctgcac 160620
tgtgatcac accgcctcct cctgccactg agcctcatgc cttcacgtgt ctgttcccc 160680
cgcttttctt ttctgccacc cctgcacgtg ggccgccagg ttccaagag tatcctacc 160740

atttcttcc ttccactccc ttggccagt cctctcaccc caactagtag ctaaccatca 160800
 cccccaggac tgacctcttc ctctcgtcgc ccagatgatt gttcaaagca cagaatttgt 160860
 cagaaacctg cagggaactcc atgctgccag ccttctccgt aattagcatg gccccagtec 160920
 atgcttctag ccttggttcc ttctgccct ctgtttgaaa ttctagagcc agctgtggga 160980
 caattatctg tgtaaaaagc cagatgtgaa aacatctcaa
 taacaaactg gctgctttgt 161040
 tcaatgctag aacaacgcct gtcacagagt agaaactcaa aaatatttgc tgagtgaatg 161100
 aacaaatgaa taaatgcata ataaataatt aaccaccaat ccaacatcca gacacatagt 161160
 gatttttaatt atttaagagt agtttagcat atattgcttt atgatttaat taaaaatctc 161220
 caaaatatat gccaaagaag tagaatgaga aaaatgtata ttctctttc acttcttaca 161280
 gatgcaactg gccaggtctt gaagcgtgtc caacgaatgg gtaagtgttc acagctctgt 161340
 gtcacatgga cctcgtcaag aatgaccaca ctgctgtggg tgaagatgct ttctctgatt 161400
 tctgactgtc ctctgtcctg atcaagtttc
 tatggctctg ggccagccta cctcagcca 161460
 ggggtttctg agagactgcc cagctggttc cacgtggctc cactggcca ctttgcctc 161520
 agtggaggga aagtggaca cacagtgtc gggtgtctcc ctgctccgc gtgtctgat 161580
 gcatggcctg cctctgaatt ccttggttcc actggttttg ctgggtcctt ctgtgcctct 161640
 agtctctctt ttttctgtc cacttaccct attggtccca tcacaagcct gtgtgtgagt 161700
 ggctttctg ttcatgaca acctccagca taggggagtg ttctctctg ctttcttcc 161760
 cagacacact gccagcaaa ggcaaaaggg ctctcttcaa catcagctct ggccagttag 161820
 ccagagcaaa gccctgagaa
 aagcaaggtt gaaaagtctt attcaaactc accaggaaag 161880
 agtgggtgta ctctcgatgg cgtctagcca ggaatcatgg aattatacac cgagcacctg 161940
 tttgccattt tggatgttcc caaacatgaa ccaaaactcc agggccctct gccatctctg 162000
 gtaacattta caaagtcctt tctcaccac tgcccttctt tcattttggc atgctcctcc 162060
 gccccagagt tgacagccat agctctctct cctgccacca gtgtcacatg atcgaggaag 162120
 aaggcaactt caaaaagact ggggtccctt ccactcccat ctcttcagt agctgtctagg 162180
 acaccagca gaacttcccc actccacact gcaatctcag ggatcttagt cacggggctt 162240
 tccaccatgt
 ctccacctgg aaaccagtca tggccattcc ttcttacatc tgctctttc 162300
 catcttttcc ttctctctct gttcacccgc ccttactctt gtggcgccct atggatatgc 162360
 gctccatagc aaatgatctt ttatatctta cggtaattct gtgagctggc acatgtggct 162420
 tctggtttcc tctctctgga actagacatg acctctgtgg gagggaggat taaatgcacc 162480
 ctacagtctg aggtctcatg atgacatcac tcatacaat gatgctttct atgtctgaat 162540
 cctattcctt tataacccct ttcaagctcg ttcaagagagt attcacaca atccatgtgc 162600
 tcatcttaaa agccaaggac ccagaggagt ctgagcattg ccaaaaagtc ctttaccaca 162660
 gcctggccag aggcagtgcc tgggtccatgt gtatggacta tggcacttca attgcatgga 162720
 aatactcttg gaatgaacaa aataccaatc catgaaaaag cattattgaa gtctaagtta 162780
 ttttttgaat catattttgt taatcaacaa attgaaaaat actcattata tggagagggtc 162840
 cagataaagc ctcaatttta aaaaatgagg aaaagtgtgc ctggtagggtg actggggaga 162900
 gcttgagaaa gttggaacgc ttgacctaga agcctgtttt ttctctttt agaagctaca 162960
 tagtgtctca ctttccaaga tcattctaca agatgtcagt gcactgaaac atgcaggggc 163020
 gtgttgagtg ccaaggccat ggaatctgtc agcaacctca ccttctctg ttctccacc
 163080
 tcattccagg cctaagatcc cgtccatgc cactgggatg gtgggggccc tctcttctgt 163140
 gctgggtggt gccctgggga tcggcctctt catgcgaagg cgccacatcg ttcggaagcg 163200
 cacgtctcgg aggtctgtgc aggagaggga ggtgagtgcc agtctctgggt gggctcagga 163260
 gccctcgac cccgacagga acaagggcca gcccgagaa cgggcccatta gcagtgtgt 163320
 atgttagata cataattgta ttatgatgca gaaagaatct ctgaatgtgc agttataccc 163380
 agttggtgac atgttggtac atccatccga ggaaatggca atgtttctag gctgcacct 163440
 tcaatgtcca caaagctgtg tggcatctgc ttaggaccgc gtgcctgtgt
 gtgcatagga 163500
 gggaggccag gaagcctggc tgttgatccc atgctggcac tgtggcgaag gcgagagatt 163560
 cctgctttgg aaaaacccat gtgacacaca gtggctttgt ccatgatgga cttcgccaca 163620
 gccagtcct gtgtggaag ccatgttctc tggaaagagc aaccagcgg ctcataagca 163680
 taagcgcgtg tgatgtgcc caaccaaacg accgcatgc acaacttccc taccggagtt 163740

ttcaatccag ttaataggcg tggaaacaga catagaaatt gtgtttgttg aaaggtagct 163800
gttcagttaa agaacacctg tatcagagcc tgtgtttcta ccaacttctg tcaagctctg 163860
tagagaaggc gtacatttgt ccttccaaat gagctggcaa
gtgccgtgtc ctggcaccca 163920
agcccatgcc gtggctgctg gtccccctgc tgggcatgt ctggcactgc tttccagcat 163980
ggtgagggtc gaggtgacct ttgtctctgt gttcttctcc cccccagctt gtggagcctc 164040
ttacacccag tggagaagct cccaaccaag ctctcttgag gatcttgaag gaaactgaat 164100
tcaaaaagat caaagtgtcg ggctccggtg cgttcggcac ggtgtataag gtaaggtccc 164160
tggcacaggc ctctgggctg ggccgcaggg cctctcatgg tctgggtggg agccagagt 164220
ccttgcaagc tgtatatttc catcatctac ttactcttt gtcttactga gtgtttggga 164280
aactccagtg tttttccaa gttattgaga
ggaaatcttt tataaccaca gtaatcagt 164340
gtcctgtgag accaattcac agaccaaagg catttttatg aaaggggcca ttgaccttgc 164400
catggggtgc agcacaggcg gggaggaggg ccgctctca ccgcacggca tcagaatgca 164460
gcccagctga aatgggtcga tcttctgttg ctctctctag atcctcttgc catgaaatct 164520
gatttcagtt aggcctagac gcagcatcat taaattctgg atgaaatgat ccacacggac 164580
tttataacag gctttacaag cttagattc ttttatctaa ataactcagt tgattctgtg 164640
agcccaacag ctgcagggtc gcgggggctg cacagcccc agcaatatca gccttaggtg 164700
cggtccaca gcccagtg
ccctcacctt cggggtgcat cgctggtaac atccaccag 164760
atcactgggc agcatgtggc accatctcac aattgccagt taactgtctc ctctctctc 164820
tgtcataggg actctggatc ccagaagggt agaaagttaa aattcccgtc gctatcaagg 164880
aattaagaga agcaacatct ccgaaagcca acaaggaaat cctcgatgtg agtttctgct 164940
ttgtctgtg ggggtccatg gctctgaacc tcaggccac ctcttctcat gtctggcagc 165000
tgctctgctc tagacctgc tcatctccac atcctaagt ttactttct atgtcttcc 165060
ctttctagct ctagtggga taactccctc cccttagaga cagcactggc ctctcccatg 165120
ctgggtatcca
ccccaaaagg ctggaaacag gcaattactg gcatctacc agcactagtt 165180
tcttgacacg catgatgagt gagtgtctt ggtgagcctg gagcatgggt attgtttttg 165240
gtattttttg gatgaagaaa tggaggcata aagaaattgg ctgaccctta tatggctggg 165300
atagggttta agcccttgt tatttctgac tctgaaactt gcattcaatt cactccacca 165360
agtattctca tctttgaaat ggcttttttt aaagggtcct agaatatgat ggcgtgcagt 165420
ctataaactg ttgccacct tctgtacttt ctctcagaat aattcacatt ctctccagt 165480
gtctgttgat tgttactttg tggaaatagt tcttgaaaaa tccacaaga ttattgttat 165540
cttcttacta ccaattctat tgaactttct ccactttctc tgggccttcc ccagecagt 165600
gtgggaagat gctggctgga gtctgacaga gccttttcta cactggcctg ggcttctgt 165660
gagttggtgg aaacctttgc tcttgtccca acacagagca agtgaagag gaggtcaagg 165720
ggctcaggca gcggactagg gaagcagaat cgaggaaaag gaaaaatggc tgacttatta 165780
cctcaaaact ctagagaatt tagttgatct tacagccaag aaggacaaaa gccagagagt 165840
aatatctcc gcctcatgct taaccacag aatacatagc aagtaagag aacatgggcc 165900
tttataaaaa tgtcttaaga tacaattttt taattggagg aaatctacag tttattttc
165960
tctgggcagc ttttcttct tttattatag taggggaaat cccatgttga tatacttcta 166020
aatgaaagat gatgaattga tataatacaa taaaaaatct gtaaaattga tgataactt 166080
atcaagaaaa attagcttct attttaacgg ttacaaaatt gactcaagtc ctagtacaa 166140
aatgttaagt ctattaacat aaccacaaga aatacaggaa gacgggcaat ctgtgaagcc 166200
tttactttac aatctctggc ccctcacctg tgctgtgtag gaaaatcttt gtgcacaatt 166260
tgcttcttta attcattttt tattcattca acacttcta ataaattata caaaatcatg 166320
ttgaaatgtg aatttcagt gtaattataa atgcagtgtg aggagggtt
ggatgtattc 166380
taagacaata gttgtgcttt gggaaggaag cagtgttcac tgaaaagtgc cccagggacc 166440
ttttaattgg aggaaatatg ctctgtgga gttggaaatg gggtagaaga tagataaggt 166500
caaggcttaa aagttaagt caccaacat ctgaagcgtc catgggctg gcattgtggc 166560
tttcgctgt aatcccagca ctttgggagg ctgaggcagg aggatccct gagcttagga 166620
gtttgagacc agcctgggca acatactgag acccagctc tacaaaaaat aaaaaattag 166680
ctgggtgtgg tgtctcatgc ctgtagtccc agccactcag gagatgggaa gatggcttga 166740

