

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) **公表特許公報** (A)

(11)特許出願公表番号
特表2003－519829

(P2003－519829A)

(43)公表日 平成15年6月24日(2003.6.24)

(51)Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
G 0 6 F 17/30	170	G 0 6 F 17/30	170 F 4 B 0 2 4
	220		220 Z 4 B 0 2 9
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A 4 B 0 6 3
C 1 2 N 15/09	ZNA	C 1 2 Q 1/00	Z 5 B 0 7 5
C 1 2 Q 1/00			1/44

審査請求 有 予備審査請求 (全353数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001－530799(P2001－530799)

(86)(22)出願日 平成12年10月13日(2000.10.13)

(85)翻訳文提出日 平成14年4月10日(2002.4.10)

(86)国際出願番号 PCT/US00/28413

(87)国際公開番号 W001/027857

(87)国際公開日 平成13年4月19日(2001.4.19)

(31)優先権主張番号 60/159,176

(32)優先日 平成11年10月13日(1999.10.13)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/217,658

(32)優先日 平成12年7月10日(2000.7.10)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 シークエノム・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国92121カリフォルニア州 サン
ディエゴ、ジョン・ホプキンズ・コート
3595番

(72)発明者 アンドレアス・ブラウン
アメリカ合衆国92130カリフォルニア州サン
ディエゴ、カメル・クリーク・ロード11
237－6番

(72)発明者 フーベルト・ケスター
スイス、ツェーハー－6900ルガーノーカッ
サラテ、ピア・デッレ・スクオーレ1番

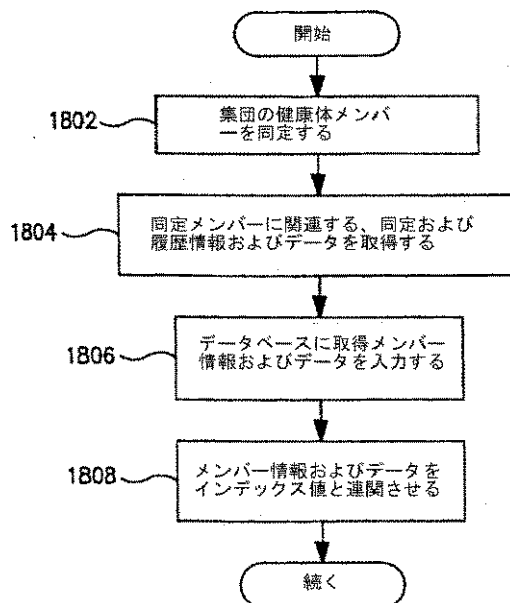
(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 データベースを作成する方法および多型遺伝的マーカーを同定するためのデータベース

(57)【要約】

健康体ヒトドナーからのゲノムサンプルのデータベースを創出するためのプロセスおよび方法、多型遺伝的マーカーおよび他のマーカーを同定し、そして疾患および状態と相関させるデータベースを使用する方法を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 血液、組織、体液、細胞、種子、微生物、病原体および生殖組織のサンプルからなる群から選択される、複数のサンプル；および各サンプルのソースおよび／または履歴（history）を表す、サンプルを含むコンテナのシンボロジー；

を含む標的集団由来のサンプルのサブコレクション；

ここで、

標的集団は疾患状態について選択されていない健康体集団であり；

コレクションは健康体集団からのサンプルを含み；そして

サブコレクションは特異的なパラメータにしたがって該コレクションを分類することにより得られる。

【請求項2】 パラメータが、人種、年齢、性、身長、体重、アルコール摂取量、妊娠回数、生児出生回数、菜食主義者、肉体的活動の型、住居の状態および／または特定の状態における居住の期間、教育レベル、親の死亡年齢、親の死亡原因、過去のまたは現在の喫煙者、喫煙者としての期間、喫煙頻度、肉親（親、兄妹、子供）における疾患の発生、処方薬の使用および／またはその理由、入院の期間および／または回数、および環境要因にさらされること、からなる群から選択される、請求項1のサブコレクション。

【請求項3】 シンボロジーがバーコードである請求項1のサブコレクション。

【請求項4】 集団の健康体のメンバーを同定すること；
同定のための(identifying)情報を含むデータを取得し、同定された該集団のメンバーおよびそれらの肉親に関連する、履歴情報およびデータを取得すること；
該集団の各メンバーについてデータをデータベースに入力し、メンバーおよびデータをインデクサー(indexer)で関連させること；
を含むデータベースの作成方法。

【請求項5】 体組織または体液のサンプルを取得すること、
サンプル中の体組織または体液を分析すること；および
各メンバーについて分析結果をデータベースに入力し、それぞれの結果を各メン

バーを表すインデクサーと連関させること：

をさらに含む、請求項4の方法。

【請求項6】 請求項4の方法により作成されたデータベース。

【請求項7】 請求項5の方法により作成されたデータベース。

【請求項8】 各データポイントが、生物型および他の同定のための情報を表すデータと連関される、生物学的サンプルが取得される、複数の健康体の生物を表すデータポイント；

を含むデータベース。

【請求項9】 データポイントが、人種、年齢、性、身長、体重、アルコール摂取量、妊娠回数、生児出生回数、菜食主義者、肉体的活動の型、住居の状態および／または特定の状態における居住の期間、教育レベル、親の死亡年齢、親の死亡原因、過去のまたは現在の喫煙者、喫煙者としての期間、喫煙頻度、肉親（親、兄妹、子供）における疾患の発生、処方薬の使用および／またはその理由、入院の期間および／または回数、および環境要因にさらされること、からなる群から選択される、1または2以上のパラメータに関する質問に対する回答である、請求項8のデータベース。

【請求項10】 生物が哺乳動物であり、かつサンプルが体液または組織である、請求項9のデータベース。

【請求項11】 サンプルが血液、血液画分、細胞および亜細胞性のオルガネラから選択される、請求項9のデータベース。

【請求項12】 生物由来の表現型データをさらに含む、請求項8のデータベース。

【請求項13】 データが身体的形質、バックグラウンドデータ、医療データ、および履歴データをうちの1つを含む、請求項12のデータベース。

【請求項14】 生物から取得した核酸からの遺伝子型のデータをさらに含む、請求項8のデータベース。

【請求項15】 遺伝子型データが、遺伝的マーカー、非コード領域、マイクロサテライト、RFLP、VNTR、生物の履歴データ、病歴、表現型の情報を含む、請求項14のデータベース。

【請求項16】 リレーショナルデータベースである、請求項8のデータベース。

【請求項17】 データが、データを取得したそれぞれの生物を表すインデクサーデータポイントに関連するものである、請求項16のデータベース。

【請求項18】 多型を同定すること；および

多型の遺伝子座に連鎖した、任意の経路または遺伝子を同定すること；
を含む候補遺伝的マーカーである多型を同定する方法であって、
該多型が、健康体の対象を含む標的集団と関連したサンプルで同定される方法。

【請求項19】 多型が、

- a)第1のオリゴヌクレオチドを標的核酸とハイブリダイズさせること；
- b)第2のオリゴヌクレオチドを標的核酸の隣接領域とハイブリダイズさせること；
- c)ハイブリダイズしたオリゴヌクレオチドをライゲートさせること；および
- c)標的核酸の存在を指標として、ハイブリダイズした第1のオリゴヌクレオチドを質量分析法により検出すること；

のステップを含む方法でサンプル中の標的核酸の存在を検出することにより同定される、請求項18の方法。

【請求項20】 多型が、

- a)第1のオリゴヌクレオチドを標的核酸とハイブリダイズさせ、第2のオリゴヌクレオチドを標的核酸の隣接領域とハイブリダイズさせること；
- b)ハイブリダイズした第1および第2のオリゴヌクレオチドを切断酵素と接触させて切断生成物を形成させること；および
- c)標的核酸の存在を指標として質量分析法により切断生成物を検出すること；

のステップを含む方法でサンプル中の標的核酸を検出することにより同定される、請求項18の方法。

【請求項21】 サンプルが健康体のデータベース由来のものである、請求項20の方法。

【請求項22】 プライマーオリゴ塩基伸長法(PROBE法)でサンプル中の標的核酸を同定することにより多型を同定する、請求項18の方法。

【請求項23】 プライマーオリゴ塩基伸長法が、

- a) 標的ヌクレオチドを含む核酸分子を取得すること；
- b) 所望により核酸分子を固体支持体上に固定し、固定された核酸分子を作成すること；
- c) 核酸分子を、標的ヌクレオチドに隣接した部位で、核酸分子に相補的なプライマーオリゴヌクレオチドとハイブリダイズさせること；
- d) ステップc)の生成物をジデオキシヌクレオシド・トリホスフェートまたは3'-デオキシヌクレオシド・トリホスフェートおよびポリメラーゼを含むコンポジションと接触させ、その結果、標的ヌクレオチドに相補的なジデオキシヌクレオシド・トリホスフェートまたは3'-デオキシヌクレオシド・トリホスフェートのみをプライマー上で伸長させること；および
- e) 伸長したプライマーを検出し、それにより標的ヌクレオチドを同定すること；を含む、請求項22の方法。

【請求項24】 伸長したプライマーの検出を質量分析法により実施する請求項23の方法であって、
ステップd)の生成物をイオン化し、気化させること；および
質量分析法により伸長したプライマーを検出し、それにより標的ヌクレオチドを同定すること；
を含む方法。

【請求項25】 サンプルをチップ上のアレイとして質量分析計に提供し；
そして
各サンプルが、マトリックス介助レーザー脱離／イオン化(MALDI)質量分析法で使用する質量分析計におけるレーザーにより発射されたレーザースポットほどの大きさの体積を占める、請求項24の方法。

【請求項26】 対象が健康体である、サンプルが取得される対象を表すデータポイントと連関されるパラメータを含むデータベース；および
サンプルが取得された対象をインデックスが同定する、インデックスを付されたサンプルのコレクション；
を含む組み合わせ。

【請求項27】 パラメータが人種、年齢、性、身長、体重、アルコール摂取量、妊娠回数、生児出生回数、菜食主義者、肉体的活動の型、住居の状態および／または特定の状態における居住の期間、教育レベル、親の死亡年齢、親の死亡原因、過去のまたは現在の喫煙者、喫煙者としての期間、喫煙頻度、肉親(親、兄妹、子供)における疾患の発生、処方薬の使用および／またはその理由、入院の期間および／または回数、および環境要因にさらされること、からなる群から選択される、請求項26の組み合わせ。

【請求項28】 データベースが、各対象の遺伝子型のデータをさらに含む、請求項26の組み合わせ。

【請求項29】 サンプルが血液である、請求項26の組み合わせ。

【請求項30】 請求項8のデータベースを含むデータ蓄積媒体。

【請求項31】 請求項8のデータベースを含むコンピューターシステム。

【請求項32】 反応容器中に含まれる生物学的サンプルに対して、それぞれが処理(procedure)を実行する複数のプロセッシング・ステーションを含むプロセスライン；

プロセッシング・ステーションからプロセッシング・ステーションへと反応容器を運ぶロボットシステム；

プロセスラインのテスト結果を受け取り、テスト結果を自動的にプロセッシングし、反応容器中の生物学的サンプルに関して決定をするデータ解析システム；

各プロセッシング・ステーションでのテストをいつ終了させるかを決定し、それに応じて、反応容器を次のテストステーションへと移動させ、コントロールシステムが停止の指示を受けるまで逐次、反応容器を連続的にプロセッシングするコントロールシステム；および

自動化されたプロセスラインによりテストされるサンプルがデータベース内の対象からのサンプルを含む請求項8のデータベース；

を含む生物学的サンプルのハイスループットプロセッシングシステム。

【請求項33】 プロセッシング・ステーションのうちの1つが質量分析計を含む、請求項32のシステム。

【請求項34】 生物学的サンプルに関するテストデータが1または2以上

のシグナルを含むように、データ解析システムが質量分析計からのテストデータを受け取ることによりテスト結果をプロセッシングし、その後、データ解析システムが各シグナルの曲線の下の面積を決定し、その結果を正規化し、テストされたサンプル中のコンポーネントの相対量を表す実質的に定量的な結果を取得する、請求項32のシステム。

【請求項35】 生物学的サンプルのハイスループットプロセッシングのための方法であって：

反応容器中に含まれる1または2以上の生物学的サンプルに対してそれぞれが処理を実行する、複数のプロセッシング・ステーションを有するプロセスラインを含んだ請求項32のシステムにしたがって反応容器を運ぶこと；

各プロセッシング・ステーションでのテスト処理をいつ終了させるかを決定し、それに応答して、反応容器を次のプロセッシング・ステーションに移動させること；
プロセスラインのテスト結果を受け取り、自動的にテスト結果をプロセッシングし、反応容器中の生物学的サンプルに関してデータ解析決定を作成すること；そして

停止の指示を受けるまで逐次連続的に反応容器を処理すること；

を含む方法；

ここで、

自動化されたプロセスラインによりテストされるサンプルには、データベース内の患者由来のサンプルが含まれる。

【請求項36】 プロセッシング・ステーションのうちの1つが質量分析計を含む、請求項35の方法。

【請求項37】 サンプルが、プライマーオリゴ塩基伸長法(PROBE法)を含む方法により解析される、請求項36の方法。

【請求項38】 生物学的サンプルに関するテストデータが1または2以上のシグナルまたはシグナルを表す絶対値を含むように、質量分析計からのテストデータを受け取ることによりテスト結果をプロセッシングし、その後、データ解析システムが各シグナルの曲線の下を面積を決定し、その結果を正規化し、テストされたサンプル中のコンポーネントの相対量を表す実質的に定量的な結果を取

得すること：

をさらに含む請求項37の方法。

【請求項39】 プライマーオリゴ塩基伸長法が、

- a) 標的ヌクレオチドを含む核酸分子を取得すること；
 - b) 所望により核酸分子を固体支持体上に固定し、固定された核酸分子を作成すること；
 - c) 核酸分子を、標的ヌクレオチドに隣接した部位で核酸分子に相補的なプライマーオリゴヌクレオチドとハイブリダイズさせること；
 - d) ステップc)の生成物をジデオキシヌクレオシド・トリフォスフェートまたは3'-デオキシヌクレオシド・トリホスフェートおよびポリメラーゼを含むコンポジションと接触させ、その結果、標的ヌクレオチドに相補的なジデオキシヌクレオシドまたは3'-デオキシヌクレオシド・トリホスフェートのみをプライマー上で伸長させること；および
 - e) プライマーを検出し、それにより標的ヌクレオチドを同定すること；
- を含む、請求項37の方法。

【請求項40】 伸長したプライマーの検出を質量分析法により実施する、請求項39の方法であって、

ステップd)の生成物をイオン化し、気化させること；および
質量分析法により伸長したプライマーを検出し、それにより標的ヌクレオチドを同定すること；
を含む方法。

【請求項41】 サンプル中の標的核酸が、

- a) 第1のオリゴヌクレオチドを標的核酸とハイブリダイズさせること；
- b) 第2のオリゴヌクレオチドを標的核酸の隣接領域とハイブリダイズさせること；
- c) 次いでハイブリダイズしたオリゴヌクレオチドをライゲートさせること；および
- c) 標的核酸の存在を指標として、ハイブリダイズした第1のオリゴヌクレオチドを質量分析法により検出すること；

のステップを含む方法により検出および／または同定される、請求項36の方法。

【請求項42】 サンプル中の標的核酸が、

- a) 第1のオリゴヌクレオチドを標的核酸とハイブリダイズさせ、第2のオリゴヌクレオチドを標的核酸の隣接領域とハイブリダイズさせること；
 - b) ハイブリダイズした第1および第2のオリゴヌクレオチドを切断酵素と接触させて切断生成物を形成させること；および
 - c) 標的核酸の存在を指標として質量分析法により切断生成物を検出すること；
- のステップを含む方法により、検出および／または同定される、請求項36の方法。

【請求項43】 集団の中から健康体のメンバーを同定すること；

該集団の同定されたメンバーに関する、同定のためのおよび履歴情報およびデータを取得すること；

該集団の同定された各メンバーに関するデータをコンピューターメモリーデータベースに入力し、メンバーおよびデータをインデクサー(indexer)で連関させること；

を含む、コンピューターメモリーに蓄積されたデータベースの作成方法。

【請求項44】 同定されたメンバーの体組織または体液サンプルを取得すること、

サンプル中の体組織または体液を分析すること；および

各メンバーの分析結果をコンピューターメモリーデータベースに入力し、それぞれの結果を各メンバーを表すインデクサーと連関させること；

をさらに含む、請求項43の方法。

【請求項45】 請求項43の方法により作成されたデータベース。

【請求項46】 請求項44の方法により作成されたデータベース。

【請求項47】 生物が動物、細菌、真菌、原生生物および寄生生物の中から選択され、
各データポイントが生物型および同定のための情報を表すパラメータと連関されている、

請求項8のデータベース。

【請求項48】 各対象に関する表現型のデータをさらに含む、請求項43のデータベース。

【請求項49】 リレーショナルデータベースであり、かつパラメータが質問票の質問に対する回答である、請求項47のデータベース。

【請求項50】 遺伝子型データが、遺伝的マーカー、非コード領域、マイクロサテライト、制限フラグメント長多型(RFLP)、数のさまざまな縦列反復(VNTR)、生物の履歴の日(historical day of the organism)、対象の病歴、表現型の情報、および他の情報を含むが、これらに限定されない、対象の核酸の遺伝子型のデータをさらに含む、請求項8のデータベース。

【請求項51】 データ記録が、集団の健康体メンバーを同定する情報を含み、また、同定されたメンバーに関する、同定のための、および履歴情報およびデータを含む、コンピューターメモリーに蓄積されたデータ記録を含むデータベース。

【請求項52】 集団の各メンバーを、同定のための、および履歴情報およびデータと関連させる、それぞれ同定されたメンバーに関する、インデックス値(index value)をさらに含む、請求項51のデータベース。

【請求項53】 請求項51のデータベースを含むコンピューターシステム。

【請求項54】 請求項51のデータベースを含む自動化されたプロセスライン。

【請求項55】 多型を同定すること；および
健康体集団において加齢に伴う、人種に伴う、または性に伴う多型の頻度を決定すること；
を含む年齢、人種または性と相関のある多型の決定方法。

【請求項56】 多型を同定すること；および
健康体集団において加齢に関する多型の頻度を決定すること；
を含む、病的状態(morbidity)に対する感受性、早期死亡(early mortality)、または病的状態および早期死亡と多型が相関するかどうかを決定する方法。

【請求項57】 評価されるべき健康体の標的集団および遺伝的変異を選択すること；

集団のメンバーから取得した生体高分子の複数のサンプルをプールすること；

変異を含む生体高分子を質量分析法により決定または検出すること；

マスペクトルまたはそのデジタル表示を取得すること；および

該集団の変異の頻度を決定すること；

を含む遺伝的変異の頻度のハイスループット決定方法。

【請求項58】 変異が対立遺伝子変異、翻訳後修飾、核酸修飾、標識、核酸の質量的修飾およびメチル化からなる群から選択され；そして／または

関心のある生体高分子の濃度がそれぞれのサンプルにおいて同じである、生体高分子が核酸、タンパク質、多糖類、脂質、低分子有機メタボラリトまたは中間体であり；そして／または

該頻度が、ゲノム変異を含む生体高分子の質量に対応する、マスペクトルまたはそのデジタル表示のピークの下の面積を決定することを含む方法の評価することにより決定される；

請求項57の方法。

【請求項59】 頻度の決定方法が、バックグラウンドが補正されている、全体のマスペクトルの総面積に対するシグナルまたはそのデジタル表示の比率を決定することにより実施される、請求項58の方法。

【請求項60】 選択されたパラメータにしたがって請求項8のデータベースを分類し、選択されたパラメータにマッチするサンプルを同定すること；

それぞれの同定されたサンプルから生体高分子を単離すること；

所望によりそれぞれ単離された生体高分子をプールすること；

所望により生体高分子の量を増幅すること；

プールした生体高分子を切断して、そのフラグメントを生成させること；

得られるフラグメントのマスペクトルを取得し、対照のマスペクトルとマスペクトルを比較し、スペクトル間の相違を同定し、それによって任意の多型を同定すること；

を含む集団における多型の発見方法；

ここで、

該対照のマススペクトルは、コレクション中の未分類のサンプルまたは異なるパラメーターに従って分類されたサンプルから取得される。

【請求項61】 切断が生体高分子を酵素と接触させることにより行われる、請求項60の方法。

【請求項62】 酵素がヌクレオチドグリコシラーゼ、ニッカーゼおよびII S型制限酵素からなる群から選択される、請求項61の方法。

【請求項63】 生体高分子が核酸またはタンパク質である、請求項60の方法。

【請求項64】 質量分析の形式がマトリックス介助レーザー脱離／イオン化、飛行時間型(MALDI-TOF)、電子スプレー(ES)、IR-MALDI、イオンサイクロトロン共鳴(ICR)、フーリエ変換およびそれらの組み合わせの中から選択される、請求項60の方法。

【請求項65】 複数の生物から体組織または体液のサンプルを取得すること；

各サンプルから生体高分子を単離すること；

それぞれの単離された生体高分子をプールすること；

所望により生体高分子の量を増幅すること；

プールした生体高分子を切断し、そのフラグメントを生成させること；

得られるフラグメントのマススペクトルを取得すること；

各フラグメントの頻度を比較し、平均的な頻度より少ない量で存在するフラグメントを同定し、それによって任意の多型を同定すること；

を含む集団における多型の発見方法。

【請求項66】 切断が生体高分子を酵素と接触させることによりおこなわれる、請求項65の方法。

【請求項67】 酵素がヌクレオチドグリコシラーゼ、ニッカーゼおよびII S型制限酵素からなる群から選択される、請求項66の方法。

【請求項68】 生体高分子が核酸またはタンパク質である、請求項65の方法。

【請求項69】 質量分析の形式がマトリックス介助レーザー脱離/イオン化、飛行時間型(MALDI-TOF)、電子スプレー(ES)、IR-MALDI、イオンサイクロトロン共鳴(ICR)、フーリエ変換およびそれらの組み合わせの中から選択される、請求項65の方法。

【請求項70】 サンプルが健康体の対象から取得される、請求項65の方法。

【請求項71】 選択されたパラメータにしたがって請求項8のデータベースを分類し、選択されたパラメータにマッチするサンプルを同定すること；
それぞれの同定されたサンプルから生体高分子を単離すること；
それぞれ単離された生体高分子をプールすること；
所望により生体高分子の量を増幅すること；
プールした生体高分子における多型の頻度を決定すること；
を含む多型をパラメータと相関させる方法；
ここで、
対象と比較したときの多型の頻度の変化は、多型と選択されたパラメータとの相関を示しており；そして
該対照は、未分類のデータベースまたは異なるパラメータに従って分類されているデータベースより同定されたサンプルから取得した、プールした生体高分子における多型の頻度である。

【請求項72】 パラメータが、人種、年齢、性、身長、体重、アルコール摂取量、妊娠回数、生児出生回数、菜食主義者、肉体的活動の種類、住居の状態および／または特定の状態における居住の期間、教育レベル、親の死亡年齢、親の死亡原因、過去のまたは現在の喫煙者、喫煙者としての期間、喫煙頻度、肉親(親、兄妹、子供)における疾患の発生、処方薬の使用および／またはその理由、入院の期間および／または回数、および環境要因にさらされること、
からなる群から選択される、請求項71の方法。

【請求項73】 パラメータが疾患の発生または肉親のメンバーにおける特定の疾患であり、それによって多型を該疾患と相関させる、請求項72の方法。

【請求項74】 プールした生体高分子がプールした核酸分子である、請求

項71の方法。

【請求項75】 多型がプライマーオリゴ塩基伸長法(PROBE法)により検出される、請求項74の方法。

【請求項76】 プライマーオリゴ伸長法が、

- a)所望により核酸分子を固体支持体上に固定し、固定された核酸分子を作成すること；
 - b)核酸分子を、多型に隣接した部位で核酸分子に相補的なプライマーオリゴヌクレオチドとハイブリダイズさせること；
 - c)ステップc)の生成物をジデオキシヌクレオシド・トリホスフェートまたは3'-デオキシヌクレオシド・トリホスフェートおよびポリメラーゼを含むコンポジションと接触させ、その結果、多型に相補的なジデオキシヌクレオシド・トリホスフェートまたは3'-デオキシヌクレオシド・トリホスフェートのみをプライマー上で伸長させること；および
 - d)伸長したプライマーを検出し、それによりプールした核酸中の核酸分子における多型を検出すること；
- を含む、請求項75の方法。

【請求項77】 検出が質量分析法により行われる、請求項76の方法。

【請求項78】 頻度が、多型を含むプールした核酸中の核酸分子のパーセンテージである、請求項71の方法。

【請求項79】 比率がプールした核酸のマスペクトルを取得することにより決定される、請求項78の方法。

【請求項80】 パラメータが年齢であり、それによって多型を病的状態に対する感受性、早期死亡、または病的状態および早期死亡と相関させる、請求項72の方法。

【請求項81】 (a)選択されたパラメータにしたがって請求項8のデータベースを分類し、選択されたパラメータにマッチするサンプルを同定すること；
(b)それぞれの同定されたサンプルから核酸を単離すること；
(c)所望によりそれぞれの単離された核酸をプールすること；
(d)核酸の量を増幅すること；

(e) 1本鎖核酸を形成させ、それぞれの1本鎖を別個の反応容器に分けること；
(f) それぞれの1本鎖核酸をアダプター核酸と接触させ、アダプター複合体を形成させること；
(g) アダプター複合体をヌクレアーゼおよびリガーゼと接触させること；
(h) ステップ(g)の生成物を、ライゲートしたアダプターを増幅することができる混合物と接触させ、伸長した生成物を生成させること；
(i) ステップ(h)から得られるそれぞれの核酸のマススペクトルを取得し、伸長した生成物に対応するシグナルを同定することにより多型を検出すること；
(j) 同じ鎖上の異なる配列にハイブリダイズする別のアダプター核酸とハイブリダイズ可能な核酸を利用して、ステップ(f)～(i)を繰り返すこと；
を含む、核酸中の多型をハプロタイピングする方法；
ここで、

該多型は1より多い伸長生成物を検出することによりハプロタイピングされる。

【請求項82】 ヌクレアーゼがFen-1である、請求項1の方法。

【請求項83】 選択されたパラメータにしたがって請求項8のデータベースを分類し、選択されたパラメータにマッチするサンプルを同定すること；
それぞれの同定されたサンプルから核酸を単離すること；
それぞれ単離された核酸をプールすること；
所望により核酸の量を増幅すること；
核酸を少なくとも1つの酵素と接触させ、そのフラグメントを生成させること；
得られるフラグメントのマススペクトルを取得すること；
を含む、集団中の多型をハプロタイピングする方法；
ここで、

該多型は、多型に対応するシグナルを検出することにより検出され；そして
該多型は、核酸の同じ鎖に位置する多型のマススペクトルから決定することによりハプロタイピングされる。

【請求項84】 酵素がニッカーゼである、請求項83の方法。

【請求項85】 ニッカーゼがNY2AおよびNYS1からなる群から選択される、請求項84の方法。

【請求項86】 核酸内のメチル化されたヌクレオチドの検出方法であって

、

核酸のサンプルを別個の反応容器に分けること；

1つの反応容器中の核酸を亜硫酸水素塩と接触させること；

各反応容器中の核酸を増幅すること；

各反応容器中の核酸を切断し、そのフラグメントを生成させること；

1つの反応容器から得られるフラグメントのマススペクトル、および別の反応容器から得られるフラグメントの別のマススペクトルを取得すること；

を含む方法；

ここで、

シトシンのメチル化はマススペクトル間のシグナルの相違を同定することにより検出される。

【請求項87】 増幅のステップがウラシルの存在下で行われ；そして切断のステップがウラシルグリコシラーゼにより行われる：請求項86の方法。

【請求項88】 生物学的サンプルのコンポジションを示すデータセットを作成すること；

データセットのノイズを除去し、ノイズが除去されたデータを作成すること；

ノイズが除去されたデータからベースラインを削除し、中間データセット (intermediate data set) を作成すること；

生物学的サンプルに関して推定されるピークを定義すること；

推定されるピークを用いて残留ベースライン(residual baseline)を作成すること；

残留ベースラインを中間データセットから除いて、補正されたデータセットを作成すること；

残留ベースラインを除去することに応じて、補正されたデータセット中で有り得るピーク(probable peak)を位置決定すること；および

位置決定した有り得るピークを用いて生物学的サンプルを同定すること；

を含む、生物学的サンプルの同定方法；

ここで、作成される生物学的サンプルデータセットは、アッセイ用のフラグメン

トのセンス鎖およびアンチセンス鎖からのデータを含む。

【請求項89】 同定が、
センス鎖とアンチセンス鎖からのデータを組み合わせること、およびデータを予測されるセンス鎖およびアンチセンス鎖の値と比較して生物学的サンプルを同定することを含む、請求項88に記載の方法。

【請求項90】 有り得るピークが、センス鎖のデータ由来であるか、アンチセンス鎖のデータ由来であるかに従い、当該同定が、有り得るピークについてピーク確率を導くことを含む、請求項88に記載の方法。

【請求項91】 当該同定が、有り得るピークについてピーク確率を導くこと、および有り得るピークの下で算出した面積と、データセットにおけるすべてのピークの下で算出した予測される平均面積との比率に応じて、対立遺伝子ペナルティーを適用することを含む、請求項88に記載の方法。

【請求項92】 生物学的サンプルのコンポジションを示すデータセットを作成すること；

データセットのノイズを除去し、ノイズが除去されたデータを作成すること；

ノイズが除去されたデータからベースラインを削除し、中間データセットを作成すること；

生物学的サンプルに関して推定されるピークを定義すること；

推定されているピークを用いて残留ベースラインを作成すること；

残留ベースラインを中間データセットから除いて、補正されたデータセットを作成すること；

残留ベースラインを除去することに応じて、補正されたデータセット中で有り得るピークを位置決定すること；および

位置決定した有り得るピークを用いて生物学的サンプルを同定すること；

を含む、生物学的サンプルの同定方法；

ここで、

当該同定には、有り得るピークについてピーク確率を導くこと、および有り得るピークの下で算出した面積と、データセットにおけるすべてのピークの下で算出される予測される面積との比率に応じて、対立遺伝子ペナルティーを適用するこ

とが含まれる。

【請求項93】 同定が、適用される対立遺伝子ペナルティーを受け取らなかった有り得るピークからのデータを比較し、オリゴヌクレオチドの生物学的データにしたがってそれらの質量を決定することを含む、請求項92に記載の方法。

【請求項94】 対立遺伝子ペナルティーが、予測される面積値に対するピークの下面積の比率が30%より大きい、有り得るピークには適用されない、請求項92に記載の方法。

【請求項95】 核酸の領域を増幅しアプ리콘を作成すること、ここで、得られるアプ리콘には1または2以上の酵素制限部位が含まれ；アプ리콘を制限酵素と接触させ、フラグメントを作成すること；得られるフラグメントのマスペクトルを取得すること、および請求項88の方法によりマスペクトルのシグナルを解析すること；を含む、核酸中の多型の検出方法；ここで、該多型はシグナルのパターンから検出される。

【請求項96】 核酸、胎児組織、タンパク質のサンプルからなる群から選択される、複数のサンプル；および各サンプルのソースおよび／または履歴を表す、サンプルを含むコンテナのシンボロジー；を含む標的集団由来のサンプルのサブコレクション；ここで、該標的集団は疾患状態で選択されていない健康体集団であり；該コレクションは、健康体集団からのサンプルを含み；そして該サブコレクションは、特異的なパラメータにしたがってコレクションを分類することにより得られる。

【請求項97】 サンプルが核酸、胎児組織、タンパク質、組織、体液、細胞、種子、微生物、病原体および生殖組織のサンプルからなる群から選択される、請求項26の組み合わせ。

【請求項98】 請求項8のデータベースおよび質量分析計を含む組み合わせ。

【請求項99】 生物学的サンプルを解析するための自動化されたプロセスラインである、請求項98の組み合わせ。

【請求項100】 請求項8のデータベース、ここでサンプルはデータベース内の対象由来のサンプルを含む自動化されたプロセスラインによりテストされ；および

サンプル内の生体高分子の解析のための質量分析法：
を含む、生物学的サンプルのハイスループットプロセッシングのためのシステム。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

関連出願

以下の出願の優先権の利益をここに請求する：

Andreas Braun, Hubert Koster; Dirk Van den Boonの、米国仮出願番号60／217658、7月10日出願、名称「データベースを作成する方法および多型遺伝的マーカーを同定するためのデータベース」；Andreas Braun, Hubert Koster, Dirk Van den Boomの、米国仮出願番号60／159176、1999年10月13日出願、名称「データベースを作成する方法および多型遺伝的マーカーを同定するためのデータベース」；Andreas Braunの、米国仮出願番号60／217251、2000年7月10日出願、名称「多型キナーゼアンカータンパク質遺伝子配列、多型キナーゼアンカータンパク質および多型キナーゼアンカータンパク質およびそれらをコードしている核酸を検出する方法」；およびPing Yipの、米国出願番号09／663968、2000年9月19日出願、名称「生物学的サンプルを同定するための方法および装置」。

許容される場合、前記の出願および仮出願を引用をもって、その全体をここに含ませる。

【0002】

発明の分野

健康体ヒトドナーからのゲノムサンプルのデータベースを創出するためのプロセスおよび方法。当該データベースを使用して多型遺伝的マーカーおよび他のマーカーを同定し、そして疾患および状態と関連させる方法を提供する。

【0003】

背景

すべての生物の疾患は、遺伝され、または体の環境ストレス、例えば、ウイルスおよび毒物への応答に起因する、遺伝的コンポーネントを有する。ゲノムリサーチを進める究極的目標は、この情報を使用して、これらの疾患を同定し、処置し、そして有効に治療する新しい方法を開発することである。第一のステップは、個体サンプルのレベルで疾患組織をスクリーニングし、そしてゲノム変化を同

定することである。

【0004】

次いで、これらの「疾患」マーカーの同定は、これらの誤りのある遺伝子または多型を検出する診断テストの開発および商業化を活気付ける。医学的および薬学的コミュニティに対する問題提起は、単一ヌクレオチド多型（SNP）、マイクロサテライト、タンデムリピート、新規にマッピングされたイントロンおよびエキソンを含む遺伝的マーカーの数を増加させることによって、疾患を同定するだけでなく、また疾患の進行に従い、そして処置に対する生物の応答を予測する、遺伝子型を同定することである。

【0005】

現行の薬学的および生物工学的産業は、疾患を発見し、それからその疾患について、ゲノムの基礎を決定しようと試みる。このアプローチは、時間消費性で、そして高価であり、そして多くの場合、その疾患にどの経路が関係し得るかについて、調査者は推測しなければならない。

【0006】

ゲノミクス

現在、利用可能なゲノム情報を分析するときに使用される2種の主要な戦略は、逆遺伝学的な力ずくの戦略および知識に基づく経路指向的（pathway oriented）フォワードジェネティックス（forward genetics）戦略である。この力ずくのアプローチによって、配列情報の大きなデータベースを得るが、医学的または配列情報の他の使用について、わずかな情報しか得られない。ゆえに、この戦略は、価値に疑問のある漠然とした産物をもたらす。知識に基づく戦略によれば、特定のDNA配列およびその経路の他の産物の医学的使用についての多くの情報を含む小さいデータベースが得られ、そして高価値の具体的な産物が得られる。

【0007】

多型

多型は血液型の同定によって1901以来知られている。1950年代に、これらは大集団の遺伝的研究を使用して、タンパク質のレベルで同定された。1980年代および1990年代に、多くの既知のタンパク質多型が、ゲノムDNA

の遺伝子座と相関された。例えば、アポリポタンパク質E型の4つの対立遺伝子の遺伝子用量 (gene dose) が、遅発型ファミリーのアルツハイマー病のリスクと相関され (例えば、Corder et al. (1993) Science 261: 921-923参照) ; 血液凝固因子の突然変異が活性化タンパク質Cに対する抵抗性と連関され (例えば、Bertin et al. (1994) Nature 369:64-67参照) ; HIV-1 感染に対する抵抗性がCCR-5ケモカインレセプター遺伝子の突然変異体対立遺伝子を有する白人個体で示され (例えば、Samson et al. (1996) Nature 382:772-725参照) ; そして抗原提示細胞 (APC、例えばマクロファージ) の高頻度突然変異性トラクトがAshkenziユダヤ人バックグラウンドの個体の家族性結腸直腸癌で同定された (例えば、Laken et al. (1997) Nature Genet. 17:79-83) 。ヒトゲノムの3百万より多い多型部位が存在し得る。多くは同定されたが、なお特徴を把握され、またはマッピングされ、またはマーカーと連関されていない。

【0008】

単一ヌクレオチド多型 (SNP)

ゲノミクスの焦点の多くは、SNPの同定にあり、それは種々の理由のために重要である。それらは、間接的テスト (ハプロタイプの連関) および直接的テスト (機能変異体) をもたらす。これらは、最も豊富な、そして安定な遺伝的マーカーである。共通の疾患は、共通する遺伝的な変化によってとくにうまく説明され、そしてヒト集団の天然の変異は、疾患、治療および環境的相互作用の理解の助けとなる。

【0009】

現在、DNAのSNPを同定するための唯一の利用可能な方法は、配列決定によるものであり、これは高価で、困難で、そして労働力消費性である。さらに、ひとたびSNPが発見されると、それが真の多型なのか配列決定のエラーなのか決定するために確認しなければならない。また、次いで、発見されたSNPは特定の表現型と連関されるかどうか、評価されなければならない。したがって、疾患についてのゲノム基礎を、およびそのマーカーを同定するための新規パラダイムを開発する必要がある。したがって、疾患のゲノム基礎およびそのマーカーを同定するための方法を提供することがここでの目的である。

【0010】

要約

データベースおよびデータベースを使用する方法を、ここで提供する。このデータベースは、健康であるという基礎のみに基づき選択された集団の対象と連関するパラメータのセットを含む（すなわち、対象が哺乳動物、例えば、ヒトである場合、彼らは外観上の健康および検出可能な感染症がないことに基づいて選択される）。このデータベースは、1または2以上の選択されたパラメータに基づいて分類することができる。

【0011】

データベースは、好ましくはリレーショナルデータベース (relational database) であり、それはそれぞれの対象を表すインデックスが、パラメータ（それらはデータ、例えば、年齢、人種、性別、病歴等、そして究極的には遺伝子型情報であり、データベースに入力され、そして蓄積された）を関連づけるのに役立つ。次いで、このデータベースは、これらのパラメータにしたがって分類することができる。最初に、そのパラメータ情報はそれぞれの対象（そこから体組織または体液サンプルを取得する）によって回答される質問票から取得される。それぞれのサンプルについてさらなる情報を取得するように、この情報をデータベースに入力することができ、そして分類パラメータとして役立てることができる。

【0012】

健康体個体から取得したデータベースは、多くの使用（例えば、既知の多型を表現型または疾患と相関させること）を有する。このデータベースを使用して、有害である、有益である、そして疾患と相関のある対立遺伝子を同定することができる。

【0013】

ここでの目的のために、遺伝子型情報を当業者に既知の任意の方法を使用して取得することができるが、好ましくは質量分析法を使用して取得する。

【0014】

対象および遺伝子型および他のパラメータ、例えば、年齢、人種、種族および性の既存のデータベースの新規の使用を、またここで提供する。任意のデータベ

ースを、ここでの方法にしたがって分類することができ、そして任意の分類パラメータと統計的に有意な相関を示す対立遺伝子を同定することができる。しかし、ここで提供するデータベースおよびランダムに選択したデータベースが、これらの方法でよりよく機能することが注目され、なぜなら、疾患に基づくデータベースは多くの限界（それらは比較的大きさが小さい点、選択された疾患集団の均質性、およびデータベースの選択のためのマーカーと関連する多型のマスキング効果を含む）をこうむっているからである。ゆえに、ここで提供する健康体のデータベースは、これまで認識され、または開拓されていない有利な効果を提供する。

【0015】

しかし、ここで提供する方法は、多型の発見および相関のための分類を有する（または有しない）、疾患に基づくデータベースを含む、選択されたデータベースとともに使用することができる。さらに、ここで提供するデータベースは、多型の発見のために典型的に利用される選択されていないデータベースよりもより大きい遺伝的多様性を表し、したがって、これにより、効率的に多型を発見し、そして相関を得ることができる。

【0016】

ここで提供するデータベースは、同定された多型を取得するために使用し、そしてデータを選択されたパラメータにしたがって分類するときに、それが頻度について変化するか確認することができる。

【0017】

これらの方法のある使用は、既知の遺伝的マーカーの出現後に、特定のパラメータと選択されたマーカーを相関させることであり、それからこの相関を作成したら、疾患との相関を決定し、または同定する。この使用の例は、p 53およびリポタンパク質リパーゼ多型である。ここで例示のように、既知のマーカーは、ある種の群、例えば、特定の人種または種族またはある性別と特定の相関を有することが示される。次いで、そのような相関によって、よりよい診断テストおよび処置養生法の開発が可能となる。

【0018】

これらの方法は、1または2以上の遺伝的マーカーの同定のために有益であり、それらの頻度は、年齢、人種群、性別またはある他の基準の関数（function）として集団内で変化する。これは、以前未知である多型、そして究極的には、疾患の開始（onset）および進行に関係する遺伝子または経路の同定を可能とする。

【0019】

ここで提供するデータベースおよび方法によって、とりわけ、その遺伝子基盤によって疾患プロセスのコンポーネント、特にキーコンポーネントの同定が可能となり、そしてまたプロセス、例えば個体の薬物応答の理解が可能となる。ここで提供するデータベースおよび方法は、また病理学的経路の解明に関する方法で、新規診断アッセイの開発で、新規の可能性のある薬物標的の同定、および新規薬物候補の同定で使用することができる。

【0020】

この方法およびデータベースは、インシリコ（in silico）SNP同定、インビトロSNP同定／明確化、大集団の遺伝的プロファイル、および生物統計的分析および解釈を含むがこれらに限定されない実験的処理とともに使用することができる。

【0021】

ここで提供するデータベースおよびデータベースの対象からの生物学的サンプル、および好ましくはすべての対象またはデータベース中の複数の対象からの生物学的サンプルを含む組み合わせを、またここで提供する。組織および体液サンプルの収集物をまた提供する。

【0022】

年齢と相関し、多型の同定を含み、そして健康体集団の年齢の増加について多型の頻度を決定する、遺伝的マーカーを決定するための方法を、またここで提供する。

【0023】

遺伝的マーカーが病的状態（morbidity）に対する感受性、早期死亡（early mortality）、または病的状態および早期死亡と相関するか否かを決定するための

方法であって、多型を同定し、そして健康体集団で年齢の増加にともなう多型の頻度を決定することを含む方法を、またここで提供する。

ここで記載の任意の方法を、マルチプレックスフォーマットで 사용할 ことができる。

【0024】

遺伝的情報を正確に同定するための装置およびプロセスを、またここで提供する。遺伝的データから高度に自動化された態様で遺伝的情報を抽出することが、ここでのさらなる目的である。したがって、既知の通常のシステムの欠点を克服するために、生物学的サンプルを同定するための方法および装置を提案する。

【0025】

簡単には、生物学的サンプルを同定するための方法およびシステムは、生物学的サンプルのコンポジションを示すデータセットを作成する。特定の例では、そのデータセットは、質量分析計から受けとられるDNAスペクトロメトリデータである。このデータセットは、ノイズが除去され、そしてベースラインが削除されている。生物学的サンプルのあり得るコンポジションが既知であり得るから、予測ピークエリア (area) を決定し得る。予測ピークエリアを使用し、残留ベースラインを作成し、データセットをさらに補正する。次いで、有り得るピーク (probable peak) が補正されたデータセットでは同定可能であり、それを、生物学的サンプルのコンポジションを同定するために使用する。開示の例では、統計的方法を使用して、有り得るピークが実際のピークである、または実際のピークではない、またはそのデータがあまりに決定的でないため利用 (call) できない、確率を決定する。

【0026】

生物学的サンプルを同定するための方法およびシステムは、コンポジションコール (composition call(s)) を高度に自動化された態様で正確に作成することが、有利である。そのような態様では、例えば、完全なSNPプロファイル情報が効率的に収集され得る。収集されたデータが高度に正確な結果で分析されることがより重要である。例えば、特定のコンポジションがコールされるとき、結果は高い信頼性で信頼し得る。そのような信頼性を、使用の確固たる (robust) コ

ンピューターのプロセスによって提供する。

【0027】

図面の説明

図1は、例示的なサンプルバンクを示す。パネル1は、性別および人種の関数としてのサンプルを示す。パネル2は、年齢の関数として白人を示す。パネル3は、年齢の関数としてヒスパニックを示す。

図2Aおよび2Cは、リポタンパク質リパーゼ遺伝子の291S対立遺伝子の年齢および性別分布を示し、全部で436人の男性および589人の女性を調査した。図2Bは、436人の男性について年齢の分布を示す。

【0028】

図3は、集団に基づくサンプルバンキングのための例示的な質問票である。

図4は、血液サンプルコンポーネントのプロセッシングおよびトラッキングを示す。

図5は、「病気」対立遺伝子および「健康体」対立遺伝子の対立遺伝子頻度を年齢の関数として示す。健康体対立遺伝子の相対的頻度が年齢の増加とともに集団中で増加することが注目される。

図6は、ApoE遺伝子型の年齢依存性分布を示す (Schaechter et al. (1994) Nature Genetics 6:29-32参照)。

【0029】

図7A-Dは、データベース中の白人集団中のp53（腫瘍サプレッサー）コドン72の年齢依存性および遺伝子型頻度を示す。*R72および*P72はデータベース集団中の対立遺伝子の頻度を表す。R72、R72P、およびP72は集団中の個体の遺伝子型を表す。ホモ接合性P72対立遺伝子の頻度は、年齢とともに6.7%から3.7%に低下する。

図8は、年齢の関数として、p21 S31R対立遺伝子の対立遺伝子および遺伝子型頻度を示す。

図9は、個体サンプルに対してプールされたFVII対立遺伝子353Qの頻度を示す。

【0030】

図10は、個体サンプルに対してプールされた、CETP（コレステロールエステル輸送タンパク質）対立遺伝子の頻度を示す。

図11は、個体サンプルに対してプールされた、プラスミノージェンアクチベーターインヒビター-1（PAI-1）5Gの頻度を示す。

図12は、PAI-1対立遺伝子のサンプルのマススペクトルおよび人種分布を示す。

図13は、CETP405対立遺伝子のサンプルのマススペクトルおよび人種分布を示す。

【0031】

図14は、第VII因子353対立遺伝子のサンプルのマススペクトルおよび人種分布を示す。

図15は、プールされたDNAサンプルを使用する、PAI-1、CETPおよび第VII因子の人種分布を示す。

図16は、p53-Rb経路およびその経路の種々の因子の間の関連を示す。

図17は、ここで記載したプロセスおよびデータベースを提供する、コンピューター構築性のブロックダイアグラムであり、これは、ここで提供するデータベースを蓄積し、そして分類するための、そしてここで提供する方法を実行する、典型的なコンピューターシステムを示す。

【0032】

図18は、多型遺伝的マーカーを同定するためのデータベースへのアクセスを維持し、そして提供するための、図17に示されるコンピューターを使用して実行される、プロセッシングステップを示すフローダイアグラムを示す。

図19は、AKAP10-1遺伝子座について、年齢および性別で層化された、白人集団での対立遺伝子および遺伝子型分布を示すヒストグラムである。明緑色のバーは、40歳より若齢の個体での頻度を示す。暗緑色のバーは、60歳より高齢の個体での頻度を示す。

図20は、AKAP10-5遺伝子座について、年齢および性別で層化された、白人集団の対立遺伝子および遺伝子型分布を示すヒストグラムである。明緑色のバーは、40歳より若齢の個体の頻度を示す。暗緑色のバーは、60歳より高

齢の個体の頻度を示す。

【0033】

図21は、h-m s r-A遺伝子座について、年齢および性別で層化された白人集団の、対立遺伝子および遺伝子型分布を示すヒストグラムである。明緑色のバーは、40歳より若齢の個体での頻度を示す；暗緑色のバーは、60歳より高齢の個体での頻度を示す。

図22A-Dは、健康体のデータベースのために使用する、サンプルデータ収集質問票である。

【0034】

図23は、アッセイフラグメントからのセンス鎖およびアンチセンス鎖の遺伝子型決定をおこなうときに、図24のコンピューティング装置によって実行されるプロセッシングを示すフローチャートである。

図24は、本発明に従うシステムを示すブロックダイアグラムである。

図25は、本発明に従う、生物学的サンプルを同定する方法のフローチャートである。

図26は、質量分析計からのデータをグラフに表したものである。

図27は、質量分析法データのウェーブレット変換のダイアグラムである。

【0035】

図28は、ウェーブレットステージ0 h i データをグラフに表したものである。

図29は、ステージ0ノイズプロファイルをグラフに表したものである。

図30は、ステージノイズ標準偏差の作成をグラフに表したものである。

図31は、データステージのスレシヨルド (threshold) の適用をグラフに表したものである。

図32は、希薄データセットをグラフに表したものである。

図33は、シグナルをシフトさせる式である。

図34は、ノイズを除去し、そしてシフトしたシグナルの、ウェーブレット変換をグラフに表したものである。

【0036】

図35は、ノイズを除去し、そしてシフトしたシグナルをグラフに表したものである。

図36は、ピークセクションの除去をグラフに表したものである。

図37は、ピークフリーシグナルの作成をグラフに表したものである。

図38は、ベースライン補正を作成する方法のブロックダイアグラムである。

図39は、ベースラインおよびシグナルをグラフに表したものである。

図40は、ベースラインを除去したシグナルをグラフに表したものである。

図41は、圧縮したデータを示す表である。

図42は、データを圧縮する方法のフローチャートである。

図43は、マスシフティングをグラフに表したものである。

【0037】

図44は、ピーク幅の決定をグラフに表したものである。

図45は、ピークの除去をグラフに表したものである。

図46は、ピークを除去したシグナルをグラフに表したものである。

図47は、残留ベースラインをグラフに表したものである。

図48は、残留ベースラインが除去されたシグナルをグラフに表したものである。

【0038】

図49は、ピーク高の決定をグラフに表したものである。

図50は、各ピークについて、シグナル対ノイズ決定をグラフに表したものである。

図51は、各ピークについて、残留エラーの決定をグラフに表したものである。

図52は、ピーク確率をグラフに表したものである。

図53は、ピーク確率に対する対立遺伝子比率の適用をグラフに表したものである。

【0039】

図54は、ピーク確率の決定をグラフに表したものである。

図55は、遺伝子型のコールをグラフに表したものである。

図56は、遺伝子型をコールするための統計的処理を示すフローチャートである。

図57は、標準を欠く遺伝子型決定をおこなうとき、図1のコンピューティング装置によって実行されるプロセッシングを示すフローチャートである。そして

図58は、標準を欠く遺伝子型プロセッシングのための、ピーク確率に対する対立遺伝子比率の適用をグラフに表したものである。

【0040】

詳細な説明

特記しない限り、ここで使用するすべての技術的および科学的用語は、本発明の属する業界の当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。本開示すべてにおいて、ここで引用される、すべての特許、出願、公開された出願および他の刊行物およびGenBankおよび他のデータベースからの配列は、引用によってそのすべてが含まれる。

【0041】

ここで使用するように、生体高分子は、核酸、タンパク質、多糖類、脂質および他の大分子を含むがこれらに限定されない。核酸は、DNA、RNA、およびそのフラグメントを含む。核酸はゲノムDNA、RNAミトコンドリア核酸、クロロプラスト核酸および別の遺伝的物質を有する他のオルガネラに由来し得る。

【0042】

ここで使用するように、病的状態（率）（morbidity）は、状態、例えば、疾患または障害であって、生物、例えば、動物の健康および幸福を妥協する状態を言う。病的状態感受性または病的状態関連性遺伝子は、例えば、ヌクレオチド配列の変化によって変化されるとき、特異的な疾患臨床的表現型の発現を促進する（facilitate）遺伝子である。したがって、病的状態感受性遺伝子は、変化されるとき、生物が特定の疾患を発生させる、尤度または一般的なリスクを増加させるポテンシャルを有する。

【0043】

ここで使用するように、死亡（率）（mortality）は、生物、特に動物が、予測される寿命全部を生存しない統計的尤度を意味する。

ゆえに、高い死亡（率）と関連する、特徴（trait）またはマーカー、例えば、多型は、集団のより若齢のセグメントよりもより高齢なもので、より低い頻度で観察される。

【0044】

ここで使用するように、多型、例えば遺伝的変異は、集団中のゲノムの遺伝子の配列の変異、例えば対立遺伝子変異および発生し、または観察される他の変異を意味する。したがって、多型は、集団中の、2種またはより多い遺伝的に決定される別の配列または対立遺伝子の存在を意味する。これらの相違は、ゲノムのコードおよび非コード部分に存在することができ、そして例えば転写、プロセッシング、翻訳、輸送、タンパク質プロセッシング、トラフィックキング、DNA合成、発現されたタンパク質、他の遺伝子産物または生物学的経路のまたはポスト翻訳修飾の産物および集団のメンバー中に明示される任意の他の相違を含む、核酸配列、遺伝子発現での相違として明示され、または検出されることができる。単一ヌクレオチド多型（SNP）は、単一塩基変化、例えば、塩基の挿入、欠失または変化の結果として生じる多型を意味する。

【0045】

多型マーカーまたは部位は、分岐が存在する遺伝子座である。そのような部位は、一塩基対（SNP）と同じくらい小さくてよい。多型マーカーは、制限フラグメント長多型、種々の数のタンデムリピート（VNTRの）、過剰可変領域、ミニサテライト、ジヌクレオチドリピート、トリヌクレオチドリピート、テトラヌクレオチドリピート、および他の反復パターン、単純配列リピートおよび挿入エレメント、例えばAluを含むがこれらに限定されない。多型形態は、また遺伝子について異なるメンデル的対立遺伝子として明示される。多型は、タンパク質の相違、タンパク質修飾、RNA発現修飾、DNAおよびRNAメチル化、遺伝子発現およびDNA複製を変化させる調節ファクター、およびゲノム核酸またはオルガネラ核酸の任意の他の明示または変化によって観察され得る。

【0046】

ここで使用するように、健康体集団は、疾患フリーである、動物、バクテリア、ウイルス、寄生生物、植物、ユーバクテリア、およびその他を含むがこれらに

限定されない生物の集団を意味する。疾患フリーの概念は、選択される生物の関数 (function) である。例えば、哺乳動物について、それは、任意の疾患状態を明示しない対象を意味する。實際上、ヒトの場合に、健康体対象は、一般集団での最終的な使用のために、血液を献血する血液バンクの基準を通過するヒトドナーとして定義される。これらの基準は以下の通りである：

検出可能なウイルス性、バクテリア性、マイコプラズマ性、および寄生生物性感染症フリーで；貧血性でなく；それから質問票に関連する履歴 (history) に基づいてさらに選択される (図3参照)。