gtccaggaga tctaggtctgc agtgagctaa aatctcacca
ctgcactcca gcctgggtga 166800
caaagcaaga cctgtctcaa aaaaatagtt agatataaat attaatatag atacctatat 166860
atatctgaat atagatatct atatatatct tgtatatagt tatttagata tataaatata 166920
tatgatatat atttagagag atatatattt agagagatat atatttagag atttatatat 166980
attttatata tatttagaga tatatatctc taaatatata tctctctcta aatatatata 167040
tatctctctc taaatatata tatatcccta aatatattaa ataaaaaaa gaaataaaag 167100
aaagctcagt ttggcctcct gcttgctctg tctcctcacc cctcttccc cctccatcat 167160
tttatttctt tgcccatgt ttcttcaactg
cggccatgtc cccctcctc tccaatgatg 167220
gatgtcatgt ctgtgcagt cagagggcga caagcctgga gtgttccctg aagcctgtgg 167280
tttgtggttt gtctgcagc tcaggtgcc caggcctcac cagcaatcct ggcgggcagg 167340
gcaccacact gggatggaga gggggaagct ggaggaggca ctttctggtg aagaaagcaa 167400
aagccagcag tggccaggcc aatttcaaca gggagttaa tagcacctta atcctgtggc 167460
aggacagctc atggggccat gtgtgctctt agaaagactc acatgcacgc atgcacggca 167520
gcaatgactc catactcacg ttcccttgca gacaccaggc cccacagcc ggcacacaca 167580
ctgcagcccc agttccatgt
tgctagcagt ggcttagtga atgagtaaag ttcttaaaat 167640
gcaggggaca ctgcccttc attcataagg ctggacgtac acctctcctt aaggagtcca 167700
agagctagtg gaatcccaat tcatacggta gagccattca cagatgagag agacaagcca 167760
gaagggaagga accaaaagtc atgtcagcag ttaggacaaa ataacaggct ttcaaggcca 167820
caaagcctca gggacactcc tgcggtggga ctgggctagg agccatgggg gctccaactg 167880
tgcgctctgc ctgccagcct gtgggtgctg gggctccacg aagattgttg tggaatacca 167940
agcatgcttg ctgtaggcca cgggtgcacgt ttactacttc caagacaaac agccgagaac 168000
aaagctcgt
ttagcttctg cgtacaccga acgggacaca cgactgaaca gcgttcccat 168060
tgtgcctgct ggggtggggag gaagtgatgg cccagtgggt ctatcagatg ttagtaggat 168120
ggggcctggc ggggctccag gctctgtgtg gccgacaccc acgcccccg ctctgctccc 168180
cattcccagc cccaggtcag ccctgcagg ccctgcagca gatgggctgc tcaaactgct 168240
ctggtttgca gatttttctt ccctctcaa tgaatacaat atgttttcaa gtctcaacca 168300
gatcttgaga aaataggaag agccagaggg ttcttttggg gttatggttg tacagcttc 168360
cagactccgg gggagagatg tgatttgtgc ttcttgga tccatggcg tattaattt 168420

tcataggctt tccagtttaa atttagggta ggcaatggaa gggaacgcaa aacagatttc 168480
taggtgtact gtgtgtgtgt ctcccacgtc taaagtctgt taactggagc acccaacagg 168540
ccccacaggc tgccttcaca cagaggacct ggggcgcctc cgaccattg gggtagcag 168600
tgggcatagg agggagccag ggtcaggaga cctggttgtg ggctgacct gaccctgctc 168660
agggtggcct caggtgggccc gttcacctcg tcagcctcag cttaccctct gactacagt 168720
acctcagaca aaatacgtt cctggccctg tccagttctg actttttata aacaagcact 168780
tatccaagtt aaagggatat ttcaatatc tactgagtcc acagatatta aatatctcct
168840
ctcttcttta aaattgtggc attatcttta gaataaaaa ggaaaataac acacactctc 168900
cttgaataa gagagcctaa acactctgca ggaaatatat aaagctatag tttttgttg 168960
tttgtcttga atgcaagtgg cctggacttt gacttgcttt gactctttga cttcatgac 169020
ttcagtacag ttcaacctg acagttttga agtaggtatg tgcttagatc tgccctagtc 169080
cctgttgga tgttgaagaa gcaaaggctc agccctcag agcacttgc acgtacttg 169140
caacagatac ggggaggaga cttgagtcaa cgtlaagagca agtgtgtgcc ggggtgatccg 169200
acactgcaga gcgccagcta gaccctaagc gtgtgctagg ggctgacaa
gccgttcttt 169260
cctcaaaaac ttggtgggga gggatatttt aaaatcacac aaatatata gtacagatta 169320
tgatgactgc ctcaagcag tggctcttca gcttcatcaa gcttcagagt ccagagggtt 169380
tgttcatatg gaaggctagg cctgtctctc gcatttcacc ctcttggcct gggggcgga 169440
cccaagaatg tgtggctcta aaaggttccc aggcaatgct gaggtgctt tctgaaggaa 169500
aaactgcaag ataccaggag agtttcatat agattgaaga gtcgaggaag gctcctctga 169560
gaaagagtct gctaaggaag gaggaggtgg gttctgggga cagaggttct cccgtgggta 169620
agggtggagg gaagctctcc tgggggagaag gtgggcagga
ggaccagagg ctggaggagg 169680

gagggcagtc agcctcgggg cttccagga acagggacgg ccagggcagg gtttagggca 169740
 aggaaagcgt gtgagcatat ttgtatitta gtaaataattt acagtttgcc ctccatgtct 169800
 gcagtttcat atccatggat tcaatcaacc acaatgaaaa acgttgggga aaaaaattgc 169860
 atcggtactg aacatatacg gacttttttt cttgtcatta ttccttaaac aatacagcat 169920
 aacaattatt cacatagcat ttgactgtia ttaggtacta taggtaatca ggagatgctg 169980
 tagatgggag gatgtctgta ggttacacac aaatgctgtg ccactttata tcaggggctt 170040
 gagcatcctc acattttgat atttaaggga
 ggtcctggaa ccaattcccc agatactgag 170100
 ggtccactgt ctgtgtcccc tgcgccacc ttgcctttgt ctctgtctc ctatctccac 170160
 cctgcctccc gccagcctgt tgcctctgac ctgcccgggc accctggagc agcacctat 170220
 ctgagagcct ggctcagtg gttaacttct gcagagaaac taacttgccc aagtcacac 170280
 tcaaaacata ggcatgtctg agatgtgaaa agcagctgtg gatgtttct gctacagtct 170340
 gtgtgttctt ttccatact gaataaaagg tcaccacat ttgtatitta aagagaaaga 170400
 gaatttatgg gtggaaattg gggattccct catctcagc cagacagaaa agaggggccc 170460
 attgtgtgcc tgattgcaaa
 taaatttagc ttctcagcc caagaatagc agaagggtta 170520
 aaataaagtc tgtatttatg gctctgtcaa aggaaggccc ctgccttgcc agccagccgg 170580
 aattagcagg gcagcagatg cctgactcag tgcagcatgg atttccata gggagcctgg 170640
 gggcacagca cagagagacc acttctcttt agaaatgggt cccgggcagc caggcagcct 170700
 ttagtactg tagattgaat gctctgtcca ttcaaaacc tgggactggt ctattgaaag 170760
 agcttatcca gctactctt gcagaggtgc tgtgggcagg gtcccagcc caaatgccc 170820
 cccatttccc agagcacagt caggccaag cctggcctgt ggggaaggga ggcctttctc 170880
 cctgctggct
 cgggtgctccc cggatgcctt ctccatcgt tgcctctgc agcacccaca 170940
 gccagcgttc ctgatgtgca gggtcagtc taccagggg tgttccggac cccacacaga 171000
 ttcttacagg cctcatgat attttaaacc acagcatcct caaccttgag gcggaggtct 171060
 tcataacaaa gatactatca gtcccaaac tcagagatca ggtgactccg actctctctt 171120
 tatccaatgt gctcctcatg gccactgttg cctgggcctc tctgtcatgg ggaatccca 171180
 gatgcacca ggagggggccc tctccactg catctgtcac ttcacagccc tgcgtaaacg 171240
 tcctgtgct aggtcttttg caggcacagc ttttctcca tgagtacgta ttttgaaact 171300
 caagatcgca ttcatgcgtc ttcactgga aggggtccat gtgccctcc ttctggccac 171360
 catgcgaagc cacactgacg tgcctctccc tccctccagg aagcctacgt gatggccagc 171420
 gtggacaacc cccagctgtg ccgctgtctg ggcatctgcc tcacctccac cgtgcagctc 171480
 atcacgcagc tcatgccctt cggtgcctc ctggactatg tccgggaaca caaagacaat 171540
 attggctccc agtacctgt caactggtgt gtgcagatcg caaaggtaat cagggaaggg 171600
 agatacgggg aggggagata aggagccagg atcctcacat gcggtctgcg ctctgggat 171660
 agcaagagtt tgccatgggg atatgtgtgt gcgtgcatgc agcacacaca cattcttta
 171720
 ttttggattc aatcaagttg atcttcttgt gcacaaatca gtgcctgtcc catctgcatg 171780
 tggaaactct catcaatcag ctaccttga agaattttct ctttattgag tgctcagtg 171840
 ggtctgatgt ctctgttctt atttctctgg aattctttgt gaactactgt gtgatttgta 171900
 gtggagaagg aatattgctt cccccattca ggacttgata acaaggtaag caagccaggc 171960
 caaggccagg aggaccagg tgatagtgtt ggagtggagc aggtgccttg caggaggccc 172020
 agtgaggagg tgcaaggagc tgacagaggc gcagctgct gctgctatgt ggctggggcc 172080
 ttggctaagt gtccccctt ccacaggctc gctccagagc cagggcgggg
 ctgagagagc 172140
 agagtgtgca ggtagccctg cctgggtgct ggagacaggc acagaacaac aagccaggta 172200
 ttccacagct ggtgcggacc cagaaagact tctgcttttg ccccaaaccc ctcccatctc 172260
 catccagtc ttgcatcagt tatttgact caacttgcta agtctatatt ttttctaaca 172320
 atgggtatata atttcatccc attgacttta aaggatttgc aggcaggccc tgtctctgag 172380
 aatacgccgt tgcccgcat ctctctccga cagcagggca gggggtccag agatgtgcca 172440
 gggaccagag ggaggagca gacaccacc cggcctgggc aggtcctcct cattgcttgc 172500
 atccgcctgg ttagcagttg cagtcagtc tgccagtgca
 ttcgtgaggc gctcaccaa 172560
 ctccaggcag atgtaaaagg tgacctaaa gaagacaaac aaaaacatct ggagcgtct 172620
 tatgccagca tctgccttg acaccaccag gcaggctgtt gctgggagcc gtggtgcttg 172680

ggtaagctcc ttcccatggc agagctcctg ggacgcattg tagaagcagg gaccacctcc 172740
 caggataaac agatagcagc acaccttgca cagccctttt tactccagca tcatcgggca 172800
 ttgatattct agctgcagcc acaggcggcc cccagcaccc caggaaagtgg ggagcgctca 172860
 tgcttctctg agcacaaaaa tcaactgaata tttttgccat tctcatgggc ataaccgggg 172920
 ccacagagta gaacactcct atcactgttg
 ttagacagtg gtccctgggag agggctcttg 172980
 gtgcctcgga tgccagggcc tctttttatt gggagggtgt tgttatttct gtgtgtggct 173040
 gcatttgttt cccaagactg ccacaacaaa tcatcaccaa cttggtagct caacatagca 173100
 cagctttatt cctccttgcc tctggaggcc aggtgtctaa aaggccatgc tcccacaatg 173160
 gtcttgagga ggatccttcc tgctctcttg gcttctgggt gctccagcat cctgggctg 173220
 tggttgaccc tcccctatgc aacctccgtc ttcacaaggc cttttctctg gtctctgcaa 173280
 ccacaggccc ctctccttcc tcttaataaa gataccagtc attgagtttg aaaattgcta 173340
 agagagtctg ttgtaaatct
 tcttagcaca aaaaaaaatg acagatatgt gaagtggtag 173400
 atatattaat tagtttgatt tgatcactcc gctatgtgta taaatgtcaa aacaaacatt 173460
 gcactccata aatataatata ttaaaaaaga tcccagtcac tgcatttagg acccacctca 173520
 aatccaggat gatttcattt caagactttt aactagattt gcaaaacccc atttccaaat 173580
 aaggtcacat tctgcagttt tgggtagacg tgaatgtgg agacactgtg caaccactg 173640
 tcttggggag ggggtgtgca gcctggggca gatgttctg ggtgtggagc tacatccact 173700
 catgccctga cctggaaccc agacctgctt cccagctctt cctcctggtt atctgaagca 173760
 gggaatggag
 agcactgccc tcttggccca ggcagtctct atcacctggt tttagtttct 173820
 tcttagcaca tatggccca gaatatctgg ttggtttatg gcttacttga gtttgtgcct 173880
 acctgtccca accgggagggt gacccctggc tattcccaa acccgccct gcattgtgga 173940
 gctgcccttc ctccgttcat cagagggggc caacagtcca cagctgttct taatcatctc 174000
 ccagtaaccc ccagctccac aaaggtgact ccttacatgg tggagaggtg gtcgggccc 174060
 ccgtgtgaaa tgtgtatgtg accgttttcc ttaaggggca cgtagtcttg gcaggtttcg 174120
 ctcaatatag gatgagctca ggactccagt ggactgtgga ttcagatctg gattctggcg 174180

 cattgccgt gtgaacgggg gcacgttgct ggctgtctg cgctcgtct cccgactgtg 174240
 gagtgtgttc tgcccttgt ctttctggga ggtaggagg gcagtgagcc ctttcgcatc 174300
 gccaccaca ggccagcac atggctgatc cccactgagt gttcttttcc tctttgatc 174360
 ccttttggt gacntaggtt ggagcagcca ctaaaatata cccagaaaca tcttcctaat 174420
 ctacatctgt gccaacctc attccctggc gcagcatgac catcacatgc ccgccattgt 174480
 tctgatctc tctgtctcat gacctgctct ccagcgtcc ttctcatgct cacattccag 174540
 ttggcctgac ctagataagt ggaggtttat ttgacccaa aaattagcct tctacaaacg
 174600
 aatataatag gtgccattac agagaataaa cttagtgcgt gtccattta agcagaagtt 174660
 actgaaagcc tgagtttaag tttccaggcc ctgaaagttt tccatgacag ttttctgcat 174720
 aatattacct acaatttcaa tctgttattt aaagccattc ttgtgtttgt tgtactttga 174780
 ttagctttat ttigatttga agtcttttta cattacgggc agttaacgct ttgtctctgt 174840
 tagatttctt ttttagttca caagagaaac ctattcctc tgtatttgaa tagttgcaat 174900
 gatggaacag ctgtccctgg agggaaatga aaacagtgat tcccacaaat gtgacaatag 174960
 aaatttgctc ttgggttact tacaatgtat ctgagtatta aaaaatttcc
 tttttaaacg 175020
 ttgaaagtaa aactaccag aaacacttag ttgctgacca gaaactaac tcttgcatc 175080
 ctcaaaatgg gatttattgg cttataaatg tctgtgttg actcaciaag gcacaaacta 175140
 tctaggttag ttttcttcta aatgttgatg ggagagctgg cactgttat gcaagtttca 175200
 ttgtcctgac taaactgcca aagagattac ataaaattat atcaactaga caaaaggaaa 175260
 aaggaaaaaa aacagaggtg tcttgggagg aatccatag agaccagtag accatgagag 175320
 agacatccct tgccatctac aaggaaaatg gattttgttc tccatagca aaaccatctc 175380
 aggagcttgc ggagacacca cttgcttact agccagaaag
 agcagtgcc tctaaattc 175440
 cccacacagg agctcacagt ggctttcatg cactgggatt aagttagact taagaaagcc 175500
 tgtctactct tctgggatt tacaagccag ctagtaaatc ccagaataaa tcacacggca 175560
 cagtcaccca aagatccgt catccgtgcc gtttggaaag cctgtctct gtgccacct 175620
 ctccccgtgg agcctccat gccaggact gcagagtcct gccattcaga ctgcaactca 175680