【0047】

したがって、健康体集団は、血液バンク基準にしたがって血液を献血するのに十分健康であり、任意の疾患状態についてさらに選択されていない、偏りのない集団を表す。典型的には、そのような個体は、いずれの明示も有しない。植物について、例えば、それは植物に関連する病害病理を明示しない植物集団である。バクテリアについて、それは環境ストレス、例えば選択物質、熱および他の病原なく複製しているバクテリア集団である。

【0048】

ここで使用するように、健康体のデータベース (または健康な患者データベース) は、任意の特定の疾患について予め選択されていない対象のプロファイルのデータベースを意味する。ゆえに、予め決定された基準にしたがって、健康であるように、データベースのデータのソースとして役立つ対象が選択される。特定の疾患または他の形質 (characteristic) を有する対象について予め選択された、他のそのようなデータベースと異なり、ここで提供するデータベースのための対象は、そのように選択されていない。

【0049】

また、対象が疾患または他の状態を明示しているならば、発見され、または特徴付けられた任意の多型が、無関係の疾患または状態に関連付けられるべきである。好ましい実施態様では、対象がヒトである場合、健康な対象は、疾患症候を明示せず、そして基準、例えば血液ドナーのために血液バンクによってセットされたものに適合する。

【0050】

したがって、データベースのための対象は、動物、植物、バクテリア、ウイルス、寄生生物および核酸を有する任意の他の生物または存在を含むがこれらに限定されない、任意の生物の集団である。好ましい対象には、哺乳動物、好ましいが必然的ではなくヒトが含まれる。そのようなデータベースは、集団の多様性を捕捉し、こうしてまれな多型の発見をすることができる。

【0051】

ここで使用するように、プロファイルは、すべての、年齢、性別、人種、疾患履歴、家族履歴、表現型的な形質、例えば、身長、体重および他の表れるパラメータを必須でなく含むがこれらに限定されないが、これらに関連する情報を意味する。サンプル収集情報フォームは、図22に示され、それはプロファイルの意図を例示している。

【0052】

ここで使用するように、疾患状態は、状態または異常または障害であって、遺伝され、または環境ストレス、例えば、毒物、細菌、真菌およびウイルス性感染から生じ得るものである。

【0053】

ここで使用するように、非選択的对象は、共通の疾患または他の形質を有する予め選択されない対象を意味する。それらは、ここで定義されるように健康であるべきであるように選択することができる。

【0054】

ここで使用するように、表現型は、生物の任意の区別可能な特徴を含むパラメータのセットを意味する。表現型は、身体的特徴であることができ、そして例えば、対象が動物である場合、精神的特徴、例えば感情的特徴であることができる。幾つかの表現型は、質問票によって導いた観察によって（例えば、図3および22参照）または先行する医学的および他の記録を参照することによって決定することができる。ここでの目的のために、表現型は、データベースが分類（sort）されることができる周辺のパラメータである。

【0055】

ここで使用するように、パラメータはデータベースを蓄積するための基礎として役立つ任意の入力データである。これらのパラメータは、表現型特徴、病歴、家族履歴および対象から引き出され、または対象について観察される任意の他のそのような情報を含む。パラメータは、対象、対象によって経験されるある種の履歴または現在の環境的または社会的影響、または対象に関連する者に及ぼす状態または環境的影響を説明し得る。パラメータは、ここで記載され、そして当業者に既知の任意のものを含むがこれらに限定されない。

【0056】

ここで使用するように、ハプロタイプは、一本鎖DNAに位置する2または多型を意味する意味する。ゆえに、ハプロタイピングは、一本鎖DNA上の2またはそれより多い多型の同定を意味する。ハプロタイプは、表現型を示すことができる。幾つかの障害については、単一の多型は、特徴を表すために十分で有り得る。その他の場合には、複数のもの（すなわちハプロタイプ）が必要とされ得る。ハプロタイピングを、核酸を単離し、そして鎖を分離することによって行うことができる。加えて、酵素、例えば、各鎖から異なるサイズのフラグメントを生成する、ある種のヌクレアーゼを使用するとき、鎖分離はハプロタイピングに必要ではない。

【0057】

ここで使用する、使用するように、マススペクトルまたは質量分析法的分析の参照を有するパターンは、形質分布およびシグナルの数（そのようなピークまたはそのデジタル表示）を意味する。

【0058】

ここで使用するように、マススペクトルのコンテキストおよびその分析におけるシグナルは、特定の質量を有する分子の数または相対数である、出力データを意味する。シグナルは、「ピーク」およびそのデジタル表示を含む。

【0059】

ここで使用するように、アダプターは、ハプロタイピング使用Fenリガーゼを引用して使用するとき、所望の多型に特異的にハイブリダイズする核酸を意味する。アダプターは、部分的に二本鎖であることができる。アダプターがその標

的にハイブリダイズするとき、アダプター複合体が形成される。

【0060】

ここで使用するように、標的核酸は、サンプルの所望の任意の核酸を意味する。それは1または2以上のヌクレオチドを含むことができる。

【0061】

ここで使用するように、標準を欠く分析は、内部標準に基づく決定を意味する。例えば、多型の頻度は、単一のマスペクトル内のシグナルを比較することによってここに決定することができる。

【0062】

ここで使用するように、増幅は、生体高分子、特に核酸の量を増加させる手段を意味する。選択される5'および3'プライマーに基づき、増幅は、そしてまた分析の対象であるゲノムの領域を制限し、そして定義するように役立つ。増幅は、当業界で既知の任意の手段によることができ、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）等の使用を含む。多型の頻度を決定することが要求されるとき、増幅、例えばPCRは、定量的にされなければならない。

【0063】

ここで使用するように、切断は、生体高分子の非特異的および特異的フラグメント化を意味する。

ここで使用するように、マルチプレックシングは、1より多い多型の同時的な検出を意味する。マルチプレックシング反応を実施するための方法は、質量分析法と組み合わせて、実際的に既知である（例えば米国特許番号6043031、5547835および国際PCT出願番号97/37041参照）。

【0064】

ここで使用するように、質量分析法の引用は、当業者に既知の、任意の適当な質量分析法形式を含む。そのような形式は、マトリックス介助レーザー脱離／イオン化飛行時間型（MALDI-TOF）、エレクトロスプレー（ES）、IR-MALDI（例えば公開された国際PCT出願番号99/57318および米国特許番号5118937参照）、イオンサイクロトロン共鳴（ICR）、フーリエ変換およびそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない。MALDI

、特にUVおよびIRが好ましい形式に含まれる。

【0065】

ここで使用するように、マスペクトルは、質量分析法によってグラフ的に、または数値的にコード化された生体高分子またはそのフラグメントを分析することから取得されたデータを表したものを意味する。

【0066】

ここで使用するように、血液コンポーネントは、血液から分離されるコンポーネントを意味し、そして赤血球細胞および血小板、血液凝固因子、血漿、酵素、プラスミノゲン、免疫グロブリンを含むがこれらに限定されない。細胞性血液コンポーネントは、血液のコンポーネント、例えば、細胞である赤血球細胞である。血液タンパク質は血液中に通常見出されるタンパク質である。そのようなタンパク質の例は、血液第VIIおよび第VII因子である。そのようなタンパク質およびコンポーネントは、当業者に周知である。

【0067】

ここで使用するように、血漿を、当業者に既知の任意の方法によって分離することができる。例えば、それは赤色細胞にペレット化する力で血液を遠心分離することによって調製することができ、そして赤色細胞およびバフィーコート (buffy coat) (それは白血球を含み、さらにそれは血漿である) の間の界面を形成する。例えば、典型的な血小板濃縮物は少なくとも10%の血漿を含む。

【0068】

血液は、そのコンポーネント (血漿、血小板および赤血球細胞を含むがこれらに限定されない) に、当業者に既知の任意の方法によって分離することができる。例えば、血液は、十分な時間、そして十分な加速度で遠心分離し、赤血球細胞を含むペレットを形成することができる。白血球は、ペレットおよびバフィーコート領域の上清の界面で、おもに収集する。血漿、血小板、および他の血液コンポーネントを含む上清は、次いで除去され、そしてより高い加速度で遠心分離され、それによって血小板ペレットが得られ得る。

【0069】

ここで使用するように、p53は、DNA損傷を評価し、そして細胞成長、D

NA修復およびアポトーシスを制御する、転写因子調節遺伝子として働く、細胞周期コントロールタンパク質である。p53突然変異は、種々の頻度を有するすべての異なる型の白血球を含む、広く種々の異なる癌に見出される。通常のp53機能の喪失は、ゲノムの不安定性および宿主細胞のコントロールされない成長を生じる。

【0070】

ここで使用するように、p21は、通常細胞のG1相アレストと関連する、サイクリン依存性キナーゼインヒビターである。発現トリガーアポトーシスまたはプログラムされた細胞死は、またWilmsの腫瘍、小児性腎臓癌と関連された。

【0071】

ここで使用するように、第VII因子は独特な血液凝固カスケードと関係するセリンプロテアーゼである。この因子は、トロンビンによって活性化され、そして組織因子（第III因子）と、第X因子の第Xa因子へのプロセッシングにおいて働く。証拠は、遺伝子の多型と、心筋梗塞を含む、虚血性心臓血管疾患の高リスクを生じ得る第VII因子活性の増加の間の関連を支持した。

【0072】

ここで使用するように、リレーショナルデータベースは、データの裂およびコラムを含む、例えば2次元の表、またはより高次元のマトリックスのような、マトリックスを表す形態で情報を蓄積する。例えば、1つの実施態様では、リレーショナルデータベースは、それぞれがパラメータを有する別々の表を有する。表は、記録された数と連結され、それはまたインデックスとして作用する。データベースは、表のデータを使用することによってサーチし、または分類することができ、そして任意の適当な蓄積媒体、例えばフロッピーディスク、CD-ROMディスク、ハードドライブまたは他の適当な媒体に蓄積される。

【0073】

ここで使用するように、バーコードは、任意の望まれる大きさおよび形状の、所望により読み取り可能なマークの任意のアレイを意味し、それらは、必ずしも必須ではないのだが、好ましくは、1または2以上のコラムおよび1または2以

上の列の参照コンテキストまたはフレームに編成される。ここでの目的のために、バーコードは、必ずしも「バー」である必要はないがドット、文字または任意のシンボル（複数含む）を含み得る、任意のシンボロジーを意味する。

【0074】

ここで使用するように、シンボロジーは、サンプルに連結される、識別子 (identifier) コードまたはシンボル、例えば、バーコードを意味する。インデックスは、それぞれのそのようなシンボロジーに参照符を付する。シンボロジーは、使用者によって知られ、または設計される任意のコードである。シンボルは、データベースに蓄積される情報と関連される。例えば、各サンプルを、コード化されたシンボロジーで独特に同定することができる。パラメータ、例えば、質問に対する回答および、サンプルの分析により取得される次の遺伝型および他の情報をデータベースに含ませ、そしてシンボロジーと関連させる。データベースを、任意の適当な記録媒体、例えば、ハードドライブ、フロッピーディスク、テープ、CD-ROM、DVDディスクおよび任意の他の適当な媒体に蓄積する。

【0075】

データベース

ヒトの遺伝子型決定は、現在は、疾患組織のサンプルを提供する、病院、組織バンクおよびリサーチ機関との共同に依存している。このアプローチは、疾患の開始および／または進行を、多型または他の遺伝的マーカーの存在と相関させることができるという概念に基づいている。このアプローチは、疾患が特異的なマーカーの存在および特異的なマーカーの不存在と相関しているべきものである、とは考えない。

【0076】

マーカーの出現および消失の同定およびスコア化は、これらのマーカーが健康体対象のバックグラウンドで測定され、ここで、疾患の開始が多型の存在の変化をマスクしないときのみ、可能であることがここで示される。疾患集団からの情報のデータベースは、サンプルの大きさが小さい点、選択の偏り、および不均質性をこうむっている。健康体集団からここで提供したデータベースは、サンプルバンクが大きい点、簡単な選択方法および不均質性を希釈することによってこ

これらの問題を解決する。

【0077】

非選択性、特に健康な対象と関連した、パラメータの第1のデータベースをここで提供する。また、データベースと、各対象から取得されるインデックス化されたサンプルの組み合わせも提供する。さらに、第1のデータベースから作成されるデータベースを提供する。これらは、本来のパラメータ情報に加えて、例えば、サンプルに由来する、ゲノム配列情報を含むがこれらに限定されない遺伝子型情報を含む。

【0078】

ここで健康体データベースと命名したデータベースは、特定の疾患について予め選択されない対象から取得されるため、そのように命名する。ゆえに、個々のメンバーは疾患を有しているかもしれないが、個体の収集は特定の疾患を有するように選択されているわけではない。

【0079】

パラメータを取得する対象は、好ましくはすべての集団にわたり、ランダムに選択されている対象のセット、または疾患フリーまたは健康であるように予め選択される、対象のセットのいずれかを含む。結果として、データベースは、任意の予め選択された表現型、遺伝子型、疾患または他の形質を表すようには選択されない。典型的には、データベースが調製される対象の数は、ここで提供する方法に使用するとき、統計的に有意な結果が得られるように選択される。

【0080】

好ましくは、対象の数は、100より多く、より好ましくは200より多く、なおより好ましくは、1000より多い。正確な数は、データベースを分類するために使用するべきパラメータ（複数含む）の頻度に基づいて経験的に決定することができる。一般に、集団は、少なくとも50、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも5000、または少なくとも10000またはより多い対象を有することができる。

【0081】

対象の収集物を同定し、各対象についての情報を記録し、そしてデータベース

として各対象と連関させる。各対象と連関している情報は、対象の履歴的形質に関連する情報、表現型的形質およびまた遺伝型形質、医学的形質および任意の他の特徴および決定することのできる対象についての形質を含むがこれらに限定されない。この情報は、データベースを蓄積するための基礎として役立つ。

【0082】

例示的实施態様では、対象は、哺乳動物、例えば、ヒトであり、そして情報は、1または2以上のパラメータ、例えば年齢、性別、病歴、人種および任意の他の要因と関連する情報である。そのような情報は、動物が例えばヒトであるとき、質問票によって、そして個体についての観察、例えば髪の色、目の色、および他の形質によって取得することができる。遺伝子伝型情報は、対象からの組織または他の体および体液サンプルから取得することができる。

【0083】

健康体ゲノムデータベースは、血液サンプルのライブラリーから健康体個体からのプロファイルおよび多型を含むことができ、ここでライブラリーの各サンプルは、個体および分離血液または他の組織サンプルである。データベースの各サンプルは、ドナーの性別、年齢、人種群、および病歴についてプロファイル化される。

【0084】

データベースは、最初に対象の健康体集団を同定し、そして各対象についてデータベースのパラメータを分類するように役立つ情報を取得することによって作成する。この情報を好ましくは蓄積媒体、例えば、コンピューターのメモリーに入力する。

【0085】

データベースを作成するために使用する集団の各対象について取得された情報を、コンピューターメモリーまたは他の適当な蓄積媒体に蓄積する。この情報を各対象と連関された識別子 (identifier) と連結させる。ゆえに、データベースは、対象を、例えば、バーコードの表すデータポイントによって同定し、それから個体について、すべての情報、例えば、質問票からの情報をデータポイントと連関させる。情報が収集されるように、データベースは作成される。

【0086】

したがって、例えば、プロフィール情報、例えば、質問票から取得される対象履歴を、データベースに収集する。得られたデータベースは、標準的ソフトウェアを使用し、例えば、年齢、性別および／または人種によって、望まれるように分類することができる。サンプルが取得されるべき対象のための例示的質問票を、図22A-Dに示す。各質問票を、好ましくはバーコード、特にデータベースへの入力のため機械読み取り可能バーコードによって同定する。対象がデータを提供し、そして健康であると思われる後（すなわち、献血のための基準に適合する）、質問票のデータをデータベースに入力し、そしてバーコードと関連させる。組織、細胞または血液サンプルを対象から取得する。

【0087】

図4は、血液サンプルコンポーネントのプロセッシングおよび追跡（tracking）を例示する。各コンポーネントをバーコードで追跡し、日付を付し、データベースに入力し、そして対象および対象のプロフィールと関連させる。典型的には、全血を遠心分離し、血漿、赤血球細胞（ペレット性である）および間の層である Buffy coat に見出される白血球を生成する。種々のサンプルを取得し、そしてバーコードでコード化し、そして必要な使用のために蓄積する。

【0088】

サンプルを対象から収集する。サンプルは、組織、細胞、および流体、例えば核酸、血液、血漿、羊水、滑膜液、尿、唾液、水性体液、汗、精液サンプルおよび脳髄液を含むがこれらに限定されない。サンプルの特定のセットは集団の生物に依存することが理解される。

【0089】

ひとたびサンプルを取得すると、収集物を好ましい実施態様では蓄積することができ、各サンプルを識別子、特に機械読み取り可能コード、例えばバーコードでインデックスを付する。分析のために、サンプルまたはサンプルのコンポーネント、特に生体高分子および小分子、例えば核酸および／またはタンパク質およびメタボライトを単離する。

【0090】

サンプルの分析後、この情報を蓄積媒体のメモリーにおいてデータベースに入力し、そして各対象と関連させる。この情報は、遺伝子型情報を含むがこれらに限定されない。特に、多型を示す核酸配列情報および他の情報、例えば、PCRフラグメントの質量、ペプチドフラグメント配列または質量、生体高分子および小分子のスペクトルおよび遺伝子、遺伝子産物または集団内の多型の存在が推論されることができ他のマーカーの構造または機能の他の印。

【0091】

例示的实施態様では、データベースは、血液サンプルの収集物に由来することができる。例えば、図1（また図10参照）は、5000個体サンプルを超える収集物の状態を示す。サンプルを、SOP（標準的取り扱い処理）ガイドラインにしたがって実験室でプロセッシングした。任意の標準的血液プロセッシングプロトコルを使用し得る。

【0092】

ここで記載の例示的データベースのために、以下の基準を使用して対象を選択した：

感染性物質についてはテストはしない。

年齢：少なくとも17歳

体重：最小で110ポンド

永久に不適格：

肝炎の履歴（11歳より後）

白血病リンパ腫

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、AIDS

慢性腎臓疾患

【0093】

一時的に不適格：

妊娠—出産、流産、中絶後6週まで

大きな外科手術または点滴—1年間

単球増加症—完全な回復まで

全血献血のまえ—8週間

注射による抗生物質、1週間；口により、48時間、
皮膚複合感染のための抗生物質を除く；

年繰り延べ

もし除去されないなら、内部癌および皮膚癌は、なおり、そして再発はない

これらは献血について血液バンク基準に対応し、そしてヒト健康体データベースについてここで定義されるような健康体集団を表す。

【0094】

データベースの構造

当業者に既知の任意の適当なデータベース構造およびフォーマットを使用し得る。例えば、リレーショナルデータベースは好ましいフォーマットであり、そこではデータが各対象を同定するインデクサー（indexer）によって連結されたパラメータのマトリックスまたは表として蓄積される。データベースを分類することを含む、調製および操作のためのソフトウェアを、商業的に利用可能であるソフトウェア、例えば、マイクロソフトアクセスから容易に開発し、または適合させることができる。

【0095】

質コントロール

質コントロール処理を実行することができる。例えば、サンプルの収集の後、バンクの収集物の質を評価することができる。例えば、混合したサンプルを、既知のマーカー、例えば性別についてのテストによってチェックすることができる。サンプルの人種による分離の後、サンプルを特定の人種、例えば、HLA DQA1群特異的コンポーネントと関連するマーカーについてランダムにテストし、サンプルが適当に人種群によって分類されたかどうか評価する。例示的サンプルバンクを図4に示す。

【0096】

データベースのための遺伝子型データおよび他のパラメータの取得

情報および履歴パラメータのデータベースへの入力の後、各対象から取得されるサンプルからの材料を分析する。分析する材料は、タンパク質、メタボライト、核酸、脂質および任意の他の望まれる材料の構成物を含む。例えば、核酸、例

えば、ゲノムDNAを配列決定によって分析することができる。

【0097】

配列決定を当業者に任意の既知の方法を使用して、行うことができる。例えば、多型が同定され、または既知であり、そしてデータベースの対象のその頻度または存在を評価することが望まれるなら、各サンプルからの所望の領域を、例えば、PCRまたは制限フラグメント、ハイブリダイゼーションまたは当業者に既知の他の適当な方法によって単離することができ、そして配列決定する。ここでの目的のために、配列決定分析は、好ましくは質量分析法（例えば、米国特許番号5547835、5622824、5851765、および5928906参照）を使用して実施する。核酸は、ハイブリダイゼーションによって、また配列決定することができ（例えば米国特許番号5503980、5631134、5795714参照）、これらは質量分析法による分析を含む（米国出願番号08/419994および09/395409参照）。

【0098】

他の検出方法では、対立遺伝子変異体を同定する前に、まず増幅することが必要である。増幅は、当業界で既知の方法にしたがって、例えばPCRおよび／またはLCRによって行うことができる。ある実施態様では、細胞のゲノムDNAを2種のPCRプライマーに曝露し、そして望まれる量の増幅されたDNAを生成するのに十分な何回かのサイクルの増幅に付する。好ましい実施態様では、プライマーは、150ないし350塩基対離れて位置する。

【0099】

別の増幅方法は、下記のものを含む：

自己持続性配列複製（Guatelli, J. C. et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:1874-1878）、転写的増幅系（Kwoh, D. Y. et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86: 1173-1177）、Q-Beta Replicase（Lizardi, P. M. et al., 1988, Bio/Technology 6:1197）、または任意の他の核酸増幅方法、次いで当業界で周知の方法を使用する増幅された分子の検出。これらの検出スキームは、そのような分子が非常に少量で存在するならば、核酸分子の検出のために特に有用である。

【0100】

核酸は、また検出方法およびプロトコル、特に質量分析法によるものによって分析することができる（例えば、米国特許番号5605798、6043031、共係属している、米国出願番号08/744481、米国出願番号08/990851、国際PCT出願番号WO99/31273、国際PCT出願番号WO98/20019参照）。これらの方法は、自動化することができる（例えば、共係属している、米国出願番号09/285481および公開された国際PCT出願番号PCT/US00/08111であって自動化されたプロセスラインを記載するもの参照）。

【0101】

ここでの分析の方法の好ましいものは、検出のため質量分析法でのプライマーオリゴ塩基伸長（PROBE）反応に関係するものを含む（ここで記載され、そして他に、例えば、米国特許番号6043031参照；また米国出願番号09/287681、09/287682、09/287141および09/287679、共係属している米国出願番号08/744481、国際PCT出願番号WO98/20019として公開され、そして米国出願番号08/744481、08/744590、08/746036、08/746055、08/786988、08/787639、08/933792、08/746055、08/786988および08/787639に基づく、国際PCT出願番号PCT/US97/20444参照；また米国出願番号09/074936、米国特許番号6024925、および米国出願番号08/746055および08/786988および公開された国際PCT出願番号WO98/20020参照）。

【0102】

分析を実施するための好ましいフォーマットは、固体支持体、例えば、シリコンまたはシリコンコート基質に生体高分子が連結されているチップに基づくフォーマット、好ましくはアレイの形態である。より好ましくは、分析を、質量分析法、特にMALDIを使用して実施するとき、小さいナノリットルレベルの体積のサンプルを負荷し、こうして得られるスポットはレーザースポットのサイズくらい、またはより小さい。これは達成されるとき、質量分析分析から得られる結

果は定量的であることが見出される。得られる質量スペクトルのシグナルの面積は濃度に比例的である（バックグラウンドについて標準化され、そして補正されるとき）。

【0103】

そのようなチップを調製し、そして使用方法は、米国特許番号6024925、共係続している、米国出願番号08/786988、09/364774、09/371150および09/297575に記載され；また米国出願番号PCT/US97/20195であってWO98/20020として公開されているもの参照。これらの分析を実施するためのチップおよびキットは、SEQUENOMから商標MassARRAYで商業的に入手可能である。MassArrayは、結果をより迅速に送達するために、ミニチュア化されたアレイおよびMALDI-TOF（マトリックス介助レーザー脱離イオン化—飛行時間型）質量分析法と結合された酵素的プライマー伸長反応の忠実性による。それは、タグのない遺伝的変異体と関連したDNAフラグメントのサイズの単一塩基変化を正確に区別する。

【0104】

ここで提供する方法は、対立遺伝子の定量的な決定を可能とする。マスペクトルのシグナルの面積は、定量的な決定のために使用することができる。頻度は、すべてのスペクトルの総面積に対するシグナルの比率（ratio）から決定され、バックグラウンドについて補正される。これは前記出願に記載されたようなPROBE技法により可能であり、引用によりここに含ませる。

【0105】

核酸を分析するさらなる方法は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、リガーゼ連鎖反応（LCR）、ミニPCR、ローリングサークル増幅、自己触媒的方法、例えば、Q β レプリカーゼ、TAS、3SR、および当業者に既知である任意の他の適当な方法を含む、増幅に基づく方法を含む。

【0106】

多型の分析および同定および検出のための他の方法は、対立遺伝子特異的プローブ、サザン分析、および他のそのような分析を含むがこれらに限定されない。

【0107】

以下に記載の方法は、質量分析法がフラグメント混合物を分析するために使用されるとき、所望の増幅され、または非増幅性ヌクレオチド配列をフラグメント化し、それによって質量シグナルのセットを生成する方法を提供する。増幅されたフラグメントは、標準的ポリメラーゼ連鎖反応（US 4683195および4683202）によってもたらされる。フラグメント化方法は、DNAの一本鎖または二本鎖を切断する酵素およびDNAをライゲートする酵素の使用に関係する。切断酵素はグリコシラーゼ、ニッカーゼ、および部位特異的および部位非特異的ヌクレアーゼであることができ、グリコシラーゼ、ニッカーゼ、および部位特異的ヌクレアーゼが最も好ましい。

【0108】

グリコシラーゼフラグメント化方法

DNAグリコシラーゼはある種のタイプのヌクレオ塩基を所望のDNAフラグメントから特異的に除去する。これらの酵素は、それによって脱塩基(abasic)部位を生成する事ができ、それらは、脱塩基部位で特異的にさらされたフォスフェート骨格を切断し、そして配列を示すヌクレオ塩基特異的フラグメントのセットを生成する、さらなる切断酵素によって、またはアルカリ溶液およびまたは熱のような化学的手段によって認識することができる。DNAグリコシラーゼおよびその標的化されたヌクレオチドのある組み合わせの使用は、任意の所望の標的領域の塩基特異的シグナチュアパターンを生成するために十分である。

【0109】

多くのDNAグリコシラーゼが既知であり、酵素の修飾ヌクレオチドまたはヌクレオチドアナログ標的に対応し、例えば、DNAグリコシラーゼはウラシルDNAグリコシラーゼ(UDG)、3-メチルアデニンDNAグリコシラーゼ、3-メチルアデニンDNAグリコシラーゼII、ピリミジンヒドレートDNAグリコシラーゼ、FaPy DNAグリコシラーゼ、チミジンミスマッチDNAグリコシラーゼ、ヒポキサンチンDNAグリコシラーゼ、5-ヒドロキシメチルウラシルDNAグリコシラーゼ(HmUDG)、5-ヒドロキシメチルシトシンDNAグリコシラーゼ、または1, N6-エテノアデニンDNAグリコシラーゼである

ことができる（例えば米国特許番号5536649、5888795、5952176および6099553、国際PCT出願番号WO97/03210、WO99/54501参照；またEftedal et al.(1993)Nucleic Acids Res 21:2095-2101, Bjelland and Seeberg (1987)Nucleic Acids Res. 15:2787-2801, Saporbaev et al. (1995)Nucleic Acids Res. 23:3750-3755, Bessho(1999)Nucleic Acids Res. 27:979-983参照）。好ましいグリコシラーゼはウラシルDNAグリコシラーゼ（UDG）である。

【0110】

例えばウラシルは、通常のDNA前駆体ヌクレオチド（例えば、dCTP、dATP、およびdGTP）およびdUTPの存在下で、DNAを増幅することによって増幅DNA分子に組み込むことができる。増幅された産物がUDGで処理されるとき、ウラシル残基が切断される。UDG反応からの産物の次の化学的処理によって、フォスフェート骨格の切断およびヌクレオ塩基特異的フラグメントの生成を得る。さらに、グリコシラーゼ処理の前に、増幅産物の相補鎖の分離により、生成されるべきフラグメント化の相補的パターンを得る。

【0111】

したがって、dUTPおよびウラシルDNAグリコシラーゼの使用によって、相補鎖のT特異的フラグメントの生成が可能となり、したがってこれは、所望の配列内のTおよびA位置の情報を提供する。これと同様に、両方の（相補的）鎖（すなわちC特異的グリコシラーゼ）のC特異的反応は、もし両方の増幅鎖のフラグメント化パターンが別個に分析されるならば、所望の配列内のCおよびG位置の情報をもたらす。したがって、グリコシラーゼ法および質量分析法によって、A、C、GおよびT特異的フラグメント化パターンの全シリーズが分析されることができる。

【0112】

ニックラーゼフラグメント化法

DNAニックラーゼ、またはDNアーゼを使用して、DNA二重らせんの1の鎖を認識し、そして切断することができる。多くのニックラーゼが既知である。これらのうちに、例えば、ニックラーゼNY2AニックラーゼおよびNYS1ニックラーゼ

(Megabase) があり、以下の切断部位を有する；

NY2A: 5' . . . R NG . . . 3'

3' . . . Y TC . . . 5'、ここで、R=AまたはGおよびY=CまたはT

NYS1: 5' . . . CC [A/G/T] . . . 3'

3' . . . GG [T/C/A] . . . 5'。

【0113】

Fenリガーゼフラグメント化法

Fenリガーゼ法は、2種の酵素：Fen-1酵素およびリガーゼに関係する。Fen-1酵素は“フラップ”エンドヌクレアーゼとして知られる部位特異的ヌクレアーゼである（米国特許5843669、5874283および6090606）。この酵素は、標的DNA鎖にハイブリダイズされる2種のオリゴヌクレオチドのオーバーラップによって創出されるDNA“フラップ”を認識し、そして切断する。この切断は高度に特異的であり、そして単一塩基対突然変異を認識することができ、これにより所望のあるSNPの個々のヘテロ接合性から単一ホモログの検出、それからフラグメント内に存在する他のSNPのそのホモログの遺伝子型決定を可能とする。Fen-1酵素は、Fen-1様ヌクレアーゼ、例えばヒト、ハツカネズミ、およびツメガエル属XPG酵素および酵母RAD2ヌクレアーゼまたは例えば、*M.jannaschii*、*P. furiosus*、および*P. woesei*からのFen-1エンドヌクレアーゼであることができる。好ましい酵素には、Fen-1酵素が含まれる。

【0114】

リガーゼ酵素は、2つの二本鎖核酸フラグメントの間のホスホジエステル結合を形成する。リガーゼは、DNAリガーゼIまたはDNAリガーゼIIIであることができる（例えば、米国特許番号5506137、5700672、5858705および5976806参照；またWaga. et al. (1994) J. Biol. Chem. 269: 10923-10934、Li et al. (1994) Nucleic Acids Res. 22:632-638、Arrand et al.(1986) J. Biol. Chem. 261: 9079-9082、Lehman (1974) Science 186: 790-797、Higgins and Cozzarelli(1979)Methods Enzymol. 68:50-71、Lasko et al. (1990)Mutation Res. 236:277-287、およびLindhahl and Barnes (1992)Ann

。 Rev.Biochem. 61:251-281参照)。

【0115】

熱安定性リガーゼ (Epicenter Technologies) は、ここでの使用のための好ましいリガーゼに含まれ、ここで“熱安定性”は、DNAの2つの鎖を分離するために必要である温度への曝露の後、なお活性を保持しているリガーゼを意味する。

【0116】

タイプII S酵素フラグメント化法

制限酵素は、特定の認識配列内、またはそれに隣接する特異的部位で二本鎖DNAに特異的に結合し、そして切断する。これらの酵素を、当業者に知られているように2種の群に分類する (例えばタイプI、II、およびIII)。タイプIおよびタイプIII酵素の特性のために、これらは分子生物学的应用に広く使用されていない。したがって、本発明のためにタイプII制限酵素が好ましい。当業界で既知である何千もの制限酵素のうち、179種の異なるタイプII特異性がある。179種の独特のタイプII制限エンドヌクレアーゼのうち、31種が4塩基配列を有し、11種が5塩基認識配列を有し、127種が6塩基認識配列を有し、そして10種が6塩基より大きい認識配列を有する (米国特許5604098)。カテゴリータイプIIのうち、タイプII Sが好ましい。

【0117】

タイプII S酵素は、Alw XI、Bbv I、Bce 83、Bpm I、Bsg I、Bsm AI、Bsm FI、Bsa I、Bcc I、Bcg I、Ear I、Eco 571、Esp 31、Fau I、Fok I、Gsu I、Hga I、Mme I、Mbo II、Sap I、等であることができる。好ましいタイプII S酵素はFok Iである。

Fok I酵素エンドヌクレアーゼは、例示的な周知の、タイプII Sクラスの特徴を把握されたメンバーである (例えば、米国特許5714330、5604098、5436150、6054276および5871911参照; またSzybalski et al. (1991)Gene 100:13-16、Wilson and Murray(1991)Ann. Rev. Genet. 25:585-627、Sugisaki et al.(1981)Gene 16:73-78、Podhajskaand Szalski

(1985) Gene 40:175-182参照。F o k Iは配列5' G G A T G - 3'を認識し、そしてそれによりDNAを切断する。タイプI I S制限部位は、DNA標的を増幅するために使用されるプライマーにタイプI I S制限部位を組み込むことによって、DNA標的に導入することができる。F o k Iでの消化によって生成したフラグメントは、部位特異的であり、そして質量分析法、例えば、MALDI-TOF質量分析法、ESI-TOF質量分析法、および当業者に周知である任意の他のタイプの質量分析法によって分析することができる。

【0118】

かつて、多型が年齢のようなパラメータと相関していることが見出された。対立遺伝子脱落のための誤りの結果の可能性を、ゲノムの隣接領域で比較PCRを行うことによって試験することができる。

【0119】

分析

データベースの使用では、対立遺伝子頻度を集団にわたり、集団の各サンプルを個々に分析し、各個体サンプルの所望の対立遺伝子またはマーカの存在または不存在を決定し、それから集団のマーカの頻度を決定することによって決定することができる。次いで、このデータベースを分類し（層化し）、標準的統計的分析を使用して、対立遺伝子および選択されたパラメータの間の任意の相関を同定することができる。もし相関、例えば、年齢と特定のマーカの減少または性別または他のパラメータとの相関が観察されるならば、そのときはそのマーカがさらなる研究、例えば、関係する遺伝子または経路を同定するための遺伝的マッピングのための候補である。

【0120】

次いで、例えば、マーカは疾患と相関づけられ得る。ハプロタイピングを、また実施することができる。遺伝的マッピングを標準的方法を使用して実施することができ、そしてまた他のデータベースの使用、例えば、障害と連関されるべき予め決定されたデータベースを要し得る。

例示的な分析を実施し、そしてこれらを図に示し、そしてここで考察する。

【0121】

サンプルをプールする

ここで提供するデータベース、またはそのような情報の任意の他のデータベースを使用して、それぞれのサンプルを別々に試験することによって取得された実質的に同じ頻度を、サンプルを、例えば、10、20、50、100、200、500、1000または任意の他の数のバッチでプールすることによって取得することができるが見出される。正確な数を必要ならば経験的に決定し、そして3より小さいことができる。

【0122】

ある実施態様では、遺伝子型、および他のマーカーの頻度を、サンプルをプールすることによって取得することができる。この標的集団を実施するために、そして評価すべき遺伝的変異を選択し、複数の生体高分子のサンプルを集団のメンバーから取得し、そしてマーカーまたは遺伝子型を推論することができる生体高分子を決定し、または検出する。プール中のテストするサンプルを個々に比較し、そしてその分類した結果を図9に示し、第VII因子対立遺伝子353Qの頻度を示す。図10は、プール性対個体サンプルにおける、CETP対立遺伝子CETPの頻度を示す。図15は、データを取得するためにプールしたDNAサンプルを使用する、データベース中の種々の人種の群のなかの人種の多様性を示す。図12-14はこれらのサンプルについてマススペクトルを示す。

【0123】

テストサンプルをプールすることは、ここで提供する健康体のデータベースに適用できるだけでなく、また疾患性集団に由来する典型的なデータベースを含む、対象および遺伝子型の情報の任意のデータベースへの入力のためのデータを集めるときに使用できる。ここで実証されることは、達成した結果は、もし各サンプルを別に分析するならば達成されるのと統計的に同じ結果であるという、発見である。方法、例えばここで提供する質量分析法によってプールしたサンプルの分析によって、そのようなデータの解決および結果の数量化が可能となる。

【0124】

第VII因子についてR53Q酸多型を評価する。図9では、“個体”データは92個体の反応物で観察された対立遺伝子頻度を表す。プールしたデータは、

単一のプローブの反応にプールした同じ92個体の対立遺伝子頻度を表す。個体のドナーのサンプル中のDNAの濃度は、250ナノグラムである。プールしたサンプルのDNAの総濃度は、また250ナノグラムであり、ここですべての個々のDNAの濃度は、2.7ナノグラムである。

【0125】

スペクトルの質または検出するサンプルの量を定量する能力の何らの変化なく、2.7ナノグラムから0.27ナノグラムに、プールしたサンプルの個体のDNA濃度を減少させることが可能であることがまた示された。ゆえに、低濃度のサンプルを、このプールする方法で使用し得る。

【0126】

データベースおよびそれによって同定したマーカーの使用

ゲノムの首尾よい使用は、科学的な仮説（すなわち一般的な遺伝的変異、例えば、SNP）、研究計画（すなわち複合的な障害）、サンプルおよび技術、例えばチップに基づく質量分析分析（例えば、米国特許番号5605798、米国特許番号5777324、米国特許番号6043031、共係属している米国出願番号08/744481、米国出願番号08/990851、国際PCT出願番号WO98/20019、共係属している米国出願番号09/285481であって分析のための自動化されたプロセスラインを記載しているもの参照；また例えば、米国出願番号08/617256、09/287681、09/287682、09/287141および09/287679、共係属している米国出願番号08/744481、米国出願番号08/744481、08/744590、08/746036、08/746055、08/786988、08/787639、08/933792、08/746055、09/266409、08/786988および08/787639に基づき、国際PCT出願番号WO98/20019として公開された、国際PCT出願番号PCT/US97/20444参照；また米国出願番号09/074936参照）を要求する。これらの態様のすべては、ここで提供するデータベースおよび収集中のサンプルと結合させて使用することができる。

【0127】

それによって同定したデータベースおよびマーカーを、例えば、以前同定されていない、または未知の遺伝的マーカーの同定のために、そして既知のマーカーの新規な使用を同定するために、使用することができる。同定されるマーカーとして、これらをデータベースに入力し、さらなる相関を決定し得るパラメータを分類するように使用するため、データベースに入力し得る。

【0128】

予め同定されていない未知の遺伝的マーカー

健康体のデータベースのサンプルを使用して、またデータベースの集団の多型を調査するときに、任意のマッピング、配列決定、増幅および他の方法論を使用し、新規の多型および遺伝的マーカーを同定することができる。次いで、こうして同定した多型を、各サンプルについてデータベースに入力することができ、そしてその多型を分類用パラメータとして使用して、データベースを分類（層化）することができ、例えば同定したマーカーの頻度の年齢相関性変化を表す、任意のパターンおよび相関を同定することができる。相関を同定するならば、マーカーの遺伝子座をマッピングし、そしてその機能または効果を評価し、または演繹することができる。

【0129】

こうして、ここにデータベースは以下のための手段を提供する：

集団で、年齢の増加にともなうマーカーの発生または消失を比較することによって、遺伝子的要因の有意に異なる対立遺伝子頻度を同定し、それからそのマーカーと疾患または生物学的経路を連関させること；

【0130】

男性を女性集団と比較し、または他の選択された層化された集団を比較することによって、疾患を生じる遺伝的要因の有意に異なる対立遺伝頻度を同定し、そしてそのマーカーを疾患または生物学的経路と連関させること；

【0131】

異なる人種群を比較することによって、疾患を生じる遺伝的要因の有意に異なる対立遺伝子変異を同定し、そしてそのマーカーをその人種群に高頻度で存在すると知られている、疾患または生物学的経路と連関させること；

【0132】

年齢、性別、および人種起源にしたがって層化された、全般に任意交配された集団中の遺伝子の潜在的に機能的な変異体をプロファイルし、そしてそれによって調査した集団の身体的状態への変異体遺伝子の寄与を実証すること；

【0133】

年齢、性別、および人種起源にしたがって層化された、全般に任意交配された集団内で遺伝子不平衡分析を実施することによって機能的に関連のある遺伝子変異体を同定し、そしてそれによって調査した集団の身体的状態へのそれらの寄与を実証すること；

【0134】

年齢、性別、および人種起源にしたがって層化された、全般に任意交配された集団内で連鎖不平衡分析を実施することによって、潜在的に機能的な染色体または染色体の部分の変異体を同定し、そしてそれによって調査した集団の身体的状態に対するそれらの寄与を実証すること。

【0135】

同定したマーカーおよび既知のマーカーの使用

このデータベースを、また既知で蓄積したマーカーと組み合わせて使用し、任意の相関を同定し得る。例えば、データベースは、以下のために使用することができる；

医学的に関連のある多型マーカーの存在を、決定および評価すること；

【0136】

医学的に関連のある遺伝的要因の診断的な特異性を決定および評価すること；

医学的に関連のある遺伝的要因の肯定的な予測値を決定および評価すること；

原因となる遺伝的要因に関して、全体の集団内で、例えば、糖尿病、高血圧、自己免疫性疾患、アテローム性動脈硬化症、癌および他の疾患を含むがこれらに限定されない、複合的な疾患の発生を決定し、および評価すること；

【0137】

予防的な疾患処置のための適当な戦略を描くこと；

原発性疾患介入のための適当なタイムラインを描くこと；

これらの一般的な利用可能性に関して単離した集団で同定された関連のある遺伝的要因を医学的に確認すること；

これらの一般的な利用可能性に関して単離された集団で同定されたすべての潜在的な標的構造を含む疾患経路を確認すること；および

これらの一般的な利用可能性に関して単離された集団内で同定された適当な薬物標的を確認すること。

【0138】

多型が連鎖し得る疾患および障害には、先天性の代謝の誤りに連鎖したもの、後天性の代謝的障害、介在性代謝、発癌経路、血液凝固経路、およびDNA合成および修復経路DNA修復／複製／転写因子および活性、例えば発癌、加齢および血液凝固に関係する遺伝子および血栓に関連する関連性生化学的経路、塞栓、発作、心筋梗塞、脈管形成および発癌を含み得る。

【0139】

例えば、多くの疾患が、中間代謝の酵素の不足または欠損によって引き起こされ、または関係し（例えば、以下の表1および2参照）、それは酵素基質を摂取すると、臓器および組織（特に、幼児の脳および他の臓器に発生し、精神的遅滞および他の発育障害を生じる）を損傷させる有害なメタボライトの蓄積を生じる。

【0140】

非常に興味ある障害のマーカーおよび遺伝子の同定
モデル系

幾つかの遺伝子系、例えば、p21、p53およびリポタンパク質リパーゼ多型（N291S）を選択した。p53遺伝子は、多様な腫瘍タイプで突然変異している腫瘍抑制遺伝子である。ある共通する対立遺伝子変異体がコドン72に存在する。p53遺伝子で同定された多型、すなわちR72P対立遺伝子は、当該遺伝子のコドン72でアルギニンからプロリンへのアミノ酸の置換を生じる。

【0141】

疾患性集団を使用して、米国のアフリカ系アメリカ人および白人のなかのこれらの対立遺伝子の対立遺伝子分布の人種間相違があることが示された。この結果

はここに、この発見を支持し、そしてまた健康体のデータベースから取得された結果が意義深いことを実証している（図7B参照）。

【0142】

291Sの対立遺伝子は、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）（これはアテローム性動脈硬化症、特に、心筋梗塞の男性の高いリスクと連関する）を生じる（Reymer et al. (1995) Nature Genetics 10:28-34参照）。

【0143】

両方の遺伝的多型が白人集団に基づくサンプルバンクの一部の中にプロファイルされた。リポタンパク質リパーゼ遺伝子に位置する多型について、1025人の非選択性個体（436人の男性および589人の女性）のすべてをテストした。ゲノムDNAを当該個体から取得した血液サンプルから単離した。

【0144】

実施例および図面に示すように、約5000の対象を含む、例示的データベースは、質問票に対する回答（図3参照）、そして遺伝子型情報を層化する。特定の既知の対立遺伝子を選択し、そして質量分析法を使用してマーカーについてサンプルをテストし、特定のPROBE（実施例参照）を使用して、各サンプル中の多型を同定した。データベース中の集団を、種々のパラメータにしたがって分類し、そして相関を観察した。例えば、図2A-Cは、データベース中の白人集団のリポタンパク質リパーゼ遺伝子についての、年齢および性別によるデータの分類を示している。結果は、男性について年齢にともなってこの対立遺伝子の頻度は減少するが、女性ではそのような減少がないことを示している。データベースに対してテストした他の対立遺伝子は、p53、p21および第VII因子を含む。年齢によって分類したときの結果を図に示す。

【0145】

これらの例は、一般的な集団内の疾患を生じる遺伝的要因の変化した頻度の影響を実証している。これらの結果の科学的な解釈によって、多型性の遺伝的变化の医学的な関連性の予測が可能となる。さらに、これらの一貫性、診断的な特異性、肯定的な予測値、疾患の開始、予防戦略の最も適当な開始、および任意交配された集団について単離された集団で同定された遺伝的变化の一般的な利用可能

性について結論を引き出すことができる。

【0146】

したがって、人種的に同質である、年齢および性別で層化された集団に基づくサンプルバンクは、それらの潜在的な医学的有用性に関して遺伝子要因の迅速な同定および確認のための適当なツールである。

【0147】

データベースシステムを創出し、分類し、そしてプロセッシングするための例示的コンピューターシステム

データベースを含む、コンピューターを含むシステムをここで提供する。コンピューターおよびデータベースを、例えば、APLシステム（共係属している米国出願番号09/285481参照）と組み合わせて使用することができる。これは、生体高分子、特に核酸を分析するための自動化されたシステムである。APLシステム由来の結果をデータベースに入力することができる。

【0148】

任意の適当なコンピューターシステムを使用し得る。コンピューターシステムをサンプル分析、例えば、ここで記載の自動化プロセスラインのためにシステムに組み込み得る（例えば、共係属している米国出願番号09/285481参照）。

【0149】

図17は、ここで記載のデータベースを提供し、そしてプロセッシングするための、構築されたコンピューターのブロック図である。データベースを維持し、そして方法および処理を実施するプロセッシングを、同様の構築を有するすべての複数コンピューター上で実施し得、または単一の、総合的なコンピューターによって実施し得る。例えば、データをデータベースに加えるコンピューターを、データベースを蓄積するコンピューターから分離し得、またはそれによって総合化し得る。別の編成では、プロセッシングを実施するコンピューターは、図17に例示されるような構築を有し得る。

【0150】

図17は、前記のデータベースを維持する例示的なコンピューター1700の

ブロック図であり、そしてこの方法および処理を実行する。各コンピューター1700は、中央プロセッサユニット（CPU）1702、例えば、“ペンティアム”マイクロプロセッサの制御化で作動し、そしてインテルコーポレーション（Santa Clara, California, USA）から入手可能である総合的サーキットチップと連関している。コンピューター使用者は、コマンドおよびデータをキーボードおよびディスプレイマウス1704から入力することができ、そしてディスプレイ1706で入力およびコンピューター出力を見ることができる。ディスプレイは、典型的には、ビデオモニターまたはフラットパネルディスプレイ装置である。

【0151】

コンピューター1700はまた、直接的アクセス蓄積装置（DASD）1707、例えば、固定ハードディスクドライブをも含む。メモリー1708は、典型的には、揮発性セミコンダクターランダムアクセスメモリー（RAM）を含む。各コンピューターは好ましくは、プログラム製品リーダーがデータを読むことができる（そしてそれが所望によりデータを書き込むことができる）、プログラム製品蓄積装置1712を許容する、プログラム製品リーダー1710を含む。

【0152】

プログラム製品リーダーは、例えば、ディスクドライブを含むことができ、そしてプログラム製品蓄積装置は取り外し可能蓄積媒体、例えば磁気フロッピーディスク、光学的CD-ROMディスク、CD-Rディスク、CD-RWディスク、またはDVDデータディスクを含むことができる。要すれば、コンピューターは相互に、ネットワーク1713上の他の接続されたコンピューターと通信することができるように、接続することができる。各コンピューター1700は、ネットワークとコンピューターの間接続1716上の通信を可能とする、ネットワークインターフェース1714を経由して、ネットワーク1713上の接続された他のコンピューターと通信することができる。

【0153】

コンピューター1700は通常のコンピューター構築物にしたがう、メモリー1708に一時的に蓄積される、プログラミングステップの制御下で作動する。

プログラミングステップをCPU1702によって実行するとき、付属システムコンポーネントはそのそれぞれの機能を実行する。こうして、プログラミングステップは前記のようなシステムの機能性を履行する。プログラミングステップを、プログラム製品リーダー1712を経由して、またはネットワーク接続1716を経由して、DASD1707から受け取ることができる。

【0154】

蓄積ドライブ1710は、プログラム製品を受け取り、そこに記録されたプログラミングステップを読み、そしてCPU1702による履行のためにメモリー1708へプログラミングステップを送達することができる。前記のように、プログラム製品蓄積装置1710は、磁気フロッピーディスクおよびCD-ROM蓄積ディスクを含む、記録されたコンピューター読み取り可能指令を有する、複数の取り外し可能媒体のいずれかを含むことができる。他の適当なプログラム製品蓄積装置は、磁気テープ、およびセミコンダクターメモリーチップを含むことができる。この方法で、作動のために必要なプロセッシングステップをプログラム製品上に埋め込むことができる。

【0155】

あるいは、プログラムステップを、ネットワーク1713上で作動しているメモリー1708へと受け取ることができる。このネットワーク方法では、ネットワーク通信がさらなる説明なくして当業者によって理解される周知の方法によってネットワーク接続1716上に確立された後に、ネットワークインターフェース1714を経由して、コンピューターがプログラムステップを含むデータメモリー1708に受け取る。プログラムステップを次いで、ガートメントデータベースシステムのプロセッシングを履行するために、CPU1702によって実行する。

【0156】

システムのすべてのコンピューターが好ましくは図17に示すのと同様の構築物を有し、したがって図17のコンピューター1700に関して記載された詳細がシステム1700のすべてのコンピューターにあてはまることが理解されるべきである。このことは、ネットワーク1713に接続されて示される、複数のコ

ンピューター1700によって指摘される。コンピュータ1700のいずれかは、それらが他のコンピュータと通信することができ、そしてここで記載の機能を支持することができる限り、別の構築物を有する。

【0157】

図18は、図17に例示したコンピュータを使用し、データベース、例えば、多型遺伝的マーカーを同定するためのデータベースを維持し、そしてアクセスを提供して実施されるプロセッシングステップを例示する、フロー図である。特に、データベースに含まれる情報を、図17に例示されるのと同様の構築を有するコンピュータに蓄積する。図18に指摘のように、データベースを維持するための第1のステップは、集団の健康なメンバーを同定することである。前記の様に、集団メンバーは健康であることのみを基礎に選択される対象であり、そしてここで、対象は哺乳動物、例えば、ヒトであり、彼らは／これらは好ましくは外観上の健康および検出可能な感染症の不存在に基づいて選択される。同定するステップは、1802の数を付したフロー図ボックスによって表す。

【0158】

1804の数を付したフロー図ボックスによって表される次のステップは、同定される集団のメンバーに関連する、同定のための、そして履歴的信息およびデータを取得することである。情報およびデータは、それぞれの集団メンバー、例えば、メンバーの年齢、人種、性別、医学的履歴、および最終的には遺伝子型情報についてのパラメータを含む。最初に、パラメータ情報を、体組織または体液サンプルがまた取得される、各メンバーによって回答された質問票から取得する。これらのパラメータをコンピュータのデータベースに入力し、そして蓄積するステップを、1806の数を付したフロー図ボックスによって表す。各集団についてのさらなる情報として、メンバーおよび対応するサンプルを取得し、この情報をデータベースに入力し、そして蓄積パラメータとして役立てることができる。

【0159】

1808の数を付したフロー図ボックスによって表した、次のステップでは、メンバーのパラメータをインデクサーと関連させる。このステップを、例えば、

新規のデータ記録がリレーショナルデータベース構造にしたがって蓄積され、そしてその構造にしたがって他の記録と自動的に連結されるとき、データベース蓄積操作の一部として実行し得る。ステップ1806はまた、データベース入力が入力サーチにしたがってサーチされ、またはデータの寄与を決定するためのキー値をインデックス化する、通常のデータ分類または修復プロセスの一部として履行し得る。

【0160】

例えば、そのようなサーチおよび分類技術を使用し、既知の遺伝的マーカーの存在にしたがい、それからそれらが企図していた、疾患との相関があるかどうか決定し得る。この使用の例は、p53およびリポタンパク質リパーゼ多型の頻度を評価するためのものである。

【0161】

そのようなデータベースのサーチはまた、集団ないの頻度が年齢、年齢、人種群、性別、またはある他の基準の関数として変化する、1または2以上の遺伝的マーカーを同定するために有益であってよい。これは以前未知の多型の同定および、最終的には疾患の開始および進行と関係する遺伝子または経路の同定をもたらすことができる。

【0162】

さらに、データベースは、同定された多型を取得するために使用することができ、そして選択されたパラメータにしたがってデータを分類するとき、頻度について変化するかどうか確認することができる。

【0163】

この方法では、ここで提供するデータベースおよび方法が、とりわけ、コンポーネント、特に疾患プロセスのキーコンポーネントの同定が、その遺伝的基盤の理解、およびまたプロセス、例えば個体の薬物応答の理解によって可能となる。ここで提供するデータベースおよび方法をまた、病理学的経路の解明に關係する方法で、新規な診断アッセイの開発で、新規の可能性のある薬物標的の同定、および新規薬物候補の同定で、使用することができる。

【0164】

病的状態および／または早期死亡関連性多型

何らの特定の疾患について選択されていない、健康な血液ドナーの集団によって提供された情報を含むデータベースを使用して、存在し、年齢にともない頻度が減少する多型および対立遺伝子を同定することができる。これらは病的状態感受性マーカーおよび遺伝子を表し得る。

【0165】

ゲノムの多型は遺伝子機能、タンパク質機能またはゲノム不安定性の変化につながるることができる。臨床的関連性／有用性を有するこれらの多型を同定することが、全世界の科学的努力の目標である。そのような多型性の発見が、疾患を治療するための新規薬物化合物の同定および開発に基本的な影響を有することを期待することができる。しかし、種々の多型を同定するための戦略は、煩雑であり、そして非常に多数の患者、および疾患連関を示すためのコントロールコホートの利用可能性に依存する。特に、任意の疾患（病的状態感受性遺伝子）に罹患している集団の一般的リスクを生じる遺伝子により、これらのケース／コントロール研究から完全に免れる。