tctcacattc ttccaaacta ttgggacaac agagctttct catcacctaa tgcagattac 175740
 agtctcacag aattgagtggt tcaggcagac actgatgtgg ttctgtagta cagcaaaaca 175800
 tatcagttaa cagtcctgag gccaggcctg
 gigaacaacg cacggtagcg gtggggcagg 175860
 gtctctcaga tgaactggc ttacacatgg cactctctga ccacaactgt ataagcacca 175920
 aactacactt agttccatct atgaggtaaa attaatgca gatgaacatc aaagaaaacg 175980
 tcaaaggctc ctttttaca gtacgtgggc tacttaattt ggtccaagtc cattttaaaa 176040
 agccctaggt gctttcacgg ctctgctact gacaagaagc cccagtgcct gtgagctgct 176100
 aatgggaggg agaggaagat gagctgagtg ggccgggcta tccgtccac accgggagac 176160
 agggaaggag actccaagct ggtggtgcca gcacattcca ggccactcag gcctattcct 176220
 aggtgccagg tcacgaaaac
 cacgtgaca gatcgtgctg tgtgctgttc atagcacaca 176280
 agcaggactg tgagagagtg aaagtacac tgggtggagc actgaggaag ggccacagtg 176340
 tgttggtgga gataggctgt catggagaag agaccctggc ttgctctaca ttgcttcaa 176400
 tgcaactgca aggcaggctc cagagggtc cgcccttctg catccaggtt tgcctcctcc 176460
 cctcatggct ttcccatcct cagatgagga ctggcgagag cctaccctg ctgactaact 176520
 gtggcccccag ggtgggtgact cagccctgca cctcctgac ccgtctgcac tgggcccagag 176580
 aggatgactt acccagcacg ttacatcac acagctttgt ggattcctag gtccaaggac 176640
 cagagatttc
 agttatgtga gttatttttt ttatttgttc ttgcgtattc cacaagggt 176700
 cgcagctaaa cttaacctaa tgatcacttt agtatatcac taaaaagaca aagctcacag 176760
 tgctgttgaa gcacattcat catctttaga cattttgact agttatttct taagcattta 176820
 cctgctagtg ttaagcatca catgaatac atatagaagt aagacaaaat ttcttatctc 176880
 ccaagtttg ccaacaaata cagagcagga agggaaagcag gtgagagcag gaggcgcagc 176940
 tatagtgagg ccacatgca aggcacaggg agggtagct ccaagtttga atggaatggg 177000
 tctgtcagcc aagccccctg gctctgggaa gatagcagtg aacaagccag atggcccctc 177060
 accctccaga gccgtgagtc ctgcagacca aacagcgtga caggctcctt ccctgtccag 177120
 gaggcctctg tgggtgagag ttggctgagg acagggcgtg aaggcacttg aggggtggga 177180
 agtgactctg actgggagat gctgaggaca gggaggaaac caccagataa gggacactgg 177240
 ggaggagggg tggaccctc agggccaagc acatggagcc tcatcaciaa ggcaagatgg 177300
 tggccaaatt caaggtcgt gcaaaaggaa tggagaagag agaatagatt tggcatttgg 177360
 aggaaatggt gacaatcatg agcacctacc cgggactctc catgggtgct atctctacat 177420
 aaactcattc caccctctga ttaatccatt ctacatatgg ggaacaaag gcatgcgggtg
 177480
 ttacgtcac ttgccaagat ctgaggattt gatccagggtg gcctggttcc atggtgcagc 177540
 ctctcagcct gcatggatgc cccagctcag agcatgactc tcaggacagg ggtcccagca 177600
 gccctccctc cctgagcagc aggggtgccc tgctgcacca cttctgtcta ggaataggac 177660
 attctgacac ttctcgtcct ctccgaggt ctgacttcta ctctatgcct gcctgggaag 177720
 gtggcaagct ggctgagga acagactctt ccatttttta gggagctcaa ggccacagat 177780
 gctctgagat ctggagtcca gagacaggag cggaggcttc tcctgggtgac cactctgctt 177840
 aaaaacttca tcagatcgt agtttcagag cccccctgaa ccccatcct
 tacctctacc 177900
 agttgcagggt gggctctctg ggtggggctg cctccccac cagcaccca agggctaaaa 177960
 ggttgagggg agaacacat catttgtaca gggggatcct ggaagatgag gcctgagaaa 178020
 gccctgctgg gccctcacc ttctccctag ctgtggccaa gagtgtctgg ccttgctgc 178080
 ctgaggacca gccaaaagt gaggtgagag gtgagccca gcccccagg gaagggtgat 178140
 ggtggctctg gtctcagcat ggttctggta gaggtgggtt attttgaaga tgatgaacct 178200
 taagcctctt tctgatcttg ctttaataa atacttctga acaacagca caacagaata 178260
 gtgttgatag gaaagccctc cactccacca gaaccacgcg
 gccttctcgt cctccccctc 178320
 tccacttct tctaaagta ctgctccatg agctcttcca caggagattt acaaaacaga 178380
 acacaaacaa tccagttctt gcctctcact ctgaactcct cccaagactc gtggggtgag 178440
 gcagccctg ggaacaccca gcccttcaag gtcaaacaca gcccccgcct ctcactctgg 178500
 ggtacctgc cagaataagc cccgacagcc atgtggagca gagccttctt ttttgaagt 178560
 ggaagttcca ggtggtctt tcaaatcccc ttttaacctc agtgcgtgat ttcaaaattc 178620
 attccagttt tctgtagta attaaacaaa ataatattt taatttcaat taaagtgagg 178680

gtctcggaga agaagcagga actgagtttc
ctgagaggcc ccgctgaggc tttgttgata 178740
tttcttctg cgacctctgc tccgaccttg ggagctcaca ggccgtatcg cagctcttat 178800
ctttggggac cagttaaagc ataactgcgc caggcacaga gttgtccttt caaatgtgcc 178860
ggcagtgagg cggagaccca tgcgtcaagt ctctcttaag ttcacatggg attctctcct 178920
tgtccaaaag ctgtctctga cttaaaaccc tccaactgat tacctgaatt ccagaatatg 178980
tcctgtgtc tctgcccttt cccacgcctt tggatgaagc cgggtgttctg aggaaacaga 179040
cactgtgtag aaatggctca ggtcctttta agccctgggtg tgaggagtgg ggaagggtg 179100
ggccagaggt cagctggatt
tgttagattg acagagtgc gcggacttcc ccagaggcac 179160
gggaccaagg tgcagtctca cgctgtctca tgctctcaca cataatgtgt gtgtgtgtgt 179220
gtatatatat atacacatat acatatatat atatacacac atatgcatat atataaaacc 179280
ccaagcagcc tctggcttag caggtgcatt tcccagcagg gcaattaaag ccatggtccc 179340
agtagtggtc ttgggtctc agggatattg gtctgtgcag ccacatgctt cagtctctgg 179400
accccaggtc atctaacgag gtggctcgtgt ggggactggg atagaaaagg tgtctgcacg 179460
gacgtgtgtg aaagggtgg cacatcgcca gtgtcagca ctgtcagctg ctatcaccag 179520
tcattcaatc
attcattcat tcattcagtt gttcattctt caacaggccg ttttaaaaat 179580
gtgcccagta taccaaaatc tccgctaagc atttaagag gcagaatgaa agtttagcagt 179640
ggtagtgtaa cgaagctggg aatgtgtctt gagggcctcc ttgtgggtt aatgaatatg 179700
tagaaaccac gcatttttaa tagagaggga gaaagggaga ggttcctggt cctctgcatg 179760
gggacttggt tgggtctctt tactgtaggc ctgtgccact cctgtcaac agctaccaca 179820
gaggacgctt tcaacaaatg tgaagaacga acaaaaggta caaatgtgaa gaacgaacag 179880
ggtagaaaga aaggagaaag caagggtgag ggtgagaaat caagggacag agaagagaga 179940