【0166】

広範な異なる疾患に存在する、病的状態感受性遺伝子を同定するためのスクリーニング戦略をここに記載する。病的状態感受性遺伝子の定義は、多くの異なる細胞型または組織に発現されている遺伝子（ハウスキーピング遺伝子）であり、そしてその変化した機能は、この障害に特異的な経路と関係する、疾患特異的感受性遺伝子によって生じた臨床的表現型の発現を促進することができる。換言すると、これらの病的状態感受性遺伝子は、この疾患についてのその遺伝子的な構成（make-up）にしたがって、ヒトに明瞭な疾患を発生させる素因をつくる。

【0167】

病的状態感受性遺伝子の候補は、転写、翻訳、熱ショックタンパク質、タンパク質トラフィック（protein trafficking）、DNA修復、細胞内構造（例えば、ミトコンドリア、ペルオキシソームおよび他の細胞内ミクロボディー）についての組み立てシステム、レセプターシグナルカスケード、免疫等に関係する経路の根本のレベルで見出すことができる。これらの経路は、細胞内レベルで、

並びに全生物について生命の質を制御する。

【0168】

これらの経路についてのタンパク質をコードする遺伝子に位置する突然変異／多型は、細胞の適応性を減少させ、そして生物をより感受性にさせ、疾患特異的感受性遺伝子の作用によって生じた、臨床的な表現型を発現させることができる。したがって、これらの病的状態感受性遺伝子は、すべてでないにしても、広範な種々の複合的な疾患に潜在的に関係することができる。疾患特異的感受性遺伝子は、グルコース、脂質、ホルモン、等のような疾患特異的経路として考えることができる経路に関係する。

【0169】

例示した方法は、とりわけ、病的状態および／または死亡に対するヒトの全般的な感受性と関係する、遺伝子および／または遺伝子産物の同定；ヒトの疾患の遺伝子的基盤を解明するための研究におけるこれらの遺伝子および／または遺伝子産物の使用；疾患特異的感受性遺伝子なく、またはそれとともに組みあわせによる統計的分析におけるこれらの遺伝子および／または遺伝子産物の使用；疾患感受性遺伝子の一貫性を予測するためのこれらの遺伝子および／または遺伝子産物の使用；素因および／または急性医学的診断におけるこれらの遺伝子および／または遺伝子産物の使用、および疾患を治療するためおよび／またはヒトの寿命を延長するための薬物を開発するためのこれらの遺伝子および／または遺伝子産物の使用を可能とする。

【0170】

スクリーニングプロセス

年齢、性および人種等によって層化された健康体集団は、遺伝子に関連する病的状態についての、大変効率的で、普遍的なスクリーニング手段である。高齢な集団と比較したときの若齢の集団中の対立遺伝子頻度の変化は、推定的な病的状態感受性遺伝子を示すことが期待される。この健康体集団ベースの個々のサンプルを、スループットをさらに増加させるためにプールすることができる。原則的な実験の証明において、若齢および高齢な白人女性および男性のプールを適用して、多くの異なる遺伝子に位置する、400より多いランダムに選択された単一

ヌクレオチド多型をスクリーニングした。

【0171】

対立遺伝子的な相違が、両方または一方のみの性について、若齢および高齢者の間で8%より大きいならば、候補多型が同定された。当初の結果を、少なくとも1つの独立的な次の実験でもう一度アッセイした。反復実験は、不安定な生化学的反応をみとめるために必要であり、そしてそれは約2-3%の頻度で存在し、そして年齢関連性の対立遺伝子頻度の相違に似ていることができる。

【0172】

平均の頻度の相違および標準偏差を、当初の結果の良好な再現性があった後に算出する。最終的な対立遺伝子頻度を次いで、白人CEPHサンプルプールの引用集団と比較する。結果は、若齢白人集団の対立遺伝子頻度に類似することを示すものとする。次いで、遺伝子型情報を含む、候補の正確な対立遺伝子頻度を、すべての個々のサンプルを分析することによって取得した。この処理は、時間およびコストに関して単純である。それは莫大な数のSNPのスクリーニングを可能とする。したがって、年齢に対して高度に有意な連関を有する幾つかのマーカーを同定し、そして以下に記載する。

【0173】

一般に、統計的に有意な結果を得るために、スクリーニングされるべき、層化した集団の少なくとも5の個体が必要である。年齢層化集団について、対立遺伝子の頻度を決定する。次いで、カイ二乗分析を対立遺伝子頻度に基づいて実施し、年齢の群の間の相違が統計的に有意かどうか決定する。0.1より小さいp値は、統計的に有意な相違であることを示すと考えられる。より好ましくはp値は、0.05より小さいものとする。

【0174】

臨床試験

集団内の頻度が年齢とともに減少するマーカーの同定によって、またよりよく設計され、そしてバランスが取れている臨床試験を得ることができる。現在では、臨床試験が研究で重要な指標(endpoint)としてマーカーを利用し、そしてそのマーカーが年齢とともに消失するならば、そのときは研究の結果は不正確かも

しれない。ここで提供した方法を使用することによって、マーカーが年齢とともに頻度が減少するかどうか確認することができる。研究を計画するとき、この情報を考慮し、そして管理する（control）。例えば、年齢に独立的なマーカーは、適当な場合に置換し得る。

【0175】

以下の実施例は、解説目的のみのために含まれ、本発明の範囲の制限を目的とするものではない。

【0176】

実施例1

この実施例は、年齢に伴う既知遺伝的マーカーの対立遺伝子頻度の分布を測定するための任意の特定疾患で選択されているわけではない健康体血液ドナー集団により提供される情報を含むデータベースの使用および当該データベースの白人部分集団における性別により提供される情報を含むデータベースの使用について記載する。この実施例に記載の結果により、疾患関連遺伝的マーカーまたは多型は、年齢、性別および人種のようなパラメーターまたはパラメーター群による健康体データベースの分類より同定され得る。

【0177】

データベースの作成

血液は、提供される血液用の血液バンク基準を満たしたヒト対象から静脈穿刺により得た。血液サンプルは、pH 8.0のEDTAで保存し、ラベルした。各ドナーから、年齢、性別、人種、病歴および家族の病歴のような情報を得た。各サンプルを、情報の同定を提示するバーコードでラベルした。データベースは、商業的に利用可能なソフトウェア、例えばMicrosoft Accessを用いコンピューター保存媒体のメモリ中に入れられる、各ドナーについての、相当する対象の識別子(identifier)および情報を入力することにより、作成した。

【0178】

モデル遺伝的マーカー

幾つかのレベルで疾患を付随すると知られている多型の頻度は、データベースで提示される対象の部分集団において測定された。これら既知多型は、p 21、

p 5 3 およびリポタンパク質リパーゼ遺伝子中で生じる。特に、アミノ酸コドン 2 9 1 でセリンとアスパラギンとの置換を生じるリポタンパク質リパーゼ遺伝子の N 2 9 1 S 多型(N 2 9 1 S)は、男性の動脈硬化および特に心筋梗塞の危険性の増加を伴う高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)のレベルを低下する(Reymer et al. (1995) Nature Genetics 10: 28-34)。

【0179】

p 5 3 遺伝子は、DNA損傷を評価する細胞周期制御タンパク質をコードし、細胞増殖、DNA修復およびアポトーシス(プログラム化された細胞死)を制御する転写因子制御遺伝子として作用する。p 5 3 中の突然変異は、種々の頻度を有する、種々の型の白血病を含む広く多種の癌で見つかった。通常のp 5 3機能の喪失は、非制御細胞増殖をゲノム的に不安定とする。p 5 3 遺伝子中で同定された多型、すなわち、R 7 2 P対立遺伝子は、当該遺伝子のアミノ酸コドン72でプロリンとアルギニンとの置換を生じる。

【0180】

p 2 1 遺伝子は、通常細胞のG 1 期進行停止を伴うサイクリン依存キナーゼインヒビターをコードする。p 2 1 遺伝子の発現はアポトーシスを誘発する。p 2 1 遺伝子の多型は、Wilm's腫瘍、小児科腎臓癌を伴う。p 2 1 遺伝子の1つの多型、S 3 1 R多型は、アミノ酸コドン31においてアルギニンとセリンの置換を生じる。

【0181】

データベース分析

特定パラメーターによる対象の分類

遺伝的多型は、サンプルバンクの白人部分集団のセグメント内でプロファイルした。p 5 3 のプロファイルの場合、年齢18-59歳の合計1277人の白人対象および年齢60-79歳の合計457人の白人対象の血液から単離したゲノムDNAを分析した。p 2 1 のプロファイルの場合、年齢18-49歳の合計910白人対象および年齢50-79歳の合計824白人対象の血液から単離したゲノムDNAを分析した。リポタンパク質リパーゼ遺伝子のプロファイルの場合、年齢60歳未満の合計1464人の白人女性および合計1470人の白人男性

ならびに60歳を超える合計478人の白人女性および合計560人の白人男性を分析した。

【0182】

ゲノムDNAの単離および分析

ゲノムDNAは、個体から得た血液サンプルから単離した。各個体からの全血10mlを2000×gで遠心分離した。 Buffy coat (buffy coat) 1mlを、155mM NH_4Cl 、10mM KHCO_3 、および0.1mM Na_2EDTA の9mlに加え、室温で10分間インキュベーションし、10分間2000×gで遠心分離した。上清を取り除き、白色の細胞ペレットを、155mM NH_4Cl 、10mM KHCO_3 および0.1mM Na_2EDTA 中で洗浄し、50mM Tris、5mM EDTAおよび1% SDSの4.5ml中に再懸濁した。タンパク質は、6mM 酢酸アンモニウム、pH7.3により細胞ライゼートより沈殿させ、次いで、3000×gの遠心分離により分離した。当該核酸を、同体積の100%イソプロパノールの添加および2000×gの遠心分離により上清から取り除いた。当該乾燥核酸ペレットを、10mM Tris、pH7.6および1mM Na_2EDTA 中で水和し、4℃で保存した。

【0183】

既知遺伝的マーカーの存在または非存在を決定するゲノムDNAのアッセイは、Biomass PROBE (商標) 検出方法(プライマーオリゴ塩基伸張)反応を用い開発した。当該方法は、単一の検出プライマーを用い、その後オリゴヌクレオチド伸張ステップを行い、質量分析法、特にMALDI-TOF質量分析法により容易に分解し得る産物を得た。当該産物は、多型の存在または非存在に依存して長さが異なる。この方法では、検出プライマーは、可変ヌクレオチドまたはヌクレオチド配列の部位に隣接してアニーリングし、当該プライマーは、1以上のジデオキシNTP、所望により1以上のデオキシNTPの存在下DNAポリメラーゼを用い伸張する。当該得られた産物を、MALDI-TOF質量分析法により、分解する。MALDI-TOF質量分析法により測定するような当該産物の質量は、可変部位に存在するヌクレオチドの決定を可能とする。

【0184】

最初に、各白人ゲノムDNAサンプルを、p 2 1 (S 3 1 R対立遺伝子)、p 5 3 (R 7 2 P対立遺伝子)およびポタンパク質リパーゼ(N 2 9 1 S対立遺伝子)の遺伝子の多型部位の5'および3'部位に相当するプライマーを用い核酸増幅した。各プライマー対の1プライマーを、固体支持体に増幅産物を固定化し得るようにビオチニル化した。特に、p 2 1、p 5 3およびポタンパク質リパーゼの遺伝子の関連セグメントの増幅に用いるポリメラーゼ連鎖反応プライマーを以下に示す：p 2 1の遺伝子増幅のためのUS 4 p 2 1 c 3 1-2 F (配列番号9)およびUS 5 p 2 1-2 R (配列番号10)；p 5 3の遺伝子増幅のためのUS 4-p 5 3-ex 4-F (p 5 3-ex 4 US 4 (配列番号2)としても示される)およびUS 5-p 5 3/2-4 R (US 5 p 5 3/4 R (配列番号3)としても示される)；およびポタンパク質リパーゼの遺伝子増幅のためのUS 4-L P L-F 2 (配列番号16)およびUS 5-L P L-R 2 (配列番号17)。

【0185】

各DNA配列の増幅は、標準的なプロトコールにより行った。例えば、プライマーは濃度8 pmolで用い得る。当該反応混合物(例えば、全体積50 μl)は、10×緩衝液およびdTNPを含むTaq-ポリメラーゼを含み得る。ポリメラーゼ連鎖反応増幅のサイクリング条件は、典型的には、最初に95℃5分間、その後、94℃1分間、53℃45秒、および72℃30秒を40サイクル、最終伸張として72℃5分間、行い得る。増幅産物は、製造者説明に従い、Qiagen PCR精製キット(No.28106)を用い精製し得る。カラムから精製した産物の溶出は、TE緩衝液(10mM Tris、1mM EDTA、pH7.5)50 μl中で行うことができる。

【0186】

精製増幅産物を、ビオチン-アビジン連結を介し、ストレプトアビジン被覆ビーズに固定化し、二本鎖DNAを変性させた。次いで、検出プライマーを、例えば、以下のような条件を用い、固定化DNAにアニーリングさせた：50℃の50 μlアニーリング緩衝液(20mM Tris、10mM KCl、10mM (NH₄)₂SO₄、2mM MgSO₂、1% Triton X-100、pH8)で10分間、その後、ビーズを洗浄緩衝液(40mM Tris、1mM EDTA、50m

M NaCl、0.1% Tween 20、pH 8.8) 200 μ l で3回洗浄し、TE 緩衝液 200 μ l で1回洗浄した。

【0187】

PROBE伸張反応は、例えば、USBからのDNAシーケンシングキット(No. 70770)の幾つかの内容物およびPharmaciaのdNTPまたはddNTPを用いることにより、行った。典型的なプロトコールには、水 21 μ l、シークエナーゼ緩衝液 6 μ l、10mM DTT溶液 3 μ l、0.5mMの3つのdNTP 4.5 μ l、2mMの非含有(missing)の1つのddNTP 4.5 μ l、グリセロール酵素希釈緩衝液 5.5 μ l、シークエナーゼ 2.0 0.25 μ l、およびピロホスファターゼ 0.25 μ lを含む、全反応物体積 45 μ lが含まれ得る。次いで、当該反応物を氷上でピペティングし、15分間室温でそして5分間 37°Cでインキュベーションし得る。当該ビーズを洗浄緩衝液 200 μ l で3回洗浄し、70mM NH₄クエン酸溶液 60 μ l で1回洗浄した。

【0188】

当該DNAを変性し、固定化鋳型から伸張プライマーを開放させた。それぞれの得られた伸張産物を、マトリックスとして3-ヒドロキシピコリン酸(3-HPA)およびUVレーザーを用いMALDI-TOF質量分析法により別々に分析した。

【0189】

特に、PROBE反応に用いるプライマーは以下のように示される：p21多型部位のPROBE分析用のP21/31-3(配列番号12)；p53多型部位のPROBE分析用のP53/72(配列番号4)；およびリポタンパク質リパーゼ遺伝子多型部位のPROB分析用のLPL-2。p21多型部位のPROBE分析において、伸張反応は、ジデオキシCを用い行った。“野生型”対立遺伝子鋳型(この場合、コドン31はセリンをコードする)で起こる反応からおよび多型S31R対立遺伝子鋳型(この場合、コドン31はアルギニンをコードする)で起こる反応から生ずる産物は、以下のように示し、それぞれ、P21/31-3 Ser(wt)(配列番号13)およびP21/31-3 Arg(配列番号14)のように設計した。MALDI-TOF質量分析法で測定できるような各産物の質量が

また、提供される(野生型産物の場合、4900.2Daおよび多型産物の場合、5213.4Da)。

【0190】

p53多型部位のPROBE分析において、当該伸張反応はジデオキシCを用いた。 “野生型” 対立遺伝子鋳型(この場合、コドン72はアルギニンをコードする)で起こる反応からおよび多型R72P対立遺伝子鋳型(この場合、コドン72はプロリンをコードする)で起こる反応から生ずる産物を、以下のように示し、それぞれ、Cod72 G Arg(wt)およびCod72 C Proのように設計した。MALDI-TOF質量分析法により測定され得るような各産物の質量がまた、提供される(野生型産物の場合、5734.8Daおよび多型産物の場合、5405.6Da)。

【0191】

リポタンパク質リパーゼ遺伝子多型部位のPROBE分析において、当該伸張反応はddAおよびddTの混合物を用いた。 “野生型” 対立遺伝子鋳型(この場合、コドン291はアスパラギンをコードする)で起こる反応からおよび多型N291S対立遺伝子鋳型(この場合、コドン291はセリンをコードする)で起こる反応から生ずる産物は、以下のように示し、それぞれ、291Asnおよび291Serのように設計した。MALDI-TOF質量分析法により測定され得るような各産物の質量がまた、提供される(野生型産物の場合、6438.2Daおよび多型産物の場合、6758.4Da)。

【0192】

P53-1(R72P)

PCR産物の長さ：407bp(配列番号1)

【化1】

US4-p53-ex4-F

ctg aggacctggt cctctgactg
 ctcttttcac ccatctacag tcccccttgc cgteccaagc aatggatgat ttgatgctgt
cccggacga tattgaacaa tggttcactg aagacccagg tccagatgaa gctcccagaa
 P53/72 72R
tgccagaggc tgcctcccgc gtggcccctg caccagcagc tcctacaccg gcggcccctg
 c 72P
 caccagcccc ctcttgccc ctgtcatctt ctgtcccttc ccagaaaacc taccagggca
 gctacggttt ccgtctggc ttcttgcat ctgggacagc caagtctgtg acttgcacgg
 tcagttgcc tgaggggctg gcttccatga gacttcaa
 US5-p53/2-4R

プライマー(配列番号2-4)

【化2】

p53-ex4FUS4 ccc agt cac gac qtt gta aaa cgc tga gga cct ggt cct ctg ac
 US5P53/4R agc gga taa caa ttt cac aca ggt tga agt ctc atg gaa gcc
 P53/72 gcc aga ggc tgc tcc cc

質量

【表1】

対立遺伝子	終結産物 : ddC	配列#	長さ	質量
P53/72	gccagaggtgctcccc	5	17	5132.4
Cod72 G Arg (wt)	gccagaggtgctccccgc	6	19	5734.8
Cod72 C Pro	gccagaggtgctccccc	7	18	5405.6

ビオチン化US5プライマーをPCR増幅に用いる。

【0193】

LPL-1(N291S)

リポタンパク質リパーゼ遺伝子のコドン291のアスパラギンをセリンにアミノ酸置換する。

【0194】

PCR産物の長さ：251bp(配列番号15)

US4-LPL-F2(配列番号16)

【化3】

```

gcgctccatt catctcttca tgcactctct gttgaatgaa gaaaatccaa gtaaggccta
cagggtgcagt tccaaggaag cctttgagaa agggctctgc ttgagttgta gaaagaaccg
      LPL-2          291N
ctgcaacaat ctgggctatg aqatcaataa agtcagagcc aaaagaagca gcaaaatgta
      g 291S
cctgaagact cgttctcaga tgccc
      US4-LPL-R2

```

プライマー(配列番号16-18)

【化4】

```

US4-LPL-F2 ccc agt cac gac gtt gta aaa cgg cgc tcc att cat ctc ttc
US5-LPL-R2 agc gga taa caa ttt cac aca ggg ggc atc tga gaa cga gtc
LPL-2      caa tct ggg cta tga gat ca

```

質量

【表2】

対立遺伝子	終結産物 : ddA, ddT	配列#	長さ	質量
LPL-2	caatctgggctatgagatca	19	20	6141
291 Asn	caatctgggctatgagatcaa	20	21	6438.2
291 Ser	caatctgggctatgagatcagt	21	22	6758.4

ビオチン化US5プライマーをPCR増幅に用いる。

【0195】

P21-1(S31R)

腫瘍サプレッサー遺伝子p21のコードン31のセリンをアルギニンにアミノ酸置換する。産物の長さ：207bp(配列番号8)

【化5】

```

US4p21c31-2F
      gtcc gtcagaaccc atgcggcagc
      p21/31-3 31S
aaggcctgcc gccgcctctt cggcccagtg gacagcagc agctgagccg cgactgtgat
      a 31R
gcgctaattgg cgggctgcat ccaggaggcc cgtgagcgat ggaacttcga ctttgtcacc
gagacaccac tgaggg
      US5p21-2R

```

プライマー(配列番号9-11)

【化6】

US4p21c31-2F ccc agt cac gac gtt gta aaa cgg tcc gtc aga acc cat gcg g
 US5p21-2R agc gga taa caa ttt cac aca ggc tcc agt ggt gtc tcg gtg ac
 P21/31-3 cag cga gca gct gag

質量

【表3】

対立遺伝子	終結産物 : ddC	配列#	長さ	質量
p21/31-3	cagcgagcagctgag	12	15	4627
P21/31-3 Ser (wt)	cagcgagcagctgagc	13	16	4900.2
P21/31-3 Arg	cagcgagcagctgagac	14	17	5213.4

ビオチン化US5プライマーをPCR増幅に用いる。

【0196】

各白人対象DNAサンプルを、MALDI-TOF質量分析法により個々に分析し、多型部位のヌクレオチドの同一性を測定した。各アッセイの遺伝子型結果をデータベースに入力できる。次いで、結果を、年齢および／または性別により分類し、年齢および／または性別の対立遺伝子頻度の分布を測定した。各ケースの結果のヒストグラムを示す図中で示すように、p21、p53およびリボタンパク質リパーゼ遺伝子の多型の遺伝的マーカーの対立遺伝子頻度の差異分布があった。

【0197】

図8は、p21遺伝的マーカーアッセイの結果から、年齢(年齢18-49歳を年齢50-79歳と比較した)の白人のヘテロ接合遺伝子型(S31R)の頻度に有意な減少(13.3%から9.2%)が見られることを示す。2つの年代群のホモ接合(S31およびR31)遺伝子型の頻度もまた、2つの年代群におけるS31およびR31対立遺伝子(図中、それぞれ*S31および*R31として設計した)の全体的頻度であるため、示される。

【0198】

図7A-Cは、p53遺伝的マーカーアッセイの結果を示し、年齢(年齢18-59歳を年齢60-79歳と比較した)の白人のホモ接合遺伝子型(P72)の頻度に満足できる有意な減少(6.7%から3.7%)を示す。2つの年代群のホ

モ接合“野生型”遺伝子型(R 7 2)およびヘテロ接合遺伝子型(R 7 2 P)の頻度もまた、2つの年代群におけるR 7 2およびP 7 2対立遺伝子(図中、それぞれ*R 7 2および*P 7 2として設計した)の全体的頻度であるため、示される。

これらの結果は、p 5 3が第二のタンパク質、細胞周期を通して細胞を動かす必要のあるサイクリン依存キナーゼ(CDK)を阻害するp 2 1の発現を制御する(何れかの遺伝子の変異が細胞周期を崩壊させ、細胞分裂の増加を生ずる)ため、対立遺伝子が良性ではないという観察からなる。

【0199】

図2Cは、リポタンパク質リパーゼ遺伝子遺伝的マーカーアッセイの結果は、年齢(またReymer et al. (1995) Nature Genetics 10: 28-34参照)の白人男性の多型対立遺伝子(S 2 9 1)の頻度に満足できる有意な減少(1. 97%から0. 54%)が見られることを示す。別の年代群の白人女性のこの対立遺伝子頻度もまた示される。

【0200】

実施例2

この実施例は、因子V I I 遺伝子の多型対立遺伝子(3 5 3 Q対立遺伝子)の存在または非存在を評価する複数対象の個々サンプルおよびプールしたサンプルとして多くの対象のDNAサンプルを分析し、対象の群中の対立遺伝子頻度を決定するMALDI-TOF質量分析法の使用について記載する。この研究結果は、本質的に、同じ対立遺伝子頻度は、別々に各サンプルを分析するようにプールしたDNAサンプルを分析することにより得られ、それにより、核酸の分析におけるMALDI-TOF質量分析法の量的性質が説明されることを示す。

【0201】

因子V I I

因子V I I は、外来的血液凝固カスケード中に含まれるセリンプロテアーゼである。この因子はトロンビンにより活性化され、因子Xから因子X aへの処理において組織因子(因子I I I)と共に働く。因子V I I 遺伝子中の多型間の関連および心筋梗塞を含む虚血性心血管疾患の危険性を増大し得る因子V I I 活性の増加をサポートする証拠がある。本研究で調査する多型は、R 3 5 3 Qである(す

なわち、因子V I I 遺伝子のコドン3 5 3においてグルタミン酸残基からアルギニン残基への置換)(表5参照)。

【0202】

因子V I I 遺伝子の3 5 3 Q対立遺伝子の存在または非存在に関するDNAサンプルの分析

ゲノムDNAは、群あたり92対象の複数の群に分けた大多数の対象から得られた別々の血液サンプルから単離された。ゲノムDNAの各サンプルは、実施例1に記載するようなB i o m a s s P R O B E (商標)アッセイを用い分析し、因子V I I 遺伝子の3 5 3 Q多型の存在または非存在を決定した。

【0203】

最初に、各サンプル由来のDNAを、以下に示すように、F 7-3 5 3 F U S 4 (配列番号24)およびF 7-3 5 3 R U S 5 (配列番号26)を用い、例えば、実施例1に記載するような標準的な条件を用いポリメラーゼ連鎖反応において増幅した。プライマーの1つをビオチニル化し、増幅産物を固体支持体に固定化し得た。精製増幅産物を、ストレプトアビジン被覆ビーズへのビオチン-アビジン連結を介して固定化し、二本鎖DNAを変性した。次いで、検出プライマーを、例えば、実施例1に記載のような条件を用い固定化DNAにアニーリングした。検出プライマーは、以下のようにF 7-3 5 3-P (配列番号27)として示す。P R O B E伸張反応は、例えば、実施例1に示すような条件を用い行った。当該反応は、d d Gを用い行った。

【0204】

DNAを変性し、固定化鋳型から伸張プライマーを開放した。それぞれの得られた伸張産物は、M A L D I-T O F質量分析法により別々に分析した。3-ヒドロキシピコリン酸(3-HPA)のようなマトリックスおよびUVレーザーをM A L D I-T O F質量分析法分析に用いた。“野生型”対立遺伝子鋳型(この場合、コドン3 5 3はアルギニンをコードする)で起こる反応からおよび多型3 5 3 Q対立遺伝子鋳型(この場合、コドン3 5 3はグルタミン酸をコードする)で起こる反応から生ずる産物は、以下のように示し、それぞれ、3 5 3 C G Gおよび3 5 3 C A Gのように設計した。M A L D I-T O F質量分析法により測定さ

れ得るような各産物の質量がまた、提供される(すなわち、野生型産物の場合、5646.8 Daおよび多型産物の場合、5960 Da)。

【0205】

各DNAサンプルのPROBE反応のMALDI-TOF質量分析法分析は、各サンプルにおいて最初に別々に行われる(分析あたりのDNAの合計濃度250 ng)。92対象の群における353Q多型の対立遺伝子頻度は、検出される多くの各対象に基づき算出された。

【0206】

次に、92対象のサンプルをプールし(任意の個々DNAの濃度が2.7 ngである、DNAの合計濃度250 ng)、DNAのプールをMALDI-TOF質量分析法分析した。生じるスペクトルにおける353Q多型PROBE伸張産物の質量に相当するシグナルの下領域が、存在するDNA量を定量するため、組込まれた。合計DNAに対する、この量の割合が用いられ、対象の群における353Q多型の対立遺伝子頻度が測定された。この型の個々サンプル対プールしたサンプルの分析を、92種サンプルの多種の群について繰り返した。

【0207】

92の各群の92種のサンプルの各MALDI-TOF質量分析法分析に基づき算出される頻度を、図9において、92サンプルからのDNAのプールのMALDI-TOF質量分析法分析に基づき算出したものと比較する。これらの比較を、図中、棒グラフで“対”として示し、各対は、別々の“プール”番号、例えば、P1、P16、P2などとして標識されている。そのため、例えば、P1の場合、92サンプルそれぞれの別々の分析により算出される多型の対立遺伝子頻度は、11.41%であり、92DNAサンプル全てのプールの分析により算出される頻度は、12.09%であった。

【0208】

別々のDNAサンプルを個々に分析することによりおよびDNAサンプルのプールにより算出される頻度の類似性から、MALDI-TOF質量分析法の量的性質を通して、プールしたサンプルを分析し、正確な頻度測定を得ることが可能となることが証明される。プールしたDNAサンプルの分析能は、本明細書に記

載されたような非選択性の健康体データベースの使用を含む時間および費用を有意に減少する。スペクトルの特質または検出されたサンプル量を図る能力を全く変化せずにプール混合物中の個々サンプルのDNA濃度を2.7 ngから0.27 ngに減少させることが可能となることもまた示される。

【0209】

因子V I I R 3 5 3 Q P R O B E アッセイ

コード353 CGG>CAG(Arg>Gln)、エキソン9 G>AのためのPROBEアッセイ

【0210】

PCRフラグメント：134 bp (USタグを含む；配列番号22および23)

対立遺伝子頻度：ヨーロッパ人約0.1、日本人／中国人約0.03-0.05 (Thromb. Haemost. 1995, 73: 617-22; Diabetologia 1998, 41: 760-6)：

【化7】

F7-353FUS4>

1201 GTGCCGGCTA CTCGGATGGC AGCAAGGACT CCTGCAAGGG GGACAGTGGA
GGCCCACATG

F7-353-P> A <F7-353RUS5

1261 CCACCCACTA CCGGGGCACG TGGTACCTGA CGGGCATCGT CAGCTGGGGC
CAGGGCTGCG

プライマー（配列番号24-26）

F7-353FUS4 CCC AGT CAC GAC GTT GTA AAA CGA TGG CAG CAA GGA CTC CTG Tm^{9a} 64°C

F7-353-P CAC ATG CCA CCC ACT ACC

F7-353RUS5 AGC GGA TAA CAA TTT CAC ACA GGT GAC GAT GCC CGT CAG GTA C 64°C

質量

【表4】

対立遺伝子	終結産物 : ddG	配列#	長さ	質量
F7-353-P	atgccacccactacc	27	18	5333.6
353 CGG	cacatgccacccactaccg	28	19	5646.8
353 CAG	cacatgccacccactaccag	29	20	5960
US5-bio bio-	agcggataacaatttcacacagg	30	23	7648.6

【0211】

結論

上記実施例から、一般的な群の遺伝的因子に起因する疾患の頻度を变化させる効果が証明される。これらの結果から、多型遺伝的変化の医学的関連性が予測さ

れ得ると解釈される。加えて、結論が、浸透度、診断特異性、陽性適中率、疾患の攻撃、予防ストラテジーの最も適する攻撃、および単離された群を任意交配した群と同定する遺伝的变化の一般的適用可能性を導く。そのため、人種的に同種である、年齢および性別で分類した群に基づくサンプルバンクは、可能性ある医療的有用性に関し、遺伝的因子の迅速な同定および確認のための適当なツールとなる。

【0212】

実施例3

病的状態および死亡のマーカー

サンプルバンドおよび初期スクリーニング

健康体サンプルは、San Bernardino, CAの血液バンクを通じて取得した。ドナーに、血液回収の前に同意書にサインしてもらい、血液をヒトの加齢に関する遺伝的研究に使用することに同意してもらった。すべてのサンプルをアノミマイズ(anonymize)した。サンプルのトラッキングバック(tracking back)は可能ではない。

【0213】

健康体ドナー群の血液サンプルからのDNAの単離

血液を静脈穿刺により取得し、1mM EDTA pH8.0で保存する。各ドナーからの全血10mlを2000×gで遠心分離した。buffy coat)1mlを、155mM NH₄Cl、10mM KHCO₃、および0.1mM Na₂EDTAの9mlに加え、室温で10分間インキュベーションし、10分間2000×gで遠心分離した。上清を取り除き、白色の細胞ペレットを、155mM NH₄Cl、10mM KHCO₃および0.1mM Na₂EDTA中で洗浄し、50mM Tris、5mM EDTAおよび1%SDSの4.5ml中に再懸濁した。タンパク質は、6M 酢酸アンモニウム、pH7.3により細胞ライゼートより沈殿させ、次いで、3000×gの遠心分離により核酸から分離した。当該核酸を、同体積の100%イソプロパノールの添加および2000×gの遠心分離により上清から取り除いた。当該乾燥核酸ペレットを、10mM Tris、pH7.6および1mM Na₂EDTA中で水和し、4℃で

保存した。

【0214】

この研究では、サンプルを表1に示すようにプールした。血液ドナーの両親は白人起源であった。

表1

【表5】

プールID	性別	年齢範囲	個体数
SP1	女性	18-39 歳	276
SP2	男性	18-39 歳	276
SP3	女性	60-69 歳	184
SP4	男性	60-79 歳	368

【0215】

400を超えるSNPを4つ全てのプールを用い試験した。試験を行った後、34アッセイを少なくとも一度、再アッセイするよう選択した。最終的に、10アッセイにより、幾らかの割合の対立遺伝子頻度に繰り返しの相違が見られ、それによって、各サンプルを用い試験される基準を満たした。平均対立遺伝子頻度および標準偏差を表2に表とする。

表2

【表6】

アッセイID	SP1	SP1-STD	SP2	SP2-STD	SP3	SP3-STD	SP4	SP4-STD
47861	0.457	0.028	0.433	0.042	0.384	0.034	0.380	0.015
47751	0.276	0.007	0.403	0.006	0.428	0.052	0.400	0.097
48319	0.676	0.013	0.627	0.018	0.755	0.009	0.686	0.034
48070	0.581	0.034	0.617	0.045	0.561	n.a.	0.539	0.032
49807	0.504	0.034	0.422	0.020	0.477	0.030	0.556	0.005
49534	0.537	0.017	0.503	n.a.	0.623	0.023	0.535	0.009
49733	0.560	0.006	0.527	0.059	0.546	0.032	0.436	0.016
49947	0.754	0.008	0.763	0.047	0.736	0.052	0.689	0.025
50128	0.401	0.022	0.363	0.001	0.294	0.059	0.345	0.013
63306	0.697	0.012	0.674	0.013	0.712	0.017	0.719	0.005

10のうち7の可能性のある病的状態のマーカーが十分に分析された。これらSNPが位置する遺伝子に関する更なる情報を、Genbankのような公共のデータベースを通じて集めた。

【0216】

AKAPS

候補の病的状態および死亡のマーカーには、シグナルトランスダクションに含まれる遺伝子のようなハウスキーピング遺伝子が含まれる。その遺伝子には、タンパク質リン酸化を含むシグナルトランスダクションに関係するAキナーゼアンカータンパク質(AKAP)遺伝子がある。タンパク質リン酸化は、酵素制御、および真核細胞の細胞膜を通過する細胞外シグナルのトランスダクションに重要な機構である。酵素、膜レセプター、イオンチャネルおよび転写因子を含む広範の種類の細胞性基質は、細胞と相互作用する細胞外シグナルに応答してリン酸化され得る。ホルモンおよび神経伝達物質に応答する細胞性タンパク質のリン酸化において鍵となる酵素は、サイクリックAMP(cAMP)依存タンパク質キナーゼである。そのため、cAMPによる活性化において、PKAは、その細胞外シグナルに対する種々の細胞性応答を仲介する。PKAアイソザイムのアレイは、哺乳類細胞中で発現する。PKAは、通常、制御(R)サブユニットダイマーおよ

び2つの触媒(C)サブユニットを含む不活性テトラマーとして存在する。3つのCサブユニット(C α 、C β およびC γ)および4つのRサブユニット(R I α 、R I β 、R I I α およびR I I β)をコードする遺伝子を同定した(Takio et al. (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 79: 2544-2548; Lee et al. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 3608-3612; Jahnsen et al. (1996) J. Biol. Chem. 261: 12352-12361; Clegg et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85: 3703-3707; およびScott (1991) Pharmacol. Ther. 50: 123-145参照)。型I (R I) α および型I I (R I I) α サブユニットは、偏在的に分布し、この場合、R I β およびR I I β は主に脳に存在する(例えば、Miki and Eddy (1999) J. Biol. Chem. 274: 29057-29062参照)。型I PKAホロ酵素(R I α およびR I β)は、細胞質中に主に存在し、一方、多数の型I I PKA(R I I α およびR I I β)は細胞性構造および細胞小器官に関係する(Scott (1991) Pharmacol. Ther. 50: 123-145)。多くのホルモンおよび他のシグナルがレセプターを介して作用し、PKAのRサブユニットに結合し、放出し、タンパク質をリン酸化するCサブユニットを活性化するcAMPを生ずる。タンパク質キナーゼおよびその基質は広く細胞全体に分布するため、異なるシグナルに対するタンパク質キナーゼ仲介応答を局在化させる細胞中に存在する機構がある。その機構の1つには、特定の細胞小器官または細胞骨格コンパートメントにきわめて接近してPKAを位置させ、それによりより特異的なPKA相互作用および局在化応答を提供するAキナーゼアンカータンパク質(AKAP)と呼ばれる、アンカータンパク質の付随を介するPKAの亜細胞性ターゲティングが含まれる(例えば、Scott et al. (1990) J. Biol. Chem. 265: 21561-21566; Bregman et al. (1991) J. Biol. Chem. 266: 7207-7213; およびMiki and Eddy (1999) J. Biol. Chem. 274: 29057-29062参照)。アンカーは好ましい基質に近づけてキナーゼを位置させるばかりでなく、所望により第二メッセンジャーcAMPの揺らぎ(fluctuation)に応答し得る部位にPKAホロ酵素を位置させる(Mochly-Rosen (1995) Science 268: 247-251; Faux and Scott (1996) Trends Biochem. Sci. 21: 312-315; Hubbard and Cohen (1993) Trends Biochem. Sci. 18: 172-177参照)。

75%までの型II PKAは、制御サブユニット(RII)によるAKAPとの会合を介して様々な細胞内部位に局在する(例えば、Hausken et al. (1996) J. Biol. Chem. 271: 29016-29022参照)。PKAのRIIサブユニットは、ナノモラーの親和性でAKAPと結合し(Carr et al. (1992) J. Biol. Chem. 267: 13376-13382)、多くのAKAP-RII複合体が、細胞抽出物から単離された。PKAのRIサブユニットは、マイクロモラーのみの親和性でAKAPに結合する(Burton et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94: 11067-11072)。PKA RIIサブユニットによるAKAPへの結合の証明は報告されており(Miki and Eddy (1998) J. Biol. Chem. 273: 34384-34390)、それは、RI α 特異的およびRI α /RII β 二重特異性PKAアンカードメインは、FSC1/AKAP82で同定された。PKAの型Iおよび型II制御サブユニットと相互作用するD-AKAP1およびD-AKAP2と呼ばれる、更なる二重特異的AKAPもまた報告されている(Huang et al. (1997) J. Biol. Chem. 272: 8057-8064; Huang et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94: 11184-11189)。

【0218】

20を超えるAKAPは、種々の組織および種で報告されている。AKAPをコードする相補DNA(cDNA)は、Caenorhabditis elegansおよびDrosophilaからヒトまでの範囲の多様な種から単離された(例えば、Colledge and Scott (1999) Trends Cell Biol. 9: 216-221参照)。PKAのRIIサブユニットとの会合を仲介するAKAP内の領域を同定した。約10-18アミノ酸残基のこれらの領域は、実質的に、第一の配列で変化するが、第二の構造予測から、ヘリックスの面に沿って並ぶ疎水性残基および他のものに沿った荷電性残基と共に両親媒性ヘリックスを形成するようであることが示されている(Carr et al. (1991) J. Biol. Chem. 266: 14188-14192; Carr et al. (1992) J. Biol. Chem. 267: 13376-13382)。長い脂肪族側鎖を有する疎水性アミノ酸、例えば、バリン、ロイシンまたはイソロイシンは、RIIサブユニットへの結合に関連し得る(Glantz et al. (1993) J. Biol. Chem. 268: 12796-12804)。

【0219】

多くのAKAPがまた、他のシグナリング酵素を含む複数のタンパク質に結合する能力を有する。例えば、AKAP79は、PKA、タンパク質キナーゼC(PKC)、およびプロテインホスファターゼカルシニューリン(PP2B)に結合する(Coghlan et al. (1995) Science 267: 108-112およびKlauck et al. (1996) Science 271: 1589-1592)。そのため、ニューロン性シナプス後膜に対するAKAP79のターゲッティングにより、単一複合体における逆触媒活性を有する酵素が同時に得られる。

【0220】

そのため、AKAPは、cAMP仲介応答の選択性および強度を増大する可能性ある制御機構としての役割をする。そのため、細胞の基礎となる機能においてこれらのタンパク質が担う重要な役割を完全に理解するため、AKAPの構造的および機能的な性質を明らかにし解明する必要がある。

【0221】

AKAP10

ヒトAKAP10 cDNA(D-AKAP2とも称する)の配列はGenBankデータベースにおいて、受け入れ番号AF037439(配列番号31)およびNM007202として利用可能である。AKAP10遺伝子はクロモソーム17上に位置する。

【0222】

マウスD-AKAP2 cDNAの配列もまた、GenBankデータベース(受け入れ番号AF021833)において利用可能である。マウスD-AKAP2タンパク質は、Gαサブユニットと相互作用しGTPase活性化タンパク質様活性を有するタンパク質の特性であるアミノ末端近辺のRGSドメインを含む(Huang et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94: 11184-11189)。ヒトAKAP10タンパク質はまた、RGSドメインと相同な配列を有する。マウスD-AKAP2タンパク質のカルボキシ末端40残基は、PKAの制御サブユニットとの相互作用に応答する。この配列は、マウスD-AKAP2とヒトAKAP10タンパク質との間で完全に保存されている。

【0223】

ヒトAKAP10遺伝子の多型および多型AKAP10タンパク質

遺伝子発現、制御、タンパク質構造および／またはタンパク質機能を変化させる、AKAP遺伝子の多型は、遺伝子および／またはタンパク質機能を変えない多型よりも、酵素(特にPKA)活性の制御、シグナルの細胞性形質導入およびその応答においてならびに細胞の基礎機能において、より重要な効果を有するようである。本明細書で提供される多型AKAPに含まれるものは、番号646位に異なるアミノ酸残基を含むヒトAKAP10タンパク質である。

【0224】

ヒトAKAP10タンパク質のアミノ酸646は、PKAのRサブユニットの結合に関係するセグメント内のタンパク質のカルボキシ末端領域に位置する。このセグメントは、カルボキシ末端40アミノ酸を含む。

【0225】

ヒトAKAP10タンパク質の646位に関し報告されているアミノ酸残基はイソロイシンである。本明細書で提供される多型ヒトAKAP10タンパク質は、アミノ酸配列であるが、当該タンパク質の646位アミノ酸のイソロイシン以外の残基を含む。本明細書で提供される多型ヒトAKAP10タンパク質の特定の実施態様では、646位のアミノ酸は、バリン、ロイシンまたはフェニルアラニン残基である。

【0226】

ヒトAKAP10コーディング配列のヌクレオチド2073位におけるAからGへの変化

本明細書で記載の通り、コーディング配列の2073位の特異的多型を含み、それにより、646位でバリンをコードするヒトAKAP10遺伝子の対立遺伝子は、ヒト集団のより若齢およびより高齢のセグメント由来のDNAサンプルにおいて多様な頻度で検出された。この対立遺伝子において、AKAP10遺伝子コーディング配列の2073位のAは、AからGに変化させ、アミノ酸646のコードをイソロイシンのコードのATTからバリンのコードのGTTへと変化させて変化した配列を生じさせた。

【0227】

病的状態マーカー1：ヒトタンパク質キナーゼAアンカータンパク質(AKAP10-1)

健康体ドナー集団におけるAKAP10-1のPCR増幅およびBiomass PROBEアッセイ検出

AKAP10のドナー集団のPCR増幅

PCRプライマーは、OPERONにより、ホスホラミダイト化学を用い合成された。AKAP10標的配列の増幅は、PCR反応物50 μ l中に、プールしたヒトゲノムDNA100 ng-1 μ gを有する単一のPCR反応物50 μ l中で行った。プールしたサンプル内の各DNA濃度は、最終濃度1-25 ngの範囲の等濃度で存在した。各反応物は、1 $\times$ PCR緩衝液(Qiagen, Valencia, CA)、200 μ M dNTP、1 U Hotstar Taqポリメラーゼ(Qiagen, Valencia, CA)、4 mM MgCl₂、ならびにユニバーサルプライマー配列および標的特異的配列5'-TCTCAATCATGTGCATTGAGG-3' (配列番号45)を含む25 pmol フォワードプライマー、および2 pmol リバースプライマー5'-AGCGGATAACAATTTCA CACAGGGATCACACAGCCATCAGCAG-3' (配列番号46)、ならびにPCRアンプリコンの5'末端に相補的なビオチニル化ユニバーサルプライマー10 pmol 5'-AGCGGATAACAATTTTCACACAGG-3' (配列番号47)を含む。特異的フォワードおよびリバースプライマーを用いる最初のラウンドの増幅の後、次いで、5' ビオチニル化ユニバーサルプライマーをハイブリダイズさせ、リバースプライマーとして作用させ、それにより、3' ビオチン捕捉部分を当該分子中に導入した。当該増幅プロトコールは、5' -ビオチニル化二本鎖DNAアンプリコン中で生じ、遺伝子型決定(genotyping)に用いる5' ビオチン標識各フォワードプライマーの必要性を除くことによるハイスループット遺伝子型決定の費用を劇的に減少する。サーマルサイクリングは、0.2 mLチューブまたは96ウェルプレート中で、MJ Research Thermal Cycler(算出温度)を用い、以下のパラメーターで行った：94 $^{\circ}$ C 5分間；45サイクル：94 $^{\circ}$ C 20秒、56 $^{\circ}$ C 30秒、72 $^{\circ}$ C 60秒；72 $^{\circ}$ C 3分間。

【0228】

DNAの固定化

PCR反応物50 μ lを、事前に3回洗浄し1M NH_4Cl 、0.06M $\text{N}_2\text{H}_4\text{OH}$ 中に再懸濁したストレプトアビジン被覆磁性ビーズ25 μ lに加えた。PCRアンプリコンは、室温で15分間でビーズに結合し得る。次いで、当該ビーズを、磁石を用い回収し、非結合DNAを含む上清を取り除いた。非結合鎖は、100mM NaOH 中でインキュベーションし、10mM Tris pH8.0でビーズを3回洗浄することにより二本鎖アンプリコンから解放した。

【0229】

AKAP10-1のドナー集団のBiomass PROBEアッセイ分析(クローン48319)

Biomass PROBEアッセイ法を用いる遺伝子型決定は、26mM Tris-HCl pH9.5、6.5mM MgCl_2 および50mM 各dNTPおよび50mM 各ddNTP、ddATP、ddGTP、熱安定性DNAポリメラーゼ2.5U(Amersham)ならびに鋳型特異的オリゴヌクレオチドPROBEプライマー5'-CTGGCGCCACGTGGTCAA-3'(配列番号48)(Operon)にDNA被覆磁性ビーズを再懸濁することにより行った。プライマー伸張は、オリゴヌクレオチドプライマーハイブリダイゼーションおよび伸張の3サイクルで生じる。当該伸張産物は、50mM NH_4Cl で鋳型から変性させ、各サンプル150nLを、H3PAマトリックス物質150nLで事前負荷したシリコンチップへ移した後、分析した。当該サンプル物質を結晶化し、MALDI-TOF(Bruker, PerSeptive)で分析した。AKAP10中に存在するSNPは、AKAP10遺伝子(GenBank受け入れ番号AC005730(配列番号36)のゲノムクローンの配列のヌクレオチド番号156277においてTをCに変化する。配列番号35は、ヒトAKAP10遺伝子のゲノムヌクレオチド配列を含むヒトクロモソーム17のヌクレオチド配列を示し、配列番号は、ヒトAKAP10-1対立遺伝子のゲノムヌクレオチド配列を含むヒトクロモソーム17のヌクレオチド配列を示す。Biomassプローブ反応に使用したプライマーの質量は、5500.6ダルトンであった。SNPの存在下、当該プライマーは、質量5773.8のddCの添加により伸張する。野生型遺伝子は、dTおよびddGをプライマーに添加し、質量6101ダルトンを有する伸張産物を産生する。

【0230】

SNPの頻度は、年齢で選択した健康個体の集団で測定した。年齢18-39歳の五百五十二(552)個体(276女性、276男性)および年齢60-79の552個体(年齢60-69では184女性、年齢60-79では368男性)を、AKAP10の非翻訳3'領域中に局在する多型の存在に関し試験した。年齢群の増加を有するこの多型の頻度における相違が、健康個体で観察された。統計学的な分析により、“より若齢”および“より高齢”の集団の間の対立遺伝子に関する対立遺伝子頻度の相違の有意なレベルは、 $p=0.0009$ および遺伝子型の有意なレベルは $p=0.003$ であることが示された。年齢群の間の相違は、有意である。すべての集団対立遺伝子有意性は、 $p=0.0009$ であり、遺伝子型の有意性は、 $p=0.003$ である。

【0231】

最善の有意性を生ずるこのマーカーは、年齢分類集団における対立遺伝子および遺伝子型頻度に関する結果である。図19は、両性および集団全体における対立遺伝子および遺伝子型を示す。対立遺伝子に関する後者の有意性は、 $p=0.0009$ であり、遺伝子型の有意性は、 $p=0.003$ であった。若齢および高齢の集団は、ハーディ-ヴァインベルグ平衡であった。ある特定の遺伝子型の好ましい変化は、見られなかった。

【0232】

多型は、ヒトプロテインキナーゼAアンカータンパク質(AKAP10)をコードする遺伝子の非翻訳3'領域中に局在する。当該遺伝子は、クロモソーム17に局在する。その構造には、15エクソンおよび14介在配列(イントロン)を含む。コードタンパク質は、cAMP依存プロテインキナーゼの亜細胞局在に応答し、それによって、G-プロテイン仲介レセプターシグナリング経路において鍵の役割をする(Huang et al. (1997) PNAS 94: 11184-11189)。その局在は、コーディング領域の外側であるため、この多型は、アミノ酸置換およびその後のタンパク質の機能変化を誘引し得る他の非同義性多型と共に、ほぼ連鎖不平衡(LD)であるようである。この遺伝子に関する異なるGenBankデータベースの配列比較により、さらに6つの可能性ある多型が示され、その2つ各アミノ酸

の変化が考えられる(表3参照)。

【表7】

表 3

エキソン	コドン	ヌクレオチド	アミノ酸
3	100	GCT>GCC	Ala>Ala
4	177	AGT>GTG	Met>Val
8	424	GGG>GGC	Gly>Gly
10	524	CCG>CTG	Pro>Leu
12	591	GTG>GTC	Val>Val
12	599	CGC>CGA	Arg>Arg

【0233】

病的状態マーカー2：ヒトプロテインキナーゼAアンカータンパク質(AKAP10-5)

AKAP10-5対立遺伝子(配列番号33)の発見

ゲノムDNAは、AKAP10-1遺伝子配座で遺伝子型CCを有する十七(17)個体および単一のヘテロ接合性個体(CT)(上記のように)の血液(上記のように)から単離された。C末端PKA結合ドメインをコードするAKAP10-1遺伝子中の標的配列は、ポリメラーゼ連鎖反応を用い増幅した。PCRプライマーは、OPERONにより、ホスホラミダイト化学を用い合成した。AKAP10-1標的配列の増幅は、ヒトゲノムDNA鋳型25ngを有する各PCR反応物50μlで行った。各反応物は、1×PCR緩衝液(Qiagen, Valencia, CA)、200μM dNTP、1U Hotstar Taqポリメラーゼ(Qiagen, Valencia, CA)、4mM MgCl₂、ユニバーサルプライマー配列および標的特異的配列5'-TCCCAAAGTGCTGGAATTAC-3'(配列番号53)を含む25pmolのフォワードプライマー(Ex13F)、および2pmolリバープライマー(Ex14R)5'-GTCGAATATATGCAAACAGTTG-3'(配列番号54)を含む。サーマルサイクリングは、0.2mLチューブまたは96ウェルプレート中で、MJ Research Thermal Cycler(MJ Research, Waltham, MA)(算出温度)を用い、以下のサイクリングパラメーターで行った：94℃5分間；45サイクル：94℃20秒、56℃30秒、72

℃60秒；72℃3分間。増幅後、当該アンプリコンは、クロマトグラフィーを用い精製した(Mo Bio Laboratories (Solana Beach, CA))。

【0234】

標的領域を示す18アンプリコンの配列は、PCRアンプリコン25nmol、3.2μM DNAシーケンシングプライマー5'-CCCACAGCAGTTAATCCTTC-3' (配列番号55)、および鎖終結ローダミン標識2', 3'ジデオキシヌクレオチド(PE Biosystems, Foster City, CA)を伴う標準的サンガーサイクルシーケンシング法を用い、以下のサイクリングパラメーターに従い決定した：96℃15秒；25サイクル：55℃15秒、60℃4分間。当該シーケンシング産物は、0.3M NaOAcおよびエタノールにより沈殿した。当該沈殿を遠心分離し、乾燥させた。当該ペレットを脱イオン化ホルムアミド中に再懸濁し、5%ポリアクリルアミドゲルで分離した。当該配列は、“Sequencher”ソフトウェアを用い決定した(Gene Codes, Ann Arbor, MI)。

【0235】

アンプリコンのAKAP10-1 SNPと相同性のある、17すべてのアンプリコンの配列は、AとGが置換えられたヌクレオチド152171位(AKAP10ゲノムクローン(配列番号35))についてGenBank受け入れ番号AC005730)の多型を示す。このSNPはまた、野生型AKAP10(GenBank受け入れ番号AF037439)(配列番号31)のcDNAクローンのヌクレオチド2073位に位置するように設計できる。ヒトAKAP10タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号32として提供する。この単一のヌクレオチド多型は、AKAP10-5(配列番号33)として設計され、ヒトAKAP10タンパク質(配列番号32)のアミノ酸配列のアミノ酸646位でバリンとイソロイシンの置換を生じる。

【0236】

健康体ドナー集団におけるAKAP10-5のPCR増幅およびBiomass PROBE

年齢により分類される健康体集団は、高齢の集団と比べ若齢の集団において対立遺伝子頻度の変化を検出し得ることにより、病的状態随伴遺伝子用の非常に有

効でユニバーサルなスクリーニングツールである。この健康体集団ベースの各サンプルは、更にスループットを増加させるためプールすることができる。

【0237】

健康体サンプルは、San Bernardino, CAの血液バンクを通じて得た。血液ドナーの両親は、白人起源であった。事実上、ヒトであるとき、健康対象体は、一般的集団における結果としての使用のため血液が提供される血液バンクの基準を有するヒトドナーとして定義される。これらの基準は、以下の通りである：検出可能なウイルス、細菌、マイコプラズマ、および寄生体感染がないこと；貧血症でないこと；および次いで更に病歴に関する質問表に基づき選択する(図3参照)。そのため、健康体集団は、血液バンク基準に従い血液が提供された十分に健康の先入観のない集団を示し、更に任意の疾患の状態に関して選択されることはない。典型的にその個体は、任意の薬物療法を受けていない。

【0238】

PCRプライマーは、OPERONによりホスホラミダイト化学を用いて合成した。AKAP10標的配列の増幅は、PCR反応物50 μ lにおいて、プールしたヒトゲノムDNA100 ng – 1 μ gを伴う単一のPCR反応物50 μ l中で行った。プールしたサンプル内の各DNA濃度は、最終濃度1 – 25 ngの範囲の等濃度で存在した。各反応物は、1 $\times$ PCR緩衝液(Qiagen, Valencia, CA)、200 μ M dNTP、1 U Hotstar Taqポリメラーゼ(Qiagen, Valencia, CA)、4 mM MgCl₂、ならびにユニバーサルプライマー配列および標的特異的配列5'-AGCGGATAACAATTTTCACACAGGGAGCTAGCTTGAAGATTGC-3' (配列番号41)を含む25 pmolのフォワードプライマー、および2 pmolリバープライマー5'-GTCCAATATATGCAAACAGTTG-3' (配列番号54)、ならびにPCRアンプリコンBIOの5'末端に相補的なビオチニル化ユニバーサルプライマー10 pmol : 5'-AGCGGATAACAATTTTCACACAGG-3' (配列番号43)を含む。特異的フォワードおよびリバープライマーを用いる標的の最初のラウンドの増幅の後、次いで、5'ビオチニル化ユニバーサルプライマーをハイブリダイズさせ、フォワードプライマーとして作用させ、それにより、5'ビオチン捕捉部分を当該分子中に導入した。当該増幅プロトコールは、5' – ビオチニル化二本鎖DNAアンプリコ

ン中で生じ、遺伝子型決定に用いる5'ビオチン標識各フォワードプライマーの必要性を除くことによるハイスループット遺伝子型決定の費用を劇的に減少する。

【0239】

サーマルサイクリングは、0.2mLチューブまたは96ウェルプレート中で、MJ Research Thermal Cycler(算出温度)を用い、以下のパラメーターで行った：94℃5分間；45サイクル：94℃20秒、56℃30秒、72℃60秒；72℃3分間。

【0240】

DNAの固定化

PCR反応物50μlを、事前に3回洗浄し1M NH₄Cl、0.06M NH₄OH中に再懸濁したストレプトアビジン被覆磁性ビーズ(Dynal, Oslo, Norway)25μlに加えた。二本鎖PCRアンプリコンの一本鎖の5'末端は、室温で15分間でビーズに結合し得る。次いで、当該ビーズを、磁石を用い回収し、非結合DNAを含む上清を取り除いた。ハイブリダイズしているが非結合の鎖は、100mM NaOH中でインキュベーションし、10mM Tris pH8.0でビーズを3回洗浄することにより二本鎖アンプリコンから解放した。

【0241】

Biomass PROBE(商標)アッセイを用いるAKAP10-5の検出

AKAP10-5(配列番号33)のドナー集団のプライマー伸張分析(米国特許番号6,043,031)のBiomass PROBE(商標)アッセイを用いた。これらの方法を用いる遺伝子型決定は、26mM Tris-HCl pH9.5、6.5mM MgCl₂、50mM dTTPおよび50mM 各ddCTP、ddATP、ddGTP、2.5U 熱安定性DNAポリメラーゼ(Amersham)ならびに鋳型特異的オリゴヌクレオチドPROBEプライマー5'-ACTGAGCCTGCTGCATAA-3'(配列番号44)(Operon)にDNA被覆磁性ビーズを再懸濁することにより行った。プライマー伸張は、ハイブリダイゼーションおよび伸張を伴うオリゴヌクレオチドプライマーの3サイクルで生じる。当該伸張産物は、50mM NH₄Clで鋳型から変性させ、各サンプル150nLを、H3PAマトリック

ス物質150nlで事前負荷したシリコンチップへ移した後、分析した。当該サンプル物質を結晶化し、MALDI-TOF (Bruker, PerSeptive)で分析した。当該プライマーは、質量5483.6ダルトンを有する。SNPはプライマーにddCを付加し、質量5756.8ダルトンの伸張産物を得た。当該野生型は、プライマーへTおよびddGを付加し、質量5756.8ダルトンの伸張産物を得る。野生型は、プライマーへTおよびddGを付加し、質量6101ダルトンを得る。

【0242】

SNPの頻度は、年齢で選択した健康個体の集団で測定した。年齢40歳未満の七百十三(713)個体(360女性、353男性)および60歳を超える年齢の703個体(322女性、381男性)を、SNP、AKAP10-5 (配列番号33)の存在下、試験した。結果を以下の表1に示す。

【表8】

表 1 AKAP10-5 (2073V) 頻度 2種の年代群で比較					
			<40	>60	デルタG 対立遺伝子
女性	対立遺伝子	*G	38.6	34.6	4.0
		*A	61.4	65.4	
	遺伝子型	G	13.9	11.8	2.1
		GA	49.4	45.7	
		A	36.7	42.5	

【表9】

男性	対立遺伝子	*G	41.4	37.0	4.4
		*A	58.6	63.0	
	遺伝子型	G	18.4	10.8	7.7
		GA	45.9	52.5	
		A	35.7	36.7	
全	対立遺伝子	*G	40.0	35.9	4.1
		*A	60.0	64.1	
	遺伝子型	G	16.1	11.2	4.9
		GA	47.7	49.4	
		A	36.2	39.4	

【0243】

図20は、年齢および性別で分類された白人集団における対立遺伝子および遺伝子型の分布の結果を描写的に示す。

【0244】

病的状態マーカー3：ヒトメチオニンスルホキシドレダクターゼA(msrA)

両性および集団全体におけるこのマーカーの年齢関連の対立遺伝子および遺伝子型の頻度を図21に示す。高齢の男性集団におけるホモ接合CC遺伝子型の減少は、非常に重要である。

【0245】

メチオニンスルホキシドレダクターゼA(#63306)

ヒト健康体ドナー集団におけるヒトメチオニンスルホキシドレダクターゼA(h-msr-A)のPCR増幅およびBiomass PROBEアッセイ検出
h-msr-Aのドナー集団のPCR増幅

PCRプライマーは、OPERONにより、ホスホラミダイト化学を用い合成した。AKAP10標的配列の増幅は、PCR反応物50μl中に、プールしたヒトゲノムDNA鋳型100ng-1μgを有する単一のPCR反応物50μl中で行った。プールしたサンプル内の各DNA濃度は、最終濃度1-25ngの範囲の等濃度で存在した。各反応物は、1×PCR緩衝液(Qiagen, Valencia, C

A)、200 μ M dNTP、1 U Hotstar Taqポリメラーゼ(Qiagen, Valencia, CA)、4mM MgCl₂、ならびにユニバーサルプライマー配列および標的的特異的配列5'-TTTCTCTGCACAGAGAGGGC-3' (配列番号49)を含む25 pmolのフォワードプライマー、および2 pmol リバースプライマー5'-AGCGGATAACAATTT CACACAGGGCTGAAATCCTTCGCTTTACC-3' (配列番号50)、ならびにPCRアンプリコンの5'末端に相補的なビオチニル化ユニバーサルプライマー10 pmol 5'-AGCGGATAACAATTT CACACAGG-3' (配列番号51)を含む。特異的フォワードおよびリバースプライマーを用いる標的の最初のラウンドの増幅の後、次いで、5'ビオチニル化ユニバーサルプライマーをハイブリダイズさせ、リバースプライマーとして作用させ、それにより、3'ビオチン捕捉部分を当該分子中に導入した。当該増幅プロトコールは、5'ービオチニル化二本鎖DNAアンプリコン中で生じ、遺伝子型決定に用いる5'ビオチン標識各フォワードプライマーの必要性を除くことによるハイスループット遺伝子型決定の費用を劇的に減少する。サーマルサイクリングは、0.2 mLチューブまたは96ウェルプレート中で、MJ Research Thermal Cycler(算出温度)を用い、以下のパラメーターで行った：94℃5分間；45サイクル：94℃20秒、56℃30秒、72℃60秒；72℃3分間。

【0246】

DNAの固定化

PCR反応物50 μ lを、事前に3回洗浄し1M NH₄Cl、0.06M NH₄OH中に再懸濁したストレプトアビジン被覆磁性ビーズ(Dynal)25 μ lに加えた。PCRアンプリコンは、室温で15分間でビーズに結合し得る。次いで、当該ビーズを、磁石を用い回収し、非結合DNAを含む上清を取り除いた。非結合鎖は、100mM NaOH中でインキュベーションし、10mM Tris pH8.0でビーズを3回洗浄することにより二本鎖アンプリコンから解放した。

【0247】

h-msr-Aのドナー集団のBiomass PROBEアッセイ分析

Biomass PROBEアッセイ法を用いる遺伝子型決定は、26mM T

ris-HCl pH9.5、6.5mM MgCl₂、50mM dTTPおよび50mM 各ddCTP、ddATP、ddGTP、2.5U 熱安定性DNAポリメラーゼ(Amersham)ならびに鋳型特異的オリゴヌクレオチドPROBEプライマー5'-CTGAAAAGGGAGAGAAAG-3'(Operon)(配列番号52)にDNA被覆磁性ビーズを再懸濁することにより行った。プライマー伸張は、ハイブリダイゼーションおよび伸張を伴うオリゴヌクレオチドプライマーの3サイクルで生じる。当該伸張産物は、50mM NH₄Clで鋳型から変性させ、各サンプル150nlを、H3PAマトリックス物質150nlで事前負荷したシリコンチップへ移した後、分析した。当該サンプル物質を結晶化し、MALDI-TOF(Bruker, PerSeptive)で分析した。SNPは、2つのESTの配列におけるTからCへの変化として示される。野生型は、野生型ヒトmsrA遺伝子(配列番号39)の一部であるESTのヌクレオチド配列を示す、GenBank受け入れ番号AW195104の128位にTを有することにより示される。SNPは、ヒトmsrA遺伝子(配列番号40)の対立遺伝子の一部であるESTのヌクレオチド配列を示す、GenBank受け入れ番号AW874187の129位のCとして示される。

【0248】

ゲノム配列において、SNPは、AからGへの変化として示される。BioMassプローブ反応で使用するプライマーは、質量5654.8ダルトンを有していた。SNPの存在下、当該プライマーは、ddCの組込みにより伸張し、質量5928を有する。野生型の存在下、当該プライマーは、dTおよびDDCの添加により伸張し、質量6232.1ダルトンを生ずる。

【0249】

SNPの頻度は、年齢で選択した健康個体の集団で測定した。年齢18-39歳の五百五十二(552)個体(276女性、276男性)および年齢60-79の552個体(年齢60-69では184女性、年齢60-79では368男性)を、h-msr-Aの非翻訳3'領域中に局在する多型の存在に関し試験した。

【0250】

健康体個体間の男性年齢群の遺伝子型の相違が有意であった。男性集団の場合

、対立遺伝子有意性は、 $p = 0.0009$ および遺伝子型有意性は $p = 0.003$ である。両性および集団全体における、このマーカーの年齢関連の対立遺伝子および遺伝子型の頻度を図21に示す。高齢の男性集団におけるホモ接合CC遺伝子型の減少は、非常に有意である。

【0251】

多型は、ヒトメチオニンスルホキシドレダクターゼA(hmsr-A)をコードする遺伝子の非翻訳3'領域中に局在する。当該正確な位置は、ストップコドン(TAA)の451塩基部位下流である。このSNPは、コーディングまたはプロモーターの領域よりも上流の他の多型と共に連鎖不平衡(LD)となるようであり；そのため、直接病的状態の原因とはならない。酵素メチオニンスルホキシドレダクターゼは、複数の生物学的機能を示すことが提唱されている。酸化性タンパク質損傷の修復ばかりでなく、生物学的機能の活性化または不活性化によるタンパク質の制御においてまた重要な役割をする(Moskovitz et al. (1990) PNAS 95: 14071-14075)。その活性が、アルツハイマー患者の脳組織において有意に減少することもまた示された(Gabbita et al. (1999) J. Neurochem 73: 1660-1666)。反応性酸素種の代謝に含まれるタンパク質が付随する疾患が、科学的に考えられる。

【0252】

結論

健康体集団の使用は、病的状態マーカーの同定を提供する。当該タンパク質の同定には、G-プロテイン結合シグナリング形質導入経路にまたは酸化ストレスの緩和に含まれるタンパク質の同定は、説得力のある結果であると考えられる。ヒトプロテインキナーゼAアンカータンパク質をコードする遺伝子においてin silicoで既に同定されている他の可能性ある多型の更なる確認および検証は、病的状態に強力に付随し、この遺伝子産物は、適当な医薬的または診断的標的であることを証明する。

【0253】

実施例4

MALDI-TOF質量分析法分析

以下に挙げた酵素アッセイの産物のすべてをMALDI-TOF質量分析法により分析した。水で2.5倍に希釈された1:1水:アセトニトリル中の10:13-ヒドロキシピコリン酸:クエン酸アンモニウムを含む希釈マトリックス溶液(0.15 μ L)は、SpectroChip(Sequenom, Inc.)にピペティングし、結晶化することができた。次いで、サンプル0.15 μ Lを加えた。陽性イオンモードで操作する、直線状のPerSeptive Voyager DEマスマススペクトロメーターまたはBruker Biflex MALDI-TOFマスマススペクトロメーターを測定に使用した。当該サンプルプレートを各UVレーザーショット(合計約250レーザーショット)後は400 nmの18.2 kVで維持し、次いで、標的ボルト数を20 kVに上昇させた。オリジナルのスペクトルは、500 MHzでデジタル化した。

【0254】

実施例5

サンプルコンディショニング

以下の実施例に示す場合、酵素消化物の産物は、ZipTip(Millipore, Bedford, MA)で精製した。ZipTipは、50%アセトニトリル10 μ Lで事前に濡らしておき、0.1M TEAAc 10 μ Lで4回平衡化した。オリゴヌクレオチドフラグメントを、連続的アスピレーションおよび各サンプルをZipTipに分配することにより、C18に結合させた。各消化オリゴヌクレオチドを、0.1M TEAAc 10 μ Lで洗浄し、その後、H₂O 10 μ Lで4回洗浄ステップを行うことによりコンディショニングした。DNAフラグメントは、50%アセトニトリル7 μ Lを用いZipTipから溶出させた。

【0255】

当該サンプルのコンディショニングの任意の方法を用い得る。一般的にピーク分解の増大に使用するコンディショニングの方法が、既知である(例えば、国際特許出願番号W098/20019参照)。

【0256】

実施例6

DNAグリコシラーゼ仲介配列分析

DNAグリコシラーゼは、特異的核酸塩基がDNA中に存在する各位置においてDNAを修飾し、それにより、脱塩基部位を生ずる。他の酵素、化学、または熱によるその後の反応において、脱塩基部位のリン酸バックボーンが切断され得る。

【0257】

以下の手順に従い利用されるグリコシラーゼは、ウラシル-DNAグリコシラーゼ(UDG)であった。ウラシル塩基は、ウラシルの存在下DNA標的配列を増幅することによりチミン塩基が通常占める各位置においてDNAフラグメント中に組込まれた。各ウラシル置換DNAアンプリコンは、アンプリコン中の各ウラシル塩基を切断するUDGと共にインキュベーションし、次いでDNAフラグメントを生ずる各脱塩基部位でバックボーン切断に効果的なコンディションにした。DNAフラグメントをMALDI-TOF質量分析法分析した。次いで、標的DNAの遺伝的変異性をマススペクトルを分析することにより評価した。

【0258】

本明細書に記載のように、ヌクレオチド類似体または修飾ヌクレオチドに特異的なグリコシラーゼが以下の手順でUDGで置換され得る。下記のグリコシラーゼ法は、リン酸バックボーン切断およびMALDIと共に用いられ、SNPスキニング、細菌型別化、メチル化分析、マイクロサテライト分析、遺伝子型決定、およびヌクレオチド配列決定および再配列決定の目的でDNAフラグメントを分析し得る。

【0259】

A. 遺伝子型決定

グリコシラーゼ手順を用い、UCP-2 (非結合タンパク質2)をコードするDNA配列を遺伝子型決定した。UCP-2の配列は、受け例番号AF096289でGenBankに登録されている。以下の手順で遺伝子型決定した配列の変化は、ヌクレオチド4790位におけるシトシン(C-対立遺伝子)からチミン(T-対立遺伝子)への変化であり、その結果、UCP-2ポリペプチドの55位においてアラニンからバリンへの変異を生ずる。

【0260】

DNAは、配列5'-TGCTTATCCCTGTAGCTACCCTGTCTTGGCCTTGCAGATCCAA-3' (配列番号91)を有する5 pmol ビオチニル化プライマー、配列5'-AGCGGATAACAATTTACACAGGCCATCACACCGCGGTACTG-3' (配列番号92)を有する15 pmol 非ビオチニル化プライマー、200 μ M dATP、200 μ M dCTP、200 μ M dGTP、600 μ M dUTP (完全にdTTPに置換され得る)、1.5 mM から3 mM $MgCl_2$ 、1 U Hotstar Taqポリメラーゼ、およびCEPH DNA 25 ngを含む反応体積50 μ LにPCR手順を用い増幅した。増幅は、アニーリング温度56°Cで45サイクル行った。

【0261】

次いで、増幅産物は、事前に洗浄したDynabeads 5 μ Lを伴う増幅反応物50 μ Lを室温で20分間インキュベーションすることにより、固体支持体に固定化した。上清を取り除き、ビーズを0.1 M NaOH 50 μ Lと共に室温5分間インキュベーションし、一本鎖DNAをビーズに連結させた方法で二本鎖PCR産物を変性させた。次いで、当該ビーズを10 mM TrisHCl (pH 8) 50 μ Lで3回洗浄することにより中性化した。当該ビーズを60 mM TrisHCl / 1 mM EDTA (pH 7.9) 溶液中で再懸濁し、1 U ウラシルDNAグリコシラーゼを37°Cで45分間、当該溶液に加え、ビーズに連結する一本鎖DNA中に存在するウラシルヌクレオチドを取り除いた。次いで、当該ビーズを、10 mM TrisHCl (pH 8) 25 μ Lで2回洗浄し、水10 μ Lで1回洗浄した。次いで、ビオチン化鎖を、60°Cで10分間、2 M NH_4OH 12 μ Lでビーズから溶出した。DNAのバックボーンを、95°C 10分間、サンプルをインキュベーションすることにより(密閉のふたと共に)、切断し、アンモニアを、サンプルを80°Cで11分間インキュベーションすることによりサンプルから蒸発させた。

【0262】

次いで、切断フラグメントを、実施例4に記載のようにMALDI-TOF質量分析法より分析した。T対立遺伝子は、3254ダルトンの特有フラグメントを生じた。C対立遺伝子は、4788ダルトンの特有フラグメントを生じた。これらのフラグメントは、マススペクトルで識別可能であった。そのため、上記同

定手順は、UCP-2中のC対立遺伝子およびT対立遺伝子にヘテロ接合の個体の遺伝子型決定に成功的に利用できた。

【0263】

B. プールしたDNAサンプルを用いるグリコシラーゼ分析

グリコシラーゼアッセイを、プールしたサンプルを用い構成し、UCP-2遺伝子配座の遺伝的多様性を検出した。既知遺伝子型のDNAを11個体からプールし、固定濃度の5 ng/μLに希釈した。実施例3Aで提供された手順は、配列5'-CCCAGTCACGACGTTGTAAAACGTCTTGGCCTTGCAGATCCAAG-3' (配列番号93)を有するフォワードプライマー2 pmol および配列5'-AGCGGATAACAATTTACACAGGCCATCACACCGCGGTACTG-3' (配列番号94)を有するリバースプライマー15 pmolを用いることができた。加えて、配列5'-bioCCCAGTCACGACGTTGTAAAACG-3' (配列番号97)を有するビオチニル化プライマー5 pmolを、約2サイクル後にPCR反応物に導入し得る。当該フラグメントは、MALDI-TOF質量分析法(実施例4)で分析した。実施例3Aで測定したように、3254ダルトンの特有のフラグメントを生じるT対立遺伝子は、マスペクトルで、4788ダルトンの特有のフラグメントを生じるC対立遺伝子と区別し得る。プールしたサンプルの対立遺伝子頻度は、対立遺伝子フラグメントに相当する各シグナルの下の領域に組込まれることにより定量された。組込みは、当業者に既知の等式を用い手計算で行った。11サンプルのプールにおいて、この手順は、40.9%の個体がT対立遺伝子を保有し、59.09%の個体がC対立遺伝子を保有することを提唱した。

【0264】

C. グリコシラーゼ仲介マイクロサテライト分析

グリコシラーゼ手順を用い、Bradykinin Receptor 2(BKR-2)配列のマイクロサテライトを同定した。BKR-2の配列は、受け入れ番号X86173でGenBankに登録されている。BKR-2は、プロモーター領域にCからTへの変化のSNPを含み、そして繰り返し単位中にGからTへの変化のSNPを含む。実施例3Aで提供された当該手順を用い、プロモーター領域中のSNP、マイクロサテライト繰り返し単位領域中のSNP、およびBKR-2のマイクロ

サテライト領域の繰り返し単位の数と同定した。特に配列5'-CTCCAGCTGGGCAGGAGTGC-3' (配列番号95)を有するフォワードPCRプライマーおよび配列5'-CACTTCAGTCGCTCCCT-3' (配列番号96)を有するリバースプライマーを用い、ウラシル存在下、BKR-2 DNAを増幅した。当該アンプリコンは、UDGによりフラグメント化し、その後、バックボーン切断した。当該切断フラグメントは実施例4で記載のようにMALDI-TOF質量分析法により分析した。

【0265】

CからTへの変化を有するBKR-2プロモーター領域中のSNPに関し、C対立遺伝子は、質量7342.4ダルトンを有する特有のフラグメントを生じ、T対立遺伝子は、質量7053.2ダルトンを有する特有のフラグメントを生じた。これらフラグメントは、マスペクトルで区別できた。そのため、上記同一手順は、BKR-2のプロモーター領域中のC対立遺伝子およびT対立遺伝子とヘテロ接合の個体を遺伝子型決定に成功的に利用できた。

【0266】

GからTへの変化を有するBKR-2の繰り返し領域中のSNPに関し、T対立遺伝子は、質量1784ダルトンを有する特有のフラグメントを生じ、それは、容易にマスペクトルで検出できた。それゆえ、T対立遺伝子の存在は、BKR-2の繰り返し領域中のGからTへの配列変化を示唆した。

【0267】

加えて、繰り返し領域の数は、BKR-2中に、2つの繰り返し配列を有する個体と3つの繰り返し配列を有する個体とを区別できた。これら個体のDNAは、各繰り返し配列がSNP遺伝子配座でGを含んでいるため、繰り返し配列中のGからTへの配列変化を保持していなかった。繰り返し領域の数は、質量2771.6ダルトンを有する特有のDNAフラグメントに相当するシグナルの下領域を算出することにより、個体サンプルで決定された。2つの繰り返し領域を有する個体から生ずるスペクトルにおけるこのシグナルは、3つの繰り返し領域を有する個体から生ずるスペクトル中の同じシグナルの下33%未満の領域である、領域を有していた。そのため、上記考察の手順を用い、BKR-2中に存在する繰り返し領域の数について個体の遺伝子型決定することができた。

【0268】

D. グリコシラーゼ消化と合わせたバイサルファイト

ゲノムDNAのバイサルファイト処置を用い、DNA内のメチル化シトシン残基の位置を分析することができる。バイサルファイトによる核酸処置により、シトシン残基をウラシル残基にジアミノ化し、その一方、メチル化シトシンは修飾しないままである。そのため、バイサルファイトで処置していないゲノムDNAから生ずるPCR産物の配列を、バイサルファイトで処置するゲノムDNAから生じたPCR産物の配列と比較することにより、核酸中およびシトシンがメチル化されている位置におけるメチル化の程度を推測することができる。

【0269】

ゲノムDNA(2 μ g)を、制限酵素1 μ Lで37°C 2時間インキュベーションすることにより消化した。3M NaOHのアリコートを追加し、消化溶液中、最終濃度0.3M NaOHを得た。当該反応物を37°C 15分間インキュベーションし、その後、5.35M 尿素、4.44M バイサルファイトおよび10mM ヒドロキノリンで処置し、この場合、ヒドロキノリンの最終濃度は0.5mMであった。

【0270】

バイサルファイト(サンプルA)で処置したサンプルを、バイサルファイト処置(サンプルB)していない同じ消化サンプルと比較した。サンプルAを上記のようにバイサルファイトで処置した後、サンプルAおよびサンプルBを標準的なPCR手順により増幅した。当該PCR手順には、各サンプルをミネラルオイルで覆い、当該サンプルをサーマルサイクリング(55°C 15分間、その後、95°C 30秒間の20サイクル)するステップを含む。当該PCR反応物には、4つのヌクレオチド塩基、C、A、G、およびUを含む。当該ミネラルオイルを各サンプルから取り除き、PCR産物をガラスミルクで精製した。ヨウ化ナトリウム(3体積)およびガラスミルク(5 μ L)をサンプルAおよびサンプルBに添加した。次いで、当該サンプルを氷上に8分間置き、冷緩衝液420 μ Lで洗浄し、10秒間遠心分離し、上清画分を取り除いた。この方法を2回繰り返し、次いで、水25 μ Lを添加した。サンプルを37°C 5分間インキュベーションし、20秒間

遠心分離し、上清画分を回収し、そしてこのインキュベーション／遠心分離／上清画分回収の手順を繰り返した。次いで、0.1 M NaOH 50 μ Lを当該サンプルに添加し、DNAを変性させた。当該サンプルを室温5分間インキュベーションし、10 mM TrisHCl (pH 8) 50 μ Lで3回洗浄し、そして60 mM TrisHCl / 1 mM EDTA、pH 7.9 10 μ L中に再懸濁した。

【0271】

次いで、サンプルAおよびサンプルBからのPCR産物の配列を2 U UDG (MBI Fermentas)で処理し、次いで、上記のようにバックボーンを切断した。各サンプルAおよびサンプルBから得られたフラグメントは実施例4に記載のようにMALDI-TOF質量分析法により分析した。サンプルAは、サンプルBから得られるフラグメントの数よりも多いフラグメントの数が生じ、これは、核酸が少なくとも1つのメチル化シトシン部分を保持することを示唆する。

【0272】

実施例7

Fenリガーゼ仲介ハプロタイピング

ハプロタイピング手順により、個体の2つの相同性クロモソームの1つからフラグメントを選択し得、そしてそのフラグメントにおける連結SNPを遺伝子型決定し得る。ハプロタイプの直接決定により、情報コンテンツを増加し、任意の連結疾患遺伝子の診断を改善し、またはこれら疾患の関連を同定することができる。従前の研究では、ハプロタイプは、典型的には、系統分析(系統が利用可能である場合)を介して、困難で信頼性のない対立遺伝子特異的PCRを介して、または当分野に既知の単一分子希釈を介して、再構成された。

【0273】

ハプロタイピング手順を用い、DNAサンプル中の一本鎖に存在する、SNP 1およびSNP 2と称せられる2つのSNPの存在を決定した。ハプロタイピング手順を、Fen-1を利用するこのアッセイに使用し、DNA “フラップ(flap)” を切断する部位特異的 “フラップ” エンドヌクレアーゼは、標的DNA鎖にハイブリダイズする2つのオリゴヌクレオチドのオーバーラップにより作成した

。この実施例の当該2つのオーバーラッピングオリゴヌクレオチドは、短アームおよび長アーム対立遺伝子特異的アダプターであった。標的DNAは、変性しSNP1およびSNP2を含む増幅核酸であった。

【0274】

短アームアダプターには、標的DNAには見られない特有の配列を含む。短アームアダプターの3'末端ヌクレオチドは、SNP1対立遺伝子の1つと同一であった。更に、長アームアダプターには、2つの領域：短アームに相補的な3'領域およびSNAに隣接する目的のフラグメントに相補的な5'遺伝子特異的領域を含む。アダプターとその相同体の1つとの間にマッチがあれば、Fen酵素は、認識し、オーバーラッピングフラップを切断する。次いで、当該アダプターの短アームを標的フラグメントの残り(SNP部位を除く)にライゲーションした。このライゲーションしたフラグメントを、ライゲーションした相同体のみを増幅する第二のPCR反応のフォワードプライマーとして用いた。次いで、第二のPCR産物(PCR2)を質量分析法で分析した。アダプターと標的DNAとの間にマッチがなければ、Fen-1によるオーバーラップまたは切断はなく、そのため、目的のPCR2は存在しない。

【0275】

目的配列中に1を超えるSNPが存在するならば、第二のSNP(SNP2)は、SNP2に特異的なアダプターを用いることにより、および第一のSNPを含むPCR2産物にアダプターをハイブリダイズさせることにより、発見できた。Fenリガーゼおよび増幅手順は、第一のSNPを含むPCR2産物で繰り返した。増幅産物が第二のSNPを生ずるならば、SNP1およびSNP2は同じフラグメントにあった。

【0276】

SNPが知られていないならば、4つの対立遺伝子特異的アダプター(例えば、C、G、AおよびT)を用い標的DNAとハイブリダイズさせることができる。次いで、基質を、増幅を含むFenリガーゼプロトコールで処理する。PCR2産物を本明細書に記載のようにPROBEで分析し、どのアダプターがDNA標的にハイブリダイズするかを決定し、それにより、当該配列中のSNPを同定

し得る。

【0277】

Fenリガーゼアッセイを用い、因子VII中に存在する2つのSNPを検出した。これらのSNPは、お互いから814塩基対離れて位置している。SNP1は、8401位(CからTへ)に位置し、SNP2は、9215位(GからAへ)に位置する(配列番号#)

【0278】

A. 最初の増幅ステップ

PCR産物(PCR1)は、SNPの5'末端から僅かに離れたSNP1における既知ヘテロ接合体として生じた。特に、PCR反応物10 μ Lは、1.5mM MgCl₂、200 μ M各dNTP、0.5U Hotstar ポリメラーゼ、配列5'-GCGCTCCTGTCGGTGCCA-3'(配列番号56)を有するフォワードプライマー0.1 μ M、配列5'-GCCTGACTGGTGGGGCCC-3'(配列番号57)を有するリバースプライマー0.1 μ M、およびゲノムDNA1ngを混合することにより行った。アニーリング温度は58 $^{\circ}$ Cであり、増幅処理により、長さが861であるフラグメントを得た。

【0279】

PCR1反応混合物を半分に分け、1.0 μ L SAPおよび0.1 μ L エキソン1を含むエキソヌクレアーゼ1/SAP混合物(0.22 μ L混合物/5 μ L PCR1反応物)で処理した。エキソヌクレアーゼ処理は、37 $^{\circ}$ C30分間行い、次いで、85 $^{\circ}$ C20分間行いDNAを変性させた。

【0280】

B. アダプターオリゴヌクレオチド

アダプターあたり、1つの長および1つの短オリゴヌクレオチドを含む対立遺伝子特異的アダプター(CおよびT)の溶液を調製した。各アダプター(10 μ M)の長アームおよび短アームオリゴヌクレオチドを、1:1の割合で混合し、95 $^{\circ}$ C30秒間加熱した。当該温度を、アニーリングのため2 $^{\circ}$ Cの誤差で、37 $^{\circ}$ Cに下げた。Cアダプターは、5'-CATGCATGCACGGTC-3'(配列番号58)の短アーム配列および5'-CAGAGAGTACCCCTCGACCGTGCATGCATG-3'(配列番号59)の長アーム配列

を有する。これゆえ、アダプターの長アームは30bp(15bp遺伝子特異的)であり、短アームは15bpであった。Tアダプターは、5'-CATGCATGCACGGTT-3'(配列番号60)の短アーム配列および5'-GTACGTACGTGCCAACTCCCCATGAGAGAC-3'(配列番号61)の長アーム配列を有した。当該アダプターはまた、3から10ヌクレオチド(配列番号118)を含むループにより短および長アームが分離されるヘアピン構造を有し得る。

【0281】

C. Fenリガーゼ反応

2つのチューブに(サンプルあたりの各対立遺伝子特異的アダプターとして1チューブ)、10mM 16%PEG/50mM MOPS 3.5μl、25mM MgCl₂ 1.2μl、10×Ampligase緩衝液1.5μl、および2.5μl PCR1を含む溶液(溶液A)を入れた。溶液Aを含む各チューブは、95℃5分間インキュベーションし、PCR1産物を変性させた。Ampligase(熱安定性リガーゼ、Epicentre Technologies)1.65μl、200ng/μl MFEN(*Methanococcus jannaschii*由来)1.65μlおよび対立遺伝子特異的アダプター(CまたはT)3.0μlを含む第二の溶液(溶液B)を調製した。溶液Bの種々の変化物、種々の対立遺伝子特異的アダプターを含む各変化物を作成した。溶液Bを95℃で溶液Aに添加し、55℃3時間インキュベーションした。全反応物体積をアダプター特異的反応物あたり15.0μlとした。二対立遺伝子システム(bi-allelic system)では、2×15.0μl反応物を必要とした。

【0282】

次いで、各チューブにおけるFenリガーゼ反応物を、10mM EDTA 8.0μlを加えることにより不活性化した。次いで、エキソIII/緩衝液(70%/30%)溶液1.0μlを各サンプルに加え、37℃30分間、70℃20分間(エキソIIIを不活性化)、および95℃5分間(サンプルを変性させ、使用していないアダプターを鋳型から分離した)インキュベーションした。当該サンプルを氷スラリーで冷却し、長さ100塩基対未満のすべてのフラグメントを取り除くUltraClean PCR Clean-up(MoBio)スピンカラムで精製した。当該フラグメントはH₂O 50μlで溶出した。

【0283】

D. 第二の増幅ステップ

第二の増幅反応(PCR2)を、各サンプルチューブにおいて、フォワードプライマーとして短アームアダプター(CまたはT)配列を用い(SNP1部位を除く)、行った。ライゲーション相同体のみを増幅した。標準的PCR反応物は、1×緩衝液(最終濃度)、1.5mM 最終濃度MgCl₂、200μM最終濃度dNTP、0.5U Hotstar ポリメラーゼ、0.1μM 最終濃度フォワードプライマー5'-CATGCATGCACGGT-3'(配列番号62)、0.1μM 最終濃度リバースプライマー5'-GCCTGACTGGTGGGGCCC-3'(配列番号63)、および精製Fenリガーゼ反応溶液1.0μlを含む全体積10.0μlで行った。アニーリング温度は、58℃であった。PCR2産物を実施例4で示したようにMALDI-TOF質量分析法で分析した。Fen SNP1のマスペクトルは、質量6084.08ダルトンであり、それは、C対立遺伝子を示している。

【0284】

E. 付加SNPの遺伝子型決定

第二のSNP(SNP2)は、SNP2に特異的なアダプターを用いることにより、および第一のSNPを含むPCR2産物にアダプターをハイブリダイズさせることにより、発見できる。Fenリガーゼおよび増幅手順は、第一のSNPを含むPCR2産物で繰り返す。増幅産物が第二のSNPを生ずるならば、SNP1およびSNP2は同じフラグメントにある。T対立遺伝子を示すSNP2のマスペクトルは質量6359.88ダルトンであった。

【0285】

このアッセイはまた、プールしたDNAで行い、本明細書に記載するようにハプロタイプ頻度を生ずることが可能である。Fenリガーゼアッセイを用い、本明細書に記載のようにマルチプレックスを分析できる。

【0286】

実施例8

ニッカーゼ仲介配列分析

DNAニッカーゼまたはDNaseを用い、DNA二重らせんの一本鎖を認識

し切断した。使用した2つのニッカーゼはNY2AニッカーゼおよびNYS1ニッカーゼ(Megabase)であり、それらは以下の部位でDNAを切断する：

【化8】

NY2A: 5'...R AG...3'

3'...Y↓TC...5' ここで R = AまたはG, Y = CまたはT

NYS1: 5'...↓CC[A/G/T]...3'

3'... GG[T/C/A]...5'.

【0287】

A. ニッカーゼ消化

Tris-HCl (10mM)、KCl (10mM、pH8.3)、酢酸マグネシウム(25mM)、BSA(1mg/mL)、および6U Cvi NY2AまたはCvi NYS1ニッカーゼ(Megabase Research)を、標準的ホスホラミダイト化学を用い合成される配列5'-CGCAGGGTTTCCTCGTCGCACTGGGCATGTG-3' (配列番号90、Operon, Alameda, CA)を有する二本鎖オリゴヌクレオチド鋳型25pmolに加えた。全体積20μLを用い、当該反応混合物を37°C5時間インキュベーションし、当該消化産物を実施例5に記載するようにZipTip(Millipore, Bedford, MA)を用い精製した。当該サンプルを、実施例1に記載するようにMALTY-TOM質量分析法で分析した。ニッカーゼCvi NY2Aは質量4049.76ダルトン、5473.14ダルトンおよび9540.71ダルトンの3つのフラグメントを生じた。Cvi NYS1ニッカーゼは質量2063.18ダルトン、3056.48ダルトン、6492.81ダルトンおよび7450.14ダルトンのフラグメントを生じた。

【0288】

B. プールしたサンプルのニッカーゼ消化

DQA(HLA ClassII-DQ Alpha、予想フラグメントサイズ=225bp)は、100の健康個体のゲノムDNAから増幅した。DQAは、標準的PCR化学を用い、10mM Tris-HCl、10mM KCl(pH8.3)、2.5mM MgCl₂、200μM 各dNTP、配列5'-GTGCTGCAGGTGTAACTTGTACCAG-3' (配列番号64)を有するフォワードプライマー10pmol、配列5'-CACGGATCCG

GTAGCAGCGGTAGAGTTG-3' (配列番号65)を有するリバースプライマー10 pmol、1 U DNAポリメラーゼ(Stoffel fragment, Perkin Elmer)、およびヒトゲノムDNA(2 ng DNA/個体)200 ngを含む全体積50 µlを有する反応物中で増幅した。当該鋳型を94℃5分間変性させた。サーマルサイクリングは、94℃20秒、56℃30秒、72℃1分間の45サイクルおよび72℃3分間の最終伸張を含むタッチダウンプログラムで続けた。粗PCR産物をその後のニッカーゼ反応に用いた。

【0289】

非精製PCR産物をニッカーゼ消化した。Tris-HCl(10 mM)、KCl(10 mM、pH8.3)、酢酸マグネシウム(25 mM)、BSA(1 mg/mL)、および5 U Cvi NY2AまたはCvi NYS1ニッカーゼ(Megabase Research)を、全反応物体積20 µLを有する増幅鋳型25 pmolに加えた。次いで、当該反応混合物を37℃5時間インキュベーションした。当該消化産物を実施例5に記載するようにZipTip(Millipore, Bedford, MA)を用い精製した。当該サンプルを、実施例4に記載するようにMALDI-TOF質量分析法で分析した。また、このアッセイを用い、本明細書に記載のように、マルチプレクシングし、標準的遺伝子型決定を行い得る。

【0290】

ニッカーゼマスペクトルを単純化するため、2つの相補鎖は、捕捉プローブとして一本鎖非消化PCR産物を用いた消化の後、分離することができる。このプローブ(以下の実施例8Cで示した調製物)を、200 mM クエン酸ナトリウムおよび1%ブロッキング剤(Boehringer Mannheim)を含むハイブリダイゼーション緩衝液中のニッカーゼフラグメントにハイブリダイズさせることができる。当該反応物を、thermal cycler(PTC-200 DNA engine, MJ Research, Waltham, MA)を用い95℃5分間加熱し、30分間を超えて室温で冷却する。捕捉プローブニッカーゼフラグメントをストレプトアビジン被覆磁性ビーズ140 µg上に固定化した。その後、当該ビーズを70 mM クエン酸アンモニウムで3回洗浄する。捕捉一本鎖ニッカーゼフラグメントを、50 mM 水酸化アンモニウム 5 µL中で80℃5分間加熱することにより、溶出する。

【0291】

C. 捕捉プローブの調製

捕捉プローブは、PCR法を介し、GeneAmp 1×PCR緩衝液II、10mM Tris-HCl、pH8.3、50mM KCl、2mM MgCl₂、0.2mM dNTP混合物、各プライマー(フォワードプライマー5'-ACTGGGCATGTGGAGACAG-3'(配列番号66))10pmolおよびビオチニル化リバースプライマー bio5'-GCACTTTCTTGCCATGAG-3'(配列番号67)、2U AmpliTaq Gold、およびヒトゲノムDNA200ngを含む全体積50μL中でヒトβ-グロブリンを増幅することにより、調製する。当該鋳型は94℃8分間で変性させる。サーマルサイクリングは、94℃20秒、64℃30秒、72℃1分間の11サイクルおよび72℃5分間の最終伸張を含むタッチダウンプログラムで続けた。当該アンプリコンは、UltraClean(商標) PCR clean-upキット(MO Bio Laboratories, Solano Beach, CA)を用い精製する。

【0292】

実施例9

マルチプレックスIIS型SNPアッセイ

IIS型アッセイを用い、既知SNPを有するヒト遺伝子配列を同定した。このアッセイ中で使用したIIS型酵素は、標的DNAを二本鎖切断するフォークIであった。当該アッセイは、増幅のステップおよびアンプリコンのフォークI処理を含む。増幅ステップでは、フォークI認識配列がアンプリコンの5'および3'末端に組込まれるため、設計遺伝子標的の各PCR産物が100塩基未満となるように当該プライマーを設計した。そのため、フォークIで切断されるフラグメントは、目的のSNPを含む中央フラグメントを含んだ。

【0293】

既知SNPを有する10のヒト遺伝子標的は、このアッセイにより分析された。10の遺伝子標的、および標的領域の増幅に用いるプライマーの配列を表5に示す。10の標的は、リポタンパク質リパーゼ、プロトンポンプ、因子V、コレステロールエステル転移タンパク質(CETP)、因子VII、因子XIII、HLA-Hエクソン2、HLA-Hエクソン4、メチレンテトラヒドロフォレート

レダクターゼ(MTHR)およびP53エクソン4コドン72であった。

【0294】

10の遺伝子配列の増幅は、5PCR反応チューブ中にヒトゲノムDNA鋳型20ngを有する単一の50μL体積PCR反応物中で行った。各反応バイアルは、1×PCR緩衝液(Qiagen)、200μM dNTP、1U Hotstar Taqポリメラーゼ(Qiagen)、4mM MgCl₂、および各プライマー10pmolを含んでいた。5'TCAGTCACGACGTT3'(配列番号68)の配列を有するUS8、および5'CGGATAACAATTTTC3'(配列番号69)の配列を有するUS9を、それぞれフォワードおよびリバースプライマーとして使用した。更に、当該プライマーは、フォークI認識部位がアンプリコンの5'および3'末端に組込まれるように、設計した。サーマルサイクリングは、0.2mLチューブまたは96ウェルプレート中で、MJ Research Thermal Cycler(算出温度)を用い、以下のサイクリングパラメーターで行った：94℃5分間；45サイクル：94℃20秒、56℃20秒、72℃60秒；および72℃3分間。

【0295】

PCR後、当該サンプルを、0.2UエキソヌクレアーゼI(Amersham Pharmacia)およびSアルカリホスファターゼ(Amersham Pharmacia)で処理し、組込まれていないプライマーおよびdNTPを取り除いた。典型的に、0.2UエキソヌクレアーゼIおよびSAPをPCRサンプル5μLに加えた。次いで、当該サンプルを37℃15分間インキュベーションした。次いで、エキソヌクレアーゼIおよびSAPを、85℃までの温度で15分間サンプルを加熱することにより、不活性化した。フォークI消化は、2U フォークI(New England Biolab)をPCRサンプル5μLに加えることにより、および37℃30分間インキュベーションすることにより、行った。フォークI制限酵素部位は、アンプリコンの両サイドに位置するため、5'および3'カットオフフラグメントはSNPを含む中央フラグメントよりも大きい質量を有する。次いで、当該サンプルを陰イオン交換により精製し、実施例4に記載のようにMALDI-TOF質量分析法により分析した。このマルチプレックシング実験からの遺伝子フラグメントの質量を表6に挙げる。これら遺伝子フラグメントはマスペクトルで分解し、それにより、

この遺伝子中の配列変化をマルチプレックシング分析し得る。

表5

マルチプレックシング I I S 型アッセイの遺伝子

【表10】

遺伝子	配列	配列番号	プライマー	配列番号
リポタンパク質リパーゼ (Asn291Ser)	cctttgagaa agggctctgc ttgagttgta gaaagaaccg ctgcaacaat <u>ctgggctatg agatca(a>g)taa agtcagagcc</u> aaaagaagca gcaaatgta	98-99	5' caatttcacgcttggatgcaatct gggctatgagatc 3'	70
			5' caatttcacacagcggatgcttct tttggctctgact 3'	71
プロトロンビン	26731 gaattatttt tgtgtttcta aaactatggt tcceataaa agtgactctc 26781 agc(g>a)agcctc aatgctccca <u>gtgctattca tgggcagctc tctgggctca</u>	100-101	5' tcagtcacgacggttggatgcca <u>taaaagtgactctcagc 3'</u>	72
			5' cggataacaatttcggatgcact <u>gggagcattgagc 3'</u>	73
因子V (Arg506Gln)	taataggact acttctaact tgttaagagca <u>gacccctgga caggc(g>a)agga</u> <u>atcacaggtat tttgtccttg aagtaacctt tcag</u>	102-103	5' tcagtcacgacggttggatgagca <u>gacccctggacagcc 3'</u>	74
			5' cggataacaatttcggatggaca <u>aaatacctgtattcc 3'</u>	75
コレステロールエステル転移タンパク質 (ICETP) (I405V)	1261 ctaccatgg gcatttgatt <u>gcagagcage</u> <u>tccagatcc(g>a) tccagagctt</u> 1311 <u>cctgcagtca atgatacccg ctgtggcct</u> ccctgaggtc atgtctgta	104-105	5' tcagtcacgacggttggatgcaga <u>gcagctccgagtc 3'</u>	76
			5' <u>cagcgggtgacattggatgcagg</u> <u>agctctgg 3'</u>	77
因子VII (R353Q)	1221 agcaaggact cctgcaagg ggacagtga <u>ggccacacag ccacccacta</u> 1271 gc(a>g)gggcacg <u>tggtacctga</u> <u>cgggcatcgt cagctggggc cagggtgcg</u>	106-107	5' tcagtcacgacggttggatgcca <u>catgccacccactac 3'</u>	78
			5' cggataacaatttcggatgcccg <u>tcaggatccacg 3'</u>	79
因子XIII (V34L)	111 caataactct aatgcagcgg aagatgacct <u>gccacacagtg gagcttcagg</u> 161 gc(g>t)tggtgcc ccggggcgtc <u>aacctgcaag gtatgagcat accccccttc</u>	108-109	5' tcagtcacgacggttggatgcca <u>cagtggagcttcag 3'</u>	80
			5' <u>gctcataccttgcaggatgacg</u> 3'	81
HLA-IIキノン2 (His63Asp)	361 ttgaagcttt gggctacgtg <u>gatgaccagc</u> <u>tggtcgtgttctatgat(c>g)at</u> 411 <u>gagagtcgcc gtgtggagcc ccgaactcca</u> <u>tggtttcca gtgaatttc</u>	110-111	5' tcagtcacgacggttggatgacca <u>gctgttcgtgttc 3'</u>	82
			5' <u>tacatggagttcggggtgcaca</u> <u>cggcagacttc 3'</u>	83
HLA-IIキノン4 (Cys282Tyr)	1021 ggataacctt ggctgtacc cctgggggaag <u>agcagagata tacgtig>alccag</u> 1071 <u>gtggagcacc caggccctga tcagcccttc</u> attgtgatct gggagccctc	112-113	5' tcagtcacgacggttggatgggga <u>agagcagagatatacgt 3'</u>	84
			5' <u>gaggggctgatccaggtgggt</u> <u>gctccac 3'</u>	85

【表11】

遺伝子	配列	配列 番号	プライマー	配列 番号
メチレンテトラヒ ドロフォレート シクターゼ (MTHFR) (Ala222Val)	761 <u>tgagcactt gaagga gaag gtatctgcgg</u> <u>gag(c>t)gatttt catcafcacg</u>	114- 115	5' <u>tcagtcacgacgttggatgagga</u> <u>agagcagagatatacgt 3'</u>	86
	811 <u>cagcttttct ttgaggctga cacattcttc</u>		5' <u>gaggggctgatccagatgggt</u> <u>gctccac 3'</u>	87
P53 エキソン 4 コドン 72 (Arg72Pro)	12101 <u>tccagatgaa gctcccagaa</u> <u>tgccagaggc tgcctccc(g>c)c gtggccctg</u>	116- 117	5' <u>gatgaagctcccgagatgccag</u> <u>aggc 3'</u>	88
	12151 <u>caccagcagc tcctacaccg</u> <u>gcaagccctg</u>		5' <u>gcccgggtataggatgctgctg</u> <u>atgc 3'</u>	89

表6

II Sアッセイによる10種のSNPの分類分けのための中央フラグメントの質
量

【表12】

遺伝子	LPL(^{Asp291Ser})		プロトロンビン		FV(^{Arg506Gln})		CETP(^{405Val})		FVII(^{353Asp})		FXIII(³⁴)	
遺伝子型	A	G	G	A	G	A	G	A	G	A	G	T
+鎖質量 (Da)	6213	6229	5845	5829	5677	5661	3388	3372	6128	6112	5058	5033
-鎖質量 (Da)	6129	6114	5949	5964	5472	5487	3437	3452	6174	6189	4916	4940

遺伝子	H1ah2		H1ah4		MTHR(^{Asp222Val})		P53(^{Arg72Pro})	
遺伝子型	C	G	G	A	C	T	G	C
+鎖質量 (Da)	5889	5929	4392	4376	4400	4415	4586	4546
-鎖質量 (Da)	5836	5796	4319	4334	4368	4352	4724	4764

【0296】

実施例10

健康体データベースの分類分けのための親病歴パラメーターの典型的使用

健康体データベースを用い、年齢と対立遺伝子、特にホモ接合遺伝子型との間に強力な関係が見られることが判明した特定対立遺伝子(SNP)と疾患状態とを関連させることができる。当該方法は、年齢に依存する関連性の同定に用いられる同じ健康体データベースを用いることを含むが、分類は、両親が患っている通常疾患(ドナーの家族性の病歴)に関するドナーにより提供される情報に基づく。

ドナーが両親の健康状態に関し得られる3つの可能性ある答えがある：全く影響はない、一方の影響を受ける、または両方の影響を受ける。ドナーの両親が臨床的疾患の表現型が見られるぐらいにまで加齢していなければならぬため、疾患に依存して、特定の最小年齢を超えるドナーのみを用いる。これらの各群の遺伝子型頻度が決定され、互いに比較される。ドナーのマーカーが疾患に関連すれば、ヘテロ接合遺伝子型の頻度は増大する。ホモ接合遺伝子型の頻度は、健康体集団において表示不足（underrepresented）が有意であるため、増大しない。

【0297】

実施例11

生物学的サンプルを同定する方法および装置

詳細

本発明に従い、生物学的サンプルを同定する方法および装置を提供する。ここで、図24について言及すると、生物学的サンプルを同定する装置10を開示する。生物学的サンプルを同定する装置10は、一般的に、コンピューティング装置20に伝達するマススペクトロメーター15を含む。好ましい実施態様では、マススペクトロメーターは、Bruker-Franzen Analytik GmbHにより製造されたMALDI-TOFマススペクトロメーターであり得る；しかし、他のマススペクトロメーターが置換され得ることが認識される。コンピューティング装置20は、好ましくは汎用コンピューティング装置である。しかし、コンピューティング装置は、他に形成され得、例えば、マススペクトロメーターに組込まれ得るか、または巨大なネットワークシステム中のコンピューターの一部であり得ることが認識される。

【0298】

生物学的サンプルを同定するための装置10は、マススペクトロメーター15の受入エリア31にサンプルプレート29を送達するよう形成したロボットアーム27を有するロボット25を有する自動化同定システムとして操作し得る。その形式では、同定されるサンプルをプレート29に置き、それは自動的にマススペクトロメーター15中へと受け取られる。次いで、生物学的サンプルをマススペクトロメーター中で処理し、生物学的サンプル中でDNAフラグメントの質量

を示すデータを得る。このデータをコンピューティング装置20に直接送るか、またはマススペクトロメーター内で行われるプレプロセッシングまたはフィルタリングをし得る。好ましい実施態様では、マススペクトロメーター15は、未プロセッシングおよび未フィルタリングの質量分析法データをコンピューティング装置20に伝達する。しかし、コンピューティング装置での分析を、マススペクトロメーター内で行われるプレプロセッシングまたはフィルタリングに対応するように調節し得ることが認識される。

【0299】

ここで、図25について言及すると、生物学的サンプルを同定するための一般的方法35を示す。方法35では、データは、ブロック40中の試験装置からコンピューティング装置中へ受け取られる。好ましくは、当該データは、未処理、未プロセスおよび未フィルターの形態で受け取られるが、他に、適用される幾つかの形態のフィルタリングまたはプロセッシングであり得る。好ましい実施対応の試験装置は、上記のようなマススペクトロメーターである。しかし、他の試験装置がマススペクトロメーターと置換されることが認識される。

【0300】

試験装置により生ずるデータ、および特にマススペクトロメーターは、生物学的サンプルの同定を示す情報を含む。より特に、当該データは、生物学的サンプルのDNA組成物を示す。典型的に、DNA増幅技術から得られたDNAサンプルから集められた質量分析法データは、例えば、典型的なタンパク質サンプル由来のものよりもノイズが多い。これは、タンパク質サンプルがより容易により多量に調製されること、およびタンパク質サンプルはDNAサンプルと比較してより容易にイオン化することに一部起因する。従って、通常のマススペクトロメーターデータ分析技術は、一般的に、生物学的サンプルのDNA分析に効果的ではない。DNA組成物データがより容易に識別できるように分析能を改善するため、好ましい実施態様は、DNA質量分析法データを分析するためのウェーブレット技術を用いる。ウェーブレットは、シグナルプロセッシング、数値解析、および数学的モデリングのための分析ツールである。ウェーブレット技術は、データセットに適用される基本的な拡張機能を提供する。ウェーブレット分解を用い、

当該データセットを同時に時間および頻度の範囲内で分析し得る。ウェーブレット変換は、MALDI-TOF DNAデータのような複雑な時間(質量)および頻度の領域を示すデータの分析における選択の技術である。本明細書で述べるようなウェーブレット変換は、通常のフーリエ分析技術との比較として優れたノイズ除去性を有する。ウェーブレット変換は、DNAサンプルの固有のノイズMALDI-TOFスペクトルのインタープリティングに特に効果的であることが証明された。ウェーブレットの使用では、“小さな波”または“スケーリング関数”を用いステージにデータセットを変換し、各ステージはデータセット中の頻度コンポーネントを示す。ウェーブレット変換を用い、質量分析法データをプロセスし、フィルターし、および生物学的サンプルのDNA組成物の同定に有用な有意な識別で分析し得る。