agaggagata gcctgggagt tcacacagcc aagaaggtag acactcagtt gaaccagcaa 180000
gaggctgagc ctaactctcc ctttcgaatg ggcaggagtt catgatattt aataaacaga 180060
ggccttgctc tgtaagagac agggtagcag gcagagagca agtcagcatc gcaggagtca 180120
aacgaggcag acagcggggg caggagagctt gcctctgaag gagaccagc ctgccagagt 180180
agcaggaggt ctgggagctt cctcttttgg gaagcgttc ctcggcttct gccccctc 180240
tcctctccct ttcacccac catctgaca taatacttc taatctggaa gtgtgttcca 180300
gagaagaacc tgctcatttc ctcttaagta ggcagggaag cactaacgtc cagcagcatc
180360
ggaaaccctg aggagcgtc tccgagctgc agggtagagg gacagtccat gtagtcatga 180420
gacgtgggtg tcaggcaagc gtctcttttc caaaagagaa aaacattaaa ggcctcaca 180480
acggcgccca aagactaatt ctgcatagca tctttgcgag accctaggtt cttatgatga 180540
ctggttttgc ctgagaaaga aaaaatttta attttgcttt gacatgcca ttcaacaaat 180600
cattttcaca taatattcat gcaaaaaaaa acaatttgc cagaaaactt gggaatccat 180660
ccacatctac agcttttccc tgcagtcaca ctacagtggg atccctccat acaggagcgg 180720
cagagtggag caggctagag atgcctgttt gtttctgttt gctgcaccgc
agcaagcatt 180780
tctgtcgtgc ccactctgta ctagaaagta catgaacatc agccataaag ggaactagaa 180840
aggtggccca cctcttgggt ggagagagaa gagagtgtgg tagaaacaat aataagaagt 180900
ctgcagaact tgacctctc cagcctctcc cactgccag cctggcctt gcagagagat 180960
gcaggctgcc attcttaggc caaagcctgg gacagtggg ctgagcaagg taggcatccg 181020
tcaagcaagg aggagcagg gtcagcagtg acccagcag ccagcaggga gaaaggtgca 181080
tgtgacaagg acaccagagg ccgtgggtca ggatcagcca gggtaggggt agcatttcta 181140
ggaattcact ctgttgggct ctgtgctggc tgcctctcac
atattattcc tttcttactc 181200
tcagagcaga gatttcaatt gcagcgagat tgtggaggca gccaggagg tggggagggt 181260
gggtgtctct aaaaagcatt tcagtatcca tgtgttttca gtaataataa taataataaa 181320
ccagtgaaaa gtaaacagg acaaaaatct tcataggcag tgaaccatat cagagagtcc 181380
aagaaagcac aatgagagt tggcttaaaa accctgaacg acattcttt gcaccagctt 181440
ggtagaggag gcatggctcc cgccacccc caccctact ttgcagataa accacatgca 181500
ggaaggtcag cctggcaagt ccagtaagtt caagccagg tctcaactgg gcagcagagc 181560
tcctgtctct ctttgtctc atatacagc
acctctggac ttaaaacttg aggaactgga 181620

tggagaaaag ttaatggtea gcagcgggtt acatcttctt tcatgcgcct ttccattctt 181680
tggatcagta gtcactaacg ttccagcagc ataagtcttc gacgtggaga ggctcagagc 181740
ctggcatgaa catgacctg aattcggatg cagagcttct tcccatgatg atctgtccct 181800
cacagcaggg tcttctctgt ttccagggcat gaactacttg gaggaccgtc gcttggtgca 181860
ccgcgacctg gcagccagga acgtacttgt gaaaacaccg cagcatgtca agatcacaga 181920
ttttgggctg gccaaactgc tgggtgcgga agagaaagaa taccatgcag aaggaggcaa 181980
agtaaggagg tggctttagg

tcagccagca ttttctgac accagggacc aggtctgcctt 182040

cccactagct gtattgttta acacatgcag gggaggatgc tctccagaca ttctgggtga 182100
gctcgcagca gctgctgctg gcagctgggt ccagccaggg tctcctggta gtgtgagcca 182160
gagctgcttt gggaacagta ctgtctggga cagtgaatga ggatgttatc cccaggtgat 182220
cattagcaaa tgttaggttt cagtctctcc ctgcaggata tataagtccc ctccaatagc 182280
gcaattggga aaggtcacag ctgccttgggt ggtccactgc tgtcaaggac acctaaggaa 182340
caggaaggc cccatgcgga cccgagctcc cagggtctgc tgtggctcgt ggctgggaca 182400
ggcagcaatg

gagtccttct ctcccttcac tggctcggtt tctcttaggg accctcacag 182460

cactaagggg tgcgcgtccc ctgtcaggcc ctgcaatgcc ctcccacagc caggccctc 182520
tgaggtttca ctctggcctg ctgggctcct agcagccacc aacctatgat gctgggccc 182580
gaaaacacac gcagacctgg atgagtggag cactgggca caaccagggc tcccagctca 182640
ccagagcagc ctgggacaca gaggtgtctc agaaacctac cagagcagcc ctgaactccg 182700
tcagactgaa atccctgtt gccgggagga ggcgccgggc ctgggggacg ggtcctgggg 182760
tgatctggct cgtctgtgtg tgtcactcgt aattaggtcc agagtgagtt aactttttcc 182820

aacagaggga aactaatagt tgtctcactg cctcatctct caccatcca aggtgcctat 182880
caagtggatg gcattggaat caattttaca cagaatctat acccaccaga gtgatgtctg 182940
gagctacggt gactcataat cctgatgcta atgagtttgt actgaggcca agctggcttt 183000
tattgttagt taatttcat tatacctct gacatgcaag tatcttctt cgagataatg 183060
actaatgata atgtaatcat tctgtctat ctattgtact gaaaaacac ggcagaggaa 183120
atcgagtcca gctgccgtcc aaaagtcact ggagattgca atgagctcgt ctggcagggt 183180
ggggggtatg ggagggaag agcttaggaa acggctctcc ctgcaaagtc caaccaaact

183240

ttaacgttaa ccaaacatt aatgttgcca tgaatttgaa gtgaaccaga gggaggtggc 183300
agaagaagct taatggggaa tagttccggt agagaaatga ggcttaagat gaactacct 183360
ggcccttatg tgcagagag aacggcttga caaacacaca ctgaggatgt ctgcagggat 183420
aaaagaagaa agggagatga ccttgcctc tcgctctcgg gaggaccatc tggtcggcc 183480
ctggggattc tctgtttcct cttctgaatc ccagtgtgc ccagcactgg cctgtacca 183540
tcctcacgag ggcgcctc ctcacccggc cctaggtccc tgcctgtcc tgagcctaca 183600
ggggcctccc atgttagaa agtgtgtctg acacattgtc tctgaccgct

gtgccaggca 183660

ttttctgctg aattaccgca cttggctcctt gaatttcacc cagcaactta ctgaaaggct 183720
ggaaccatg aacctacccc ttactgagg aaaatcagtt accccagcca tctacagcga 183780
caggagcaag ggaggagtgc cctcacctct ctgaaatgt gtatttgagg agaactat 183840
tgaaatgaat ttccaagaat aatctagtca gtattacaaa agcaaaatta ttgggatat 183900
cgtccttttt tacttagtat ttttctttt tctatagca ttattaactt tctgattttc 183960
caaatacata cacattttta aatttcctga gtctttatct cttctgttaa aatgtaagat 184020
ttatgataca aaggcagaga tttgtgtcca tgaataagtg

aagtttggtg tgcacctgtg 184080

agctgagcca cctcaattaa tggacagat aaggaaataa aggtctgctg atgcattgtt 184140
atttacagcc attttcagaa tgtatctcct ctccacgagg gaactgcagg gtcctgcccc 184200
aagccattta ttttgcctc aagcagcccg ccctccac tccaggcaca gcccgtctc 184260
ctgctggctt ccctcttcc cacttgctcc cctcatcta tgcctcagac agaggccaca 184320
tatatttttt aactttttt tttttttt tgagacagag tcttgccctg taccaggc 184380
tggagtgcag tgggtgcagtc tcggctcact gcaacctcca cctcccgggt tcaagtatt 184440
ctcctgcctc agctcctga gtagctggga

ttacaggcgc acaccacat gccagctaa 184500

tttttgtat ctctagtga gacagggtt cactatgttg gccaggctgg tctcgaactc 184560
ctgacctcat gatctgcccg cctcggcctc ccaaagtga tttttttta ctttatcaga 184620