【0301】

再び、図25について言及すると、ブロック40で受け取るデータは、ブロック45でノイズ除去される。次いで、ノイズが除去されたデータは、ブロック50で適用されるベースライン補正を有する。ベースライン補正は、試験装置、特にマスマススペクトロメーター装置から来るデータとして一般的に必要であり、一般的に、指数的減衰手法で配列されるデータを有する。この一般的な指数的減衰配列は、生物学的サンプルの組成物には起因しないが、試験装置の物理的性質および特性の結果であり、他の化学物質には、DNAサンプル調製物が含まれる。従って、ベースライン補正は、実質的にデータを校正し、試験システムに帰するデータ、およびサンプル調製物特性のコンポーネントを取り除く。

【0302】

ブロック45でノイズ除去し、ブロック50でベースライン補正した後、シグナルは残存し、生物学的サンプルの組成物を一般的に示す。しかし、生物学的サンプルのDNA組成物の分析に必要とされる通常以上の識別のため、当該組成物は、ノイズ除去化および校正化シグナルからは容易には明白とはならない。例えば、シグナルはピーク領域を含み得るが、これらの“推定”ピークが実際にDNA組成物を表しているのかどうか、または推定ピークが合成的もしくは化学的な異常型の結果であるのかどうか、まだ明らかとはならない。更に、生物学的サンプ

ルの組成物の任意のコール(call)は、臨床的または治療的目的としては受け入れがたいエラーの可能性を有し得る。そのような危険な状態では、サンプルの任意のコールまたは同定が正確であるという、高い程度の確実性が必要である。そのため、更なるデータプロセッシングおよびインタープリテーションが、サンプルを正確におよび確実に同定する前に必要となる。

【0303】

各質量分析法試験から得られたデータの量は、典型的には数千のデータポイントであり、自動システムがセットされて時間あたり数百または更には数千の試験を行うため、得られた質量分析法データの量は膨大となる。質量分析法データの効率的伝達および保存を促進するため、ブロック55は、ノイズ除去化およびベースライン補正データが圧縮されることを示す。

【0304】

好ましい実施態様では、生物学的サンプルを選択し、制限された範囲の可能な組成物のみを有するよう処理をする。従って、そのため、組成物を示すピークがどこに位置するかが、存在するならば、判る。これら予想されるピークの位置を知る利点があるため、ブロック60において、方法35は、プロセスしたシグナルにおける推定ピークを予想ピークの位置にマッチさせる。その方法では、生物学的サンプルの組成物を示す実際のピークであるデータ内の各推定ピークの確率を決定することができる。各ピークの確率をブロック60で一旦決定すると、次いで、ブロック65において、方法35は、生物学的サンプルの組成物を統計学的に決定し、遺伝子型をコールする程度に確実性が高いならば決定する。

【0305】

再びブロック40について言及すると、データは、試験装置、好ましくはマスマススペクトロメーターから受け取られる。特定の説明では、図26は、マスマススペクトロメーターからのデータの例を示す。当該マスマススペクトロメーターデータ70は、x軸71およびy軸72に沿って分布するデータポイントを一般に含んでいる。x軸71は、決定された粒子の質量を示し、その一方、y軸72は、当該粒子の数値濃度を示す。図26に示すように、質量分析法データ70は、x軸71のより重い端(heavier end)74のデータの方へ一般的に指数的に減衰するx

軸73の左端のデータに伴って、一般に指数的に減衰する。しかし、当該データの一般的な指数的表示は、生物学的サンプルの組成物を示さないが、合成エラーおよび特性をより反映させる。更に、上記および図26に示すように、相当なノイズが質量分析法DNAデータ70に存在する。

【0306】

再びブロック45について言及すると、ブロック40で受けた未処理データをノイズ除去化する場合、ノイズ除去化プロセスをより詳細に記載する。図25に示したように、ノイズ除去化プロセスは、一般に、1)未処理データにおいてウェーブレット変換を行い、未処理データをウェーブレットステージ係数に分解すること、2)ウェーブレット係数の最も高いステージからノイズプロファイルを作成すること、および3)ウェーブレット変換における他のステージにスケール化ノイズプロファイルを適用することを必要とする。ノイズ除去プロセスの各ステップを更に以下に記載する。

【0307】

ここで図27について言及すると、未処理質量分析法データのウェーブレット変換を一般的にダイアグラム化する。ウェーブレット変換技術を用い、その後、質量分析法データ70をステージに変換する。各ステージステップでは、当該データをH iステージおよびL o wステージにおいて示し、L o wステージは次のその後のステージへの入力として作用する。例えば、質量分析法データ70を、ステージ0ハイデータ82およびステージ0ローデータ83に変換する。次いで、ステージ0ローデータ83を次のレベルの変換への入力として用い、ステージ1ハイデータ84およびステージ1ローデータ85を得る。同様の方法で、ステージ1ローデータ85を、ステージ2ハイデータ86およびステージ2ローデータ87へ変換する入力として使用する。変換は、より有用な情報が更なるウェーブレット変換により得ることができるまで、続ける。例えば、好ましい実施態様では、24ポイントウェーブレットを用いる。より特に、Daubechies 24として通常言及されるウェーブレットを用い、未処理データを分解する。しかし、他のウェーブレットがウェーブレット変換に使用できることが認識される。ウェーブレット変換の各ステージは前のステージのデータポイントの半分となるため、ウ

ウェーブレット変換は、ステージnローデータ89が約50ポイントとなるまで続けることができる。従って、ステージnハイ88は、約100データポイントを含む。好ましいウェーブレットは24ポイント長であるため、小さなデータまたは情報が、約50ポイントのデータセットにおいてウェーブレット変換続けることにより得ることができる。

【0308】

図28は、ステージ0ハイデータ95の例を示す。ステージ0ハイデータ95は質量分析法データにおいて最も高い頻度を一般的に示すため、ステージ0ハイデータ95は質量分析法データにおける高頻度ノイズの量に密接に関連する。図29において、指数フィッティング式(exponential fitting formula)をステージ0ハイデータ95に適用し、ステージ0ノイズプロファイル97を得る。特に、指数フィッティング式は、式 $A_0 + A_1 \text{EXP}(-A_2 m)$ である。他の指数フィッティング式または他の型のカーブフィットも用い得ることが認識される。

【0309】

ここで図30について言及すると、他のHiステージのノイズプロファイルを決定する。各ステージの後のデータポイントは、各ステージのノイズのレベルを示すようであるため、各ステージの後のデータポイントのみを用い、特定ステージのノイズコンテンツを示す標準偏差図を得る。より特に、各残りステージのノイズプロファイルの作成において、各ステージの最後5%のデータポイントのみを分析し、標準偏差数を決定する。他に多くのポイントまたは他の方法を用い、その標準偏差図を得ることが認識される。

【0310】

各ステージの標準偏差数をステージ0ノイズプロファイル(指数曲線)97と共に用い、各ステージのスケール化ノイズプロファイルを得る。例えば、図30は、ステージ1ハイデータ98がエリア99により示される最後5%のデータポイントと共にステージ1ハイデータ103を有することが示される。エリア99のポイントを評価し、ステージ1ハイデータ103のノイズコンテンツを示す標準偏差数を決定する。次いで、標準偏差数をステージ0ノイズプロファイル97と共に用いステージ1ノイズプロファイルを得る。

【0311】

同様の方法で、ステージ2ハイ100は、エリア101により示される最後5%のポイントと共にステージ2ハイデータ104を有する。次いで、エリア101のデータポイントを用い標準偏差数を算出し、次いで、それを用い、ステージ0ノイズプロファイル97をスケール化し、ステージ2データのノイズプロファイルを得る。この同じプロセスを、ステージnハイ105により示されるように各ステージハイデータについて続ける。ステージnハイ105に関し、ステージnハイデータ108は、エリア106により示される最後5%のデータポイントを有する。エリア106のデータポイントを用い、ステージnの標準偏差数を決定する。次いで、ステージn標準偏差数をステージ0ノイズプロファイル97と共に用い、ステージnのノイズプロファイルを得る。従って、各ハイデータステージはノイズプロファイルを有する。

【0312】

図31は、どのようにノイズプロファイルを各ステージのデータに適用するかを示す。一般にノイズプロファイルを用い、各ステージのデータに適用するスレシヨルド(threshold)を得る。ノイズプロファイルを既にスケール化し、各ステージのノイズコンテンツを調製するため、スレシヨルドの算出により、除かれるノイズの量を調節する調製が可能となる。スレシヨルド未満のウェーブレット係数は無視でき、その一方、上記のようにスレシヨルドは維持される。従って、残りデータは、除かれるノイズコンテンツの実質的な一部を有する。

【0313】

ウェーブレット変換の特性のため、ステージ0および1のような低いステージは、ステージ2またはステージnのような後のステージよりもよりノイズコンテンツを有している。実際、ステージnローデータは、殆どノイズを有していないようである。そのため、好ましい実施態様では、ノイズプロファイルを、より低いステージではより積極的に適用し、より後のステージではあまり積極的に適用しない。例えば、図31は、ステージ0ハイスレシヨルドがステージ0ノイズプロファイルを4つの因子に掛けることにより決定されることを示す。その方法で、ステージ0ハイデータ95内のデータポイントの有意な数はスレシヨルド未満と

なり、それゆえ、除かれる。ステージ1ハイスレシールド112は、ステージ1ハイデータのノイズプロファイルの2倍のセットであり、ステージ2ハイスレシールド114は、ステージ2ハイのノイズプロファイルと等しいセットである。そのため、このゲノム経過の後、ステージnハイスレシールド116は、 $(1/2^{n-2})$ に等しい因子による各ステージnハイのノイズプロファイルのスケールリングにより決定される。他の因子が各ステージのノイズプロファイルのスケールに適用されることが認識される。例えば、ノイズプロファイルを多かれ少なかれ積極的にスケールし、特異的組織特性またはサンプル組成物に適応させる。上記したように、ステージnローデータ118は僅かにノイズコンテンツを有するか全く有していないと想定すると、ステージnローデータは、適用されるノイズプロファイルを有してはいない。スケール化ノイズプロファイルを各ハイデータステージに適用した後、質量分析法データ70はノイズ除去され、容易に更にプロセッシングされる。ノイズ除去化シグナルのウェーブレット変換は、図31に示すように希薄データセット120を生ずる。

【0314】

図25について再び言及すると、ブロック40で受ける質量分析法データをブロック45でノイズ除去し、ベースライン補正のためブロック50に移す。ベースライン補正を行う前に、ウェーブレット変換手順により導入されるアーテファクト(artifact)を好ましくは取り除く。ウェーブレット変換は、ウェーブレットのポイントを開始点として用いることに僅かに依存する変化を生ずる。例えば、好ましい実施態様は、24ポイントのDaubechies 24ウェーブレットを用いる。ウェーブレットの0ポイントの変換の開始により、僅かに異なる結果が、ウェーブレットのポイント1または2で開始する場合よりも得られる。そのため、ノイズ除去データは、各利用可能な開始点を用い変換し、その結果を平均し最終的なノイズ除去化およびシフト化シグナルを決定する。例えば、図33は、ウェーブレット係数を24種の時間に適用し、次いで、その結果を平均し最終データセットを得る。他の技術を用いウェーブレットシフティングにより導入される僅かなエラーを適応させる。

【0315】

式125は、図33で一般的に示される。シグナルを、一旦、ノイズ除去およびシフトすると、ノイズ除去化およびシフト化シグナル130を図58に示されるように生ずる。図34は、ノイズ除去化およびシフト化シグナル130からのウェーブレット係数135データセットの例を示す。

【0316】

図36は、推定ピークエリア145、147および149は、ノイズ除去化およびシフト化シグナル150に位置することを示している。推定ピークエリアを、シグナル150に沿って移動平均すること、および移動平均に関連するスレシヨルドを超えるシグナル150のセクションを同定することにより組織的に同定される。他の方法を用い、シグナル150における推定ピークエリアを同定し得る。

【0317】

推定ピークエリア145、147および149をシグナル150から取り除き、図37に示すようにピークフリーシグナル155を作成する。ピークフリーシグナル155を更に分析し、残存最小値157を同定し、残存最小値157を接続し、ピークフリーシグナル155を得る。

【0318】

図38は、ピークフリーシグナル155を用い図39に示すようにベースライン170を得るプロセスを示す。ブロック162に示すように、ウェーブレット変換をピークフリーシグナル155で行う。ウェーブレット変換からの全ステージを、nLowステージを除くブロック164で排除する。nLowステージは、一般的に、ピークフリーシグナル155の最も低い頻度コンポーネントを示し、それにより、一般的に、システム指数特性を示す。ブロック166は、シグナルはnロー係数から再構成され、ベースラインシグナル170をブロック168で得る。

【0319】

図39は、校正ベースライン170に隣接して位置するノイズ除去化およびシフト化データシグナル172を示す。ベースライン補正170は、ノイズ除去化およびシフト化シグナル172から差し引かれ、図40に示すように適用された

ベースライン補正を有するシグナル175を得る。そのノイズ除去化、シフト化および校正化シグナルは、殆どの同定目的に重要であるが、シグナル175中の推定ピークは、生物学的サンプルのDNA組成物をコールする有意な正確性または確実性を伴って同定できない。

【0320】

再び図25について言及すると、ベースライン補正50のデータをブロック55で圧縮し、好ましい実施態様に用いる圧縮技術を図41に詳述する。図41では、ベースライン補正化データ内のデータは、連関データ値184を有するx軸ポイント183と共にアレイフォーマット182に存在する。x軸は、ゼロではないウェーブレット係数による指標となり、連関する値は、ウェーブレット係数の値である。表182の解説データ例では、最大値184は、1000となることを示す。質量分析法データに特に利点の圧縮技術を示すが、他の圧縮技術も使用し得ることが認識される。好ましくないが、当該データはまた、圧縮なしに保存され得る。

【0321】

好ましい実施態様によるデータ圧縮において、中間フォーマット186を得る。中間フォーマット186は、一般的に、自然数部分188および少数部分190を有する実数を含む。自然数部分は、x軸ポイント183であり、その一方、少数部分は、最大値で割られる値データ184である。例えば、データ182では、データ値“25”は、x軸ポイント“100”で示される。このデータポイントの中間値は“100.025”となり得る。

【0322】

中間圧縮データ186から、最終圧縮データ195を得る。中間データファイルの最初のポイントは、圧縮データの開始点となる。その後、圧縮データ195の各データポイントは、以下のように算出される：自然数部分(少数点の左)は、現在の自然数と過去の自然数との間の違いにより置換えられる。残り部分(少数点の右)は未処理のままである。例えば、圧縮データ195の開始点は、“100.025”である中間データポイントと同じであると示されている。最初の間データポイント“100.025”と第二の中間データポイント“150.2

20”との間は、“50. 220”である。そのため、“50. 220”は圧縮データ195の第二のポイントとなる。同様の方法で、第二の中間ポイントは、“150. 220”であり、第三の中間データポイントは“500. 0001”である。そのため、第三の圧縮データは、“350. 000”となる。決定された圧縮データポイントの算出は、データポイントの全アレイが実数の単一アレイに変換されるまで続ける。

【0323】

図42は、一般的に、質量分析法データを圧縮する方法を記載し、それは、ブロック201のデータファイルがブロック202で係数のアレイとして表されることを示す。当該データ開始点および最大は、ブロック203に示すように決定され、中間実数は、上記のようにブロック204で算出される。得られた中間データポイントを用い、圧縮データをブロック205で得る。記載された圧縮方法は、質量分析法装置からのプロセス化データセットのような圧縮データセットに高い利点および効果がある。当該方法は、多数使用し、x軸データにおいて部分的なギャップを有するようにプロセスする、質量分析法データのようなデータに特に有用である。従って、プロセス化質量分析法データのx-yデータアレイは、10×またはそれを超える効果的な圧縮率で保存され得る。圧縮技術が質量分析法データに適用されるが、当該方法は、他のデータセットに有利に適用されることが認識される。

【0324】

再び図25について言及すると、ピークの高さは、ブロック60で決定される。ピークの高さを決定する最初のステップを図43に示し、この場合、シグナル210は、左または右にシフトし、それは予測ピークの位置に相当する。質量分析法データを生ずる前に生物学的サンプルにおいて可能性ある組成物のセットが判るため、予測ピークの可能な位置は既に判る。これらのあり得るピークを、予測ピーク212、214および216のような予測ピークとして称する。校正または試験装置データ中の他のエラーのため、全シグナルは、実際の位置から左または右にシフトし得、そのため、推定ピーク218、222および224のようなシグナルに位置する推定ピークを予測ピーク212、214および216とそ

れぞれ比較し得る。次いで、全シグナルを、推定ピークが予測ピークにより近づいて位置するようにシフトする。

【0325】

推定ピークが一旦シフトし、予測ピークとマッチすると、最も強い推定ピークが図44で同定される。好ましい実施態様では、最も強いピークを、ピークの全体の高さおよびピークの真下のエリアの分析の組合せとして算出する。例えば、幅の広いピークでなく適度な高さのピークは、極端に幅が狭く非常に高いよりも強力となり得る。推定ピーク225のような同定される最も強力な推定ピークを用い、ガウス228カーブをピーク225にフィットさせる。一旦、ガウスをフィットさせると、ガウスの幅(W)を測定し、将来的に算出のためのピーク幅として使用する。

【0326】

一般に上記のような取り組みとして、ノイズ除去化、シフト化、およびベースライン補正化シグナルは、生物学的サンプルのDNA組成物を確実にコールするほどには充分にはプロセスされない。例えば、ベースラインは、一般に取り除かれるが、なお、現在の残留ベースライン効果が存在する。そのため、これら残留ベースライン効果を取り除き、同定の正確性および確実性を増大させる。

【0327】

残留ベースライン効果を取り除くため、図45は、推定ピーク218、222および224をベースライン補正シグナルから取り除くことを示す。当該ピークを、推定ピーク218、222および224、それぞれのセンターライン230、232、および234を同定することにより、および同定センターラインの左および右にエリアを取り除くことにより、取り除く。各推定ピークの場合、ガウスの2倍の幅(W)に等しいエリアをセンターラインの左から取り除き、その一方、50ダルトンに等しいエリアをセンターラインの右から取り除く。50ダルトンを示すエリアを適合させ、実際のピークに付随し得る塩付加物の効果を十分に適当に取り除くことが発見された。その付加物は、実際のピークの右に現れ、マスペクトルの取得を含む化学からの自然効果を有する。50ダルトン緩衝液を選択するけれども、他の範囲または方法が使用され付加物の効果を減少させるか

取り除き得ることが認識される。

【0328】

当該ピークが取り除かれ、シグナル245の作成に関連する最小247により図46で示されるように位置する最小247が残存する。四次多項式をシグナル245に適用し、図47に示すように残留ベースライン250を得る。残留ベースライン250を、シグナル225から差し引き、図48に示すように最終シグナル255を得る。残留ベースラインは、シグナル245への四次フィットの結果であるが、他の技術を用い残留ベースラインをスムーズにするか、フィットさせ得る。

【0329】

図49に示すようにピークの高さを決定するため、ガウス266、268および270のようなガウスを、それぞれピーク260、262、および264のような各ピークにフィットさせる。従って、ガウスの高さは、高さ272、274、および276として決定する。一旦、各ガウスピークの高さを決定すると、次いで、生物学的化合物35を同定する方法は、図25に示すように遺伝子型決定フェーズ65へと移ることができる。

【0330】

各推定ピークが実際のピークであるという確実性の現れ(indication)は、各推定ピークについてノイズ対シグナル比率(signal to noise ratio)を算出することにより認識し得る。従って、ノイズに対する強力なシグナルの比を有する推定ピークは、ノイズに対するより低いシグナルの比を有する推定ピークよりもより実際のピークとなるようである。上記および図50に示したように、高さ272、274、および276のような各ピークの高さを各ピークについて決定し、この場合、高さが各ピークのシグナル強度インディケーターとなる。ノイズプロファイル97のようなノイズプロファイルを、同定ピークを通してノイズプロファイル280に外挿する。各ピークのセンターラインにおいて、ノイズ値をノイズ値282、283、および284のように決定する。得られるシグナル値およびノイズ値を用い、ノイズ対シグナル比率を各ピークで算出することができる。例えば、図50の最初のピークについてのノイズ対シグナル比率は、ノイズ値28

2で割ったシグナル値272として算出し、同様の方法で、図50の中央ピークのノイズ対シグナル比率は、ノイズ値283で割ったシグナル274として決定し得る。

【0331】

ノイズ対シグナル比率は、実際ピークが存在の有用な一般的なインディケータであるが、更なるプロセッシングにより、サンプルが同定され得る確実性を増大することが発見された。例えば、好ましい実施態様において各ピークに関するノイズ対シグナル比率は、好ましくは、ガウスと各推定ピークとの間でのフィットの長所により調節される。それは、通常の分布に一般的に従う方法でサンプル物質を検出するマススペクトロメーターの特性である。従って、少ない通常分布を有するシグナルよりも、よりよい確実性が、ガウス形を有する推定シグナルを付随する。非ガウス形を有することから生ずるエラーを“残留エラー”と称する。

【0332】

図51について言及すると、残留エラーは、データシグナルにおけるガウス293と推定ピーク290との間で二乗平均を算出することにより、算出する。当該算出は、ガウスのセンターラインの何れかの側の1つの幅内のデータで行う。残留エラーは、 σ として算出される。この場合、Gはガウスシグナル値であり、Rは推定ピーク値であり、そしてNは-Wから+Wまでのポイントの数である。算出残留エラーを用い、下記のような、調節されたノイズ対シグナル比率(adjusted signal to noise ratio)を得る。

【0333】

調節されたシグナルノイズ比率は、式

【化9】

$$(S/N) * \exp(-1/2 * R^2)$$

を用いる各推定ピークについて算出する。この場合、S/Nはノイズ対シグナル比率であり、Rは上記で決定した残留エラーである。好ましい実施態様で、各ピークの残留エラーを用いる調節されたノイズ対シグナル比率を算出するが、他の技術を用い、ガウスと実際のシグナルとの間でのフィットの長所が説明されるこ

とが認識される。

【0334】

図52について言及すると、推定ピークが実際のピークとなる確率を決定する。ピークの確率の決定において、調節されたノイズ対シグナル比率がx軸であり、確率がy軸である、確率プロファイル300を得る。確率は、確率0%と、1として示される確率100%との範囲にあることが必要である。一般的に、調節されたノイズ対シグナル比率が高くなればなるほど、推定ピークが実際のピークである確実性が高くなる。

【0335】

調節されたノイズ対シグナル比率の幾つかの標的値において、確率が100%であるとは、推定ピークが実際のピークであり、確実に生物学的サンプルのDNA組成物同定に用い得ることであると判る。しかし、確率が100%であるとみなせる場合、調節されたノイズ対シグナル比率の標的値は、適用特異的基準に従うセットである可変パラメーターとなる。例えば、標的のノイズ対シグナル比率は、試行実験、サンプル特性およびシステム全体の許容可能エラー耐性に依拠して、調節される。より特異的に、エラーを許容できない保存アプローチを必要とする状態では、標的の調節されたノイズ対シグナル比率がセットされ得、例えば実施例10、より高くなり得る。従って、100%確率が、調節されたノイズ対シグナル比率が10またはそれを超えないならば、ピークに割り当てられない。

【0336】

他の状況では、サンプルデータが明白であるか、またはエラーの危険性を減少し得るため、より積極的なアプローチを取り得る。その状況で、当該システムをセットすると、5またはそれ以上の標的のノイズ対シグナル比率が100%の確率とみなされ得る。もちろん、エラーの極度の危険性がみなされるとき、中間のノイズ対シグナル比率標的図を、7のように選択する。標的の調節されたノイズ対シグナル比率を、一旦当該方法にセットすると、次いで、任意の調節されたノイズ対シグナル比率に関し、確率により、推定ピークが実際のピークであると決定され得る。

【0337】

同定試験、特にDNA増幅により調製されるサンプルの質量分析法試験の実行を含む化学により、最も高いピークのシグナル強度と二番目(または三番目など)に高いピークのシグナル強度の間の対立遺伝子比率は、予想される比率内に含まれる。対立遺伝子比率が通常のガイドラインの外側に含まれるならば、好ましい実施態様は、当該確率に対し対立遺伝子比のペナルティーを強要することとなる。例えば、図53は対立遺伝子ペナルティー315を示し、それは、最も高いピークのシグナル強度で割った二番目に高いピークのシグナル強度の間の割合であるx軸を有する。y軸319は、決定された対立遺伝子比に依存した0から1の間のペナルティーとみなせる。好ましい実施態様では、30%を超える対立遺伝子比率が予測範囲内に含まれ、それにより、ペナルティーは適用されないとみなせる。10%と30%との間の比において、ペナルティーは、10%未満の対立遺伝子比率において二番目に高いピークが現実でないといふまで、直線的に増大する。10%と30%との間の対立遺伝子比率の場合、対立遺伝子ペナルティーチャート315を用いペナルティー319を決定し、図52で決定したピーク確率によりマルチプレクシングし、最終ピークの確率を決定する。好ましい実施態様を、対立遺伝子比率ペナルティーに組み込み、可能な化学エラーを考慮するが、他の技術を使用し得ることが認識される。同様の処置を他のピークに適用する。

【0338】

決定される各ピークのピーク確率を用い、種々組成物コンポーネントの統計学的確率を決定し得る。実施例のように、2つのピーク、ピークG、ピークCおよびGG、CCおよびGCの組合せのそれぞれ3つの可能な組合せの確率を決定するためである。図54は、最もあり得るピーク325を測定すると、最終ピーク確率90%を有していたことを示す。ピーク325は、生物学的サンプル中にGコンポーネントを示すように位置する。従って、Gが生物学的サンプル中に存在する確率90%が維持され得る。図54に示す例においても、二番目に高い確率はピーク330であり、20%のピーク確率を有する。ピーク330はC組成物を付随する位置にある。従って、Cが生物学的サンプル中に存在する確率20%が維持され得る。

【0339】

開始点としてG存在の確率(90%)およびC存在の確率(20%)により、GおよびC存在の組合せの確率を算出し得る。例えば、図54は、GG存在の確率32.9が72%として算出されることを示す。これは、GGの確率が、Cが存在しない確率(100%-20%)を掛けたG存在の確率(90%)に等しくなると、算出される。G存在の確率が90%であり、Cが存在しない確率が80%ならば、GGの確率は72%である。

【0340】

同様の方法で、CCが存在する確率は、Gが存在しない確率(100%-90%)を掛けたC存在の確率(20%)に等しくなる。図54に示すように、C存在の確率が20%である一方、Gが存在しない確率は10%であり、そのため、CCの確率は2%のみである。最終的に、GC存在の確率は、C存在の確率(20%)を掛けたG存在の確率(90%)に等しくなる。G存在の確率が90%であり、C存在の確率が20%であるならば、GC存在の確率は18%である。略式の形式では、次いで、生物学的サンプルの組成物の確率は、

GGの確率：72%

GCの確率：18%、および

CCの確率：2%

である。

【0341】

可能性ある組合せのそれぞれの確率を一旦決定すると、図55は、遺伝子型をコールする重要な確実性が存在するかどうかの決定に使用される。図55は、最も高い組合せ確率と二番目に高い組合せ確率との比率であるx軸337を有するコールチャート335を示す。y軸339は、当該比率が、遺伝子型のコールを正しいとするほどに十分に高いかどうかを単に示す。当該比率の値はM340で示し得る。M値は、試行データ、サンプル組成物およびエラー許容能に依存するセットである。例えば、M値は、値4のように比較的高いセットとなり得、そのため、最も高い確率は、確実性により遺伝子型のコールを確立する前に二番目に高い確率よりも少なくとも約4倍大きくなければならない。しかし、特定レベル

のエラーが許容されるならば、M値は3のようなより積極的な値のセットであり得、そのため、最も高い確率と二番目に高い確率との間の比率は、3のみの比またはそれ以上となることが必要となる。もちろん、適度の危険性を許容できるとき、適度の値がMに関し選択され得る。GGの確率が72%であり、GCの確率が18%である図54の例を用い、72%と18%との間の比率は、4.0であり、そのため、Mのセットは3、3.5、または4の何れかとなり、そのシステムはGGとして遺伝子型をコールし得る。好ましい実施態様が、遺伝子型が確実にコールするかどうかを決定する2つの最も高いピーク確率間の比を用いるが、他の方法が置換され得ることが認識される。上記技術が、確率の算出および2を超えるピークの組合せを含む遺伝子型(またはより一般的なDNAパターン)の決定に用いられ得る。

【0342】

ここで図56について言及すると、フローチャートを示しており、上記の遺伝子型の統計学的コールのプロセスを一般的に定義している。図56では、ブロック402は、各ピークの高さを決定し、ブロック404におけるノイズプロファイルが各ピークについて外挿されることを示す。当該シグナルを、ブロック406の各ピークの高さから決定し、各ピークのノイズを、ブロック408のノイズプロファイルを用い決定する。ブロック410では、ノイズ対シグナル比率を各ピークについて算出する。非ガウスピーク形を説明するため、残留エラーをブロック412で決定し、調節されたノイズ対シグナル比率をブロック404で算出する。ブロック416は、確率プロファイルを作成すること、この場合、存在する各ピークの確率がブロック418に見られることを示す。対立遺伝子ペナルティをブロック420に適用し得、この場合、対立遺伝子ペナルティを、ブロック442の調節されたピーク確率に適用する。コンポーネントの各組み合わせの確率をブロック424で算出し、この場合、2つの最も高い確率の間の比をブロック426で決定する。次いで、確率の比率がスレシールド値を超えるならば、次いで、遺伝子型をブロック428でコールする。

【0343】

本発明の他の実施態様では、コンピューティング装置20(図24)は、推定S

NPを含むデータピークを同定することにより“標準”遺伝子型決定をサポートする。例えば、標準遺伝子型決定を用い、この場合、サンプルについての情報が十分に知られておらず、予想ピークの位置を決定し、それに対し、上記のような対立遺伝子ペナルティーが確実性をもって算出される。これにより、標的DNA分子をフラグメント化する任意のアッセイにより生ずるデータから推定SNPが含まれるピークの同定に関しコンピューティング装置を用い得る。その標準遺伝子型決定の場合、データスペクトル中の他のピークの典型的エリアから有意に誘導されるデータ曲線の下エリアに付随するピークが同定され、その相当する質量(x軸に沿った位置)を決定する。

【0344】

より特に、データ中の他のピークの平均エリアから有意に誘導されるピークを同定し、データピーク間の予想対立遺伝子比率を、データピークの下エリアの比率について定義する。理論的には、各遺伝的配座が同じモル濃度のアナライトを有する場合、各相当するピークの下エリアは同じであり、そのため、任意の2つのピーク間に1.0比率のピークエリアを生ずる。本発明により、データ中の他のピークに比例してより小さくなる比を有するピークは、ピークとして認識されない。より特に、ピークエリアの見た目の値に比例して30%未満となるエリア比率を有するピークを対立遺伝子ペナルティーとする。残存ピークの質量(当該データのx軸に沿った位置)をオリゴヌクレオチド標準に基づき決定する。

【0345】

図57は、標準遺伝子型決定を行うとき、コンピューティング装置20(図24)によるプロセッシングのフローダイアグラム表示を示す。フローダイアグラムボックス番号502により示される、最初の操作において、コンピューティング装置は、マスマススペクトロメーターからデータを受ける。次に、データサンプル中の各推定ピークの高さを、ブロック504により示されるように、決定した。マスマススペクトロメーターデータ内の各ピークの高さを決定した後、ノイズ除去プロセス505を行い、ノイズプロファイルの外挿を開始し(ブロック506)、その後、各ピークのノイズを発見し(ブロック508)、そして各データサンプル(ブロック510)のノイズ対シグナル比率を算出する(ブロック510)。各これ

らの操作は、図25のノイズ除去操作45のため上記により行い得る。他の適当なノイズ除去操作が当業者により思いつく。

【0346】

次の操作は、各データポイントに関連する残留エラーを見つけることである。これは、図57のブロック512により表されている。次のステップ、ブロック514は、各同定ピークの調節されたノイズ対シグナル比率を算出することを含む。確率プロファイルは、次(ブロック516)で作成され、その後、ブロック518でピーク確率を決定する。好ましい実施態様では、ブロック502からブロック518までを含む図57のノイズ除去操作は、図56と関連する相当する、ブロック402からブロック418、それぞれのための上記操作を含む。

【0347】

標準遺伝子型決定プロセッシングのための次の動作で、ブロック524により示される各ピークの対立遺伝子ペナルティーを決定する。上記のように、図57の標準遺伝子決定プロセッシングは、ピークの下エリアを比較することにより対立遺伝子ペナルティーを決定する。そのため、上記図53のような対立遺伝子ペナルティーを決定する比較シグナル強度比以外では、標準プロセッシングは、各同定ピークの下エリアを決定し、これらエリアの比率を比較する。各ピークの下エリアの決定は、実験データの曲線の下エリアを計算するための通常の多くの分析技術を用い計算し得る。

【0348】

そのため、対立遺伝子ペナルティーを、0.30(30%)を超える予想平均エリア値に比例するピークエリアを有するピークに割り当てられるペナルティーはないことを示す図58により割り当てる。対立遺伝子ペナルティーを、図52に記載のようなプロセスにより決定され得る、ピーク確率値に適用する。ピークを30%未満の比とする対立遺伝子ペナルティーより、ピークが更なる測定およびプロセッシングから取り除かれるということが、図58から明白となる。しかし、他のペナルティースキームを、当業者が決定するように、プロセスされるデータに関する知識により、課す。

【0349】

対立遺伝子ペナルティーを決定し適用した後、標準遺伝子型プロセッシングは、残存推定ピークとオリゴヌクレオチド標準の位置を比較し、ブロック524のプロセッシングにおいて相当する質量を決定する。標準遺伝子型データの場合、図33のブロック424、426、および428に相当する操作を行うよりもむしろ、ブロック524のプロセッシングを行い、質量および遺伝子型を決定する。その比較を行い、質量を測定する技術は当業者に既知である。

【0350】

他の実施態様では、コンピューティング装置20(図24)により、アッセイにおいて生ずるフラグメントのセンスおよびアンチセンス鎖の質量(当該データのx軸に沿った位置)の検出および決定が可能となる。望ましいならば、コンピューティング装置はまた、標準遺伝子型プロセッシングのための上記した同様技術を用い、各センスおよびアンチセンス鎖の量(各ピークの下のエリア)を検出し、決定し得る。次いで、各型の鎖を生ずるデータを合わせ、データ冗長を達成し、それにより、決定化遺伝子型の確実性レベルを増大する。この技術により、他の診断方法からデータ中にしばしば観察されるプライマーピークを事前に除去し、それにより、より高いレベルのマルチプレクシングが可能となる。加えて、定量化を、プールした実験で用いるとき、測定ピークエリアの比率は、データ冗長のため、ピーク同定技術よりもより確実に算出される。

【0351】

図23は、センスおよびアンチセンスプロセッシングを行うコンピューティング装置20により実行するプロセッシングを示すフローダイアグラムである。フローダイアグラムボックス番号602により示される最初の操作で、コンピューティング装置は、マスマススペクトロメーターからデータを受け取る。このデータは、アッセイフラグメントのセンス鎖およびアンチセンス鎖のデータを含む。次に、データサンプル中の各推定ピークの高さをブロック604で示すように決定する。マスマススペクトロメーターデータ中の各ピークの高さを決定した後、ノイズ除去プロセス605を行い、ノイズプロファイルに外挿する操作(ブロック606)を開始し、その後、各ピークのノイズを発見し(ブロック608)、そして各データサンプルのノイズ対シグナル比率を算出する(ブロック610)。各これらの操

作は、図25のノイズ除去操作45のため上記により行い得る。他の適当なノイズ除去操作が当業者により思いつく。次の操作は、各データポイントに付随する残留エラーを発見することである。これは、図36のブロック612により示す。

【0352】

センス鎖およびアンチセンス鎖のデータのための残留エラーを行った後、遺伝子型を同定するプロセッシングは、センス鎖で行い、また、アンチセンス鎖で行う。そのため、図23は、プロセッシングにはセンス鎖プロセッシング(ブロック630)およびアンチセンス鎖プロセッシング(ブロック640)が含まれることを示す。各ブロック630、640には、図56のブロック414から426と関連する上記するような、ノイズ対シグナル比率を調節すること、確率プロファイルを作成すること、対立遺伝子ペナルティを決定すること、対立遺伝子ペナルティによりピーク確率を調節すること、遺伝子型決定の確率を算出すること、および遺伝子型確率比を試験すること、に相当するプロセッシングが含まれる。各ブロック630、640のプロセッシングには、望ましいならば、図57と関連する上記のような標準プロセッシング操作が含まれる。標準プロセッシングは、図56のプロセッシング操作に代えてまたはそれに加えて、含まれ得る。

【0353】

遺伝子型確率プロセッシングを行った後、センス鎖およびアンチセンス鎖プロセッシングからのデータを合わせ、予測データベース値と比較すると、センス鎖とアンチセンス鎖との間のデータ冗長の利点を得る。当業者ならば、技術により、アッセイフラグメントのセンス鎖とアンチセンス鎖との間の既知のデータ冗長が利点となることを理解し得る。このプロセッシングをブロック650に示している。二本鎖からのデータをプロセッシングのために合わせた後、遺伝子型プロセッシングを行い(ブロック660)、遺伝子型を同定する。

【0354】

修飾が当業者に明白であるため、本発明が添付の請求の範囲にのみによって限定されることを意図する。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> SEQUENOM
Braun et al.

<120> METHODS FOR GENERATING DATABASES AND DATABASES FOR IDENTIFYING
POLYMORPHIC GENETIC MARKERS

<130> 24736-2033PC

<140> Not Yet Assigned
<141> 2000-10-13

<150> 60/217,658
<151> 2000-07-10

<150> 60/159,176
<151> 1999-10-13

<150> 60/217,251
<151> 2000-07-10

<150> 09/663,968
<151> 2000-09-19

<160> 118

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 361
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 1
ctgaggacct ggtcctctga ctgctctttt caccatctta cagtcacct tgccgtccca 60
agcaatggat gatttgatgc tgtccccgga cgatatggaa caatggttca ctgaagaccc 120
aggtccagat gaagctccca gaatgccaga ggctgctccc cgcgtggccc ctgcaccagc 180
agctcctaca cggcgggccc ctgcaccagc cccctcctgg cccctgtcat cttctgtccc 240
ttcccagaaa acctaccagg gcagctacgg ttcccgctctg ggcttcttgc attctgggac 300
agccaagtct gtgacttgca cggtcagttg ccctgagggg ctggcttcca tgagacttca 360
a

<210> 2
<211> 44
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Oligonucleotide Primer

<400> 2
cccagtcacg acgttgtaaa acgctgagga cctggctctc tgac 44

<210> 3
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Oligonucleotide Primer

<400> 3
agcggataac aatttcacac aggttgaagt ctcatggaag cc 42

<210> 4
<211> 17
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Probe
 <400> 4
 gccagagggt gctcccc 17
 <210> 5
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Probe
 <400> 5
 gccagagggt gctcccc 17
 <210> 6
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Probe
 <400> 6
 gccagagggt gctccccgc 19
 <210> 7
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Probe
 <400> 7
 gccagagggt gctcccc 18
 <210> 8
 <211> 161
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <400> 8
 gtccgtcaga acccatgagg cagcaaggcc tgcgcgcgc tcttcggccc agtggacagc 60
 gagcagctga gccgcgactg tgatgcgcta atggcgggct gcatccagga ggcccgtgag 120
 cgatgggaact tcgactttgt caccgagaca ccactggagg g 161
 <210> 9
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide Primer
 <400> 9

cccagtcacg acgttgtaaa acggcccgtc agaaccocatg cgg 43

<210> 10
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Oligonucleotide Primer

<400> 10
 agcggataac aatttcacac aggtccagt ggtgtctcgg tgac 44

<210> 11
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Oligonucleotide Primer

<400> 11
 cagcgagcag ctgag 15

<210> 12
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Probe

<400> 12
 cagcgagcag ctgag 15

<210> 13
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Probe

<400> 13
 cagcgagcag ctgagc 16

<210> 14
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Probe

<400> 14
 cagcgagcag ctgagac 17

<210> 15
 <211> 205
 <212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 15
 gcgctccatt catctcttca tcgactctct gttgaatgaa gaaaatccaa gtaaggccta 60
 cagggtgcagt tccaaggaag cctttgagaa agggctctgc ttgagttgta gaaagaaccg 120
 ctgcaacaat ctgggctatg agatcaataa agtcagagcc aaaagaagca gcaaaatgta 180
 cctgaagact cgttctcaga tgccc 205

<210> 16

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide Primers

<400> 16
 cccagtcacg acgttgtaaa acggcgtccc attcatctct tc 42

<210> 17

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide Primer

<400> 17
 agcggataac aatttcacac agggggcatc tgagaacgag tc 42

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide Primer

<400> 18
 caatctgggc tatgagatca 20

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Probe

<400> 19
 caatctgggc tatgagatca 20

<210> 20

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Probe

<400> 20
 caatctgggc tatgagatca a 21
 <210> 21
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Probe
 <400> 21
 caatctgggc tatgagatca gt 20
 <210> 22
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien
 <220>
 <223> Probe
 <400> 22
 gtgccggcta ctoggatggc agcaaggact cctgcaaggg ggacagtgga ggcccacatg 60
 <210> 23
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <400> 23
 ccaccacta ccggggcagc tggtaacctga cgggcacgtc cagctggggc cagggctgcg 60
 <210> 24
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide primer
 <400> 24
 ccaggtcacg acgttgtaaa acgatggcag caaggactcc tg 42
 <210> 25
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide primer
 <400> 25
 cacatgccac ccactacc 18
 <210> 26
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 26
 agcggataac aatttcacac aggtgacgat gcccgtcagg tac 43

 <210> 27
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Probe

 <400> 27
 atgccaccca ctacc 15

 <210> 28
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Probe

 <400> 28
 cacatgccac ccactaccg 19

 <210> 29
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Probe

 <400> 29
 cacatgccac ccactaccag 20

 <210> 30
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Probe

 <400> 30
 agcggataac aatttcacac agg 23

 <210> 31
 <211> 2363
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

 <220>
 <221> CDS
 <222> (136)...(2126)
 <223> AKAP-10

<300>

<308> GenBank AF037439

<309> 1997-12-21

<400> 31

```

gcggtctgtt gataatatgg cggctggagc tgcctgggca tcccaggag gcggtggggc 60
ccactccggg aagaagggtc ccttttcgcg ctagtgcagc ggccctctg gaccggaag 120
tccgggcccgg ttgctga atg agg gga gcc ggg ccc tcc ccg cgc cag tcc 170
               Met Arg Gly Ala Gly Pro Ser Pro Arg Gln Ser
               1           5           10

ccc cgc acc ctg cgt ccc gac ccg ggc ccc gcc atg tcc ttc ttc cgg 218
Pro Arg Thr Leu Arg Pro Asp Pro Gly Pro Ala Met Ser Phe Phe Arg
               15           20           25

cgg aaa gtg aaa ggc aaa gaa caa gag aag acc tca gat gtg aag tcc 266
Arg Lys Val Lys Gly Lys Glu Gln Lys Thr Ser Asp Val Lys Ser
               30           35           40

att aaa gct tca ata tcc gta cat tcc cca caa aaa agc act aaa aat 314
Ile Lys Ala Ser Ile Ser Val His Ser Pro Gln Lys Ser Thr Lys Asn
               45           50           55

cat gcc ttg ctg gag gct gca gga cca agt cat gtt gca atc aat gcc 362
His Ala Leu Leu Glu Ala Ala Gly Pro Ser His Val Ala Ile Asn Ala
               60           65           70           75

att tct gcc aac atg gac tcc ttt tca agt agc agg aca gcc aca ctt 410
Ile Ser Ala Asn Met Asp Ser Phe Ser Ser Ser Arg Thr Ala Thr Leu
               80           85           90

aag aag cag cca agc cac atg gag gct gct cat ttt ggt gac ctg ggc 458
Lys Lys Gln Pro Ser His Met Glu Ala Ala His Phe Gly Asp Leu Gly
               95           100           105

aga tct tgt ctg gac tac cag act caa gag acc aaa tca agc ctt tct 506
Arg Ser Cys Leu Asp Tyr Gln Thr Gln Glu Thr Lys Ser Ser Leu Ser
               110           115           120

aag acc ctt gaa caa gtc ttg cac gac act att gtc ctg cct tac ttc 554
Lys Thr Leu Glu Gln Val Leu His Asp Thr Ile Val Leu Pro Tyr Phe
               125           130           135

att caa ttc atg gaa ctt cgg cga atg gag cat ttg gtg aaa ttt tgg 602
Ile Gln Phe Met Glu Leu Arg Arg Met Glu His Leu Val Lys Phe Trp
               140           145           150           155

tta gag gct gaa agt ttt cat tca aca act tgg tgg cga ata aga gca 650
Leu Glu Ala Glu Ser Phe His Ser Thr Thr Trp Ser Arg Ile Arg Ala
               160           165           170

cac agt cta aac aca atg aag cag agc tca ctg gct gag cct gtc tct 698
His Ser Leu Asn Thr Met Lys Gln Ser Ser Leu Ala Glu Pro Val Ser
               175           180           185

cca tct aaa aag cat gaa act aca gcg tct ttt tta act gat tct ctt 746
Pro Ser Lys Lys His Glu Thr Thr Ala Ser Phe Leu Thr Asp Ser Leu
               190           195           200

gat aag aga ttg gag gat tct ggc tca gca cag ttg ttt atg act cat 794

```

Asp	Lys	Arg	Leu	Glu	Asp	Ser	Gly	Ser	Ala	Gln	Leu	Phe	Met	Thr	His	
205						210					215					
tca	gaa	gga	att	gac	ctg	aat	aat	aga	act	aac	agc	act	cag	aat	cac	842
Ser	Glu	Gly	Ile	Asp	Leu	Asn	Asn	Arg	Thr	Asn	Ser	Thr	Gln	Asn	His	
220					225					230					235	
ttg	ctg	ctt	tcc	cag	gaa	tgt	gac	agt	gcc	cat	tct	ctc	cgt	ctt	gaa	890
Leu	Leu	Leu	Ser	Gln	Glu	Cys	Asp	Ser	Ala	His	Ser	Leu	Arg	Leu	Glu	
				240					245					250		
atg	gcc	aga	gca	gga	act	cac	caa	gtt	tcc	atg	gaa	acc	caa	gaa	tct	938
Met	Ala	Arg	Ala	Gly	Thr	His	Gln	Val	Ser	Met	Glu	Thr	Gln	Glu	Ser	
			255					260					265			
tcc	tct	aca	ctt	aca	gta	gcc	agt	aga	aat	agt	ccc	gct	tct	cca	cta	986
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Val	Ala	Ser	Arg	Asn	Ser	Pro	Ala	Ser	Pro	Leu	
		270					275					280				
aaa	gaa	ttg	tca	gga	aaa	cta	atg	aaa	agt	ata	gaa	caa	gat	gca	gtg	1034
Lys	Glu	Leu	Ser	Gly	Lys	Leu	Met	Lys	Ser	Ile	Glu	Gln	Asp	Ala	Val	
	285					290					295					
aat	act	ttt	acc	aaa	tat	ata	tct	cca	gat	gct	gct	aaa	cca	ata	cca	1082
Asn	Thr	Phe	Thr	Lys	Tyr	Ile	Ser	Pro	Asp	Ala	Ala	Lys	Pro	Ile	Pro	
300				305						310					315	
att	aca	gaa	gca	atg	aga	aat	gac	atc	ata	gca	agg	att	tgt	gga	gaa	1130
Ile	Thr	Glu	Ala	Met	Arg	Asn	Asp	Ile	Ile	Ala	Arg	Ile	Cys	Gly	Glu	
				320					325					330		
gat	gga	cag	gtg	gat	ccc	aac	tgt	ttc	gtt	ttg	gca	cag	tcc	ata	gtc	1178
Asp	Gly	Gln	Val	Asp	Pro	Asn	Cys	Phe	Val	Leu	Ala	Gln	Ser	Ile	Val	
			335					340					345			
ttt	agt	gca	atg	gag	caa	gag	cac	ttt	agt	gag	ttt	ctg	cga	agt	cac	1226
Phe	Ser	Ala	Met	Glu	Gln	Glu	His	Phe	Ser	Glu	Phe	Leu	Arg	Ser	His	
	350						355					360				
cat	ttc	tgt	aaa	tac	cag	att	gaa	gtg	ctg	acc	agt	gga	act	gtt	tac	1274
His	Phe	Cys	Lys	Tyr	Gln	Ile	Glu	Val	Leu	Thr	Ser	Gly	Thr	Val	Tyr	
	365					370					375					
ctg	gct	gac	att	ctc	ttc	tgt	gag	tca	gcc	ctc	ttt	tat	ttc	tct	gag	1322
Leu	Ala	Asp	Ile	Leu	Phe	Cys	Glu	Ser	Ala	Leu	Phe	Tyr	Phe	Ser	Glu	
380					385					390					395	
tac	atg	gaa	aaa	gag	gat	gca	gtg	aat	atc	tta	caa	ttc	tgg	ttg	gca	1370
Tyr	Met	Glu	Lys	Glu	Asp	Ala	Val	Asn	Ile	Leu	Gln	Phe	Trp	Leu	Ala	
				400					405					410		
gca	gat	aac	ttc	cag	tct	cag	ctt	gct	gcc	aaa	aag	ggg	caa	tat	gat	1418
Ala	Asp	Asn	Phe	Gln	Ser	Gln	Leu	Ala	Ala	Lys	Lys	Gly	Gln	Tyr	Asp	
			415					420					425			
gga	cag	gag	gca	cag	aat	gat	gcc	atg	att	tta	tat	gac	aag	tac	ttc	1466
Gly	Gln	Glu	Ala	Gln	Asn	Asp	Ala	Met	Ile	Leu	Tyr	Asp	Lys	Tyr	Phe	
		430				435						440				
tcc	ctc	caa	gcc	aca	cat	cct	ctt	gga	ttt	gat	gat	gtt	gta	cga	tta	1514

[illegible]

<210> 32
 <211> 662
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 32
 Met Arg Gly Ala Gly Pro Ser Pro Arg Gln Ser Pro Arg Thr Leu Arg
 1 5 10 15
 Pro Asp Pro Gly Pro Ala Met Ser Phe Phe Arg Arg Lys Val Lys Gly
 20 25 30
 Lys Glu Gln Glu Lys Thr Ser Asp Val Lys Ser Ile Lys Ala Ser Ile
 35 40 45
 Ser Val His Ser Pro Gln Lys Ser Thr Lys Asn His Ala Leu Leu Glu
 50 55 60
 Ala Ala Gly Pro Ser His Val Ala Ile Asn Ala Ile Ser Ala Asn Met
 65 70 75 80
 Asp Ser Phe Ser Ser Arg Thr Ala Thr Leu Lys Lys Gln Pro Ser
 85 90 95
 His Met Glu Ala Ala His Phe Gly Asp Leu Gly Arg Ser Cys Leu Asp
 100 105 110
 Tyr Gln Thr Gln Glu Thr Lys Ser Ser Leu Ser Lys Thr Leu Glu Gln
 115 120 125
 Val Leu His Asp Thr Ile Val Leu Pro Tyr Phe Ile Gln Phe Met Glu
 130 135 140
 Leu Arg Arg Met Glu His Leu Val Lys Phe Trp Leu Glu Ala Glu Ser
 145 150 155 160
 Phe His Ser Thr Thr Trp Ser Arg Ile Arg Ala His Ser Leu Asn Thr
 165 170 175
 Met Lys Gln Ser Ser Leu Ala Glu Pro Val Ser Pro Ser Lys Lys His
 180 185 190
 Glu Thr Thr Ala Ser Phe Leu Thr Asp Ser Leu Asp Lys Arg Leu Glu
 195 200 205
 Asp Ser Gly Ser Ala Gln Leu Phe Met Thr His Ser Glu Gly Ile Asp
 210 215 220
 Leu Asn Asn Arg Thr Asn Ser Thr Gln Asn His Leu Leu Ser Gln
 225 230 235 240
 Glu Cys Asp Ser Ala His Ser Leu Arg Leu Glu Met Ala Arg Ala Gly
 245 250 255
 Thr His Gln Val Ser Met Glu Thr Gln Glu Ser Ser Ser Thr Leu Thr
 260 265 270
 Val Ala Ser Arg Asn Ser Pro Ala Ser Pro Leu Lys Glu Leu Ser Gly
 275 280 285
 Lys Leu Met Lys Ser Ile Glu Gln Asp Ala Val Asn Thr Phe Thr Lys
 290 295 300
 Tyr Ile Ser Pro Asp Ala Ala Lys Pro Ile Pro Ile Thr Glu Ala Met
 305 310 315 320
 Arg Asn Asp Ile Ile Ala Arg Ile Cys Gly Glu Asp Gly Gln Val Asp
 325 330 335
 Pro Asn Cys Phe Val Leu Ala Gln Ser Ile Val Phe Ser Ala Met Glu
 340 345 350
 Gln Glu His Phe Ser Glu Phe Leu Arg Ser His His Phe Cys Lys Tyr
 355 360 365
 Gln Ile Glu Val Leu Thr Ser Gly Thr Val Tyr Leu Ala Asp Ile Leu
 370 375 380
 Phe Cys Glu Ser Ala Leu Phe Tyr Phe Ser Glu Tyr Met Glu Lys Glu
 385 390 395 400
 Asp Ala Val Asn Ile Leu Gln Phe Trp Leu Ala Ala Asp Asn Phe Gln
 405 410 415
 Ser Gln Leu Ala Ala Lys Lys Gly Gln Tyr Asp Gly Gln Glu Ala Gln
 420 425 430

```

Asn Asp Ala Met Ile Leu Tyr Asp Lys Tyr Phe Ser Leu Gln Ala Thr
    435      440
His Pro Leu Gly Phe Asp Asp Val Val Arg Leu Glu Ile Glu Ser Asn
    450      455      460
Ile Cys Arg Glu Gly Gly Pro Leu Pro Asn Cys Phe Thr Thr Pro Leu
    465      470      475      480
Arg Gln Ala Trp Thr Thr Met Glu Lys Val Phe Leu Pro Gly Phe Leu
    485      490      495
Ser Ser Asn Leu Tyr Tyr Lys Tyr Leu Asn Asp Leu Ile His Ser Val
    500      505      510
Arg Gly Asp Glu Phe Leu Gly Gly Asn Val Ser Pro Thr Ala Pro Gly
    515      520      525
Ser Val Gly Pro Pro Asp Glu Ser His Pro Gly Ser Ser Asp Ser Ser
    530      535      540
Ala Ser Gln Ser Ser Val Lys Lys Ala Ser Ile Lys Ile Leu Lys Asn
    545      550      555      560
Phe Asp Glu Ala Ile Ile Val Asp Ala Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ser
    565      570      575
Leu Tyr Gln Arg Thr Tyr Ala Gly Lys Met Thr Phe Gly Arg Val Ser
    580      585      590
Asp Leu Gly Gln Phe Ile Arg Glu Ser Glu Pro Glu Pro Asp Val Arg
    595      600      605
Lys Ser Lys Gly Ser Met Phe Ser Gln Ala Met Lys Lys Trp Val Gln
    610      615      620
Gly Asn Thr Asp Glu Ala Gln Glu Glu Leu Ala Trp Lys Ile Ala Lys
    625      630      635      640
Met Ile Val Ser Asp Ile Met Gln Gln Ala Gln Tyr Asp Gln Pro Leu
    645      650      655
Glu Lys Ser Thr Lys Leu
    660