cttttcattc tctgctcaac atctttcttt ggctctccag gtatgttcag ataaaacctg 184680
 agcacctggc catgactgat ggggttgctgg gccatctggc cctggcaact ctcccgcca 184740
 ccaggcccc ctcccgctac gctccaggca tagcctgtgt gtgccagcgc aatgccaca 184800
 ctccatgcac aagtgggaag cctctcaaag tcagtggctt agtgccttga tgtggtcaca 184860
 cccattctca ggaagtcctg
 tcccactgaa aacatttgtt gttttcaaca tcattgaggc 184920
 tgccacggca gattataatc actggcctag gcagccact ggaactacca gaccatgagc 184980
 ctgaattttt tgtttaaaaa tcatactctg ttttctctac tctctagtct ctagtcaagg 185040
 tgaattattc aatttaataa attaggggcc tagtgtgttg taccaaggag ctaaaaagag 185100
 agaactcgca acaccttcca gccattctc cacctaacac tggctatact ggctctctc 185160
 tctctcgctg tttgttccaa aatctaataa cctgtcttcc cactagaatt catcatacat 185220
 gtttaaaaac ctagttaaat agtagttaaa ctgactgcat agatctggaa atgagacagt 185280
 ctttctttta
 caaatccata tagactatga gttgggggca ggggatgaca caagaatcta 185340
 ttttcttgcc cccaaccat tgctttcctt ccaatgttaa gcttgtattc tgtgtattaa 185400
 ttcaggtggg tccgtttggg aatggcctct gttaccaga gatgggaggg ccatcagaac 185460
 tcggggttgt ctgaaaaaac actggttcta aaattatcac tgctttcact tgtttttaac 185520
 catcatagtt gtttgatttt gaaggaaaaa catgagggtt tttattctat gcttgttata 185580
 tctatattgt ggtttcgtat tttttagatt ttagtacctg acattttttt aacttttatt 185640
 ttaggttcag gggtagatgt gcaggtttgt tatataggta aatttgtgtc atgggggttt 185700
 gttacacaga ttattttatc acccagggat taagcctagt acccattagt tatttttct 185760
 gatcctctcc ctctcccat cctccaccgt cctatagacc ccagtgtgtg ttgttccct 185820
 ctaagtgtcc atgtgtctc atcatttagc tccacttat aagtaagaac atgcggtatt 185880
 tgattttctg ttctgtcatt agtttgcctag ggatgatggc ctctagctcc atccatgttc 185940
 ttgcaagta catgatctca ttctcttttg tggctgccta gtgttccatg gtgtatatgt 186000
 accacatttt ctttatccag tctgtcattg atgggcatth aggttgattc catgtctttg 186060
 ctattgtaaa tagtgcctga gtgaaaatac gcatgcata gtctttatgg tagaatgatt
 186120
 tatattcctt tgagtaattg gattgccggg tcaaatggta gttctgttt tagctatctg 186180
 agaaattgcc acactctttt ccacaataat tgaactaatt tacattccca ccaacagtgt 186240
 aaaagcattc cttttctcc acaacctcac cagcatgtgt tgggattttt ttttttttt 186300
 acttttcaat aatagccatc tgactgggat gagatgggat ctctagtgtg ttttgatttt 186360
 tatttcttta atgatcagt atgttaagct ctttttcata tacttggttg ctgcattgat 186420
 gtcttcttct aaaaagtgtc tgctcatgtc ctttgccac ttttaaatgg gattgtttta 186480
 tttttcttg tgaatttact taagtctctt atagatgctg gttattagac
 ccttctcaga 186540
 ttttagctt gcaaaaatgt tcaaccattc tgtgggttgt cttactctg atgatagttt 186600
 cttttgctgt gcagaagatc tttagtttag tttagatcca tttgtcaatt tttgcttttg 186660
 ttgcaattgc ttgatgtgtt ttcatcatga aatcttagcc cattcctata tccagaatgg 186720
 tattacctag gttgtcttcc agggttttta tagtttgggg ttttacattt aagtctttta 186780
 tccatgttga gtttattttt gtgtatgggt taaggaagga gtccagtttc aatcttcttc 186840
 atggctagct agtcatcatt tattgagtag ggagtccttt attcattgct ttttttttt 186900
 tgtcaacttt gtcaacgatc acatgggtgt aggtgtgcag
 ccttatttct gggctctcta 186960
 ttctgtttca ttggtctgta tgtctgtttc tgtactagta ccatgctgtt ttggttactg 187020
 tatccctgta gtttaaaagc aggtagcatc atgcttccag ctttgttctt tttgcttagg 187080
 attgccttgg caattcagc tcttttttgg ttccatgtga atttttaat tgtatttct 187140
 agttctgtga agaattctcat tggtagtgtg ataggagtaa cattgaatct ataaaatact 187200
 ttgggcagta tagtcatctt aatgatattg attctttcta tccatgagca tggaaatgtt 187260
 ttccatttgt ttgtgtcatc tctgatttct ttaagcagtg ttttgtgtt cttattgtag 187320
 agatctttca ctttcttgg tttactgtatt
 tctaggtatt ttattctttt tgtggcaatt 187380
 gtgaattgaa ttgcattcct gatttggttc tcagcttgac tgttgttgcc atattggaat 187440
 gctaattatt tttgtacatt gattttgtac aactgagtct tcaactgaagt tgtttatcag 187500
 cttaagggtt tttgggcaag actatgggtt tttctagata taggatcatg tcatctgcaa 187560
 acagagatag ctgttttctt ctcttctgtt ttggatgtcc attatttctt tctctcact 187620

gatttatctg gccaggactt ccaatactat gttaaatagg agtgttgaga gaggggaatcc 187680
 ttgtcttgtg tcaattttca aggggaatgt tttcaacttt tgccattca atatgatgtt 187740
 ggctgtgggt ttgcataga
 tggctattat gttgaggttt gttctttaaa tacctagt 187800
 attgagaatt ttaaacaatgt tgaattttat tgagagcctt ttctgcatct attgagatga 187860
 tcatgtggct tttgtctta gttctgtttg tgtggtgaat cacatttatt gatttgcata 187920
 tgttgaacca atcttgcac ccagggatga agccgacttg attgtgttg cttaaagcttt 187980
 ttgatgtgct gctggattcg atttgccagt attttgttga ggatttttat gtctatgttc 188040
 atcagagata ttggcctgaa gttttctttt ttgttgatc tctgccaagc ttgtgtatca 188100
 ggatgacatt ggcctcatag aatgagttaa ggaagagtcc ctccttctca attttttttg 188160
 aatagtttca
 gtaggaatgg taccagcttt tttgtacat cttgtagaat ttggctatga 188220
 atccatctag tcttaggctt tgttttgggt gtaggctat ttattactga ttcaattttg 188280
 gagctcatta ttgtctgtt cagggatca gtttcttct gaggttttta tttttatcaa 188340
 atggaactta acctttttca tttccaattt ttttatgatc taaaaatgtg cagtttacag 188400
 ccctgttcag aatctgcac ttctcattc tgcagataga ggtccctcag agcaggtgac 188460
 tgagtgtgta tctgtctgg agcataatac ttatgctagt agagtactg ttgtctttat 188520
 tgttaattac caaagtttac cacttatcag tcacttacta cttgtctgggc attgcactaa 188580

 gcatttcagt tgtattatct tgttgggtcc ttacagcaat cctgtgaaac agatactgct 188640
 attacccac tttatagaga ggtagactga ggcttcagc attgaagcaa attgccaag 188700
 actacagaaa ttaggtttc taaacatcaa gaaacagtaa ccagtaatga tgactaaagc 188760
 aagggttgt gatgttcat tcatgatccc actgccttct tttcttgcct catctctca 188820
 ggggtgaccg ttgggagtt gatgacctt ggatccaagc catatgacgg aatccctgcc 188880
 agcgagatct cctccatcct ggagaaagga gaacgcctcc ctgagccacc catatgtacc 188940
 atcgatgtct acatgatcat ggtcaagtgt gagtactgg tgggtctgtc cacactgcct
 189000
 agctgagcct tgggtggctgc tcttagccaa acagctgagg cctttgcac cctggagaaa 189060
 tgtcatcaca ttacttaagg caggcacaca aatccagaaa catctgtaaa tacccttca 189120
 agcatcttt taaagacact tcttgactca ttgggcagta tgacctgaca ttgcccattg 189180
 ttgcaagca aataaataa actaaagtct tccgcaagcc attacacaa aatattctat 189240
 tgcgtgagtt actcaatgaa ataccgagtt gccttatatt ttgaagcctg ttaccagaga 189300
 gactgaatgt ttttaaatgc atggcagtga gtaacaacat aaggctaata gagtcaacat 189360
 ttctgctttg acttaaacct tttaaaccag tggatttatg tgaagtctct
 gcagtgtggc 189420
 atttaaacat ttcaatctaa ataagagtgt gtaatttgat tgatgctatt attctaccag 189480
 attcacgagt gcagtgggt ctggaggtag cattacatgc atgggatgag catttgcaa 189540
 agaaagtgt atagggaata tgacagagcc aagttaatgt aaatattaat gcctttctga 189600
 actctaggcc acagagtga tcttttttaa ctctcttgg ttgggctaag gaagctgtga 189660
 tccagagaag ccacgtgatt tgtctaaggt cacatagcag tctggcctaa aatagcttga 189720
 tatgtgtgg atggaaaata aatgtgatcc ctcaagaggc atgaggattt ccaggcagta 189780
 gccatacctc caaattgttt aatctggatt tagattgttg
 ggtagtcaca tgcagcagca 189840
 cagttaacag tgtgtctcc tgtggaagtg gccagcacag ccagccctct cacttgcacg 189900
 catgcccacc agccttctca cttgcatgca tgccactgg gtatgtgtg tactggagac 189960
 gccgggggta ggggcccagt cccaaccca aattctttta agcctatttt tctaagttgc 190020
 atctggtttc ctacctgaag gaatgctaag ggtggatgtt gagtaggac cttggtgcag 190080
 ggcacctgc agtcaggata gttcatggag agcaattgta cagaccaca ctgctccac 190140
 ccctcaggcg taacacagga tgctgacccc aggaagagtg ggcgtagaaa aactagaggg 190200
 cattattgtt attctgattc aaatgtacag
 tgctggcatg gtcttttaac agtaaccagt 190260
 actagctggc caagacagaa aagtctacca caaagacttg gttctttcat cacttatttg 190320
 actggaagt tgcacacac aatgccttct ttaagcaatg ccattcttat catttcttc 190380
 agtgttctaa ttgactgtt ttttctcatt ctttccccag gctggatgat agacgcagat 190440
 agtcgcccga agttccgtga gttgatcac gaattctcca aaatggcccg agacccccag 190500
 cgctaccttg tcatcaggt acaaatgca gtctgcgctt ccattgggaa gagtccctct 190560
 aatgagcac tcatgtcact gtgttctgtc acatgccagc ctggcctccc tgtgtcccag 190620