```

```

<210> 33
<211> 2363
<212> DNA
<213> Homo Sapien

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (138)...(2126)
<223> AKAP-10-5

```

```

<221> allele
<222> 2073
<223> Single Nucleotide Polymorphism: A to G

```

```

<400> 33
gaggcttggt gataatatgg cggctggagc tgcctgggca tcccgaggag gcggtggggc   60
ccactcccg gagaagggtc ccttttcgcg ctagtgcagc ggccctctg gaccgggaag   120
tccgggccgg ttgctga atg agg gga gcc ggg ccc tcc ccg cgc cag tcc   170
                Met Arg Gly Ala Gly Pro Ser Pro Arg Gln Ser
                1                5                10

ccc cgc acc ctc cgt ccc gac ccg ggc ccc gcc atg tcc ttc ttc cgg   218
Pro Arg Thr Leu Arg Pro Asp Pro Gly Pro Ala Met Ser Phe Phe Arg
                15                20                25

cgg aaa gtg aaa ggc aaa gaa caa gag aag acc tca gat gtg aag tcc   265
Arg Lys Val Lys Gly Lys Glu Gln Glu Lys Thr Ser Asp Val Lys Ser
                30                35                40

```

att aaa gct tca ata tcc gta cat tcc cca caa aaa agc act aaa aat Ile Lys Ala Ser Ile Ser Val His Ser Pro Gln Lys Ser Thr Lys Asn 45 50 55	314
cat gcc ttg ctg gag gct gca gga cca agt cat gtt gca atc aat gcc His Ala Leu Leu Glu Ala Ala Gly Pro Ser His Val Ala Ile Asn Ala 60 65 70 75	362
att tct gcc aac atg gac tcc ttt tca agt agc agg aca gcc aca ctt Ile Ser Ala Asn Met Asp Ser Phe Ser Ser Ser Arg Thr Ala Thr Leu 80 85 90	410
aag aag cag cca agc cac atg gag gct gct cat ttt ggt gac ctg ggc Lys Lys Gln Pro Ser His Met Glu Ala His Phe Gly Asp Leu Gly 95 100 105	458
aga tct tgt ctg gac tac cag act caa gag acc aaa tca agc ctt tct Arg Ser Cys Leu Asp Tyr Gln Thr Gln Glu Thr Lys Ser Ser Leu Ser 110 115 120	506
aag acc ctt gaa caa gtc ttg cac gac act att gtc ctc cct tac ttc Lys Thr Leu Glu Gln Val Leu His Asp Thr Ile Val Leu Pro Tyr Phe 125 130 135	554
att caa ttc atg gaa ctt cgg cga atg gag cat ttg gtg aaa ttt tgg Ile Gln Phe Met Glu Leu Arg Arg Met Glu His Leu Val Lys Phe Trp 140 145 150 155	602
tta gag gct gaa agt ttt cat tca aca act tgg tgg cga ata aga gca Leu Glu Ala Glu Ser Phe His Ser Thr Thr Trp Ser Arg Ile Arg Ala 160 165 170	650
cac agt cta aac aca atg aag cag agc tca ctg gct gag cct gtc tct His Ser Leu Asn Thr Met Lys Gln Ser Ser Leu Ala Glu Pro Val Ser 175 180 185	698
cca tct aaa aag cat gaa act aca gcg tct ttt tta act gat tct ctt Pro Ser Lys Lys His Glu Thr Thr Ala Ser Phe Leu Thr Asp Ser Leu 190 195 200	746
gat aag aga ttg gag gat tot ggc tca gca cag ttg ttt atg act cat Asp Lys Arg Leu Glu Asp Ser Gly Ser Ala Gln Leu Phe Met Thr His 205 210 215	794
tca gaa gga att gac ctg aat aat aga act aac agc act cag aat cac Ser Glu Gly Ile Asp Leu Asn Asn Arg Thr Asn Ser Thr Gln Asn His 220 225 230 235	842
ttg ctg ctt tcc cag gaa tgt gac agt gcc cat tct ctc ogt ctt gaa Leu Leu Leu Ser Gln Glu Cys Asp Ser Ala His Ser Leu Arg Leu Glu 240 245 250	890
atg gcc aga gca gga act cac caa gtt tcc atg gaa acc caa gaa tct Met Ala Arg Ala Gly Thr His Gln Val Ser Met Glu Thr Gln Glu Ser 255 260 265	938
tcc tct aca ctt aca gta gcc agt aga aat agt ccc gct tct cca cta Ser Ser Thr Leu Thr Val Ala Ser Arg Asn Ser Pro Ala Ser Pro Leu 270 275 280	986

aaa gaa ttg tca gga aaa cta atg aaa agt ata gaa caa gat gca gtg Lys Glu Leu Ser Gly Lys Leu Met Lys Ser Ile Glu Gln Asp Ala Val 285 290 295	1034
aat act ttt acc aaa tat ata tct cca gat gct gct aaa cca ata cca Asn Thr Phe Thr Lys Tyr Ile Ser Pro Asp Ala Ala Lys Pro Ile Pro 300 305 310 315	1082
att aca gaa gca atg aga aat gac atc ata gca agg att tgt gga gaa Ile Thr Glu Ala Met Arg Asn Asp Ile Ile Ala Arg Ile Cys Gly Glu 320 325 330	1130
gat gga cag gtg gat ccc aac tgt ttc gtt ttg gca cag tcc ata gtc Asp Gly Gln Val Asp Pro Asn Cys Phe Val Leu Ala Gln Ser Ile Val 335 340 345	1170
ttt agt gca atg gag caa gag cac ttt agt gag ttt ctg cga agt cac Phe Ser Ala Met Glu Gln Glu His Phe Ser Glu Phe Leu Arg Ser His 350 355 360	1226
cat ttc tgt aaa tac cag att gaa gtg ctg acc agt gga act gtt tac His Phe Cys Lys Tyr Gln Ile Glu Val Leu Thr Ser Gly Thr Val Tyr 365 370 375	1274
ctg get gac att ctc ttc tgt gag tca gcc ctc ttt tat ttc tct gag Leu Ala Asp Ile Leu Phe Cys Glu Ser Ala Leu Phe Tyr Phe Ser Glu 380 385 390 395	1322
tac atg gaa aaa gag gat gca gtg aat atc tta caa ttc tgg ttg gca Tyr Met Glu Lys Glu Asp Ala Val Asn Ile Leu Gln Phe Trp Leu Ala 400 405 410	1370
gca gat aac ttc cag tct cag ctt gct gcc aaa aag ggg caa tat gat Ala Asp Asn Phe Gln Ser Gln Leu Ala Ala Lys Lys Gly Gln Tyr Asp 415 420 425	1418
gga cag gag gca cag aat gat gcc atg att tta tat gac aag tac ttc Gly Gln Glu Ala Gln Asn Asp Ala Met Ile Leu Tyr Asp Lys Tyr Phe 430 435 440	1466
tcc ctc caa gcc aca cat cct ctt gga ttt gat gat gtt gta cga tta Ser Leu Gln Ala Thr His Pro Leu Gly Phe Asp Asp Val Val Arg Leu 445 450 455	1514
gaa att gaa tcc aat atc tgc agg gaa ggt ggg cca ctc ccc aac tgt Glu Ile Glu Ser Asn Ile Cys Arg Glu Gly Gly Pro Leu Pro Asn Cys 460 465 470 475	1562
ttc aca act cca tta cgt cag gcc tgg aca acc atg gag aag gtc ttt Phe Thr Thr Pro Leu Arg Gln Ala Trp Thr Thr Met Glu Lys Val Phe 480 485 490	1610
ttg cct ggc ttt ctg tcc agc aat ctt tat tat aaa tat ttg aat gat Leu Pro Gly Phe Leu Ser Ser Asn Leu Tyr Tyr Lys Tyr Leu Asn Asp 495 500 505	1658
ctc atc cat tcc gtt cga gga gat gaa ttt ctg gcc ggg aac gtg tcc Leu Ile His Ser Val Arg Gly Asp Glu Phe Leu Gly Gly Asn Val Ser 510 515 520	1706

```

ccg act gct cct ggc tct gtt ggc cct cct gat gag tct cac cca ggg 1754
Pro Thr Ala Pro Gly Ser Val Gly Pro Pro Asp Glu Ser His Pro Gly
525 530 535

agt tct gac agc tct gcg tct cag tcc agt gtg aaa aaa gcc agt att 1802
Ser Ser Asp Ser Ser Ala Ser Gln Ser Ser Val Lys Lys Ala Ser Ile
540 545 550 555

aaa ata ctg aaa aat ttt gat gaa gcg ata att gtg gat gcg gca agt 1850
Lys Ile Leu Lys Asn Phe Asp Glu Ala Ile Ile Val Asp Ala Ala Ser
560 565 570

ctg gat cca gaa tct tta tat caa cgg aca tat gcc ggg aag atg aca 1898
Leu Asp Pro Glu Ser Leu Tyr Gln Arg Thr Tyr Ala Gly Lys Met Thr
575 580 585

ttt gga aga gtg agt gac ttg ggg caa ttc atc cgg gaa tct gag cct 1946
Phe Gly Arg Val Ser Asp Leu Gly Gln Phe Ile Arg Glu Ser Glu Pro
590 595 600

gaa cct gat gta agg aaa tca aaa gga tcc atg ttc tca caa gct atg 1994
Glu Pro Asp Val Arg Lys Ser Lys Gly Ser Met Phe Ser Gln Ala Met
605 610 615

aag aaa tgg gtg caa gga aat act gat gag gcc cag gaa gag cta gct 2042
Lys Lys Trp Val Gln Gly Asn Thr Asp Glu Ala Gln Glu Glu Leu Ala
620 625 630 635

tgg aag att gct aaa atg ata gtc agt gac gtt atg cag cag gct cag 2090
Trp Lys Ile Ala Lys Met Ile Val Ser Asp Val Met Gln Gln Ala Gln
640 645 650

tat gat caa cgg tta gag aaa tct aca aag tta tga ctcaaaactt 2136
Tyr Asp Gln Pro Leu Glu Lys Ser Thr Lys Leu *
655 660

gagataaagg aaatctgctt gtgaaaaata agagaacttt tttcccttgg ttggattctt 2196
caacacagcc aatgaaaaca gcactatatt tctgatctgt cactgttggt tccagggaga 2256
gaatggggag acaatcctag gacttccacc ctaatgcagt tacctgtagg gcataattgg 2316
atggcacatg atgtttcaca cagtggaggag tctttaaagg ttaccaa 2363

<210> 34
<211> 662
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 34
Met Arg Gly Ala Gly Pro Ser Pro Arg Gln Ser Pro Arg Thr Leu Arg
1 5 10 15
Pro Asp Pro Gly Pro Ala Met Ser Phe Phe Arg Arg Lys Val Lys Gly
20 25 30
Lys Glu Gln Glu Lys Thr Ser Asp Val Lys Ser Ile Lys Ala Ser Ile
35 40 45
Ser Val His Ser Pro Gln Lys Ser Thr Lys Asn His Ala Leu Leu Glu
50 55 60
Ala Ala Gly Pro Ser His Val Ala Ile Asn Ala Ile Ser Ala Asn Met
65 70 75 80
Asp Ser Phe Ser Ser Arg Thr Ala Thr Leu Lys Lys Gln Pro Ser
85 90 95
His Met Glu Ala Ala His Phe Gly Asp Leu Gly Arg Ser Cys Leu Asp

```


			100					105				110			
Tyr	Gln	Thr	Gln	Glu	Thr	Lys	Ser	Ser	Leu	Ser	Lys	Thr	Leu	Glu	Gln
			115					120				125			
Val	Leu	His	Asp	Thr	Ile	Val	Leu	Pro	Tyr	Phe	Ile	Gln	Phe	Met	Glu
			130				135					140			
Leu	Arg	Arg	Met	Glu	His	Leu	Val	Lys	Phe	Trp	Leu	Glu	Ala	Glu	Ser
145							150				155				160
Phe	His	Ser	Thr	Thr	Trp	Ser	Arg	Ile	Arg	Ala	His	Ser	Leu	Asn	Thr
				165					170						175
Met	Lys	Gln	Ser	Ser	Leu	Ala	Glu	Pro	Val	Ser	Pro	Ser	Lys	Lys	His
			180					185					190		
Glu	Thr	Thr	Ala	Ser	Phe	Leu	Thr	Asp	Ser	Leu	Asp	Lys	Arg	Leu	Glu
			195					200				205			
Asp	Ser	Gly	Ser	Ala	Gln	Leu	Phe	Met	Thr	His	Ser	Glu	Gly	Ile	Asp
			210				215					220			
Leu	Asn	Asn	Arg	Thr	Asn	Ser	Thr	Gln	Asn	His	Leu	Leu	Leu	Ser	Gln
225							230				235				240
Glu	Cys	Asp	Ser	Ala	His	Ser	Leu	Arg	Leu	Glu	Met	Ala	Arg	Ala	Gly
				245							250				255
Thr	His	Gln	Val	Ser	Met	Glu	Thr	Gln	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr
			260					265					270		
Val	Ala	Ser	Arg	Asn	Ser	Pro	Ala	Ser	Pro	Leu	Lys	Glu	Leu	Ser	Gly
			275					280				285			
Lys	Leu	Met	Lys	Ser	Ile	Glu	Gln	Asp	Ala	Val	Asn	Thr	Phe	Thr	Lys
			290				295				300				
Tyr	Ile	Ser	Pro	Asp	Ala	Ala	Lys	Pro	Ile	Pro	Ile	Thr	Glu	Ala	Met
305							310				315				320
Arg	Asn	Asp	Ile	Ile	Ala	Arg	Ile	Cys	Gly	Glu	Asp	Gly	Gln	Val	Asp
				325					330						335
Pro	Asn	Cys	Phe	Val	Leu	Ala	Gln	Ser	Ile	Val	Phe	Ser	Ala	Met	Glu
			340					345					350		
Gln	Glu	His	Phe	Ser	Glu	Phe	Leu	Arg	Ser	His	His	Phe	Cys	Lys	Tyr
			355				360					365			
Gln	Ile	Glu	Val	Leu	Thr	Ser	Gly	Thr	Val	Tyr	Leu	Ala	Asp	Ile	Leu
			370				375					380			
Phe	Cys	Glu	Ser	Ala	Leu	Phe	Tyr	Phe	Ser	Glu	Tyr	Met	Glu	Lys	Glu
385							390				395				400
Asp	Ala	Val	Asn	Ile	Leu	Gln	Phe	Trp	Leu	Ala	Ala	Asp	Asn	Phe	Gln
			405					410					415		
Ser	Gln	Leu	Ala	Ala	Lys	Lys	Gly	Gln	Tyr	Asp	Gly	Gln	Glu	Ala	Gln
			420					425				430			
Asn	Asp	Ala	Met	Ile	Leu	Tyr	Asp	Lys	Tyr	Phe	Ser	Leu	Gln	Ala	Thr
			435				440					445			
His	Pro	Leu	Gly	Phe	Asp	Asp	Val	Val	Arg	Leu	Glu	Ile	Glu	Ser	Asn
			450				455				460				
Ile	Cys	Arg	Glu	Gly	Gly	Pro	Leu	Pro	Asn	Cys	Phe	Thr	Thr	Pro	Leu
465							470				475				480
Arg	Gln	Ala	Trp	Thr	Thr	Met	Glu	Lys	Val	Phe	Leu	Pro	Gly	Phe	Leu
			485						490						495
Ser	Ser	Asn	Leu	Tyr	Tyr	Lys	Tyr	Leu	Asn	Asp	Leu	Ile	His	Ser	Val
			500					505					510		
Arg	Gly	Asp	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Asn	Val	Ser	Pro	Thr	Ala	Pro	Gly
			515				520					525			
Ser	Val	Gly	Pro	Pro	Asp	Glu	Ser	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Asp	Ser	Ser
			530				535				540				
Ala	Ser	Gln	Ser	Ser	Val	Lys	Lys	Ala	Ser	Ile	Lys	Ile	Leu	Lys	Asn
545							550				555				560
Phe	Asp	Glu	Ala	Ile	Ile	Val	Asp	Ala	Ala	Ser	Leu	Asp	Pro	Glu	Ser
			565						570						575
Leu	Tyr	Gln	Arg	Thr	Tyr	Ala	Gly	Lys	Met	Thr	Phe	Gly	Arg	Val	Ser

[illegible]

cctgtaatcc	cagcacttccg	ggaggccaag	gcaggcggat	cacgagggtca	ggagatcgag	2340
accatcctgg	ctaaaaacggg	gaaaccccg	ctactaaaaa	ttcaaaaaaa	aattagccgg	2400
gtgtggtgt	gggcacccgt	agtcocagct	actcgagagg	ctgaggcagg	agaatgggt	2460
gaacctggga	ggcagagcct	gaggttaagcc	gagatcacgc	cactgcactc	cagcccgggc	2520
gacagagcga	tactctgtct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagaaataa	agtgaacaat	2580
aaatgtaagt	tggctgaatc	attccaaaaa	aatcccccac	ccccagttca	cggaaaaatt	2640
ctccacacaa	accagtccct	gggtgcacaaa	aggttggggg	ccgctaattc	aaataattct	2700
atcttcatct	aatgctaaaa	aatgaataaa	ctttttttta	aatcacgggt	ctcactttgt	2760
tgcacaggct	ggagtacggg	ggcatgatca	cagctcactg	tagcctcaat	caccagggcc	2820
ccagcgatcc	tcccaccta	acttctgag	tagctggggc	tacaggcacg	caccacccatg	2880
cccagctaat	ttttaaat	tttatagaga	tgggggtctc	accatgttgc	ccagactggg	2940
ctcaaaacct	gggtcacaag	gatctccct	caaacctcct	gactcaagtg	atcctccttc	3000
cttggcctcc	caaagtgctg	ggattacaag	catgagccac	tgtacccagc	tggataaaca	3060
ttttaagtcg	cactacagtc	atggacaatc	aggcttttca	acatgcagta	tggacagtg	3120
gtccacgggt	ctgcttttcc	atactgaaat	acatgtgata	ctaaggagaa	aggtgctcgc	3180
aaggatattt	aaaaatgaaga	atatttaaaa	tgaggaaaaa	actgtttctt	catgactttg	3240
ataaggctga	taagacccat	ttctgtgata	tcagggtgatt	cactcaagta	gtatatttca	3300
gtaatcatta	tctggaacag	cctgaatctt	aacaaaaata	ccatgatttt	ttaatgctgt	3360
tatgatatac	tgtatgatag	accaaactgc	aatgtaggca	gctaaatctc	cacgagtttg	3420
acttccccga	gagttgacag	ttttcttcac	aaattaaaga	aatatatttt	ttgatatactg	3480
attggcatal	ttaaaaacta	cactgaaatg	ctgcaaaatg	atataaagaa	acattttcca	3540
gaatcaaatg	caatcaaaaga	gtggattagg	aatctactca	ccattatcaa	ctaaatagaa	3600
acacttggac	tgggtgtggg	ggctcacatc	tgtaatctca	gcactttggg	aggccaggcc	3660
agggtggattg	cttgaggcca	ggagctcaag	accagcctga	gcaacatagc	aaaactctgt	3720
ctctacaaaa	aaaaaaaaaa	attaacccag	catggtggca	gatgcttgta	atcccagcta	3780
ctctgggaagc	tgaagtagga	ggactgcttg	agcccaggag	atcaagaatg	cagtgagccg	3840
tgggtcatgct	gcgcacacag	ctgagtgaac	gagagagacc	ctgtctcaaa	aacaaaaaca	3900
aacaaaaaac	acttaacctt	cctgtttttt	gctgttgttg	ttgtttgttg	tttgttttga	3960
gatggagtc	cactctgttg	cccaggctgg	agtgcagtgg	cgtgatcttg	gctcactgca	4020
agctctgcct	cccggttcca	cgccattctc	ctgctcagc	ctcccgagta	gctgggacta	4080
taggcgcggc	ccaccacgcc	cggtactttt	tttgcatttt	tagtagagat	gggttttcac	4140
cgtgttagcat	aggatggtct	tgatctctgt	acctcgtgat	ccacctgcct	cggcctccca	4200
aagtgtctgg	attacaggca	tgagccaccg	cacccgccca	acctttctgt	tttttagttt	4260
gatattgctt	ttactcagc	agctgaaaga	atgctgaaag	tggccttcag	taaaaaaatt	4320
tcactagaat	ctctacatcc	atatttaate	tgaatgcata	tcagatttga	tcagtttagag	4380
caaaaacact	catcatcatt	cctgatgacc	tctaattctg	gtttcggctt	tctatttcaa	4440
tggaaacaga	ataaggaaag	aaatggaagg	gctctggaaa	tttgtcctgg	gctatagata	4500
ctatcaaaaga	tcaccaacaa	taagatctct	cctataaata	taaaaacaag	ataatttaatt	4560
ttttaattat	ttttttctct	tcagaggatt	ttatttcaag	ataaaacata	acttctaccc	4620
atactattga	ttccaaagg	tagaaaaagt	gtttttctct	atcttatcct	tcaaaagggt	4680
cacagcaatg	caaacatcta	taaaatgcct	ctgcataatt	gtcagaagct	atagtccaga	4740
aatcattgaa	aatgcttttc	cattttaagc	ttaggtgagg	tgtcttagga	aacctctatg	4800
acaacttact	ctattttatt	ggaggtaaac	tcccagactc	tcccagggtc	tcctgtattg	4860
atctcatttt	ttaggcttcc	taatcccttg	aagcacaatc	gaaaaagucc	tggatctctt	4920
ttctgcacat	atcatcgccg	aattcattcg	gcttcagca	agctgacact	ccatgatata	4980
agcggcctcg	cccttctccg	gacgccagtc	cttgctgccc	ttagcttagga	tgagggggtt	5040
gctgggcttc	agtgcaggct	tctgcgggtt	cccaagccgc	accaggtggc	ctcacaggct	5100
ggatgtcacc	attgcacact	gagctcctgg	caggctgtac	caatttttta	attatttaatt	5160
attttatttt	aaaattatgg	tgaatatttt	ggtattctgc	tctaaaaatg	gcccataaat	5220
gcacagcaga	tatctcttgg	aaccacacag	tttccactgg	aagaactaag	tatttttctt	5280
ttaaagatgc	tactaagtc	ctgaaaagtc	cagatcctct	acctctttcc	atcccaaaact	5340
aagacttgga	atttatgaga	gatctagcta	acagaaatcc	cagacacatc	attgggttctt	5400
cccagagtgc	agtcctccta	aagaggctca	gcccataagca	ggcccttgca	ccaggagggt	5460
gggtctgaga	cccacatagc	acttcccaag	gtgcattgct	cagagaggca	ctgaaacagc	5520
tgagcacaag	cctgcaagcc	tggagaaact	tcacagtcag	aacggagggg	gcccagtggt	5580
actaacataa	agagaaaagg	gaacacagag	aaatggatgg	caccaacaac	cagcaaaagc	5640
ttcatggcca	atgaaagcat	cagtgcaggg	gccagaaacc	tcaccccca	agactcttca	5700
ctgcctttag	tgaaaaacaa	tggctagaga	gtgaagttat	gatcatgtat	agagaggtta	5760
agttacattt	ttatattctg	actctgctaa	tgtgaaattc	cctatctgct	agactaaaag	5820
tttcagacac	cctgttcaaa	tatcccat	gttgctagag	acttaaaatg	aacagaacgc	5880

acattgtcag	gatgactatt	acaaaaaat	caaaagacag	caagtattgg	tgaggatgta	5940
gagaaactgg	aacttttgtg	cactgtttat	gagaatgtaa	aatggagcag	ctgctgtgga	6000
aaagagtagt	cagggttcctc	aaagagttaa	accaagatgt	ggaaacaact	aaatggccat	6060
cagtggatga	aggggttagac	aatatgtggg	atatacatac	catggagtag	tattcagcct	6120
ctaaaaaaa	aaaaggaaat	tctataacat	gcaacagcat	ggatgaatct	tgaggacatt	6180
ttgctaata	aataaaggcag	tcatagaaag	acaaatactg	cacgactcca	cttatatgag	6240
ataccaaaa	tagacaaatt	catagaaatca	aagagtacaa	tggaggttac	ctggagctgc	6300
agggcgggaa	acgaggagtt	actaatcaac	gaacataacg	ttgcagttaa	gtaagatgaa	6360
taagctctca	agatcagctg	tacaacactg	tacctagagt	caacaataat	gtattgtaca	6420
cttaaaaatt	tgttaaagggt	agattaacaa	atgtagttaga	tcacacaaatg	tgggttaagt	6480
ttcttaaccac	agtaaaataa	aaaaagaata	tcaagcccag	gagttcgaga	ctagcctggg	6540
taacatcgggt	aaacccctgtc	tctacagaaa	atacaaaaat	tagccagctg	tggaggtgca	6600
ctcctaggga	ggctgagggtg	ggaggcttgc	ttgagcccag	gaggtcaagg	ctgcagtgag	6660
ccatgattgc	accactgtac	tcacagccag	atgcacagagc	aagacaccac	ccccccaaa	6720
aaaagaaaa	gaatatcaaa	catttttaaaa	gatcagatcc	gcaagaacaa	caacaaaaaa	6780
gagatgaaca	gagcatcgac	cctcatctag	tgggattctt	gggtctaactg	aaaaacagac	6840
attgagagac	aaacaatgac	atgtatgtga	tcacagcaat	tacacaggta	tccctcgggt	6900
actgcagaag	aaaggaggaa	tgcctaaactt	tcagaaaaata	gagaaagcgt	caaacagttg	6960
gtgaaagcct	tccaaaacta	gagagaactg	cacacaccaa	atcacagaaa	gaagaaaagc	7020
cgtgggagat	cttgggaccc	acccgctatt	tttcatggct	gaacaccctg	ctgcaggaga	7080
gacaggagct	ggaaagcatg	gtgggatgaa	acctcaaaac	gctttgcctg	catttgcttaa	7140
gatgaatggg	cttgattaac	tctagtcaat	ggggcaaat	caatcaaaaga	agaaagatgc	7200
tcaaatccac	attttagaat	gattttttat	ggcagtatgg	ggaatagatt	aaaagagagt	7260
gaagctggag	gcaagaaact	tgttaaagggt	caactgaaac	agcttagatg	ataaataata	7320
aactgacaga	gtgactagaa	aaatcagaac	aggctgaact	aacagatacc	tagatgaaaa	7380
taacaggact	tgatcaccag	ttgtatcttg	gagaggaagg	agttgtttcc	ttgctttccc	7440
tacgactggg	aatacggaa	gtttgcctgt	tgtattgggt	atatactggg	gtgtagccaa	7500
tcactgacaa	ccatttagca	gcttaaaaaca	caaaggctta	tctcccagtt	tctgtgggac	7560
aggaatctaa	gataggctta	gctggctggg	tctggctcag	agtttctcaa	gaggttgcaa	7620
tcaagatgtc	agctgggggtt	gcacatctct	aaggctcaac	tggggccgga	gggtccactt	7680
ccaaggagtt	cactcacctg	cctgacaagg	cagtgcctgt	tgttggcagg	agatctcaat	7740
tcattlgccaa	gtgagcctct	ctatagcatt	gctggaaacat	cctcccacac	tggcagttgg	7800
cttctctcag	catgagtgat	ctgagagaga	gagcaaggag	gaagccacag	tggtctctct	7860
actcctactc	ctaacactat	ggacctaact	ctaacactct	cacttctgcc	ttattccatt	7920
agttagaagg	ggaaactaagc	tccacctctt	gaaataagaa	gtgtcaaaga	atttgtggat	7980
atattttaaaa	atcatcacac	tgtggaagtg	gatagggggt	tcaattaatg	ctgaacttga	8040
aatgcctgag	acattcaaat	gtccaacagg	caatgaacat	acccatagat	gggtcatgact	8100
ttagcaagaa	tagaggaaga	tcacagaatt	aaggaggaat	tgaagggtaa	aagaagtggg	8160
gtcagattcc	ccctgaaaag	tgagccatga	aaggaaacttt	aactattgag	ttagaggtca	8220
gagtaggaaa	tttcggtgga	attctttttt	aaagaaagga	accatataag	catgttttga	8280
ggttagaggga	gaataaatca	gtagacaggg	agaggtaaaa	aacataaatg	ataggggata	8340
ggttagcaaa	gtctttggcag	aatcccttac	ccattgactt	ggggcccaaga	gagggacact	8400
tctttgtttg	agggataagg	aaaataagaa	agaatgggtg	ctattttagtg	tggctcctgtc	8460
tctaggggcaa	acgcataagg	aacaaaactgt	gtgtgttagg	aatatagatg	tgaacctaca	8520
ttgagattcc	cacctcaaat	ccattttgtt	gttaacctga	cottcctacc	ttctcttttt	8580
gctacatgca	gactgctgtt	ttgtcttctt	ggcctgttcc	aggtttcagc	attctggcat	8640
atctgctacc	ctgttcccac	acctctctag	agtcctatgt	cottccttgg	atagtgtttg	8700
attggggccac	gtatctaaga	agtgatgcct	tcagtttaggc	ctgagaacct	cctctatgga	8760
aatctccatc	agtgaccctg	acagacttgg	tatcttggag	atgtcaactgc	tccagcctg	8820
tggtctagga	gaatctcagc	ctgggcctct	agtagtatgg	ataaggcgtt	aagggtatctt	8880
tgaaccagag	tctgtcatat	tcctcaatgt	gggacagata	aaacagtggt	agtgctgggtg	8940
tttctgagct	agaactctgg	tttttgggtc	agattctttg	atgtatgacc	tttcagaggt	9000
attaaaaatt	gttctaatac	aatgttcaat	acaaatgtag	ttccttttct	gttagggact	9060
caacaaaaac	tgaccaactg	tagatgaaca	ttaaactatg	acaattcatg	gaaatgaata	9120
cagtaataac	tgcggttccc	ccatttttagc	agtcactatg	gtgacatttg	gcacaaatgg	9180
ctattttaagg	gtgcttttgt	taaaaacctac	catcttacta	ggcacatgat	attgaaacta	9240
atgaaataat	ggagaaaactt	cttaaaaaact	tttaatgaat	aaagtgtatga	agtgataata	9300
ttttagctgc	tattttataaa	gtgactatta	caggccaac	attctcttag	ggtttttttg	9360
ttgaagttgt	cacatttaaat	ccttaataaac	ccactatgag	tcagggtatc	ttctctcccc	9420
tttggacagt	tggggaaaatg	ggggctcagag	aggttaggta	atttgcctcag	ggccacacaa	9480

ectgcatgta	gaaaatctga	gattttgtaca	ggaacgtatc	aaactctgaa	gtccatgctt	9540
ctattttccc	atgctgcctt	tctaataaaa	ggtaactaat	gctactggat	gctgccccca	9600
aagtgaagca	ctttcaccoc	accctacttg	atttttctcca	taaaactaat	cacatcctga	9660
caacttattt	attgctgata	tccccactga	gattataaac	tcaataaaaag	caagatcctt	9720
gtctgtgtaa	tatcagtacc	taaaacgctg	tctagcacag	agcaagtaat	taatatattgt	9780
tgaatgaaca	aataaaggaa	aaaaattcaa	aggaagaaaa	agccctaaaa	cagatgttta	9840
cctaaccata	catttttaaaa	gaaagcatat	aacaaattcca	ggacagaatt	taaattttgat	9900
tttttaaaaga	aataaccaag	tgcctagctgg	gcacagtggc	tcacacctgt	aatcctagca	9960
ctctggggagg	cagaggcagg	cagatcactt	gaggtcaaga	gttcaagacc	agcctggcca	10020
acatgggtgaa	acotgtctct	actaaaaata	cagaaatttat	ccaggcatgg	tggcagggtc	10080
ctgtaacccc	agctactcag	gaggtctgagt	caggagaatt	gcttgaaccc	aggaggcaga	10140
gggtgcagtg	ggccaagatt	gcaccactgc	actccagcct	gagtaacaaa	gcaagactct	10200
gtctgaaggga	gaaggaaaga	aagaaggaaa	gaaggaaaga	aggaaagaag	gaaagaagga	10260
aagaagaagaa	gaaagaagaa	aagaagaagaa	gaaagaagaa	aagaagaagaa	gaaagaagaa	10320
aagaagaagaa	aagaagaagaa	gaaagaagaa	accaaagtgt	tattttgggac	ctactatgct	10380
atgtttttcc	atgcacgcta	ttttcagtaa	agcagtttagc	aaacttgcaa	gatcataaca	10440
acaaatctat	gctttctataa	ctctaaaatt	gtgctttaag	aagttctctct	ttaccagctc	10500
atgtatgcat	tagtttttcta	agagttacta	gttaacttttt	ccctggagaa	tatccacagc	10560
cagtttattt	aaccaagga	ggatgcttac	taacatgaag	ttatcfaatg	tgagcctaag	10620
ttgggcagcg	ctatgttaat	atactccaga	acaaaaacca	tcctactgtc	ctctgacaat	10680
tttactctgaa	aattcatattt	ccacattacc	aaggagccag	ggtaggagaa	tatagaagaa	10740
ccaccacaaga	atccttactt	ctttcagcaa	aatcaattca	aagtaggtaa	ctaaacacat	10800
gccccaaaca	tgaatagcag	attgtgctca	gaagaatgat	ctacaacatc	ttactgtgaa	10860
ggaactactg	aaatatctca	ataagacttc	tctccaaaat	gatttttattg	aattttgcat	10920
ttaaaaataa	tttttaagcct	aaatttttaaa	aggttttgata	ttggtacatg	aatagacaaa	10980
cagacactgga	ctagaccag	aattagggttc	acaaatatac	aggaatttaa	tatagcataa	11040
atctagtatt	ccaaagggaac	caacaaatgg	tggttcagaca	gcaggatagg	catcaggaaa	11100
aacacagttg	ggcacccctac	cttactccta	acaccaggag	taactgaagg	agcaccacat	11160
attttatttat	tttaattata	gtttttaagtt	ctagggtacg	tggtgcacaa	atgcaggttt	11220
attacatagg	tatacatgtg	ccatgtttggt	gaggagcacc	aaatatattaa	aagaaaaaaa	11280
ttggccaggg	gctgtggctc	acacctgtaa	tcccagcact	ttgggaggcc	aaggtggggc	11340
gatcacctga	gtctgggagt	tcgagaccag	cctgagcaac	atggagaaaac	cccatctcta	11400
ctaaaaatac	aaaattagcc	aggcatgggt	gcacatgcct	gtaatcccag	ctacttgggg	11460
ggctgaggga	ggagaatagc	tttaattctgg	gaggccacagg	ttggcgttgag	ctgagatatt	11520
gcactccagc	ctgggcaaca	agagcaaaaac	ttcaactcaa	aaaaattaat	aaataataaa	11580
aaataaagaa	agaaaagaaa	aaaaatgaaaa	tagtataatt	agcagaagaa	aacaccgtag	11640
aatctctcga	ctcttaggat	gggggaatgcc	tataatatata	aaacccctgaa	gtttataaaa	11700
agaaaatcac	ctacatacaa	accaaatctt	tctacatgcc	taaaacatag	cacaaacaca	11760
gctaataaat	catagctgaa	tgaactggga	aaacaaaact	tgactcatat	ccagacagag	11820
ttaattttcc	tacacataaaa	gagtaacctat	ataaaacccaa	caaaaaaac	accactaac	11880
caaaaataaaa	atgtgacagg	taatgaacag	gtagttcaca	gagaatadca	atggctcttc	11940
ggcacataag	atgctcagac	tgaacttttac	ttattttattt	tttgagagac	agggtctcac	12000
gatgttgccc	aggtttaggct	caaaactcctg	ggctcaaatg	atagtaccag	gactacagg	12060
gtgccccacc	gcacctggct	cctcaaccac	ctgtatttaac	aggaaatgca	aaataaaact	12120
ttcaaatcta	ttttacctat	tagaatggca	aaaatttgaa	aaacttcaaa	catcatcatg	12180
ttgggtgagaa	tgtagggaga	ctggcactct	catttttttgc	tgatagcata	tatatactga	12240
tggtctctat	ggaaagcaat	ctggcagcgt	ctatcaaatg	tacaagtga	tatatccttt	12300
gacaaagcaa	ttccactcta	ggaatgtgtt	ctatatgggt	gtgcttctctg	gggctgggaa	12360
ctgggagcta	agggacaggg	gcagaagata	atcttctttt	ccctcctctcc	ccgttaaaaa	12420
tggtgaattt	tatatactgt	aatatatttat	ttttcacaaa	agataatttt	taagcgatat	12480
gtctgggaat	tttttttttt	cttttctctg	acagggtctc	actctgtcat	ccaggctggg	12540
atgccatggt	atgatctcag	ctgactgcag	cctcgacctc	ctgggttcaa	gcaatcctcc	12600
cacctcagcg	tcctgagtag	ctgggactac	aggcacgtgc	catcatgcta	attttttgtat	12660
atacagggtc	tcactatgtt	gcccaggcta	atgtcaaaact	cctaggctca	agcaatccac	12720
ccacctcagg	ctccaaagtg	ctgggatttac	aggcgtgagc	caccggcgtc	ggcctctggg	12780
attcttacaa	aagaaaaaat	atctactctc	cccttctatt	aaagtcaaaa	cagagaagga	12840
aattcaacct	ataatgaaag	tagagaaggg	cctcaaccct	gagcaacaaa	cacaaaggct	12900
atltctgaga	cagggaattt	ctgaacaaaa	tcgagggaag	atgacaagaa	tcaagactca	12960
cttctcggct	ggcgccagtg	gctcacacct	gtaatcccag	cactttggga	ggccgaggcg	13020
gacagatcac	gagggtcagga	gattgagacc	atactggcta	acacagtga	accagttctc	13080

tactaaaaat	acaaaaaatt	agccgggggt	ggtggcaggt	gcctgtagtc	ccagctactt	13140
gggaagctga	ggcaggagaa	tggcgtgaac	ccagggaagcg	gagcttgacg	tgagccgaga	13200
tcacgccact	gcactccagc	ctgggtgaca	gagcaagact	ctgtctcaaa	aaaaaaaaaa	13260
aagactcatt	tctctagatc	ttgagccgta	ttcaaattta	tctcagctta	gtgagagggt	13320
aaagcaaggga	atatccttcc	ctgtggggccc	tgctccttac	tgaaggagg	taacggatga	13380
gtcaaggaca	ccaatggaga	aaagcactaa	caccattatc	tgatgaacat	tacgtgaaga	13440
agggtaagaa	gtgaagtggg	attgctgaag	aagtcagtga	aagcggacat	tcatctgggg	13500
aaatgggaata	taggaaatcc	ataaaagtga	ttaaaaagat	gttagagggt	gaggcggggg	13560
gaccacaggg	tcaggagatc	gagaccatcc	tggctaaccac	ggtgaaaccc	catctctact	13620
aaaaatacaa	aaaatttagcc	aggcgtgggt	gcaggcacct	gtagtcccaa	ctactcggga	13680
gactgaggga	ggagaatggc	atgaacctgg	gagacggagc	ttgcagttag	ccgagatcac	13740
gcccctgcac	tcagcctggg	gtgacagagt	gagactccat	ctcaaaaaaa	aaagttagat	13800
acgagagata	aagatcccaac	agacacacaa	ctgtcaatttc	tgaacagaa	aaaacaaatg	13860
gcacaggaaa	agaaaaattta	agatataaca	ccggaaaaact	ttcctgaaat	tgagtaactg	13920
aatctatagc	ttgaaagggt	ttagcatatg	ccaagaaaaa	tcagttagagt	ccaaccagca	13980
caagcacacat	ctagcaaggc	tggtgattct	accaacacag	agaaagaagt	gggtgaccca	14040
taatgcggaa	aaaggcagac	catctgcagt	cttctccaga	acactggagt	ctgaagacaa	14100
aagaatgctg	cctactgagc	cagaaggggag	agaaagtga	ccaacacatc	tttaccaggt	14160
tagaatgtca	cgcattatct	aaaggctgca	aaagccatga	aagacatgaa	agaacacaa	14220
catttacaa	atgaaagaac	acaagcattc	tcatactcaa	gaatccttaa	gaaaaatgta	14280
gtcctaatec	agcccaactga	aagttaaatg	tacttaatgt	gctcattaat	gggaacttca	14340
tagcttcaaa	tcagtctggg	cccactatcc	aacatctctc	gcccggtctt	cctgcaatag	14400
tcagcacctt	tcctcctccc	cagctctgtc	ccctggagtc	tgctctcagc	atagcagagt	14460
gaccacatca	acacccaagt	cagagccctc	cagtcgcac	tggtctacaa	agcccttccc	14520
accccacacc	ccacgtgccc	tcgggatcc	tgtagcgtgt	ctcctgcata	ccctagcagc	14580
cctggcctcc	tcactgcccc	tcctgtacat	caggaaaggcg	actccttgag	tcttggctct	14640
ggcgcctccc	tcacactgca	gtgagttaac	tccttaacct	actctaggtc	attgctcaaa	14700
tgtagcctc	tcactggggc	cctccctgac	taccctatct	aaattctaca	tactccctct	14760
gaccccatgg	acctcactca	ccctattcca	cttttattct	tacaatttag	cacttggtct	14820
cttctaactg	attctaagac	ttactcattt	attacattgt	ttgccacccc	ctctagtaca	14880
taaatccag	aggggcaggg	atttctgtct	atttattcat	ttctttatcc	ctaggacata	14940
gaacaggcca	tagttcagag	tattcaatgt	tatcaatgaa	tgaactagca	gtagtaccag	15000
ttccagttag	gcacagaatt	aaatctaaat	agaattaaat	ctcatgggtc	gggttaacta	15060
tggatagaaa	attagatat	attttaagaa	gcctagaaag	aaaaaattaa	taatgtaaaa	15120
ataatattaa	tttgataata	atacaaaaa	ctctgccagg	cactgtgggt	caaactcgca	15180
atcccagcta	ctcaggaggc	tgaggtggaa	ggatcacttg	agaccagagt	tcaagactca	15240
gcctaggcaa	cacggcaaga	aactgtctct	aaaaaaatta	aaacttaaat	ttttaaaaaa	15300
gaattctcaa	agcgtcacaa	aaactggaga	ttaaggtaga	ggaagtgtga	agtaattatta	15360
ctatgcta	ggtttttttt	tttttttagaa	aggtataacc	aaaagatttc	tttctcaagt	15420
cgataaactg	agaaagataa	gcatactctc	caattaaacag	agggggaggga	aaagccagat	15480
acaacaaaat	aagatataaa	ttagtttcca	gttgaaaaaca	agagttaggag	ttattttgca	15540
tcacctcacc	tgtgacctcc	cccagcccaa	aaaaacactac	tgataaacag	ggtagaaaag	15600
catcatctca	gataaagcag	gaaaaaactgc	cacagtctca	aaccacaaac	tataagcaca	15660
cacctggcca	accctgccaa	gtctggggtc	agtaggagga	acgtgctgag	agctaggatg	15720
taccaactta	gacattctgt	gggatacaga	tgtccctgga	agggctcacac	catctcaag	15780
gcacctgtaa	tgccactgca	ttacagccac	catatgtgag	agagaaaactc	agggcactta	15840
gagagtataa	caagaacctt	atgtcatctg	agatgaggaa	tcctcagccc	tgcaaatata	15900
ccaactcttt	agaacaactg	gcaaaacata	aatatccaca	acttttggtt	cagtaattcc	15960
actcttagat	atcaatccaa	aglacatgag	acagcagata	cacacacaaa	atggattatta	16020
ctgcagcatt	gtttataata	gcaaaaaaca	agaaataatc	catatgtctc	aataggatac	16080
tgggtacatg	agggtatgta	cccactatcc	aaccatcaaa	aagagtgata	tggatgtcca	16140
cagatggaca	taaaaagctg	tgtgttacgt	gaaaaacaa	tcagcagca	gcaggatggg	16200
cttatgatag	tcagtatgag	ctaatttctg	gaaaaaaaaa	tctagtgtgt	gcacagaaaa	16260
catctgaaag	aacagaaaca	aaactatcag	cagaatattg	agatgtttta	ctaagttgta	16320
tatctatact	gcttgtaatt	tttaccocaa	gcaagaattta	ctttttggaa	aaagaaaaat	16380
caggaaataa	agcatttctt	taaaacttcat	gttttaaaaca	atggtgatgg	aataaaagag	16440
ttcttattca	tcataaacac	acacagcaca	catgcaagca	tgtgcgtgag	cacacccctt	16500
acttgataaa	taccatgttg	aatatttttag	tctttccctt	taggttctat	cccttcaact	16560
aaaatgctgt	tataaataaa	tgtacttttc	atgtgccctc	tgccataaac	cactttaata	16620
taactttaca	gtcccatat	cattatagtc	tcaagctag	actcagcctg	aaactaccct	16680

ttcatttggga	acccttatta	aatgccaca	tacagctcct	tcaaataaaa	acaaacccta	16740
ggacotgaca	ctaggettcc	tttgttgcta	ctcataatgg	ccaagtctctg	tgcttataat	16800
acatcttctt	tcattttatt	gctacatata	caagggtttt	atatgttttt	cttattatat	16860
cttaattcaa	aacaccatca	cgctcttttc	cagatgaaaa	taaggaaaaag	aaattgagca	16920
actgactgac	ttaaaggtca	taaaaactata	tagtagcaga	gtcagcaaaa	gaagaaacac	16980
acatctccca	agtagaggct	gaaaaccagt	accattcacc	tccaggggtga	gctatatata	17040
gattacaaag	tcaccttctc	taaatgttca	aactggaatcc	catacccata	ctttaccact	17100
acctcgtaag	aacagcctca	gatcttgtta	tagccttttt	tttagcatgc	tgaagccaat	17160
aaaatgcttc	ccattcagca	agagaaacaa	gttctgaaac	actgaataat	ctgcccaggg	17220
cctatgaaca	tttccactgt	gagaaatggt	ctccactgtg	tggagaagat	ccttactott	17280
ctccacacag	gcagaacatt	agaaaaattc	ttggattcta	tgatgcacag	cttagggagt	17340
tggttagcac	aatttaagtc	caaatagtta	ttaaatcctc	ctctgttcca	gaaacagtgc	17400
taaatactgt	gaatataaaa	attgaaaaga	tactctcctg	gctcccaaga	aagtacagcca	17460
gatagaggag	acacaggcac	acaaatcact	gtcacatgaa	gctctacctc	cctaacttca	17520
aacgaggggc	taagtccacca	agaatcacagt	agcagttgtg	actacgagta	actactataa	17580
ttcaatactt	tatcttccct	tagaaaaactc	ttctcccttg	gaaatttatt	tgcatttcta	17640
aataccattc	cttactaaaa	ggaagcaggg	ctccttgggg	aaatagctga	ttctaggtgt	17700
ggactatgaa	atgaaaaatgg	tgagtctggg	acatcccatg	ttgccagaaa	atcaaggaac	17760
tgcccaaaaga	ttacacagagt	catgttaaat	ggacttaaga	gtgaaccaga	aggagctcac	17820
tttgccccgc	gtggaacaaat	ttcaagaaaa	acatgacagt	aatgaattat	aaaacatgaa	17880
ttaaaataca	tatttggtact	aaaaagagaa	caaaaggatg	tggtcttggga	taaagctctt	17940
cttcatggaa	gaataccagc	taataaatgt	aaaggaaatg	agagaattag	aaaaattatc	18000
attttgtaaa	ccttaataata	ttcacctaga	catgctaaaa	ccactgagta	aaaggctgct	18060
tggaaggagg	atgctccacat	gatctcagag	tttcacacca	cagataaattt	attagatata	18120
ggaaaggaaaga	tgtagatcaag	cttctctgtg	cccccagcca	ggccccacaa	cactatgtgc	18180
ctccttgtga	tgtagggagct	acacagcctc	gcccacacag	cttctcgcca	aaactgtttg	18240
aagctaatca	caagggaaga	actggacagc	ttctgacctt	gagacgctcc	accagacaaac	18300
ttgcttggcc	tctccaaaga	aacttgcttg	gcctctocaa	agaaaaactca	gtttcattta	18360
aaaacaaaaa	taattattta	aaaacaaaac	aaaagcaagt	tgtggacttg	agctccaggg	18420
acagagcaga	catacttttc	cctgttcttc	ccagttaagt	gtaataaaaa	ccctcaacac	18480
tagatataaa	acaaatataa	gaaggttctg	gaaggggag	aggaggcaga	ctatccaggt	18540
gccttgaggc	ccacagaaca	accagtgat	gggttccact	ggtctctctt	ttgcttactt	18600
atctcagact	tggaagctgaa	gcagcagcca	acttcaaaac	accaaggggc	acagattgaa	18660
aagcccccaag	aaaagcctgc	cctctctagc	caaaaggacca	gggaaggagac	agtctaatga	18720
gactggaacac	atttagacag	taactgcccc	tttaaccagca	ataactgagc	agggagccta	18780
gacttccagt	cttgtgaggga	cgtaccaagg	tacccaacac	ccccaccaag	gctgagtaag	18840
gactgagact	tttatccctg	catggcagta	gtaaggagcc	catccctcac	cgcgcagcag	18900
tgtaggggga	acctggactt	ccactcccac	ccaggagtga	tgaggccctc	cctgctgggg	18960
tcattgtcga	ggaggcctag	tggagattca	gtgacttaac	cttttccctg	agataatgag	19020
gccaccttttc	ctccctcttc	ccccatggtg	acagtgaag	caactgtggca	agcagtaggc	19080
actcctaccc	ctcctagcca	gggaggtatc	agggagggcca	agttagggaa	cagaataccc	19140
acaaccaccc	agcagcaaca	gggttcccc	acccatttgg	gtgtcaatgg	aagcagagcg	19200
gaaagcctgg	atattttacc	ccatctagaa	gtaaccaagct	gatgtccccc	ttcttctact	19260
acaatgggtg	tcaaaacagg	tttaaatag	gtctagagtc	tgataacgta	atacccaaat	19320
cgttgaggtt	ttcattgagg	atcatttata	ccaagagtca	ggaagatccc	aaactgaaag	19380
agagaaaaaga	caattgacag	acactagcac	taagagagca	cagatattag	aactacctga	19440
aaggatggtta	aagcacatat	cataagcctc	aacaggtgg	gcgcggtggc	tcacgcctgt	19500
aacccacagca	ctttggggagg	ccgagggcagg	tggatcacaa	gatcaggaga	tcgagacdat	19560
cctgggttaac	acggtgaaac	cccgtctcta	ctaaaaatac	aaaaaaaaaat	agcaaggcat	19620
gggtggggg	acctgtagtc	ccagctactc	gggagcctga	ggcaggagaa	tggcatgaa	19680
ctgggaagag	gagcagtgag	ccgagatcgc	accacccgac	tcacagcctgg	gcaacagagc	19740
aagacttctgt	ccccaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaagc	ctcaacaaac	aactacaaac	19800
gtgcttgaaa	caaatgaaaa	aaaaatcttg	gcaaaagaaat	aaaagatata	tattttggcc	19860
aggtgcagtg	gctcacagcc	tgtaatccct	gcacttttgg	aggtctgaggc	aggtcgatca	19920
cctgaggtca	ggagtttgag	accagcctga	ccaacatgga	gaaaccccgt	ctctactaaa	19980
aatacaaaat	tagccagtc	tgggtggcaca	tgctgtaat	cctagctact	caggagcccg	20040
aggcaggaga	atcgcttgaa	ctcaggaggt	ggaggttgcg	gtgagccgag	atcccgccat	20100
tgacacattgc	actccagcct	gggcaaacag	agcaaaaactc	catctcaaaa	aaatagatac	20160
atattttaat	ggaaatttta	gaattgaaaa	atacagtaac	caaattgaat	ggaaagacaa	20220
catagaatgg	aggggggcaga	caaaataatc	agtgaacttc	aacagaaat	aategaaatt	20280

acccaatatg	aagaacagaa	agaaaataga	ctggccaaaa	aataaagaag	aaaaaagagg	20340
agcagcagg	ggaatgatgg	aaaaagagaa	aggaagggaag	gaagggaagg	agggaggggaa	20400
ggagtggagg	agaaagtctc	aaagacctct	gagactaaaa	taaaagatct	aacacttgct	20460
atcagggtcc	aggaagagaa	caaagatggc	acagctggaa	acgtattcaa	aaaataatag	20520
ctgaaaactt	cccaaatctt	gcaagagaca	taaacctata	gattcgaagt	gctgaaaccc	20580
aaataaaaa	cccaataaaa	tccacaccaa	aatacatcat	agtcaaacct	ctgaaaagac	20640
gaaaagagaa	aacgtcttga	aagcagtgag	tgaaacaaca	cttcattgtat	aagggaaaaa	20700
caattcaagt	aacagatctt	ttacagaaat	taagggaagcc	agaaggaaat	gacacaatgg	20760
ttttcaagtg	ctgaaagaaa	agaagtgtca	acacaaaaat	ctagattcag	taaaaatatc	20820
cttcaagaat	caatgggaaa	tcaagacagt	ctcagataaa	gcaaaataag	agaatatgtt	20880
gccagcagat	ctccctctaa	ggaatggcaa	aagggaagatc	atgcaacaga	ccaaaaatg	20940
atgaaagaa	gaatccagaa	acatcaagaa	gaaagaaata	acatagtaag	caaaaaatac	21000
tgtaattaca	ataaaatttc	tatctctctc	taagacttct	aaatttatatt	gatgggtgaa	21060
gcaaaaaatta	taacctctgc	tgaagtgtct	ctactaaatg	tatgcagaga	attataaatg	21120
gggaaagtgt	aggtttctat	acctcattga	agtggtaaaa	tgacaacact	gtgaaaagtt	21180
acatacacac	acacacgtaa	gtatatataa	atatatgtgt	gtatatgtgt	gtgtatatat	21240
atatatacat	ataatgtaat	acagcaacca	ctaacaacac	tatacaaaag	gataataaac	21300
aaaaacaatt	tagataaatt	gaaatgggat	tctaaaaaat	attcaaatac	tctacaggaa	21360
gacaagacaa	aaagagaaaa	aaagaggagg	acaaactaaa	tttttbaaaa	acataaataa	21420
aatggtagac	ttaagcccta	acttatcaat	aattacataa	atgtaaatga	tctaattata	21480
atgaaagaa	gacagagata	gcagagttaa	tttaaaaaac	tagctataag	aaacctgctt	21540
tgggctgagt	gcagtgactc	acacttgtaa	tccagcactc	tggggaggcc	aaggcgggtg	21600
gatcaacctg	ggtcaggagt	tccagaccag	cctggacaac	atggtaatac	cccatctcta	21660
ctaaaaatat	aaaaaaatta	gccagggcatg	gtggcacacg	cctgtagtcc	caactactca	21720
ggaggctgag	acacaagaac	tgcttgaacc	cgggcagcag	aggtagcagt	ggggccaagat	21780
tgccgacctc	cagcctgaac	gacagagtga	gactccacct	cagttgaaaa	acaaaaaaga	21840
aaactatata	aaatataacca	acatatgttg	gttgaaatta	aaagaataaa	atatatcatg	21900
aaaacattaa	tcaaaagaaa	ggagtggcta	tattataaac	ataaaataga	cttcagagaa	21960
aagaaaaatt	caagagacag	gaataaaaagg	atcaagaaaa	gatcctgaaa	gaaaagcagg	22020
caaatcaatc	attctgcttg	gagattcaac	acctctctct	aacaactgat	agaacaacta	22080
gacaaaaaaa	tcagcatgga	gttgagaaga	acttaacacc	actgaacaac	aggatctaata	22140
agacatttac	ggaacactct	acccaacaat	agcaaaaata	acattctttt	caagtattca	22200
ctgaacatat	ccttagaccc	cccttggggc	cataaaaaca	agctcactag	tgattgocga	22260
aggcttggat	ggacagtggg	agagctgcat	ggggaggggag	aagggtgacag	ttaaagagtg	22320
taggattttc	ttttgggata	atgaaaatgt	tccaaaaattg	atttgtggtga	tggtggcgca	22380
actctacaaa	tataaaaaag	gccattgaa	tgtacgtttt	aagtgggtga	aacatatggg	22440
atgtggatta	tatctaaccg	tttttaaaaa	cttaacacat	ttcaaaagaat	agaagtata	22500
cagagtgtgc	tctactggaa	tcaaaactaga	aagaggtaac	tggaggataa	cgagaaaagc	22560
ctccaaatat	ttgaaaactg	gacagcacat	ttctaaaatc	atccgtgggt	caaagatat	22620
cattttctgat	attcattttt	attgtttaab	gtatttttaa	aaatttttta	agggaaataa	22680
actgactaaa	aatgaatatg	gctgggtgag	gtggctcacc	cctgtgatcc	cagcactttg	22740
ggaggccgag	gctgggtggat	cacaagatca	ggagtctgag	accagcctgg	ccaagatggg	22800
gaaaccccyt	ctcaactaaa	aaactacaaa	aagttagccaa	gocagctggc	gggagcctgt	22860
ggctccagct	acttggggag	ctgaggtagg	agaatcgctt	gaacacaggg	agcagaggtt	22920
gcagtgagcc	aagattgtgc	cagcctgggc	cagcctgggc	gacagagact	gcctcaaaaa	22980
aaaaaaaaaa	aaaaagaata	tcaaaaatttg	tgggacatag	ttaaagcaat	gctgagaggg	23040
aaattttata	cactaaatgt	ttacattaga	aaagagaaaa	agtttcaaat	caatagtctc	23100
cactcccctc	tcaagaacac	agaagatgaa	gagcaaaaata	aacccaaagc	aagcaaaaaga	23160
aagaaaaatat	aaaaataaat	cagtaaaatt	gaaaaacagaa	acacaataaa	gaaaatcagt	23220
gaaacaaagt	actgattctt	cgaagattta	ataaaaattga	caaacctcta	gcaaggtata	23280
caaacaaaaa	agaaaaganga	cacggattac	cagttatttag	aatgaaagca	taattagaaa	23340
caactctaca	cattataaat	ttgacaatgt	agatgaaatg	gactaattac	tgaaaaaaca	23400
caaattacca	caactcacc	aatatgaaat	agataattgg	gatagcctga	taactactga	23460
gaaaattgaa	tttgtaat	taacactctt	aaaacagaaa	cattaaaact	aatattttat	23520
aaatattaga	taaggtaant	atacccttcc	ttacaaaata	aaaacgacaa	attattttgc	23580
agctaaagag	atgtatgtac	tgtgaaaaat	atcttcagaa	aaatagaact	ttgtttgaag	23640
aataaggatt	tcaaaaatgt	ttttaactct	caagaaagcaa	atatctgggc	ccagatgggt	23700
tactgaaga	attctaccaa	atgttttaatg	aagaattacc	accaactcta	catagatctc	23760
ttgagaaaga	tgaagagaag	ggaacatctc	ccagttcatt	ttatgaagtg	gggtgtactc	23820
tgataactaga	actgtataag	gacagctact	cttgacacac	tgcctatggg	tagctctgct	23880

ctgcagggaac	agtcagaaaa	aaaaaaaaaa	gaagcactgg	acaagggcag	tataaaaaaa	23940
gaaaaactggg	ccagggtgcag	tgggtcacac	ctgtaactctc	agcactttgg	gaggctgacg	24000
ctgggtggatc	ccctgaggttc	aggagtttga	gactagcctg	gccaaacatgg	taaaaacctg	24060
tctctactaa	aatacaaaaa	ttagccaggc	aggggtgggtg	ggaaaaataaa	aagggaaaaaa	24120
aaacaaaaat	aaactgcaga	ccaatatcct	tcatgagtat	agacacaaaa	ctccttaaac	24180
tccttaacaa	aattattagca	agtagaagca	atatataaaaa	ataattatac	accatgatca	24240
agtgggactt	attccagaaa	cgcaagtctg	gttcaacatt	tgaaaaacaag	gtaaccact	24300
atctgaaagt	actaaagagg	aaaactacat	aatcacatca	atcaatgcag	aaaaaagcat	24360
ttgcaaaaa	ccaatatcca	ttcatgatac	totaataaga	aaaataagaa	taaaggggaa	24420
attccttgac	ttgataaagc	ttacaaaaaga	ctacaaaaagc	ttacagctaa	cctatactta	24480
atgggtgaaaa	actaaatgct	ttccctacg	atcaggaaca	aagcaaggat	gttcaactctc	24540
attgtctctta	tttaacatag	ccctgaagtt	ctaaacttgg	caaaacgata	agaaagggaa	24600
atgaaaagacc	tgcaagattgg	caaagaagaa	ataaaactgt	tcctgtttgc	agatgacatg	24660
attgtctcat	agaaaaatgta	aagcaactag	gggtaggggg	gcagtcgaga	cacgctgggtc	24720
aaaggataacc	aaatttcagt	taggaggagt	aagttcaaga	tacctattgc	acaacatgggt	24780
aactataactt	aatatattgt	attcttgaaa	atactaaaag	agtggtgtgt	aagcgttctc	24840
accacaataaa	tgataactat	gtgaagtaat	gcatacgtta	attagcacia	cgtatattac	24900
tcacaaacat	catgttgtac	atgataaata	cacacaattt	tatctgtcag	tttaaaaaaa	24960
catgtttttg	gccaggcaca	gtgggtcata	cctgtaactc	caggcatttta	ggaggctgag	25020
gcgagcagaa	aacttgaggt	cgggagtttg	agaccagaat	ggtaaacata	gtgaaatccc	25080
gtctccacta	ataatacaaaa	aattagcagg	atgtgtgtggc	gtgcacctgt	agaccagct	25140
acttggggagg	ctgaggcagc	agaattgctt	gaacaaaggga	ggcagaggtt	gcagtgcgt	25200
gggtgccagt	gcattccagc	ctgggtgacg	agtgagactc	catctcaaaa	aaaataaaat	25260
aaagcatgac	ttttcttaaa	tgcaaaagcag	ccaagcgcag	tggtctatgc	ctgtaatccc	25320
accactttgg	gagggcagag	caggcagatc	acaaggtcag	gagtttgaga	ccagcctgac	25380
caacatgggt	aaaccccatc	tctactaaaa	aatatataaa	ttagccaggc	atgtgtagtc	25440
tcagctactc	aggaggctga	ggcaggagaa	tcacttgaac	ccggaggcag	aggttgagct	25500
gttgagccac	cgcaactccag	cctgggtgag	agaacgagac	tcctgtctcaa	aaaaaaaaaag	25560
caaaaataaac	taatttttaa	aacactaaaa	ctactaagtg	aattcagtaa	gtctttagga	25620
ttcaggatat	atgatgaaca	tacaaaaatc	aattgagctg	gacaaaaggag	gattgtttta	25680
gggtcagtagt	ttgaggctgt	aatgcacaat	gattgtgctc	gtgaatagct	gctgtgctcc	25740
agcctgagca	gcataatgag	accacatctc	tattttaaaa	aaaaaaaaatt	gtatctctat	25800
gtactagcaa	taagcacatg	ggtactaaaa	ttaaaaacat	aataaatact	gttttttaatt	25860
gcctgaaaaa	aatgaaatac	ttacatatata	atctaacaaa	atgtgcagga	cttgtgtgct	25920
gaaaactaca	aaacgctgat	aaaaagaaatc	aaagaagact	taaatagcgt	gaaatatacc	25980
atgcttatag	gttgaaaaac	ttaatatagt	aaagatgcca	attttatcca	aattattaca	26040
caggataaca	ttattactac	caaaaatccca	gaaaaatttt	acatagatat	agacaagatc	26100
atacaaaaat	gtatacggaa	atatgcaaaag	gaactagagt	agctaaaaaca	aatttgaaaa	26160
agaaaaatea	agtgggaaga	atcagctctat	ccagtttcaa	gacttacata	gotacagtaa	26220
tcaagactgt	gatatttgaca	gaggggacagc	tatagatcaa	tgcaacccaaa	tagagaacta	26280
agaaagaagc	acacacaaat	atgcccacaa	gattttctgac	aaaggtgtta	aaacacttca	26340
acgggggaag	atatgtctct	cattaaagggt	tgtagagtca	ttgcacatct	ataggcaaaa	26400
agatgaacct	gaacctcaca	ccctacagaa	aaattaaactc	aaaatgactc	aaggactaaa	26460
cataagatat	acatctataaa	aacatttaga	aaaagggccac	gcacggtggc	tcacgctcgt	26520
aatcccgagc	ctttgggagg	ccaaggcagg	tggatcacct	aaaggtcagga	gtttgagacc	26580
agccggatca	acatggagaa	gccccatctc	tactaaaaat	acaaaattag	ctggacgtgg	26640
tggcacatgc	ctgtaatccc	agctacttgg	gaggtcagag	catgagaatc	gcttgaaacc	26700
ggggggcaga	gggtgagggtg	agccaagatc	acaccattgc	actccagcct	gggcaacaa	26760
agcaaaactc	caactcaaaa	aaaaaaaaaa	aaaggaaaaa	tagaaaaatc	ttgggatgta	26820
aggcgaggta	aagaattctt	acacttgatg	ccaaactaag	atctataagg	ccagtcgtgg	26880
tgggtcatgc	ctgtaattcc	agcactttgg	tcaactagat	gaaaggtata	tgggaattca	26940
ctgtattatt	ctttcaactt	ttctgtaggt	ttgacatttt	tttagtaaaa	aattgggggg	27000
aagacctgac	gcagtgggtc	acacctgtaa	tcccagcaet	ttgggaggcc	ggggcagggtg	27060
gatcacacgg	tcaggagttc	gagaccagcc	tggccaacat	gggtgaaacc	cgtctctacc	27120
aaaaatatata	aaaattagcc	gggtgtcatg	gtgcattgct	gtaatcccag	ctactgagga	27180
ggctgaggca	ggagaatcac	ttgaacctgg	gaggtggaag	ttgcagtgg	ccgagattgt	27240
gccactgcac	tccagccttg	gggtgacagag	cgagactccg	tctcaaaaaga	aaaaaaaaaa	27300
aaagaatatc	aaacgcttac	tttagaaact	atttaagga	gccagaattt	aattgtatta	27360
gtattttagag	caatttttat	gtccatggc	attgttaaat	agagcaacca	gctaacaatt	27420
agtggagtgc	aacagctggt	aaatttgcta	actgttttag	aagagagccc	tatcaatata	27480

actgtcattt	gaggctgaca	ataagcacac	ccaaagctgt	acctccttga	ggagcaacat	27540
aaggggttta	accctgttag	ggtgttaatg	gttttgat	ggtttgttig	gccccaccga	27600
gtctcatggt	gaaatttgtt	ccccagta	ggaggtggg	ccttatgtga	aggtgtctga	27660
gtcatggggg	tggcatatcc	ctcctgaatg	gttttggtgc	attccttgca	gaatgagtga	27720
gttcttactc	ttagttccca	caacaactgg	ttattaaaaa	cagcctggca	ctttcccca	27780
tctctggatt	cctctctcac	catgtgatct	cactgggtcc	ccttcccttt	atgcaatgag	27840
tggaagcagc	ctgaagccct	cgccagaagc	agatagtgat	gocatgcttc	ttgtacagcc	27900
tacaaaacca	tgagcccaat	aaaccttttt	tctttataaa	ttatccagcc	tcaggtatcc	27960
ctttatagca	agacaaatga	accaagacag	ggggaaatca	acttcattaa	aataatctat	28020
gcagtcacta	aacaaataag	aacaagaggc	tccagaagtg	ggaagccaat	accagaggtt	28080
cctacaatac	agtatctgaa	aagtccagtt	tccaacccaaa	aaatatatat	atacaggccg	28140
gcacatggtag	cttatgtctg	taatcccagc	actttgggat	gctgagggcg	gcagatcacc	28200
ctaggtcagg	agttcgagac	cagcctggcc	aatatggcaa	aaccccgctc	ctactaaaaa	28260
tacaaaaaat	agccaggcat	ggtgggtggat	gcctgtaatc	ccagctactc	gggaggctga	28320
ggcagggaat	cacttgaacc	caggaggcag	aggttgcagt	gagccgagat	cacgccactg	28380
aactccagcc	tgggcaacaa	agtggagactc	cacctcaaaa	aaaaaaaaaa	tatacatata	28440
tatatgtgtg	tgtgtgtgtg	tgcgcgcgtg	tgtgtatata	cacatacaca	tatatacata	28500
tatacagaca	acatatata	tatgaagcat	gaaaagaaac	aagggaagtat	gaaccatctt	28560
ttctgtgtgt	atgataggat	gggttatcac	gggggaagta	gacaagggaa	actgcaagtg	28620
agagcaaaaa	gttatccgat	ttaacagaaa	aagactttgg	agtaaccatt	ataaatatgt	28680
ccacagaatt	aaagaaaaag	gtgattaaaa	aaagaaagga	aagtatcata	acaatattac	28740
tccaaataga	gaatatcaat	aaagggcatag	aaattataaa	atataataca	atggaaatcc	28800
cggagttgaa	aggtagaata	actaaaaatt	aaaaatcact	agagaagggtt	caacactata	28860
tttgaactgg	cagaagaaaa	atttagtgag	acaaatatac	ttcaatagac	attattcaaa	28920
tgaaaaataa	aaagaaaaaa	gaatgaagaa	aaataaacag	aatctcagca	aaatgtggca	28980
caccattaat	acatttaaca	tatgcatact	gagagtaccg	gaagcagatg	agaaagagga	29040
agaaaaaata	ttcaaatgat	ggccagtaac	ttcctagatt	tttgttttaa	agcaataaac	29100
tatacaatca	agaaactcaa	tgaattccaa	gtaggataaa	tacaaaaaga	accacaaaaa	29160
gatacaccat	ggttaaaaa	ctgttaagtc	aaaacagaga	aaatatgaa	agcagctaga	29220
ggaaaaactta	taagagaacc	tcacttacaa	aagaacatca	cttataaaa	aaccacata	29280
atagaaaacag	ttgacctctc	atcagaaaca	atgaatgata	acatatattga	agtgtctcaa	29340
gaaaaaaaat	aaagattcct	atatcgcaca	aagctgtctt	tcaaaaatat	acatccaaaa	29400
ggattgaaac	cagggtcttg	aagagttatt	tgtacatcca	tgttcatagc	agcattatcc	29460
acaatagcca	aaaggtagaa	gcaacccaag	ggtccatcga	caaataaata	aaatgtggta	29520
tatgtataca	caatgggaat	tattcagtat	taaaaaggaa	tgaattctcg	acacatgcta	29580
caacatgggt	aaaccttgag	aacactatgc	taagtgaat	aagccagcca	caaaaggaca	29640
aataccatat	tacttcactt	gtatgaaata	cctagggtag	tcaaatccag	agatagaaag	29700
taaaaacagt	gttgccaaag	gctgaggggag	ggagtaacgt	ggagtatttg	ttgaatgggt	29760
acagaatttc	agttttgcaa	gataaaaaa	gttctggaga	cagatgggtg	tgaggggtgg	29820
acaacaatac	aaatatactt	tatactactg	aacagtatac	ttaaaaatga	ttaacatggt	29880
gaaacccctg	ctctactaaa	aatacaaaaa	aatttagctgg	gtgtgggtgg	gggcacctgt	29940
aatcccagct	acttggggag	ctgaggcagc	agaattgctt	gaaaccagaa	ggcggagggt	30000
gcagtgagct	gagattgcgc	caccgcactc	tagcctgggc	aataagagca	aaactccgtc	30060
tcaaaaaata	aaaaataaaa	aaaattttaa	aatgattaa	caggaggcca	ggcacgggtg	30120
ctcacaccta	taatgccagc	actttggggag	gccgaggcag	gcgatcactt	gagaccagga	30180
gttttgagacc	agcctggcca	acatggcaaa	accctgtctc	tgctaaaaat	acaaaaatta	30240
gccaggcatg	ctggcatata	cttataatcc	cagctactgg	tgagactgag	acacgagaat	30300
tgcttgaacc	caggaggcag	agattgcagt	gagtgcagat	cgcgccactg	aatccagcc	30360
tggggcgacag	agcaagattc	tgtctcgaaa	aaacaaaaac	aaaaacaaaa	agcaaaaacca	30420
aaaaataatt	aagcaggaaa	cgagattgct	gctgaggagg	agaaagatct	gcaggaccac	30480
ggctcatgag	agcacaaaa	ttttcaaaaa	atgtttaatg	attaaaatgg	taaattttat	30540
atgtatctta	ccacaaaaaa	aagggtctgg	gggcaggaaa	tgaaggtgaa	ataaagacat	30600
cccagagaaa	caaaagtaga	gaatttggtg	ccttagaaga	aacaccacag	gaagttcttc	30660
aggctgaaaa	caagtgaacc	cagagggtaa	tctgaattct	cacagaaaat	tgaagcatag	30720
cagtaaaagg	tattctgtaa	ctatgacact	aacaatgcat	attttttcct	ttcttctctg	30780
aaatgattta	aaaagcaatt	gcataaaaa	ttatatataa	agcctattgt	tgaacctata	30840
acatatatag	aaatatactt	gtaatatatt	tgcaataaac	tgcaaaaaag	agagttggaa	30900
caaagctgtt	actaggctaa	agaaattact	acagatagta	aagtaataata	acaggggaact	30960
taaaaataaa	attttaaaaa	atataaata	acaataatat	ggttgggttt	31020	
gtaatatata	tagacataat	acaaaaatac	cacaaaaagg	gaagaagaca	atagaactac	31080

ataggaataa	catttttggt	tctaactaga	attaaattat	aaatatgaag	tatatcttgg	31140
taagttaaga	cacacatggt	aaacccctaga	tactaaaaag	taactcacat	aaatacagta	31200
aaaaataaaa	taaaaataatt	aaaatgtttg	tattagtttc	ctcagggtac	agtaacaaac	31260
taccacaaat	tgagtggctt	aacacaactt	aaatgtattt	tctcccagtt	ctggaggcta	31320
aacacctgca	atcaagggtga	gtacagggcc	atgctccctg	tgaaggctct	aggaaagaat	31380
cctcccttgt	ctcttccagc	ttccagtggt	tctcagtaac	cctaagtgct	ccttggcttg	31440
tagctatatt	attcctagca	accagaaaga	agaaaaataat	aaagattatg	gcaaaaaata	31500
atgaaatcaa	aaggagaaaa	atggaaaaaa	ataaataaaa	ccaaaagcta	gttctttgaa	31560
aagatcaacc	aagtttaacaa	accttttaac	tagactgaca	aaaaggaggt	aagactcaaa	31620
ttactagaat	cagaaataaa	agaggggaca	ttactaatga	gggattagaa	aagaatacta	31680
cgaacaaatg	tgtgccaaca	aattagaaaa	cttagatgaa	atggacaggt	tcctaggaca	31740
acatcaacta	ccaaaaattta	ctcaagagaa	aagagacaaat	ttgaatgagc	tataacaaag	31800
gaagagactg	aattgacaac	caagaactta	tccacaaaga	aaatcccagg	cccagaagat	31860
ttcactgtga	aattcttttca	aaactataaa	tataaattaa	catcagttct	tcacaaactc	31920
ctccaaaaaa	aagaacagat	ctctattttac	agggcgatag	atcttttagaa	aatcctaagg	31980
gaactactaa	gacactatga	taactgataa	acaagttcag	caaggctgca	ggatagaaaa	32040
ccaatatata	aaaatctatt	atattttctat	acacttgcag	tgaacaaccc	aaaaatgaga	32100
ttaagaaaaat	aattcaatttt	acaataacat	caaaaaagaat	aaaaacactc	aaaaataaat	32160
ttattcaagt	aagtgcacaaa	cttatactct	agaagctaca	aaacactgtt	aaaagaaatt	32220
aaaggtttac	ataaatgaaa	aactatocca	tgttcatgga	tcaaaagact	tattactggc	32280
aatgtctctc	aaattgatct	ataaattcaa	caaaatccct	atcaaaatcc	cagatgaggg	32340
tgggggtggc	ggttcatgcc	tgtaatccca	gcactttggg	aggctgaggg	acgcagatta	32400
ctgaggttgc	ggagctcgag	atcagctcta	ccaacatgga	gaaacccat	ctcttctaaa	32460
aatacaaaaat	tagtcaggcg	tgggtggcaca	tgcctataat	cccagctact	cgggaagctg	32520
aggcaggaga	atcgcttgaa	cccaggaggc	agaggttgca	gtgagccaag	atcggtccat	32580
tgcactccag	cctgggcaac	ttccatctca	ttccatctca	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaatc	32640
ccagatgact	tcactgttga	aatgtgaaaag	attattctaa	aattcacatg	gaattgcaag	32700
accttgagaa	tagccaaaac	aaacttgaaa	aacacgaaca	aaatatagga	tgactcaact	32760
gccaatgtca	aatgttacga	cacagcaaca	gtaatcaaga	ctgtgtggta	ctggcaaaag	32820
acacatacat	acatacatat	caatggaata	taattgagag	tacagaaaca	agcctaaca	32880
tctatggtaa	gtgtttttct	atttttttct	tttttttttt	cttttttgta	gagatagaat	32940
ctcacactgt	tgccaggct	ggtcttcaac	ttctgggctc	aagcaatcct	cccactgttg	33000
cctcccaag	tgctgggata	actggcatga	gccaccacat	ccagcccaga	tgattttcaa	33060
aaaagtcaac	aagaccattc	ttttcaacaa	ataggtctgg	gatgatcaga	tagtcacatg	33120
aaaaaaaaaa	tgaagtggga	ccctccatca	cactaaagtg	ctgcgattat	aggcatcagc	33180
caccacatcc	agcccaaatg	attttcaaaa	agggtcaacaa	gaccattctt	ttcaacaaat	33240
aggtctggga	taatcagata	gtcacatgaa	aaaaaaaaatg	aagttggacc	ctccatcaca	33300
ccatatgcaa	aaattaattc	aaaaatgaat	tgatgactta	aacgtaagag	ttacgactgt	33360
aaaactctta	gaaggaaaca	tacgggtaaa	tcttaaagac	gttaggtttg	acaaagaatt	33420
cttagacatg	acaccaaaag	catgaccac	taaggtaaaa	tagggtaaat	tgtacctacc	33480
ataaagaacc	caaaaabaaa	tccacatatt	tatagtcaac	aatggaaagc	caaaaatagcc	33540
ccttcaataa	atgatactag	gaaaactgga	tatcgatatg	tactacctga	cttcaaaagca	33600
cctatctctc	accatataga	aaaatcaact	cagactgaat	acatagacca	atggaaacaga	33660
ccaaaactat	aaaactactg	gtagaaaaca	taaggaaaaa	tgatttttga	caatgacacc	33720
ggcaaaagat	ttatggctaa	aacctcaaaa	acacaggcaa	cagaagaata	aaactagacc	33780
tagcacttta	ttaaactaaa	aagctcctgc	acagcaagg	taaagacttg	aatgtaagac	33840
aaactgtaga	atggggagaaa	actatccatc	actatccatc	cgcttcagga	cattggtcca	33900
gaacacacaa	gtgactaaaa	caactcaaca	gcaaaaaagc	caaaaaacaa	aatggaaaaa	33960
ggggcaaaaga	tctgaataaaa	cattctcaaa	ggaagacata	aaacaacaga	atgaaagac	34020
ccagtaccac	actgtcttga	ttacttggta	gtgtataaat	catcaaggga	ctagtatcca	34080
gtcatcctac	actttgttct	tgtttttcaa	gtttgttttg	aaataaatctg	gtttttatat	34140
agataaaaat	agccaacaa	tatgaaaaaa	tgctcaccat	caaatgtcac	tatcattctg	34200
aaaaatcaaga	ccactatgag	atatcctctc	actccagtta	ttttaaattg	ggaagtgtga	34260
acaaaatata	atggatgctg	gcaaagattt	ggagaaaggg	gctattcttg	gagccttgca	34320
tagggatgca	aatgggtaat	ggccattatg	gaaaataata	caactaatcat	cagagaaaaa	34380
gaaaatagaa	ctaccatatt	atccagcaac	cctactactg	gaatggctac	tatcaaaaag	34440
aagtacgtat	actgaagaaa	tatatgcact	ctcatgttaa	gaactcctat	acactgtggg	34500
				ctgaggtttt	tcaaaaaact	34560
				gggtatttatc	caagggaaag	34620
				ttgcaacact	gttcacaaca	34680

gccaaagacag	ggaataaatic	taaattgtgca	tcaacacagatg	aatggataaa	gaaaatgtgg	34740
catatacact	caatagaata	ctattcagcc	attaaagaag	aatgaaatcc	tgtcatccca	34800
gcaacatgga	tgaacctgga	ggacattata	tttaattgaaa	taagttaaagc	acaaaagat	34860
aaacagtgaca	tgttctcact	cagacatggg	tgctaaaaag	aaaatggggt	cacagaatta	34920
gaaggggagg	cttgggaaaa	gttaattggat	aaaaatttac	agctatgtaa	gaagaataag	34980
ttttagtgtt	ctatagaact	gtagggcgag	tatagttacc	aataacttat	tgtacatggt	35040
caaaaagcta	gaagagatttt	tggatgttcc	cagcacaag	gaatgataaa	tgttttgtgat	35100
gatggatate	ctaattaccc	tgattcaatc	attacacatt	gcatacatgt	atcaaatat	35160
cactctgtac	ctcataaata	tgtataatta	ttacgtcaac	aaaaaaagga	aaaaaaagaa	35220
aatttaagaca	accacataaa	tggagaagaa	aaaatatotg	caaattatat	atatctgata	35280
aatatttaat	atattataata	tataaagaac	tactacaact	caagaacaac	acaaaaacaa	35340
cccaattcaa	aaatgggtaa	aagccttgaa	tatacactta	tctaaagact	atatcaatt	35400
ggccaataaa	gacacgaaaa	gatgtctaac	atcactagtc	alcagggaaa	tataaatcaa	35460
aaccacaatg	tagaatgtag	acaccacttc	atattgacta	ggatggctag	aataaaaagg	35520
taataacaaa	tgttggtaag	gatgtgaaaa	aatcagaaaac	ctcattcgct	gctgttggga	35580
atgtaaaagt	atgcagccac	tttggaaaac	agtctggcag	ctcctcaaat	tatttaatac	35640
agagttaacc	tatgacccag	gaatattcct	cctgggtcta	taaccaaaaa	aatgaaaaca	35700
tatacccaca	taaaaacttg	tacatgggca	tttatagcaa	cattattcat	aacagcaaa	35760
gtggttaagaa	cccatatgcc	catcatctga	tgaacaggta	aataacatgc	ggtatttatcc	35820
atacactaga	atattatctg	cccatacaag	gagtgcacac	cagctacatg	ctacaaggat	35880
gaatctcgga	aaccttatgc	taagtgaag	aagccagtca	caaatgacca	cagattatga	35940
ttccatgcat	cggaaatgac	cagaataggg	aaatctatag	agacagaaag	tagatttagtg	36000
gttgggtggg	gctgggagga	caggtagtac	actactttcc	cagaactact	ggaacaaagt	36060
accacaaaat	ggggagctta	aacatagaaa	ttgattttct	cacagttctg	gagactagga	36120
ctctgagact	aaggtgtcag	cagagctggg	tctttctgag	ggccctgagg	caaggctctg	36180
tcccaggcct	ctctccttgg	ctggcagggtg	gccatcttct	ccttgctctc	tcacatcac	36240
ttttctctgt	gtgtgcccac	gtccaaattt	tgattggctc	attctgggtc	atggccaatt	36300
gctatgcaca	aagtgaagtc	tacttccaaa	agaagggaag	agggaaact	gactaggcta	36360
aacttatagt	ctttttaatg	tccgcttttc	ctatgagatt	gtgaacacac	agaagttagg	36420
tttttatcta	cattgtgcaa	agtttaataa	gaaaaatagc	attcaagaga	agcagttcaa	36480
tagcagggaat	ttaatatggg	aactaattac	aaggttttag	gcaggactaa	aaagccagtt	36540
gggatgggtga	gccaacccag	agattagcaa	cagtgaggacc	ccatctacct	accacccatg	36600
aagctgggaag	gataaaggag	gggctattat	cagagtccac	aagccagtgt	cagagtcctt	36660
ggctggagact	gggaccaccc	tagagacact	gtgcaaaagc	gaaaaacaagg	gggaaaaacc	36720
ctgacttctc	cttctctccc	acctttcaat	ctcccactag	tgtctctcac	tagccaatct	36780
tggccagaga	cagtgacaag	gaacactgca	aaatgaagtt	tgtagggaatc	atctcctctc	36840
gagacagaga	aatatgggaag	ggtagaaaat	gaatcagagg	ataaaagagaa	aaaacccctg	36900
gtactatctt	atttatcttt	gtatctocag	tgcctaatct	gtctctcaaa	aaaggaaagc	36960
aattgagaga	aactgaaaaac	tccaattgaa	atgaaagaat	ggagaattac	tggcctagaa	37020
gagaagagaa	aaattttatc	cgcataagagt	aaacaagaat	ggattcacaa	aggacgtgat	37080
gaatgaaaaag	ctataatcag	caaagatttg	ccagagaaat	taaaaagtgg	taaaactcagc	37140
cacgctgtac	aacctgaagg	cacaatgcac	gaaaaagttt	caagaaatga	caagatttga	37200
agtcaaaattc	taagtgtctt	tccagaatct	ctcaagacga	ttatatagct	accccatctt	37260
atlaaataaa	atggaaaactt	actaaacttt	ccccttgat	taaaactaaca	tatgtctctaa	37320
tagcaaacga	ttctggaatt	cctagagtaa	aatatatctt	gtcaaaagtgt	attgtctctt	37380
taatatctctg	ctgacctcct	tttgcatttt	aggatatttg	tatacacatc	acacgtaaat	37440
ttggtctata	gtttacatct	acgggcttat	actgttcttt	ttttcatttt	tttaaaattt	37500
ccaaacccca	gtatccatct	actgctctct	atcagggtta	ttttaacttt	gtaaaaatcag	37560
ctgagatgct	ttccatgttt	ttttttttta	ttttctggca	catttgaaata	gcataaggagt	37620
taccacctac	aaccttggat	tatttaagca	ttcacgattc	cacgtgtgga	ttttttattc	37680
agagtctttc	ttgtcattcc	tgctatcagc	acagaaacca	atctcagctt	tcacgtctata	37740
ctctcaccoc	atggaaatttg	cagatgaagt	tcaaaaggac	ctttgcattta	tcctgctctg	37800
ccctctctcc	ccttcattta	gacatcacct	tctcttagaa	ogtcttacct	gacatgcctc	37860
gctcccaacc	cctgctgccc	aatgtgtgtc	tctcccggtg	cctggcctgc	catcctcttt	37920
agtaattgoc	tgctccctca	tctgtctctc	caccocagaca	tttaagctgaa	tagactggat	37980
ttgtgtcttg	tccatcacta	taatctcagc	acctagtacc	tagtaggtac	ttaccatgta	38040
ttcatttaga	aaatgttatg	tataaccttg	caccttaaaa	acaagagaag	gaagacaaaa	38100
tttaagtctta	agactatggt	ttagaacatg	gatcagaaac	tacagtctgc	agcccaaatc	38160
cagaccaaat	gaagagacca	tgttcattta	catacaacct	atagcagctt	tcacactaca	38220
ggagcagagc	taagttagttc	caagggaaca	caaggccctg	caaaagcctaa	aatatattact	38280

ctatagctct	tcacagaaaa	agttttcaga	tcctctggtt	agaactcttg	ttcatatgca	38340
atcttcaactaa	accatagttt	tttgggtttg	tttgggtttt	tttggcaaaa	aggaatgagc	38400
cgtaccagaa	aaggttgaaa	agaatgaatc	attactgctg	aaagaatgtg	cacacagtc	38460
gtcaggtattc	tgctgccatg	ctgacaccca	tcacatagtg	tcacagagtg	cagcagctac	38520
tactgtgttc	tcaatgccga	gtccaccac	tcataacca	tgtccaagca	atcttgggaa	38580
catcatcacc	atgcttgttt	atccttaagg	tattgctca	catcacgag	tggctggtca	38640
taaaagcaaa	tgacactagt	ggccaggagg	tcaagagaat	gagtgaggac	agggtgggtag	38700
gcagccagc	ccctagcaac	agcaggagct	caccctcag	tcactctagc	caggactgaa	38760
atacttttca	ccctttcaag	agagactagg	aatctggatt	tttatgtgaa	atatcttgat	38820
tactaaatgt	tgtaaacaga	catgtcaaaa	ggtaaaaacta	agtaagttca	tggggcagat	38880
tgactattca	ggttatagaa	ttaaggattc	ttatccaaca	cagataccaa	ccaaaaagct	38940
gactataaac	atattaggag	aaactatgtg	cactgtcgaa	acatcaacaa	ggggctaatg	39000
tctaaaatag	tctatattgg	attccagttg	aaacatgggg	aaaggacatg	aacaggcaac	39060
ttatgtcaat	ggaaactcaa	aaagataaca	agcatatata	aaagcattct	caaattcagt	39120
agtaaacaga	cagatgcaaa	taaaaagagg	gaaactgctg	cogggcacag	tggctcacac	39180
ctgtaatccc	agcactttgg	gaggccgagg	cgggcccagtc	atgaagtcag	gagatcgaga	39240
ccatccttgc	taacatggtg	aaacccctgc	tctactgaaa	acacaaaaaa	ttagccaggc	39300
gtagtgttgg	gcaccagtag	tcccagctac	tcaggagggt	gaggcaggag	aatggcatga	39360
accagaggag	cggagattgc	agtgagccga	gacatgcca	ctgcaactcca	gcctgggcga	39420
ctgagtgaat	ctccatctca	aaaaatataa	taataattat	aattataata	ataataaata	39480
gtaaatataac	aaaaagagag	agactgtctaa	agtctagaaa	ggtgaatgat	gccaaagcga	39540
tgcaaaagatc	agggccttgg	gatggccggg	tgcatgtggt	cacgcctgta	atcccaacc	39600
tttgggaggc	caaggccggc	ggatcatgag	gtcaagagat	caagaccatc	ctggccgaca	39660
cagtgaacc	cggctctctac	taaaagtaca	aaaaaatata	tatatatata	tatatatta	39720
tattatatac	atataatatca	gagccttggg	aatccttgtg	tgctgctggg	gaaggtagtg	39780
gtcagccac	ccctgacagc	aatctggcag	tacttgggta	tattaaagtat	aggcacacac	39840
catgaccagg	cagtcctact	cctgggtcta	aatcccaag	aatctctaca	caagtcacata	39900
aggagacatg	taccaggctc	attcagcatt	actgggagtg	ggaatcaacc	tgggtgtcca	39960
tctacaggag	acgagatgga	caaaatgtgg	tggatatata	gaccagaatc	accaagtaac	40020
agagatgggt	ggtgagtgac	aatcctaaga	tacagaataa	aggctagaac	atgatgccat	40080
tcagttaaat	taaaaaataga	tgcacacaaa	gcagtatacg	cgtgaccctt	gaatagcaca	40140
ggtttgaact	gcctgtgtcc	actttacatg	ggattttctt	ccacttctgc	tacccccaag	40200
acagcaagac	caacccctct	tcttctctct	ccccctcagc	ctactcaaca	tgaagatgac	40260
aaggatgaag	acttttatga	taatccaatt	ccaaaggact	aatgaaaagt	atattttctc	40320
ttccttatga	tttcttttat	ctctagctta	cattattcta	agaatatggt	acataataca	40380
catcacacgc	aaaaataaatg	ttaatggact	gttttatatta	tgggtaaaggc	ttccactcaa	40440
cagttaggctg	tcagttagtta	agtttttggga	gtcaaaagtt	atacacagat	tttcaactgt	40500
gcaggccaatc	agttccctctg	acccctcat	gtttcaagg	tcaactgtat	atacacaaaa	40560
gtatttatatg	aacctcattta	gaatagctgt	ctataggagg	aagagaatga	gagtgggata	40620
aaacgggaatg	aacaaataaaa	ccacaaaatg	cattaaacag	caaaacaaca	gaggggcttg	40680
catgggccag	tgatgataaa	gggctaagaa	tgagaatata	attaattcaa	ttcctcacac	40740
ctgaggtcta	aaaccaagga	aaggaggaggc	caggcgtgga	ggctcacgcc	tgtaatccca	40800
gcacttttggg	aggctgaggc	gggcggatca	caagattagg	agtttgagat	cagcctggcc	40860
aacacagtg	aagcccatct	ctacaaaaaa	tacaagaatt	accagggtgt	ggtggccat	40920
gcctgtagt	agctactctg	gaggctgagg	caggagaatc	acttgaaacc	aggaggcgga	40980
ggttgcagg	agccgagatc	acaccattgc	actccagcct	gggtgacaga	gtaagactct	41040
gtctcaaaaa	aataaaaaaa	ataaaaaaac	agagaaagg	aggaaaactag	atccaggctg	41100
actagataca	gccttttagag	ttagaaaaga	tgaatttgaca	atctaaggcc	acactcagat	41160
tgaatgaat	tgaaaagcct	ttcaaaactaa	aacatttaat	tacaccatct	gctgcagaca	41220
gaactcagac	aactcaaaaca	ggtaatgtca	gcgtgggtgt	ttatatcacc	accctcaaca	41280
cagaataaaaa	atcagctgca	tgtgaagcag	tgactagaat	gaagaaaagg	ctgcttetta	41340
cttccttcta	gtggttcttt	ccgaaaaacat	taataggcac	cagctctatg	catgtcaccc	41400
tgaggggaga	catgggggtat	ataactatga	cttactgttc	attcctcaag	gaattcccaa	41460
tcctgtggaa	gattatcacac	aatgaggcaa	caaaaactat	ccaataaaac	cacggaaaag	41520
aagccagtg	caaaagaagcc	agtgatgaaa	ggccctgtga	gcagagctga	tggccatttg	41580
gggaagaaag	accaacatgg	atgggggtga	tcagggtggc	tcctggggaa	agctgggaaga	41640
gaagtggcag	atctctgagc	tggatgatgg	gccactacca	tctgtatatg	gctaattaaa	41700
gaccatgtgt	ggatttttta	ttcagctctt	tcgtgtcatt	cctgtatatca	gcacagaacc	41760
caatctcaac	tttccagcta	tattgagcta	aaactctcac	ctcatggaat	ttgcagataa	41820
agttcaaaag	gatccttgcc	ttttcaaaat	aattttgaat	ggttgagtag	tcctctctgtg	41880

ctctctcact	gacacctctct	caaggctgct	gagcacgtgc	catgctatgg	ctttctccaa	41940
catcaggaaa	tgttctccac	tcagtttcac	cttaatacaa	atgtgttctc	tcttcagaga	42000
agggcaaaaa	attcatgacc	atctgactgg	gagaagtcac	ttctaggtta	agtgtccatc	42060
tttttctgag	gaacacagga	ggaaaatctt	acagaaaaga	gttaacacag	caggccctaag	42120
actgcttttt	aaaataaata	aataaataaa	taataaataa	aataaataaa	taaataaata	42180
aataaatgaa	tgatagggtc	ttctgtattg	gccaggctag	tctcaaattc	ctggcttcaa	42240
gagatccctc	caccttggtc	tcccacagtg	ttgggattat	agacatgagc	catgtgtctt	42300
ggcccaagac	tgttattctt	aaaaagtcct	ataaaaagca	tggttaatcc	ttggctggga	42360
ccgtgggaact	tagattttcag	aagggttccc	accttccaac	ctggaaagag	ggactcaactg	42420
tgcctaaatt	attgtgtggt	ttatgctgaa	ctcctgcttt	tcttcaggta	gcgtgggaatg	42480
tggatgtgct	tgggcaaagg	gggctgtcat	gaccagcccc	caataaaaac	cctgggtggt	42540
gggtctctag	tgagtttccc	tggtagacag	catttcacat	gcgttgtcac	agctccttcc	42600
toggggagtt	aagcacatac	atcctgtgtg	actgcaactgg	gagaggatgc	ttgggaagctt	42660
gtgcttggtc	tcccttggac	ttggcccat	gcacctttcc	ctttgctgat	tgtgctttgt	42720
atcctttcac	tgtaataaat	tacagccgtg	agtaaccac	atgctgagtc	tcccaagtga	42780
accaccagat	ctgagcatgg	tccctggggc	ccccaacaca	gaaataaatt	ataaaaagacc	42840
aaggactggg	catggtggcc	catgcccgtg	atctcagcgc	tttggggaggc	cgaggcagga	42900
ggacccagtt	agcccaaaa	ttcaaagtta	cagtgacctg	tgactgcgcc	aatgcactct	42960
aacctgggag	acagagcaag	acctgtctcc	caaaaacaata	aactaaacac	atacttctgc	43020
cttccaagtg	tcttaaaatt	caatggaatg	gtagaacat	ttttaaaaca	ctaaatcaaa	43080
agaaaactag	aaaaacaagag	tgccgatggc	caactaaaat	gtctaggaaa	tttctgaaaa	43140
gtaaaaagta	ctcagaacca	gattacotga	gcaaacacata	gcccacatac	agcttgggag	43200
gaggctgtta	tgcagaagga	aattggtaaca	ggtttccagg	aacagacttg	taacagcaga	43260
tagaacagta	gaggtagaac	ctgacaaagt	gattacctgg	ggaactgcag	tctgaatgac	43320
caggactgtt	ggacccttcc	cctcacatgg	aatacacacg	ccactcagca	gcacaccaca	43380
gctcttcaac	aatcacagga	ggcacgctac	gcctagtaag	acaggaaaaa	aggaattctc	43440
aaacttcgaa	gatgaacaca	taaaagaatca	ccaagttttt	attcagtatg	atgaaacagg	43500
gacctgaat	caacagaaca	caaaccccaag	caaagataat	tactagagca	catagaagaa	43560
attattagat	attcttggga	agacctaaagg	ggacattata	aagagcaagc	agttggtatg	43620
tgacgatctt	tgtgatatac	caagaaataa	aaacacagga	tgaagaccag	atagagaata	43680
atgctactat	ttgtgcaaaa	aaggagaat	ggagaatctg	attcatatct	gcttcttattt	43740
gcataagaa	actttggaag	gtacataagt	aactaacac	aattggtacc	tacttgttaag	43800
gcgagagaag	taagaggaca	ggaatgggtg	gaacaccttt	tgtgtccgga	attggtgggt	43860
tcttgggtctg	acttggagaa	tgaagccgtg	gaccttcgog	gtgagcgtaa	cagttcttaa	43920
agggcgtgtg	tctggagttt	gttcttctctg	atgtttggat	gtgttcggag	tttcttctct	43980
ctggttgggt	cgtagtctcg	ctgactcagg	agtgaagctg	cagaccttcg	cggcgagtgt	44040
tacagctctt	aagggggogc	atctagagtt	gttctgttct	cctggtgagt	togtgtctc	44100
gctagcttca	ggagtgaagc	tgcagacctt	cgggtgtgtg	gttgcagctc	atatagacag	44160
tgcagacca	aagagttagc	agtaataaga	acgcattcca	aacatcaaaa	ggacaaaact	44220
tcagcagcgc	ggaatgagac	ggcagcacgt	taccactctt	ggctcgggca	gcctgttttt	44280
attctcttat	ctggccacac	ccatatcctg	ctgattgggtc	cattttacag	agagccgact	44340
gctccatttt	acagagaacc	gattgggtcca	tttttcagag	agctgattgg	tccattttga	44400
cagagtgtctg	attggtgogt	ttacaatccc	tgagctagac	acagggtgct	gactggtgta	44460
tttacaatcc	cttagctaga	cataaagggt	ctcaagtcoc	caccagaactc	aggagccag	44520
ctggcttcac	ccagtggatc	cggcatcagt	gccacaggtg	gagctgcctg	ccagtcccg	44580
gcoctgcgcc	cgcactcctc	agccctctgg	tggtcgatgg	gactggggcg	cgtcgagcag	44640
ggggtgggtgc	tgtcagggag	gctcggggcg	cacaggagcc	caggaggtgg	gggtggctca	44700
ggcatggcgg	gcccaggttc	atgagcgtg	ccccgcaggg	aggcagctaa	ggcccagcga	44760
gaaatcgggc	acagcagctg	ctggcccagg	tgttaagccc	ctcactgcct	ggggccgttg	44820
gggcccggctg	gcccggcgtc	cccagtcggg	ggcccgcaca	gcccagccct	acccgggaact	44880
cacgctggcc	cgcaagcacc	gcgtacagcc	ccggttcccg	cccgcgcctc	tccctccaca	44940
cctccctgca	aagctgaggg	agctgggtcc	agccttggcc	agcccagaaa	ggggctccca	45000
cagtgcagcg	gtgggctgaa	gggctcctca	agcgcggcca	gagtgggcac	taagctgag	45060
gaggcaccga	gagcgagcga	ggactgccag	cacgctgtca	ctctcactt	tcattttatgc	45120
ctttttaata	cagtctggtt	ttgaacactg	attatcttac	ctattttttt	tttttttttt	45180
tgagatggag	tgcctctctg	tcgcccagac	tggagtgcag	tgggtgccatc	ctggctcact	45240
gcaagctccg	cctcccgggt	tcacaccatt	ctcctgcctc	aacctcctga	gtagctggga	45300
ctacagggca	tcgcccaccac	gcccagctaa	ttttttattt	tatttttttt	ttagtagaag	45360
cggagtttca	ccatgcttagc	cagatgggtc	caatctcctg	acctcgtgat	ccatccgct	45420
cggccttcca	aagtgtcggg	attacagacg	tgagccactg	cgcctgctct	atcttacct	45480

tttcaaaagt	taaactttta	gaagtagaaa	cccgtggcca	ggcgtgggtg	ctcacgcctg	45540
taacccagc	actttgggag	gccgagggcg	ggcgatcacg	agggtcaggag	atcgagatca	45600
tcctgtgtta	cacagtgaag	ccccgtcgct	actaaaaata	caaaaaatta	gccggggcgtg	45660
gtggtgggca	ccggcagtc	tcgctactgg	ggaggctgag	gcaggagaat	ggcgtgaacc	45720
tggggaggcag	agcctgcagt	gagccgagat	agtgcatttg	ccttcacagc	tgggcgacag	45780
agcgagactc	cacctcaaaa	aaaaaaaaaa	aaaatagaga	cccggaaggt	taaaaatatg	45840
ataatcaata	tttaaaaaca	ctcaagagat	gggctaaga	gttgacggaa	caaatctaaa	45900
tattagattg	gtgacctgca	aaaccagccc	aaggaaacatc	ccagaatgca	gcccataaag	45960
ataaagagag	catttccgct	gggcacagtg	gtatggcagg	ggaattgcct	gagtcgaaga	46020
gttgccaggtc	acattgaacc	acaccattgc	actccaggcc	tgggcaacac	agcaatactc	46080
tgtctcaaaa	aaaaaaaaaa	ttaaatttaa	aaagacagaa	tatttgagag	aaaaaatg	46140
ttatttcaag	aaacatgaaa	gataaatcaa	gataattctaa	ttcccaagta	agaataattc	46200
cagaagcaga	aaatagaata	gaggcaaggga	aacactcaaaa	acttctccag	tggccatagaa	46260
atgtgtatta	atcttttagaa	tgaacgggac	taccaaatgc	tgagcaggaa	gaacaaaaga	46320
gatccactct	taagccagtg	tggtgcccga	ggcgagtgcc	tcattgctgt	aatcccagca	46380
ctttgggagg	ccgagggcagg	tggatcacct	gaggtcaggga	gttttgagatc	agtcaggcca	46440
acatgggtgaa	accctgtctg	tactaaaaat	acaaacatta	gctgggtatg	gtgggtgcaca	46500
tctgttaactc	caactacttg	ggaggctaag	gcaggagaat	cacttgaaac	caggagggtg	46560
agggtgtagt	gagccgagat	catgccacac	tcccagcctg	ggtgcagagag	caagattcca	46620
tctcaaaaaa	aaaatccact	cttagacaaa	taatagttaa	attttagaac	accaaggaga	46680
aagaaaaaaa	attgtaaaag	ttcagagaaa	ataaacatta	actacaaaga	acgagagatc	46740
agacggctgc	acttcttctc	agataccagc	agataaagca	atatctccaa	aattcagaag	46800
gttttaacgt	agaatccctat	accagctcaa	gaatattcac	atggaaaagt	gaaataaaaa	46860
acattgttta	aacatgcaag	gggtcagaaa	gtttaccatt	cacagaatcc	ctgaaaaaca	46920
aaccaataaa	tcacttaagg	actcattaa	aaaaaaaatg	aaataaaagc	accaatgatg	46980
agtaataa	cagaaaaatt	tacagtttac	ctaaataact	gtttatgcac	aatgtatgaa	47040
aacccaaaaa	tttaatatgg	gacagaatta	aaatcatgat	aagattcttt	tttgctttac	47100
tcattggagag	ttcacataaa	cagattatct	tttaatatgca	agagaaaaaa	atgttttagat	47160
atgtgtgaaa	aactaagggt	accaaaacag	tgcataatca	tttatcatca	ggaaaaatcca	47220
aataaaaaaa	acagtatcca	ccagaataac	taaaaggtaa	aagacagaaa	ttaccagag	47280
ttggcaagaa	tgtggagcaa	ccacatatat	ttctggggta	aataagttgg	tgcacccgggt	47340
actgaaaact	gtttgctagt	acttactaaa	accgagcaca	tgcacagact	acaaccagc	47400
agttccactc	ccagatcac	actcaacaga	aatgcacaca	ctcactcaac	aaaagacgtg	47460
tactagagtg	tactgttact	tactattcat	aatagtccaa	aatgcgaac	aaccaactgc	47520
caatcaaa	caaatgtata	tctataattg	ggatatatac	aatggcatat	acacagcaat	47580
gagaatgaaa	tgaaccagct	cggcacagtg	gttcattgct	gtaattctcag	cactttgggc	47640
gggttaaggca	ggcgagatcac	ttgaggtcag	aaatttgaga	ctagcctggc	caacacgggt	47700
aaaaacctgtc	cccactaaaa	acacaaaaat	tagccgggca	tagtggttgc	aggcctgtaa	47760
ttccagctac	tccggagggt	gggttgggag	aatcggttga	accgaaagc	cggaggtcgc	47820
agtgagcgga	gatcgtgcca	ctgcactcca	gcctggagca	tagagcaaga	ctccgtctca	47880
aaaaaggaaa	tcaaaaatat	aaaaataagat	gacaggaata	atccgcaaaa	gatcagtaat	47940
caaaaataaat	ataaatgggc	taaagctacc	tattaaaaaga	caaagatttc	acaccataaa	48000
ggatagctac	tatcaaaaaa	agagagagaa	taacagatgt	tagcaaggat	gtatggaaac	48060
tgaattcttc	acgcatgtct	ggtgagaata	taaaatgggt	cagcctctgc	ggaaaaacact	48120
atgctgggtc	atcaaaaaat	taaaaataga	agtactactt	gatccaacaa	ttctacttct	48180
gggtatatatc	ccaaataaact	gaaagcaggg	tcttgaagag	atatttgtac	acccatgatc	48240
atggcagcat	tattcataat	agctatgatg	tggaaaccaac	ataaatatcc	tttgataaat	48300
atatggataa	gcaaaatgtg	gtgtatacat	tcaatggaa	abtaattagc	aataaaaaatg	48360
aagaaaaatc	tgacacatgc	tacaacatgg	atgaaccttg	agggcattac	attaaatgaa	48420
ataagccagt	tataaaaaga	caaatactat	atgaggtact	atattagata	ctcatgcaag	48480
gtacctaaaa	taggcgaatt	catagagaca	aaaagcagaa	tgggtggttgc	caggggctgc	48540
ggtaatggat	acagagcttc	aattttgtaa	gatgaaaaaa	ttctggagat	tgggttcata	48600
acaatgtgca	cacacttaac	actggggaac	tgtaaactta	aaagtatgaa	atggtaaaaa	48660
taaaaataat	aaataataaa	ttttatgtta	ttttaccaca	atattttatta	aaagacaaag	48720
attaactaat	taaaacaaat	ccagccataa	gctaattggt	agagtacaa	ttaaagaaga	48780
cacagaaaat	tgaataatcag	tgactagaaa	aagatatctc	atataaatgc	taacaaaaag	48840
caagtacagc	aataataaga	gaatgaacaa	aaaaaaaaat	aaataagatg	gctcgtttat	48900
tcccaaaaag	tacaattcac	caagaagata	caagaattgt	gaacctttaa	gcacataaaa	48960
cagcttcaaa	atacaacat	ttaaagaaaa	atatatatta	aacatagaaa	tagtacaaaa	49020
acccttcaaa	gaatcataat	gggagttctc	aatacaactc	tccatatcaa	caggtcacaa	49080