atcgcatat taaacctcc
agcgcatat agcaagcctc agtaaggcgc aggccacatc 190680
gtgaactaag cagcatccgt gagtggggcc caccacatc catctccccc tccccgtctg 190740
aactctctc tgggtgctct cctcactgtc cggctagcca aagcctcagc tgggtctaag 190800
agagaagcat ggtctattgg gctttgggtg caggcagacg tggcttcaca cccctgactc 190860
tccacttctt cgcacaccc aggcagccga tccacatctc tcttccata acacaggaat 190920
accaaaccac agctcacagg attgtctcaa agattcaata aaatatgttg caaaatagc 190980
tccctaacac ctcacagcaa ggtgcacaaa tcgatgaatg ctgcagcttc ttcctcttct 191040
gtttcctcag
aagctatttg aatctcatgt aggggctttc aagcatcaaa ggatgggtca 191100
tgtttttatt taaggcacc acatcatgtc atgaggggag gcagctataa tttagagaac 191160
caagggggat ttattataa caaaattggc aaacacacag gcacctgtg gcaatagacc 191220
cctgtctcta tagccaagaa gtggaatagc atctctacgg gccattctaa tagcctcaaa 191280
atctctgcac cagggggatg aaagaatgca ttgccaagt cctacagact ccaacttcta 191340
ccgtgccctg atggatgaag aagacatgga cgacgtggtg gatgccgacg agtacctcat 191400
cccacagcag ggcttcttca gcagccctc cacgtcacgg actccctcc tgagctctct 191460

ggtatgaaat ctctgtctct ctctctctca agctgtgtct actcatttga acaaattgaa 191520
ttttaggga aataaccatc tagtgaaact cacatggaaa tgaagtcaat tttacacaaa 191580
tggtaaaatc aaaaataaaa taaattaagt gtatttaatta tttgttgca ttgcaacaac 191640
ttgattgtaa gccttttagg tccactatgg aatgtaatta aatcaaaact aaacctagtt 191700
gctctaaaac taacgattaa gacaaaaatt aaacaccttc acaatatacc ctccatgagg 191760
cacaccact gcattcagga aaagtggatg agatgtggtg caagcattcc atgggcaatt 191820
ctctgtttct tttccagag tgcaaccagc aacaattcca ccgtggcttg cattgataga
191880
aatggggtat gtatgaacac cttataagcc agaatttaca gctctccact atggctctat 191940
tttacctgga aaatgcctta acctaataaa ttttaacca gataatcttg agttttcttc 192000
ctgtgtgggt tttccctgc acggctgtca cgctcacag tgccgttcaa agcgtgactc 192060
ctggaccagt agtagcatcg cctggccttg ttagaaacgc ctttttctag gccactgccc 192120
cagtttgacc aaatcaggac ctctgggggt ggacccagt agtctatgtt tgagccactt 192180
tccaggtgat gctgatgtct gttgaagtgt gaggccgtgg tctagaccgc actgtgccat 192240
gcagaacca ctagccat gtggctactt caacttaaat gttaatgagt
taaaatgaaa 192300
taaaataata aattcagttt ctcacacatg tgaagtgtcc agtagccaca cgtggctagt 192360
ggtgaccgta ttgaagagca ccgtcatag cacacctccc tctctgcca aagttctgct 192420
gtacagcacc cagcaacagc cctgtgccc aacctgcag cctgtggccc aagtagcacc 192480
agcaccacc aggggtgcaag actctcaagg cctgccaac ctactaatca gaaccagcat 192540
ctcaaggaga tctcggtga ttttgcaaa cactgaagt ggggcagccc tgaccggagt 192600
aaccttccct catttctcc tgcagctgca aagctgtccc atcaaggaag acagcttctt 192660
gcagcgatac agctcagacc ccacaggcgc cttgactgag
gacagcatag acgacacctt 192720
cctccagtg cctggtagt ggctgtgtg gaaacagtec tgctcctca cctcctcgac 192780
ccactcagca gcagccagtc tccagtgtcc aagccagggtg ctccctccag catctccaga 192840
gggggaaaca gtggcagatt tgcagacaca gtgaaggcgc taaggagcag ataaacacat 192900
gaccgagcct gcacaagctc tttgttgtgt ctggttgttt gctgtacctc tgttgtaga 192960
atgaatctgc aaaaattcta gcttatgaag caaatcacgg acatacacat ctgtgtgtgt 193020
gagtgttcat gatgtgtgta catctgtgta tgtgtgtgtg tgtatgtgtg tgttgtgtgac 193080
agatttgatc cctgttctct ctgctggctc
tatcttgacc tgtgaaacgt atatttaact 193140
aattaaatat tagttaatat taataaattt taagctttat ccagatactc ataacctgct 193200
aacacacaca catatacaca cacatacaca tacacacata tacacacacc acacacatac 193260
acagacacca cacataacc atacacagac acatacacat gcacacacat atacacacac 193320
acctcaata catacacacc acacacacat acatgtatac acacatacac acaccacaca 193380
tacaccacaa aaaccacaca cacatacaca tatacacacc acacacacca catacacaca 193440
cgtatacaca catatataca cacatacacc atgcatacat acacaccaca catacataca 193500
gacacaccac acacagttac
acacaacaca caacacagac acacacgtac acacactaca 193560

gacatgtatg cacacataca cacacaccac acatacatac acacagacac atatacacta 193620
cacacaccat tacatacaca cgtacacata caccacacac accacacata cacacaccac 193680
acacacatac acacgccaca cacacaccac aaaaaccgca cacacataca aacatataca 193740
cactacacca cacatacaca cacacaccac acaccacaca cacacataca cacaccacac 193800
acaccacaca tacacgcacc acacatacac acacgtagac acaccacaca caccacagaa 193860
acacacatta acacaccaca tacacatatg tatgtgcata tacacacca caccacacac 193920
acacatgtat
aaagatttag atatatataa aacatacgtt atatatatgt tgatgtaata 193980
tctaatactt atatatctaa tatgtagttt attagctatc taatatctat gtcatatata 194040
tcaaattctt atatatataa atatgtagaa atctttatac atatgttata tgtatatata 194100
gatttagata tataacatat gtaagttata tatatgttag tgtaatatct aatatatagt 194160
ttattggcta tctaataata tataaacaga ttatcaatat tataagctat tagaaaaatg 194220
caagttaagg cagatgatat acctctttca caccaactca cacaccaact acacacacac 194280
atacacacag acacacacga cacacacat acacatgtac acacacacca catatacaca 194340

aacgtacaca cacaccacac acacatacac accacacaca caacacacat acatacacat 194400
ccacacacca cacatgtaca cacaccacac acacacatac acaccacata cacatatgta 194460
tgacacata cacaccaaca ccacacagac accacacatg cataaacata tagacatata 194520
cacaccacac accatatgta cacatgtaca cacacaccac atatacacac aacacacaca 194580
aatacacaca ccacacacac accacaaaaa cccacacac acaaacatat acaccccaca 194640
catacgcata tatacacaca cacatacaca ccacacacat acacaccaca cacacaccac 194700
acatacacac acgtacacac accacacaca caccacagac acacaccaca catacataka
194760
catacacaca ccacacacac gtacacacac cacacacaca cagacacaca tagacacacc 194820
acatacacac ccacaccaca cacacacaac tcataccaca catacataka caatagacac 194880
atacacacca cacacacat acatacacac gtatacacac accacatata cacacacgta 194940
cacacacacc acacacaccc acatgcacac accacacaca catacaaata tacaccacac 195000
acacatacac cacacacacg gtgcacatac acacacatat acacacacca gacacacata 195060
ccacatacac atcacacata tatgtatata tgcatacaca tacacacaca catacacaca 195120
ctctcctcaa ggcagtttat cctctgagaa ctttaaattt aaaaaagaca
catatgtcca 195180
ttactttgag aaggacagga aagaaccac tttcttttgc agcaacagca agagggccct 195240
cccaaggctc ctgctccctg tcataagtct ccttggtgag gacattcaca gggttcagaa 195300
cccagggtac ctgcatggga tgggtctttg ctgattactt cacctctgat tttttccac 195360
tttcagaata cataaaccag tccgttcca aaaggccgc tggtctctgt cagaatcctg 195420
tctatcaca tcagcctctg aaccccgcc ccagcagaga cccacactac caggaccccc 195480
acagcactgc agtgggcaac cccgagtatc tcaacactgt ccagcccacc tgtgtcaaca 195540
gcacattcga cagccctgcc cactgggccc agaaaggcag
ccaccaaatt agcctggaca 195600
accctgacta ccagcaggac ttctttccca aggaagccaa gccaaatggc atctttaagg 195660
gtccacacgc tgaatatgca gaatacctaa gggtcgcgcc acaaacgagt gaattttattg 195720
gagcatgacc acggaggata gtatgagccc taaaaatcca gactctttcg ataccagga 195780
ccaagccaca gcaggctctc catccaaca gccatgcccg cattagctct tagaccaca 195840
gactggtttt gcaacgttta caccgactag ccaggaagta cttcacctc gggcacattt 195900
tgggaagtgt cattcctttg tcttcaaact gtgaagcatt tacagaaacg catccagcaa 195960
gaatatgtgc ctttgagca gaaatttatc
tttcaaagag gtatatttga aaaaaaaaa 196020
aaaagtatat gtgaggattt ttattgattg gggatcttgg agtttttcat tgtcgtatt 196080
gatttttact tcaatgggct cttccaacaa ggaagaagct tgctggtagc acttgctacc 196140
ctgagttcat ccaggcccaa ctgtgagcaa ggagcacaag ccacaagtct tccagaggat 196200
gcttgattcc agtggttctg cttcaaggct tccactgcaa aacactaaag atccaagaag 196260
gccttcatgg cccagcagg ccggtatcgg actgtatcaa gtcattggcag gtacagtagg 196320
ataagccact ctgtcccttc ctgggcaaag aagaaacgga ggggatgaat tcttccttag 196380
acttactttt gtaaaaatgt
ccccacgcta cttactcccc actgatggac cagtggtttc 196440
cagtcatgag cgttagactg acttgtttgt cttccattcc attgttttga aactcagtat 196500
gccgcccctg tcttctgtgc atgaaatcag caagagagga tgacacatca aataataact 196560

cggattccag ccacattgg attcatcagc atttggacca atagcccaca gctgagaatg 196620
 tggaaatacct aaggataaca ccgcttttgt tctcgcaaaa acgtatctcc taatttgagg 196680
 ctccagatgaa atgcatcagg tcttttgggg catagatcag aagactacaa aaatgaagct 196740
 gctctgaaat ctcttttagc catcacccca acccccacaa attagtttgt gttacttatg 196800
 gaagatagtt
 ttctcctttt acttcacttc aaaagctttt tactcaaaga gtatatgttc 196860
 cctccaggtc agctgcccc aaacccctc cttacgcttt gtcacacaaa aagtgtctct 196920
 gccttgagtc atctattcaa gcacttacag ctctggccac aacagggcac ttacagggtg 196980
 cgaatgacag tagcattatg agtagtgtga attcaggtag taaatatgaa actagggttt 197040
 gaaattgata atgctttcac aacatttgca gatgttttag aaggaaaaaa gtctcttct 197100
 aaaataattt ctctacaatt ggaagattgg aagattcagc tagttaggag cccatttttt 197160
 cctaactctg gtgtgccctg taacctgact ggttaacagc agtcctttgt aaacagtgtt 197220

 ttaaactctc ctagtcaata tccaccccat ccaatttacc aaggaagaaa tggttcagaa 197280
 aatatattca gcctacagtt atgttcagtc acacacacat acaaatgtt ccttttgcct 197340
 ttaaagtaat ttttgactcc cagatcagtc agagcccta cagcattgtt aagaaagtat 197400
 ttgatttttg tctcaatgaa aataaaacta tattcatttc cactctatta tgctctcaaa 197460
 taccctaag catctatact agcctgggtat gggtat 197496
 <210> 11
 <211> 4530
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 11
 aattctcgag ctctcgacc ggtcgacgag ctcgagggtc gacgagctcg agggcgcgcg 60

 cccggcccc acccctcgca gcaccccgcg ccccgcgccc tcccagccgg gtccagccgg 120
 agccatgggg ccggagccgc agtgagcacc atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg 180
 ctctctctcg cctcttggcc ccccgagacc gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac 240
 atgaagctgc ggctccctgc cagtcaccgag accacactgg acatgtctcg ccacctctac 300
 cagggtgcc aggtggtgca gggaaacctg gaactcacct acctgccac caatgccagc 360
 ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg cagggtctacg tgcctatcgc tcacaacaa 420
 gtgagcgagg tccactgca gaggtgctgg atgtgctgag gcaccagct ctttagggac 480
 aactatgccc
 tggcctgtct agacaatgga gaccgctga acaataccac ccctgtcaca 540
 ggggcctccc caggaggcct cgggagctg cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaa 600
 ggagggtct tgcaccgag gaaccccgag ctctgtacc aggacacgat tttgtggaag 660
 gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct ctacactga tagacacaa ccgtctcgg 720
 gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag ggctccgct gctggggaga gatttctgag 780
 gattgtcaga gcctgacgag cactgtctgt gccggtggct gtgcccgct caaggggcca 840
 ctgccactg actgtgcca tgagcagtg gctgccggct gcacgggccc caagcactct 900
 gactgctgg cctgctcca
 cttaaccac agtggcatct gtgagctgca ctgccagcc 960
 ctggtcacct acaacacaga cagtttgag tccatgccc atcccgagg ccggtatata 1020
 ttcggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc tacaactacc tttctacga cgtgggatcc 1080
 tgcacctcg tctgccccct gcacaacaa gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg 1140
 tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg 1200
 cgagaggtga gggcagttac cagtgcacat atccaggagt ttgtggctg caagaagatc 1260
 tttgggagcc tggcatctct gccggagagc ttgatgggg acccagctc caacactgcc 1320
 ccgtccagc cagagcagct ccaagtgtt
 gagactctgg aagatcac aggttaccta 1380
 tacatctcag catggccgga cagcctgcct gacctcagcg tcttcagaa cctgcaagta 1440
 atccggggac gaattctgca caatggcgcc tactcgtga ccctgcaagg gctgggcatc 1500
 agctggctgg ggctgcgctc actgaggga ctgggcagtg gactggccct catccaccat 1560
 aacaccacac tctgcttctg gcacacggtg ccctgggacc agctctttcg gaaccgcac 1620
 caagctctgc tccacactgc caaccggcca gaggacgagt gtgtggcgga gggcctggcc 1680
 tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc tgggtccag ggccaccca gtgtgtcaac 1740
 tgcagccagt tcttcgggg ccaggagtgc tggagggaat

gccgagtact gcaggggctc 1800
cccagggagt atgtgaatgc caggcactgt ttgccgtgcc accctgagtgc tcagccccag 1860
aatggctcag tgacctgttt tggaccggag gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat 1920
aaggaccctc ccttctcgct ggcccgtgc cccagcgggtg tgaacctga cctctcctac 1980
atgccatctt ggaagtittc agatgaggag ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc 2040
accactcct gtgtggacct ggatgacaag ggctgccccg ccgagcagag agccagccct 2100
ctgacgtcca tcgtctctgc ggtggttggc attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc 2160
tttgggatcc tcataagcg acggcagcag aagatccgga agtacacgat
gcggagactg 2220
ctgcagaaa cggagctggt ggagccgctg acacctagcg gagcgtatgcc caaccaggcg 2280
cagatgcgga tctgaaaga gacggagctg aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgt 2340
tttggcacag tctacaagg catctggatc cctgatgggg agaattgtga aattccagt 2400
gccatcaaag tttgaggga aaacacatcc cccaaagcca acaaaagaat cttagacga 2460
gcatactga tggtgtgtt gggctcccca tatgtctccc gccttctggg catctgcctg 2520
acatccacgg tcgagctggt gacacagctt atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc 2580
cgggaaaacc gcggacgctt gggctcccag gacctgctga actggtgtat gcagattgcc
2640
aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg ctctacaca gggacttggc cgctcggaac 2700
gtgctggtca agagtccaa ccatgtcaaa attacagact tcgggctggc tcggctgctg 2760
gacattgacg agacagagta ccatgcagat gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg 2820
ctggagtcca ttctccgccc gcggttcacc caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg 2880
actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc aaaccttacg atgggatccc agcccgggag 2940
atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg ctgcccagc ccccatctg caccattgat 3000
gtctacatga tcattgtcaa atgttggatg attgactctg aatgtcgcc aagattccgg 3060
gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc agggaccccc agcgtttgt ggtcatccag 3120
aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg gacagacct tctaccgtc actgctggag 3180
gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct gaggagtatc tggtagccca gcagggttc 3240
ttctgtccag accctgcccc gggcgtggg ggcatgttc accacaggca ccgcagctca 3300
tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca ctagggttgg agcctctga agaggaggcc 3360
cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg gctggctccg atgtatttga tggtagcctg 3420
ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc ctcccacac atgacccag ccctctacag 3480
cggtagactg
aggacccac agtaccctg ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc 3540
ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg aaccagccag atgttcggcc ccagccccct 3600
tcgccccgag agggccctct ccctctgccc cgacctgctg gtgccactct ggaaagggcc 3660
aagactctct cccagggaa gaatggggtc gtcaaagacg ttttgcctt tgggggtgcc 3720
gtggagaacc ccgagtact gacacccag ggaggagctg cccctcagcc ccacctcct 3780
cctgccttca gcccagcctt cgacaacctc tattactggg accaggaccc accagagcgg 3840
ggggctccac ccagcacctt caaaggga cctacggcag agaaccaga gtacctgggt 3900
ctggacgtgc cagtgtgaac
cagaaggcca agtccgcaga agccctgatg tgtctcagg 3960
gagcagggaa ggctgactt ctgctggcat caagaggtgg gagggccctc cgaccacttc 4020
caggggaacc tgccatgcca ggaacctgtc ctaaggaaacc ttcttctctg cttgagttcc 4080
cagatggctg gaaggggttc agcctcgtt gaagaggaa agcactgggg agtctttgtg 4140
gattctgagg cctgcccga tgagactcta gggtccagtg gatgccacag cccagcttgg 4200
cccttctctt ccagatcctg ggtactgaaa gccttaggga agctggcctg agaggggaag 4260
cggccctaag ggagtgtcta agaacaaaag cgaccattc agagactgtc cctgaaacct 4320
agtactgccc ccatgagga aggaacagca
atggtgtcag tatccaggct ttgtacagag 4380
tgcttttctg tttagtttt actttttttg ttttgtttt ttaaagacga aataaagacc 4440
caggggagaa tgggtgttgt atggggaggc aagtgtgggg ggtccttctc cacaccact 4500
ttgtccattt gcaaatatat ttggaaaaac 4530