agagaaaaaa	aataagttaa	ggatgcagaa	aacctgaatt	accatcaata	aacttgagat	49140
taatatagaa	ctgtataccc	aatatactaa	gagttcaggg	aacagtcgtg	actgacagtg	49200
gactgcaaat	taatctgttc	ttaatctttg	tttttttttc	aggactgtgg	cagaatagag	49260
atcccaaaaa	ccttccagct	acaaaaacatc	tttttaaaaa	tataaaaaaa	tacaaaaata	49320
actctgaaat	caatagaaga	cacatgggtga	aaccaaaatt	ctagaatata	gggagaataa	49380
agggcattttc	agatattaca	aaaacagaaa	attgatcatt	gctgaagtaa	tttctaaga	49440
atgtacttga	gggagaagaa	aaatgttcca	aagaaaagta	tctgtgatac	aagaagggaat	49500
ggaaagtga	gaaatggtaa	acaggtagat	aaagctaata	aatgttgacc	tagaaaaata	49560
caaaaaaca	agcaataatg	tctcgttggg	aggggtgaag	taaaaataca	attaaggcca	49620
aatgtgaggt	aagtgggaatg	aaagaattag	aagtccttgc	cttgttcaca	ggactgatta	49680
aataaatgag	ccaggttttc	cattcaaaaca	gttaaaactt	gaacaaaata	aactcaaat	49740
aagtgaagaa	ataaaaaaca	gaaattaatg	tcatagaaaa	ataaaaaatc	aatagaatta	49800
atcaataaat	cctgtttaat	aaaagctggg	tctttgaaag	gattaataaa	ataatcatta	49860
agcaagctcg	atcaaaaaaa	aagagaaaag	gtaccaaaaa	aagtactgta	tcagaaagag	49920
aacatacaga	tacatacaga	tatgttaagag	tctgttttct	tacaccagaa	tactatatac	49980
aacattatgc	tagcatatat	taaattttcaa	taatgttaat	gattttctag	gaaaacagaa	50040
aattattaaat	ttactttgaa	gaaacagaaa	aactgagaaa	aataaatgat	catgaaaaaa	50100
atgaaaaggt	aattaaatac	tgatattaac	tgccataaaca	acaccagcag	cagccaggcg	50160
agtctgcagt	caagttcttgc	caaacttgag	ggaacagata	atttctctat	tccagagcat	50220
agaaaatgat	ggaaaagtttc	ccaatttaat	cagagaggac	agcctgatcc	ttgttatgaa	50280
cacagataaa	aatggggtaa	actatatgcc	aaactcagat	acaaaaaccc	taaaataagt	50340
cgtagctttat	tgatgtgaac	aatccaaaag	tgcattttaa	attagcccag	ggtttttagag	50400
gaataaatac	tagcaatgtg	accaccaact	atgttaacaa	ttttaagacg	aaaatctaca	50460
tgatcatatc	aatgcatgct	acacaaaaagc	atttggggcaa	aaaaccacaac	accacccctt	50520
gacttttttaa	actcttagta	attagggcata	aacagaaaatg	tacttaagt	gatagaatac	50580
actcgggtgaa	gatacagagg	gaatgctccc	taaaaaccaag	cccaagacaa	agatttctat	50640
tttaacctcaa	tagtcaacac	tgacgcgaga	gtaatctatg	gaagacaaag	aaaaaaagtaa	50700
aaacatgaga	gacatctgtt	gtttaacaga	caataagatc	acctacttgg	aagaggcaaa	50760
cgaatcaagc	gaaaaactat	taaaactgag	acaggcttta	gtatggaggc	tcagcttcag	50820
ctgtagtttg	ggctaccaaa	ttcaactcgc	ttgcttggag	agttaatcct	gcaaaagctaa	50880
ttctcgttga	ggatttagga	ttgacaagcc	tgctgctctc	cctcctcccc	catcttcaac	50940
actgaataaa	acgggtgttt	ggaactggat	aacagaatct	tccaaaaaca	aaaattgttc	51000
tgaagggctg	acttgtgccc	ttactcaaaa	aacactttat	ctgctgcctg	cagctcctac	51060
agttgtctgt	ggataagcct	gccaaaccagc	toggcgtaat	tcttctctga	gagggcaagg	51120
aagagcactt	tcacaggaaa	atttttttcc	gaactglatg	ccgcttafta	cataaaactha	51180
cgtgtcggca	aabggagctc	cagcaaaaata	agatattcag	agtcacaaact	ccttaggaaa	51240
aaaaaaaaaa	aaaagcaagc	acataaacact	aatttctctg	catgggcact	ggggaaaggag	51300
gtcgttactt	ccgcacgcgc	gcaggctccg	accacgggga	aaocccaggg	caccgcgcgc	51360
tgcccccggg	ccttccagggt	gcactgcgcc	gcggcgcccc	agctgacccg	ggatgcgcag	51420
ccctagccct	tccctgtcca	ccccggccag	gaaggggcgg	gagcgcggcg	gacgcgcagg	51480
gcgaagggtc	tctcggctct	ctgcaccacg	cagcaacccc	aaggcacaac	agggaggggtg	51540
cgggagggtc	ccgagaccga	ggagccgggg	ccgggctgtc	ccgcgcacct	gtccacttgc	51600
ggcgagggtc	ggggtgcctc	ccaggggcgc	agctgtcggg	agccacctgg	ctctcagtc	51660
cgggtccctg	cgacaaccc	cgggccccga	ggcgaggagg	cggccacctg	ccgctgcac	51720
ctgcggcacc	gggtccaccg	ctccggggcg	ggcaggacag	gccaggacgt	ccctcctggg	51780
ctggggacag	gacacgcgac	gaggggacgc	gggccccccg	ggcgaaagac	cagcacgcct	51840
tcccagaaaag	gcagtcccg	gccccacga	cggactgcgc	gaaccccgcg	ctcgcgcgc	51900
catcccttca	gaccacggcg	ctgagggcgca	aagagccggc	cggcggggcg	gctggcgggc	51960
cggctagtag	tcaccggccc	cgtcgtctca	gcgcgcgcgc	aaacccacgc	gggcacggct	52020
ccgggcgctc	actgatgctc	aggagagggg	ccgcgcctcc	gccggcgctc	ccagccatcg	52080
ccgccagggg	gcgagcgcg	gccgcgcggg	gctcgtctgg	agatgtagta	cccggaacgc	52140
cgcctgcgcc	gtcctccttc	agccggcggg	cggggggccc	ctctctccca	gctctcagtg	52200
tctcatctcc	ctatctgctc	atcctctggt	cgcacataat	cgatgtttgg	gcgtcccaag	52260
ccagatgtgg	accccatctc	cgcactctac	actggagggt	ttctaaagggt	ggtgccccga	52320
ccagcagctt	cagcctcatc	tggaacttgc	agaaaatgca	gattctccgt	cccacccagc	52380
ctatttcggt	tttctgcac	taaaaccatg	aaggtggggc	ccagcagtc	acattctcgc	52440
aagcccgctc	agtgattctg	aggcgccctc	cagtttgaga	gctatgctca	cggcctcacc	52500
tccgccccgc	aaggagcccg	gtccttgcctg	tgccgctagc	cgcacacgga	cacctcatcc	52560
tgccggccgc	gccccccgcg	tgcaacctca	cgcaccaacg	cctcctccgg	gatgcagcgg	52620
aggcgccctg	aagtcggcaa	ggtcaacatc	ccccctagca	tcttccctac	cctcagcgct	52680

ccctccaccag	gggtgacctca	tggccagggg	ttagaaagag	ccactgtgtt	tcttgacatg	52740
gaagtggcct	aagaccttaa	tgaaaactgc	aggagtggaa	tgacagaacc	tttgggtata	52800
cttgagggcg	tgaaagctcaa	atgaggaggga	aggaaaggat	ccagggagaa	taaccaaccc	52860
tggcaagttg	tggcgccccag	gtagaggggc	gagcctaggc	tagcggttct	cgaccagggc	52920
cggtgttgcc	cctcctcgcc	gcccccgcta	catttgggga	ggtctggaga	catttttggt	52980
tgtcatgatg	cgggagttgc	tactgttgcc	taagtgggta	gacacgagcg	tgctcctcaa	53040
catcctacct	gaaggacagg	actgccccac	aaggagaat	gatccggccc	caaataagaa	53100
acccctgggt	ggtcagcaac	aacccctttg	ttctgagaag	agaggaggaa	agaataaaa	53160
aagtgggggt	aagtttttgt	ttggttagagg	aaacttgaa	acattttcac	tggaaggaa	53220
gagagggaag	ggaggggagat	gtctgttaagg	acgagcaaac	cggttgacag	ctgattttct	53280
catattgaag	taatgagtc	tagttataat	aaattcttaa	taaaaacca	gtttatccct	53340
gcaataaac	tgtctttttt	ttttaaatat	actgcttgat	tctgtttgct	aatattttat	53400
ttacaggctt	tgcatlgata	tgcaaaaatg	agatgggcaa	taattttctt	tttgaatgtc	53460
taattgttgt	tgggttcaga	atcaatgtta	tgctcacatc	ataaaaaatt	tggaaccgag	53520
gcaggaggag	tgcttgaggc	cagaagttcg	agaccagtct	aggaaacaca	gtgagacccc	53580
cccatctcta	caaaaaaaaa	aaaagaaaaa	aaaaatgggca	tggttgcttt	ttcctttttac	53640
tctgaacaa	tttaaggagca	ttaaaattat	ctattctttg	aggtttgata	atttccaggt	53700
taaaaaatgt	cctccagcc	tgatgctttc	tttggggagg	gtaaaatctt	taaggctaga	53760
aaagtttctt	ctgtggcaat	ttttattatt	acatttttaa	aattattcta	gagttaat	53820
tgataaagca	tgtatttctt	aaaacaaatt	atcctttttt	tccagatgtt	caagtgtatt	53880
tgcaataaag	tgaggaaagt	agtcttttgt	gaatctttta	acttctccca	aatatcttat	53940
tttgtgtatt	tttgtctctt	tattttgtta	acttttaaaa	gtgtattttt	ttttcaaaaga	54000
atcagctctt	aggtttatgt	ttttggttat	actggagctt	ttttctctct	cttttttaaaa	54060
tattttttct	cttttatttt	ttagacgtat	tttgatctaa	cgtaaatcgga	agaaggtaaa	54120
ttcagaatctt	ttgttaactat	tgtgtttttt	tttctcotta	tttctctgaa	gtcctgcttt	54180
ataaaatgta	ccatgttatt	tgtgcataaa	tattcatttg	tcttatattc	ttgggaattt	54240
tcccaacttca	tcaaaaaatg	accttccttg	tctcatttaa	tgtgttcaaa	ctttgcccctg	54300
aattttaactt	tgtctgatat	tttaccatcc	tgtctgaattt	tggttggttac	cccaacaac	54360
ctttgtctgt	tttgtctttt	ctgaaccctt	tatttttaggt	aatcccttga	attagagcac	54420
taagtittgt	tttgtgatta	aatctgaaaa	tctttatctt	gccatagatg	agttgagccc	54480
tattcatgtg	acagctatat	tatgtctgtt	catagccctt	ttggtccttt	tttcaactctt	54540
gcattgcata	tttgtgtttt	atttgtgttt	gtgtttcttc	tgataatttg	gaaggtttgt	54600
attttttatc	agggagttgc	cttataatca	tactccgcaa	tacacatcgt	cctcagtttc	54660
ttcagactgt	ctgttaactc	cctattctga	ataaaaaatga	cattgttaatt	ttcctctcttt	54720
ttcttttacc	ctttctctct	ctcacctaa	tgtaaatgat	tttatccttc	tttagttatt	54780
gcttttttaa	tttaactacat	ttataaatat	ctttatcact	tgattttttaa	atcagctttg	54840
aatgagatat	ttggatttct	agatataaaa	gatgtttaatt	ataccatttc	cacgttagta	54900
ggttttataaa	atcatacatt	ctgctgtgta	accataatcc	cacgtttggt	ttagttccac	54960
tcctacaggt	aaaagattca	gaagtattat	taacagttat	tttgccatag	ttttttcccc	55020
aacccatttt	gtggttaagtt	atgatcctgc	tttagtttct	taagaataat	ttatagagca	55080
gagtgtgggt	gctcacgttt	gtaatccag	cactttggga	gacaagaggt	agaaggatcg	55140
cttgaagcca	gcagttcaag	accacccctga	gcaacatagt	gagaccttgt	ctctacaaaa	55200
aattttaaaa	tttagccaga	cgtagtggcg	tgtgctata	gtcccagcta	ctcaggaggc	55260
tgaggcaaga	ggatttctag	agccagaaag	tttgaggctg	cagtgaacct	tgattgtgcc	55320
actgcacccc	agtcgtggga	agaaagttag	aacctatctc	tttaaaataa	caataataac	55380
ttatgaaaa	tatatccct	gagtttttca	tgtttaaaaa	tatttgttgc	ctttatcctg	55440
taaaagtttg	agtataaatt	cttgggttat	actttattta	ttgaagaatg	tataagttat	55500
gtcttctaga	attgagttgt	gctgtaatga	aaccagaagt	cagcctgggt	tatttttctt	55560
cagaaatgag	gtaatttgccg	gccggacacc	gtggctcatg	cctgtaatcc	caacactttg	55620
ggaggccgag	acaggtggat	cacgaggtca	ggagattgag	accatcctgg	ctaactatgt	55680
gaaaccccg	ctctactaaa	agtacaaaaa	gttagctggg	catggtgggt	gacgcctgta	55740
atccacagta	cccgaggagga	tgaggcagga	gaatggcggt	aacctgggag	gaggagcttg	55800
cagagagctg	agatcgcgcc	actgcactcc	agcctgggcg	acagagtgag	actccgtctc	55860
aaaaaaacaa	aaaaaaacaa	aagaagtga	gtaattgcca	tgatgctcca	agaatttatct	55920
ctttgtctat	gaaatccaga	aatctcactg	ttatacatct	tggaattatt	attctggggc	55980
aatatttctt	gggacacaat	agattgactc	tatagattta	attttttttt	tttttttgag	56040
acagagttct	actgcaatct	cagcttactg	caacctctgc	ctcacggggt	caagcaattc	56100
tcctggcctca	gcctcccaag	tagctgggac	tacaggcgcg	tggaacccatg	cctggctaat	56160
tttgtctttt	ttagtagaga	cagggtttca	ccatgttgcc	caggctgggt	ttgaacgccc	56220
aactccaagt	gatccacctg	cctcagcctc	ccaaagtgtc	gggattacag	gcgtgagcca	56280

ccatgccag	cctcaattcc	tctttctatc	tggtaatttt	tctgaagttg	aaaacatttg	56340
ttctaatac	ttatttcagt	gtttctctaa	gatgtgtaaa	gcacctatt	cccaggtcag	56400
ccccatctt	gctagtggag	tccgtctggt	cttcacaaga	gctctggttt	tctcctgctt	56460
aatctcaagt	acctctgtca	gcctccacct	ggtttatgat	ttggagtttt	ttgggtttttg	56520
ttttttggtt	ttgacagagt	cttactctgt	caaccagggt	ggagagcagt	ggcataatct	56580
cagctcagtg	caacctctgt	ctcccagggt	tgagcgattc	tccgtgctca	gcctactgag	56640
tagctgggat	tacaggcgcg	tgcacccaca	cccggtcaat	ttttgtattt	ttagttagaga	56700
tgggttttca	ccatgttggc	cagggtgggt	ttgaactcct	gacctcaggt	aatccacctg	56760
cctcagcttc	ccaaagtgtc	gagattacag	gcgtgagcca	ccgcgcctgg	catggtttgg	56820
agtttttaac	tgtagtttta	ataaagatag	tgcttatgtt	tgtgtttott	atatttcttg	56880
gtactcttgg	gtaatttcta	agatcccat	atctacacaa	gaagtccatt	ttcaattctt	56940
ttcttcagac	tgtttatttt	attttatttt	attttatttt	tatgtttgag	atggagtctc	57000
gctgtgtcac	ttctggaggc	tggagtgucg	tggcgcgatc	tcaggtcact	gcaacctccg	57060
tctccgggtg	tcaagcaatt	ctcctgcctc	agcctcccca	gtagctggga	ttacaggcac	57120
ctgccacttt	tttaattttt	tagagacaga	gtctcgcttt	gttgaccagg	ctggagtggc	57180
gtggtgcaat	catggtgac	tataacctcc	aaatcctggg	ctcaagtgat	cctcctgcct	57240
cagcctcctg	agtagctggg	actacaggca	catgccacca	tgccagttta	attttaattt	57300
ttttgtagag	acagggtctc	catatgttgc	ccaggctggc	ctcctactcc	tggcctcaag	57360
taatcctcct	acctcagcct	cccaatttac	taggattata	agcatgagcc	accatgccca	57420
gccttgttct	actactttta	tttcatatgt	taggtgacca	tgttaattgat	catccaaacc	57480
aggatcactg	aagaatgaaa	gaggctgaca	gtagtatgat	gctgggacta	gcatttgtga	57540
ctgagattat	ttctgggaaa	gcaggagata	cggtcaccct	acttatagtg	tgtttgtctt	57600
tggattgttg	aatttggagt	ttctatttgc	aggcttattt	caactgggca	gccttgatcc	57660
gcctcagcca	gcaatgctac	cgttctctcc	accgggtctc	tgggacccct	tcagtcacta	57720
taactagctc	agttccccc	cctcccaact	cctaaaagcg	taaccaggaa	toctgctcca	57780
ggctactgac	cgtcttcctg	gggctgtttc	agttcctatt	accagagtc	aaactcccag	57840
catctccctt	ctgattccag	acttgaggtc	cagagcttta	acctcttcag	gccaactccc	57900
cactttgcct	ttctgtccct	atatcttagt	ccatggagat	acatttcatg	tctttgagtc	57960
tacttcaaaa	gtaaattttg	ctgtttttta	attttttttt	tgagatggag	tcttgccctg	58020
tcaccagggc	tgtggtgcaa	tgacgccatc	tccgctcact	gcaacctccg	cctcctgggt	58080
tcaagcgatt	catctgcctc	agcctcccaa	gtagctgtga	ttacagacag	gcaccaccac	58140
gccagcttaa	ttttttttat	cttttagtag	agacagggtt	tcaccatggt	ggccaggctg	58200
gtcttgaatt	cctgaacctc	tgatctgccc	atctcggcct	cccaaagtgc	tgagattaca	58260
ggcgtgagcc	actgtgccc	gccaattttg	ctttttttat	atttcattgc	tatatgttta	58320
gaggataagg	ttacagtgct	atatgcattc	ccaaatatta	gacaaaaaaa	atctccaaaa	58380
aattagaagg	aaaaatccaa	aaatctcaaa	aaatcccaaa	aagcaaccaat	ctcacagacc	58440
atactcaactg	acccccaata	aaataaaatt	agaaattaac	cacaacttaa	caaaataaag	58500
tactcaagtc	agagaggaaa	gaggaaataa	acatcaaaat	tacaaagtct	aggcggbtgg	58560
tcacgcctgt	aatccagaca	ctttgggagg	ccaaaggggg	cagatcacaa	ggtcagggaat	58620
tcagagaccg	cctggccaat	atggtgaaac	cccgtttcca	ctaaaaatac	aaaaatbtac	58680
caggcatagt	gatgtgtgcc	tgtaatccag	ccacttggga	ggctgaggca	gggaatcac	58740
tgaacccagg	gagacgaaga	ttgcagtgag	ccaaaaatgt	gocactgcac	ttcggcctgg	58800
gtgacaaaag	gagactccat	ctcaaaaaaa	aaaaaattac	aaactcttta	gatagaaatt	58860
ttggtgtttt	tttttgagac	ggagtctcac	tctgtcgacg	aggctggagt	gcagtgggac	58920
tatgtcagct	caaccgaacc	tccatctcct	ggattcaagc	aattctcttg	tctcagcctc	58980
ccaagttagct	aggattacag	gcgcaccacca	ccagacccag	ctagttttta	tattttttagt	59040
agagatgggtg	tttcaccatg	ttggccaggc	tggctctcaa	ctcctgaact	caagtgtatc	59100
acctgcttca	gcctcccaaa	gtgctcagat	tacaggcgtg	agccaccgca	cccacactag	59160
atagaaattt	caacatgagg	ccgggcacaa	tggctcacgc	ctgtaattct	agcacttccag	59220
gaggctgagg	cgtgggagga	tcaacttggg	ccaggagttc	aggacacagc	tgggtgacag	59280
agacagacc	tgtctctatt	tatttgaaaa	aaaaaaaaaa	aaagagagag	agaaagaaat	59340
ttcaacatga	aaagtatctc	tcaaacacct	cgagatgttg	gcaaaaagcg	actcaaaagg	59400
aaatgtatta	ctgtgtgtga	atttgcttga	aaataagaaa	gaggccgggt	gtggtggcta	59460
acacctgtaa	tcccaacact	ctgggagttc	gaatcaagtg	gatcatgagg	tcaggagatc	59520
gagaccatcc	tggctaacat	ggtgaaaccc	tgtctctact	aaaaatacaa	aaaatttagct	59580
aggcgcgggtg	gctcatgcct	gtaatccag	cactttggga	ggctgaggca	ggtggatcac	59640
ctgaggtcag	gggtttgaga	ccagcctggc	ctacatgggtg	aaacctcgtc	tcttctacaa	59700
atacaaaaat	tagctgggcg	tgggtggtggg	tgcctgtaat	cccagctact	cagaggctca	59760
ggcaggagaa	tcgcttgaac	ccgggaggcg	gagggtgcgg	tgagccgaga	tcgcaccact	59820
adactccagc	ctgggcaaca	gcctgggtga	cacagtggga	ctccatctca	aaaaatacaa	59880

aaatttagct	gggtgtggtg	gcctgcgcct	gtagtcocag	ctacccggga	ggctgaggca	59940
ggagaatgga	gtgaacctgg	gaggaggagc	ttgcagttag	ccgagatccc	accactgcac	60000
tccagcctgg	gcgacagagc	aagactcttg	tctcaaaaaa	aagaaaaaaa	aaggaaaaaa	60060
gaacctctgat	aataaagaaa	ccaaatgttc	aactctcaaa	gctcggacac	tttaaaagaa	60120
taattaataa	aggcagaagt	taaagggagg	atgataaagc	aatttttttt	gttgggtttt	60180
ttgagatgga	gtcttgcctc	gtcacccagg	ctggagtcca	gtgatgcgat	cttggctcac	60240
tgcaacctct	gcctcccggg	ttcaagcaat	tctcctgcct	cagcctcctg	agtagctgg	60300
actacagggtg	cgcgccacct	ggcccagcta	atttttgbat	ttttattaga	gacgggggtt	60360
caccatatttt	gttaggctgg	tctcaaaactc	ctgatctcag	gtaatctgcc	cacctcgggc	60420
tctcaaaagt	ctgggattac	aggcaggcgc	cacccgcgct	ggcctaagc	aaaatattgg	60480
ttctgtgcaa	aagggtcaata	aaaagagcaa	acgtttacaa	actggagcca	gcacccattc	60540
agctcagtg	gtctggagaa	aaaacaatct	cgcttcagaa	ttcatgatta	cgcagccctt	60600
tttgccttct	aaaaatccta	ctatgttgct	gttgaccatt	ctctctcttt	ctctctctct	60660
tgtcttctct	ccagaaaagc	tattcagaca	ttctcctctt	tctcaaac	tccaacactt	60720
cctcctccat	ccttagcctc	agctgctgac	ctcacttcta	atcattgaga	aaccaggaga	60780
agcatttaag	agtgaacctc	cgctccccc	cacgggcaaa	accacccacc	cacagaattg	60840
tgccccaatt	ctgcgtctct	tctctcacc	atggatggac	ggtccaggct	ccgagccaaa	60900
gcccaggcct	cctggagct	cacctgcagc	ttctcaggca	gggccccagc	gggccccagc	60960
agctccctct	ctcccttgta	ccatcaatcc	ctccctcacc	tgggtcactc	ccaacaatat	61020
atatattttg	tgatgtttct	cccatgttgt	aaaatcactt	agcctctctc	ctccccccag	61080
tactatccta	tttgtttctt	tccattctct	gcacaaacttc	tcaaaagcatt	gtgtctatgt	61140
gctgaactcca	tttatcttct	cccgctctct	gctgagtcct	tcccacagac	tctcacccca	61200
gttactccct	gaaatgacct	ctgcactgcc	acatccaatg	gtgaatgttc	agttcttaat	61260
tttctcagct	ctttcagcag	ggccggtcac	ggccggtcac	tccctcttct	taaaaataat	61320
tttctcagcc	aggcgtgatg	gctcacacct	gtaatcccaa	caotttggga	ggccaaaggcg	61380
ggaggatcat	gagagccacg	gagttcaaga	tcagcctggg	caacatggca	agaccctatc	61440
tctacaaaag	ctaaaaagta	gccagtgtga	tgccatggac	ctgtagtccc	atctacttag	61500
gaggctgagg	cagtaggatg	acttgagcct	gggaaatcaa	ggctgcagtg	agccatgatt	61560
gcaccactgc	actccagcct	gagtgacagc	gagaccctgt	ctcaaaaaga	caaaaatagga	61620
aactttttct	agcatattcc	tctgattctc	ctgctgcttc	tgctctgcaca	gattcagctc	61680
ccttttgccg	ttcttctcca	tctcctgat	ctcttgacct	tgaagtgcgc	cagagtacag	61740
tctttttttt	tttttttgag	acgcagctct	gtctgtcacc	caagctggag	tgcaatggcg	61800
aggtctcagc	tcatgcaacc	tctgcctcct	gggttcaagc	gatttctcct	cctcagcctc	61860
ccaagttagcc	aggactacag	gcacatgcc	ccatgcccag	caaatgtgtg	tatttttagt	61920
agagacaggg	ttttactata	ttggccacgc	tggtctcaaa	ctcctgaact	cgtgaaccac	61980
ccgctccggc	ctcccaaagt	gctgagatta	caggcatgag	ccaccacacc	cggcccagag	62040
tacagtcttt	agacggcctc	tctacctata	cttgctcccc	tcatataactc	ctcctgcctc	62100
atggctttaa	ataccatcgg	tagactgatg	actcccatat	ttctcttttt	tttttggaga	62160
cggagtctcg	ctcagtcctc	caggctggag	tgcatgtggc	cgatctcggc	tcactgcaag	62220
ctccacctgc	caagtccaac	ccattctcct	acctcagcct	ctccagtagc	tgggactaca	62280
ggcaccgcgc	accacgcctg	gctaattttt	ttgtattttt	agtagagatg	gggtttccac	62340
atgttagcca	ggatgggtct	gatctcctga	ctctgtgac	cgcccatctc	ggcctcccaa	62400
agtgctggga	ttatagggtg	gagccaccgt	gcccagccga	tgaactccat	atttctatct	62460
cttgctgtgt	gggagttctc	ctcagaactc	catactcata	aatccaactc	tcataaastag	62520
tatctcaaat	gggcaaatatg	ctcaaaagtc	aattctact	tttctcccta	aacttgcttt	62580
cctgcagctc	ccaccatctt	aatgtccaat	ctaaccattag	gaggcaaaaa	ctttgaaagtc	62640
attcttgact	ctctctatt	acacacccta	tccaatcttt	ctgcagatcc	agtcgacccc	62700
caaatccagt	tagctctcat	catctccct	gttaccocct	ggtcaggcc	atcttctctc	62760
ctcacctgaa	tactgcagc	attctcctca	ctggctctct	tgggtctggt	ttcactccac	62820
cttagcatag	tctccacaga	gcagtcagag	ggatcctttt	aaagtgtaat	tccatcctg	62880
tccctgctct	gtcacaacc	ctgtcgtgat	tcccgtttta	atctgtcaga	ttaaaaagcca	62940
gagtctttcc	agtgaacctac	atgatctgac	tattatcacc	tcccacttct	ttcccttgcc	63000
tcactccact	ccagctctgc	agctgtcctt	tctgtttcct	gaacagccca	gattttgctt	63060
ctttagaacc	tttgtatttg	ctgtccctc	tgtctggaat	gtttttccag	gaagtccact	63120
ggctctctcc	tgcacttctt	tccctgaccac	catgttttaa	aatcactcaa	acacacttca	63180
ggccggacat	ggtggctcac	gcctgtaatc	ccagcacttt	gggaggccaa	ggtgggtgga	63240
tcacctgagg	tcaggagttc	gagccagacc	tggccaaact	ggtgaaactt	cgtctctact	63300
acaaatacaa	atagtagcca	ggtgtagtgg	cacacacctg	taatctcagc	tactcaggag	63360
gctgaggcag	gagaatcgct	tgaacccaga	aggcagagga	ggtgcagtga	gccaaagatca	63420
cgccacaaca	cccagcctg	ggtgacagag	caagacccca	tctcaaaaaa	aaaaaaagaa	63480

aaaaaaatca	cacaaacaca	cttctcttca	tattctcttt	ccaagtttta	ttttctccca	63540
gaatacttta	cattgtttta	atggaagttc	tcggtttccc	cccaactaga	atggatactt	63600
ctctgcaggta	ggcactctag	tcctcccatc	caagtactaa	ccaggctcaa	ccctgcttag	63660
cttctgagag	caggggagat	caggcctgtt	caggggtggt	tggcccagga	atthttgattc	63720
tgthttattc	attgctgttc	tgthgattct	ctthttgttc	tcctcctagt	gctgagaaca	63780
ctactgttac	ataataagca	ttcaataaat	atttgttgaa	tgaatgactt	gttgaatgaa	63840
ttaatctcag	aaatgcagga	ctgggtttac	attagaaaaat	ttttcaagggt	cattctctgt	63900
tgctgtaaca	cahtaagaga	ggaaaaat	gtactctaaa	tcatttgata	aaatacatatc	63960
tgattttctgt	tttcaaaaaac	tcctagtggc	tgggcgaggt	ggctccatc	tataatccca	64020
gcatttttggg	aggacgaggt	gggcggatca	cttgagggtca	ggagtttgag	accagcctgg	64080
ccatcatgggt	gaaacccat	ctctactgaa	aatagaaaaa	ttagccgggt	gtggtggcgc	64140
atgcctgtag	tcocagctac	ctgggaggtc	gaggcaggag	aatggcctga	accggggagg	64200
cggaggttgc	agtgcagcaa	gatcatgcca	ttgcactcca	gcctgggtaa	cagagtgaga	64260
ctccatctca	aaagaaaaact	cttagtgagt	ttaggaatcc	aagggaagacc	ctcaaaactaa	64320
atagataatc	tagctaccag	aagccttcag	taaaccttaa	cactccatgg	tgaaacatta	64380
gaaacattcc	tactaaaaga	caggctaaga	atgcctgcaa	tcctccaggg	tagtccaaga	64440
agtaaaaaa	aagaaatgag	cgctgattta	aaaaataaaa	caaacaaaaa	actaccgatg	64500
cagagcttgg	cagcaaggac	tgaaggactg	tacagtactt	gcctggagca	ggcggtgggc	64560
cacacccctg	cgaagcctgc	tcagctggct	gggggacgct	ccagtggtgt	agtggcagga	64620
tgcagggtac	ttcctctgcc	aggaggttgc	actggggaga	tcctccccc	ctcacacttt	64680
ggcagctggg	gcttttggat	gtgacttagc	ttctgtcaaa	gggtcaatcc	accttttgt	64740
atatgatgca	aaggcgaaca	tatgatgcaa	aggtgagaga	acagcccaaa	ttaggacttt	64800
taccacagct	gtggaggtgg	acagcgacag	tggtgggccc	tggccagact	tttcatgctc	64860
aaagtggtg	tgtgttcttc	ctacttctgt	tcctccagg	gcttcttttg	cctgtgtgct	64920
gaacctgctt	cttttaatttt	tttttaactt	tttttaattt	tttaattgtt	taattaaaaac	64980
aaatttttga	aactgtctga	acctgctttt	gaacctgct	atgatttgaa	tgtttgtccc	65040
ctgcaaaact	gattttgaaa	cttaactctc	aaagtggcaa	tattgagatg	gggtcttaag	65100
cagtgcactg	atcatgagag	ctctgacctc	atgagtggat	taattggatta	atgagtgtgc	65160
atgggagtg	catcagtggc	tttataagag	gaagaattaa	gacctgagct	agcatggctg	65220
ccccttcacc	atthgatata	ttacactgcc	taggggctct	gcagagagtc	cccacccaaca	65280
agaaggtctc	caccagatac	agctcctcaa	ccttgtaact	ctcagcctct	gtaactgtta	65340
gaaataaaat	ctthttcttt	atgaattacc	cagtttcaga	tattctgtta	taaacaaatg	65400
aaaaocgaact	aaggcaaaact	ctcatgatto	tactgccatg	ccattccaat	aaactccctt	65460
tatgcttaag	agagccagag	ttggccaggc	gtggtgactc	acgcctgtaa	ttccagcaat	65520
ttgggagggc	gaggcagggtg	gatcacaagg	tcaggagatc	gagaccatcc	tggctaaccac	65580
gggtgaaacc	cgctctact	aaaaatacaa	aaaaatttagc	tgggctgggt	agtgggtgct	65640
tgtagtccca	gctactgggg	aggctgaagc	aggaggagaa	tggcgtggac	ccaggaggcg	65700
gagcttgtag	tgagtogaga	tcgtgccact	gcactccagc	ctgggtgaca	gaatgagact	65760
ccgtctcaaa	aaaaaagaga	gccagagttt	atthctgttg	cttgcaacca	agaaatctgg	65820
ctggtgcact	gaagtthcca	taataaatag	caatttaaa	actctttcca	agccaggcaa	65880
tgccctagcct	tgtgtagtcc	ttgtggtaat	acattcattc	atthcatttg	tcaaccaact	65940
gtgtctccaga	gactaagaat	acaaaaatgg	gggcgggtg	tggtggctca	caactataat	66000
cctagcactt	tgggaggccg	aggcaggtag	atcacctgag	gtcaggagtt	cgagaccaac	66060
ctggccaaaa	tggtgaaacc	ctactctac	taaaaataca	aaaaattagc	tgggggtggt	66120
ggcggacacc	tgtaatccca	gctactcgtg	agactgaggc	aggagaatca	cttgaaccgc	66180
ggaggcagag	gttgcaagtga	gccgagatcg	caccactgca	ctccagcctg	ggcaacaaga	66240
gcgaaactcc	acctcgaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaagag	ggccggggct	gggcgcagtg	66300
gctcacgcct	gtaatccacg	cactctggga	ggccaaggca	ggagaattac	gaggtcagca	66360
gatcgagacc	agcctgacca	acatgggtgaa	accccatctc	tactaaaaat	acaaaaatta	66420
tcggggcggt	gtggcgacaa	cctctagtcc	cagctacttg	ggaggtgag	gcaggagaat	66480
cgcttgaaac	cgggaggcag	aggttgcaat	gagccgaaat	catgccaactg	cactccagcc	66540
tgggtgacag	agtgcagactc	cgctcctaaa	aaaaataaaa	aaaaaaataa	gaattcaaaa	66600
attgtagagt	tatagtgtgc	ttctagttht	gttgagagga	catctgtcct	tcaagggaagg	66660
ctagaatcta	tacctgaggt	ccttactgaa	atcaatccag	cagtcaaaac	atgggaccaa	66720
cgatcacagc	agtaagatag	gaagagcacc	tttgtacatt	tagctcatgt	tgagataagc	66780
cactgcacaga	gctgaaggaa	gctcacagtt	ctgggttcca	tcctttggca	tttaaaaaga	66840
aaagtgttaa	gaaaattcgg	ttgttcacgg	tggctcacgc	ctgtaatccc	aacactttga	66900
gaggccaagg	caggcagatc	acgaggtcag	gagttcgaaa	ccagcctggc	caacatgggt	66960
aaacccctgc	tctactaaaa	acagaaaaat	tagccgggca	tggtggcgca	tgctataaat	67020
cccagctact	caggaggtcg	aggcaggaga	attgcttgaa	ccggggagcg	ggaggttgca	67080

gcgagtgaga	gcagggccact	gcactccagc	ctgggagaca	gagcaagact	ctgtctcaaa	67140
aaaaaaaaag	aaaaaaaaagaa	agaaaggaaa	aaaagaaaaga	aaaaaaaaaga	aaaaagaaaa	67200
ttcaggccag	gcccaggcctg	gtgggtccaca	cctgtaatcc	caacactttg	ggagggtcgaa	67260
gcgagacggg	gccttagccc	aggagtttga	gaccagcctg	agcaacatag	cgagaccctg	67320
tctctataaa	aaaaaatttt	tttttggcca	gacgcagtgg	ctcacgcctg	taatccagc	67380
actttgggag	gcccaggccag	gtggatccag	aggtcaggag	atggagacca	tctgggttaa	67440
cacgggtgaaa	cccctctct	actaaaaaat	acaaaaaatt	aacccggcgt	ggtggcgggg	67500
gcctgtagtc	ccagctactc	gggaggctga	ggcaggagaa	tggcgtgaac	ccgggaggcg	67560
gagcttgcag	tgagccgaga	ttgcgccact	gcactccaga	ctgggagaga	gtgagactcc	67620
gtctcaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaat	taattgtcag	gtgtgctggc	atgcagctgt	67680
agtccttagct	actcgggagg	ctgaggttaag	aagatcgctt	gagccagga	gttcaagggt	67740
gcagtaatag	tgctctccac	tctaccctgg	gtgcaaatga	gacctctct	caaaaagaaa	67800
gaaaaaagg	aaagaagaaa	agaaagaaag	aaagagaaga	aaggaaaggaa	gaaagaaaga	67860
aaaagaaaag	gaagggaagg	agaagaaaaa	aaaagaaaaga	aagaaaagag	agagaagttc	67920
aaagaccaaa	gggtcaggat	cccaaaaatag	tttttatggt	ttatttat	atttacttat	67980
ttatttttga	gacagtatgg	ctctgtcgcc	caggctggag	tgcaagtatg	cgatttgggg	68040
tcactgcagc	ctccaaactg	ggctcagggt	gcctccac	ctcagctcc	cgagttagctg	68100
ggagccacag	cggtgcccac	catgcccagc	taatttttta	attctttgta	gagatgaggt	68160
ctctatatgc	tgcccaggct	gggtctcgagc	tcctgggctt	aagccatcca	cccgcctggg	68220
ctctccaaag	tgctgggatt	acagaagtga	gccaccgcgc	ctaactcgggt	ggtttgtttg	68280
tttattgagc	gggtctcgct	gctgcccagg	ctggagtgcc	agtggtggtt	cacaggtgca	68340
gtcctggagc	attgcatcag	ctcttgggct	ctagcgatcc	tccagagtag	ctgcagctgg	68400
gattccaggc	gcgccaccgc	ggggggctca	gaatgggttt	ttatatgtag	ggttatgctg	68460
ccactctagag	gatatatgta	gtaccgaact	gtgtgcgcag	ggaggctgag	gttgcaagtga	68520
gccaaagtga	tgccagggca	ctccagcgtg	gggtacagag	caagatttca	tctcaaaaaa	68580
aaaaaataaa	aaaaaataaa	aagaattgaa	agtaaggctc	tgaagagata	tttgtgcttg	68640
tatggtcata	gcagtattaa	ctttgaccga	ctagctaaaa	caaaaaagca	acatgtgtct	68700
gtcagccaggt	gaacggataa	acaaaatgtg	gtatatatgt	acaattgaat	atttattcagc	68760
ctttaaaaa	gaataaaaag	ctggatgcgg	gggtccacgc	ctgtaactct	aacactttgg	68820
gagactgagg	tggttggtatc	accgaggtt	aggagtttga	gaacagcctg	gccacatagg	68880
tgaaacttca	tctctactaa	aaataactaa	attagccggg	catggtggca	cttgtctgta	68940
atccaagtca	ctggggaggc	taaggcagga	gaattgcttg	aactcaggag	ccggaggttg	69000
cagttagcta	agatggcacc	actgcactcc	agcctgggca	acagagtgag	actccatctc	69060
aaaaaataaa	aaataaaaaa	tattatctcc	aaagaaacaa	gacctgggtt	ccatttccca	69120
gcccaacact	gatgttgact	accaacacac	agcctgggtt	gctatgagcc	tgcttcattt	69180
aattgtcacc	ttaaacttcc	atcaccccca	agtcctggaa	taactctttg	ctgacctttg	69240
tggtgtcagc	catctccatg	tgcgtcaacg	tgcagtccct	ctcactgcac	tgagtcaata	69300
gcagacgtg	gtctgactgc	agggtcatcc	ttggtggctt	aggctgaact	gggcatagca	69360
gggtgtctctg	agacctcacc	gcatataggg	tttgccccc	ataaactcta	tataaatattc	69420
atattatgtg	gtctgggtgt	gtgtagcttt	gcactgtctt	ctcgtgacag	tgccctcaac	69480
ctctttccca	ggatttccct	ctctacctcc	tcaagtccca	ctgctctgca	aagaccataa	69540
gctgcagagt	ccagctccc	tcctttavac	cccaagacgc	agcctccctc	ctcagaaccc	69600
tttaaacaga	gtcttttact	gcagatccca	agaacagcca	caacctctcc	tcacccacc	69660
tccagacaca	cccaggtaat	tatagcaacc	agggttaacta	tgtagatgga	gtccctggaa	69720
catgtggata	gtgccccttg	ggagtatgca	aaagcaacat	tgctggcacc	tgcaagaaac	69780
aggggtgacat	ccaggaatca	gagcatgggc	ctctgggagg	tagggatgtg	gccaggcagg	69840
ctgccaataa	ttggtagagc	aaggccacag	gatctttctg	accttccctc	caaacagagg	69900
ctcctgtact	ggtgatccct	gtgttgattg	accactccct	tcctgggggt	cgtgggtctct	69960
gtcccagttg	cccggacttc	tgtgagtgct	ctactgaggt	ccttttcatg	agaagcatgc	70020
tgtcttccca	cctgctggga	gcaagagtga	caacttcaat	actataatag	cagtggcata	70080
cagagaagaa	gaaagatgaa	gtggcaagaa	aaacaggctt	ccaagcagga	gtttttctat	70140
aaaaacaaaa	acgtttacaa	gcaaaccttt	tataaagggc	tagatagttaa	atattttagg	70200
ctttgagagc	cacatagact	tgtttgcagg	gaactcaatgt	cgctattgta	gtttgaaagc	70260
agccatcagg	gttatgtaaa	tgagtgaatc	tgattttgtt	tcagcaaaat	tttattttacc	70320
aaaacagaca	atgagtgggc	tggattttgc	ccatgatccct	tagtttgcca	actcctgctt	70380
tgggctcacc	cagatctgat	tttgaattct	ggctctgcta	ctgggttagct	gcaggagctt	70440
ggaaggctct	ctgagcctgt	ttcctcatct	gtaaaaattaa	agcaataatt	tctaacctc	70500
aagagtgtta	cctcacgcct	gtaatcccag	cactttggag	gctgaggcag	gcggatcacc	70560
tagggtcaga	agttcaagac	cagcgtggcc	aacgtggcaa	aacctgtct	ctactaaaaa	70620
atacaaaaag	tagccgggca	tggctggcgc	catctgtaat	cccagctact	tgggaggtcg	70680

aggcagggat	actgctagaa	cctgggaggt	ggagcgtgca	gtgagtggag	atcacacctc	70740
cacactccag	cctggccgac	agagcgagac	tccatctcaa	aaaaaaaaaa	aaaaagagt	70800
ttagaaggtt	ttgagataat	gaataaaaaga	tgcccttgtgt	atactaagta	ttcaacaact	70860
gatagctgca	ttgtgtcta	tataacagtt	tagaagcgat	tgagtcaaca	aatgctggat	70920
ttgtcagggg	ggacttecta	tcaggaggtg	gatcttgggc	tgagtccga	agcaaaagata	70980
ggcattggat	agaggagttg	agagaaacac	ctaggactgt	tattattatt	attcgacacg	71040
gagttctctg	ctctgtcacc	caggctggag	tgacgtggcg	cgatctcgcc	toactgcaac	71100
ctctgcctcc	caggttcaag	cgattctcct	gacctctaag	tagctgagac	tacagggtgtg	71160
tgccaccaca	cccggtcaat	ttttatattt	ttagttagaga	cagagtttca	ccatgttggc	71220
catgctggtc	togaaactcct	gacttcagggt	gatccaccoc	cctcagcctc	ccaaagtgtc	71280
ggaataacag	atgtgagcca	ccgcacccag	ccagaaacca	tttttcaatc	ccttggtctg	71340
ccttttatta	gctgcaagat	ctcaggcaat	ttattttaacc	tctccaaaga	ctcattttct	71400
catlcacaaa	atgagggcaaa	taataatatc	tactatccca	ggttgtcatg	agaattaaat	71460
gcaacatgac	atttaatgaa	atgagaagtc	ccttggacat	taactggcta	aagtatgtgc	71520
tcgacaagg	tatcatttta	gggtgatact	tagcatctca	gaactgatgc	tcacaatgga	71580
atatcattga	aacgcattaa	aattcatttt	aaatgattgt	aggtagtgag	gcaattgaaa	71640
gaagaagaca	agaggactga	ttataatgct	tcaggctcac	tagtctcctt	ttaggaggga	71700
aaaacaattt	caagttaaat	tttaggctct	agatttttac	ccctgtctgt	cattagaatc	71760
accagatttg	atgaaatcag	agcccatctg	aggctgtgtt	tttcatctcc	agaatgagag	71820
ctgttgtggg	gattaaagttt	ttgaaaaagt	acatctaaca	ggtagatgaa	aatgatagt	71880
atattttattg	agtgatggtc	attattgttg	ttattattat	actgaaagag	gcttcagttt	71940
tctgatccat	aaagtggagg	aattgcatga	gaccattgct	aagattcctt	ctagctctgt	72000
ttttttgttt	ttgttttttt	gacagagtct	ctgtcgccca	ggctggagt	caatggcatg	72060
atcttggctc	actgcaacct	ccgcctcccg	ggttcaaatg	atcctcctgt	ctcagcctcc	72120
gaagttagctg	ggactacagg	cacacaaccac	catgcccagc	taacttttat	attttttaata	72180
gaggtggggg	ttcaccatat	tggtcaggct	ggctcacaac	tcctgacctc	agggtgacct	72240
ccgcctcccg	cctcccaaca	tgctgggatt	acaggcatga	gccactgtgc	ccaacccctt	72300
ctagctttct	tgatcaactga	ttctagggtt	ctctgctgaa	atatatttga	gacatcctgg	72360
ataaaagatc	atgcaagagc	tcaccaatag	gtatttaata	ttgattctgg	aggcttagct	72420
actcctgatg	gattagacat	gactcaactg	ccctctctat	gtgtacacac	caacaacaca	72480
accaagaaag	gttattcttg	cattccattt	attcagttta	tttacagccc	ttacttccag	72540
cagcagctta	aagatatggc	cagggcggcg	tgacgtggct	caagtctgta	atccaggac	72600
tttgggaggg	caaggtgggc	ggatcacaa	gtcaggagtt	tgagaatctg	gcaattcttc	72660
agacttagaa	gcaaccagct	cgataacaca	gtcttctgtg	ggctctccct	ctgtccctcc	72720
ctcgctcccc	tcatttctca	tccttgcccc	tgagactgtg	caccttcaca	tagcctgtcc	72780
atgagacctt	catctcaggc	tttgcctttt	ggggtaactg	aggctaaaca	ctgagtgggc	72840
ctaaaagag	attgggattt	ggaagttaga	ttattcacc	gagaacagac	tttgcctgat	72900
atcaggccca	ggttgttaatt	gttgaaaaaa	agagaggatg	catagtotta	tctcatctcc	72960
tagtcaaaagt	caacaccatg	ataaataaga	gtcaaatcct	gagatgtgaa	ttggggacat	73020
ttgagtgggt	aacctgaga	agcttgccac	ttcagacccc	tcaataccoc	tgctccccag	73080
agaaggctgg	acattgacct	cagcacaggc	aggagccctg	caagatgcca	tttgtcctac	73140
taaaagatgga	ccctccact	ctgtttctag	gtaaaatacc	aaagtcaagt	ctccacacag	73200
cctgagcaag	aaagtccagag	cctgtctacag	gagaaaaatac	cacactggcc	aaaggattca	73260
ctagccctgg	ccactgtgtg	tgggaggaac	cagggaatca	tgtgtgggag	tcaatgttga	73320
agctgttggg	ctgggggtgg	gggtggaatat	aagcctggcc	ctggggagtt	tttcccgttt	73380
gagggccttt	acccacaact	caagatocag	tgctatagca	ggagatccca	gagctagtcc	73440
taacagatgg	tcaggattga	acttggccta	gagtaaaatg	aggaggatag	tgccagaaat	73500
ttctcaacat	actattgagg	aagaggtcag	aaggcttaag	gaggtagtgt	aactggaaag	73560
gggtcctgat	ccagacccca	ggagaggggt	cttggacctt	gcataagaaa	gagttcgaga	73620
cgagtcacac	cagtaaaagt	aaagcaattt	tattaaagaa	gaaacagaaa	aatggctact	73680
ccatagagca	gcgacatggg	ctgcttaact	gagtgctctt	atgattattt	cttgattcta	73740
tgctaaacaa	aggggtggatt	atttgtgagg	tttccaggaa	agggggcagg	atttcccaga	73800
actgatggat	ccccccactt	ttagaccata	tagagtaact	tcctgacgtt	gocatggcgt	73860
ttgtaaactg	tcatggccct	ggaggggaatg	tcttttagca	tggttaatgta	ttataatgtg	73920
tataatgagc	agttaggagc	gccagaggtc	gctttcatca	ccatcttggg	tttgggtggg	73980
tttggccggc	ttctttatga	catcctgttt	tatgagcagg	gtctttatga	cctataactt	74040
ctcctgccga	cctcctatct	cctcctgtga	ctaagaatgc	agcctagcag	gtctcagcct	74100
cattttacca	tggagtcgct	ctgattccaa	tgccctctgac	agcaggaatg	ttggaattga	74160
attactatgc	aagacctgag	aggccattgg	aggcacacagc	cttcattagg	acactggcat	74220
ctgtgacagg	ctgggtgggtg	gtaattgtct	gttggccaggt	gtggactgtg	ggagatgcta	74280

ctactgtaag	atatgacaag	gtttctcttc	aaacaggctg	atccgcttct	tattctctaa	74340
ttccaaagta	cacccccccg	ctttctcttc	ctttctcttc	ttctctgatt	tactacatgc	74400
ccaggcattg	tacggcccca	gctcacattc	ctttctcttc	ttaaaaatgg	actggggctg	74460
ggcgcggtgg	ctcatgcctg	taatccagc	acttttggag	gcccaggcgg	gcccagatcg	74520
agggtcaggag	atcgagacca	tcctggctaa	cacgggtgaaa	ccccgtctct	actaaaaatg	74580
caaaaaacatt	agccaggcgt	gggttcagggt	gcctgcagtc	ccagcggctc	aggaggctga	74640
ggcaggagaa	tggcgtgaac	ctgggagggtg	gagggttgcaa	tgagccgaga	ttgtgccaact	74700
gcactccagc	ctgggtgaca	gagccagact	cogtctcaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	74760
tagctgggca	tgggtggcgg	tgccctgtaac	accagctact	ctggaggctg	aggcaagaga	74820
atcgcttgaa	cccagtaggc	ggaagtgtgca	gtgagccgag	atcttgacac	tgcaactccag	74880
cctggtgaca	gagtgagact	ctgtctcaaa	aaaaaaaaaa	agaaaaaaa	agacagaaag	74940
aaagagcaca	gacagagtca	cagggtatttg	cagtagggaag	ctgtcagggt	agagtgcaacg	75000
gaaatagaaa	gtataatttta	cacttacagc	acatcttcgt	ttgatttagcc	acatttaaaa	75060
tactgaatag	caacgtgtgg	ctatttagta	ttcactaaaa	ttctggacag	tgcaagtcta	75120
aagaatccct	gatccgtccg	gcctgggtggc	tcacgccttt	aatcccagca	ctttgggagg	75180
ccaaggtgga	aggatcactt	aaggtcagga	gttcgagacc	agcctggcca	acatgttgaa	75240
acctcgtctc	tactaataat	acaaaaaaa	ttagccgggc	atgggtgggc	atgcctgtaa	75300
tcacaggtgc	ttgggaggct	gagggcaggag	aatagcttga	atccaggagg	cgctgcagtg	75360
agccagagat	atgccatgcc	actactgcac	tcacgcctgg	gcaacagagt	gagactgtct	75420
caaaaaaaa	aaaaaaattg	ttgggcgtgg	tggtctcagc	ctgtaatccc	agcaactttg	75480
gaggtgtgag	gggggtggatc	acctgggttc	tgaggttcca	gaacagcctg	gccaacatgg	75540
tgaaacccca	tctctactaa	aaatacaaaa	attagctggg	cgtgtgtgtg	ggcacctgaa	75600
atctcagcta	ctcaggaggc	tgaggcagga	gaatttcttg	aaaccaggag	gcagagggtg	75660
cagttagcca	agatcgcgcc	ttgcactcc	atccctgggtg	gcagagcaag	actatgtctc	75720
aaaaaaa	aaaaaaatac	ttgattgtct	ggacattctg	cagaacalca	latggagaca	75780
ctatgttgc	gacatcatgc	tgattgttaag	caagaaatgg	caagtggtcc	agaaacacag	75840
tcaagttaca	tacatgccag	aaggtgagat	ataaactcta	ctaagattca	gtggcctgcc	75900
acactgggtga	catttttaaa	cctgctagat	gtttgtgtag	aaaaggattt	aaccttgccc	75960
aaagaggggt	ctggcctttg	tcacagccta	ctggacataa	tctctttaa	ctcttgaaat	76020
atcattcctg	atagaagtat	ttttgttttg	actaggggcc	ttggggccagc	cagatagcaa	76080
caatgtgtat	tgggtttgggg	gctttcgatc	aggtggcatc	agtggtgacct	cctgagtgcc	76140
tagagagtag	aatcaaccac	atgggcagac	aaccagcctt	acatgatgga	attccaataa	76200
agacttttga	cacaagggct	tggttaagct	ttcctgggtg	gcaatgctct	atactgggaa	76260
accattctctg	actccatagg	gagaggacaa	ctggatattc	tcatttggtta	cctccctggg	76320
ctttgccccta	tgcatttttc	ccttgctotga	ttattattat	tattatgaga	tggaatctcg	76380
ctctgtcacc	caggctggag	tgcatgtgaa	tgatctcaac	tcactgcaac	ctctgcctcc	76440
ccggttcaag	cgatttttct	gtctcggcct	cccgagtagc	tgggactaca	gatgcatacc	76500
accacacccg	gctaattttt	ttgtattttt	agttagagacg	gggtttcacg	ttagccaggga	76560
tggtctcgat	ctcctgacct	catgttcgcc	ctgcctcggc	ctctcaaggt	gctagggaata	76620
catgtgtgag	ccacccgcgc	cagcccccct	ggctgattat	taaaagtgtat	ccttgagctg	76680
tagtaaaatta	taacccgtgaa	tataacagct	tttagtgagt	tttgtgagca	cctctagcaa	76740
attatcaaac	ctaaggatag	ccttggggac	ccctgaactt	gcagttgggtg	tcagaaataa	76800
gggtgctcat	gtgtgtacca	tgccctctaa	ttttgtagtt	aattaaacttt	cacaacttta	76860
ttattaccgc	ttacactcaa	tgtttattca	catttattcca	cataccactt	attctagctg	76920
cttgcatcaa	agactttcta	tctcatgtac	tttattctgc	ttgaagttaa	tccttttagga	76980
tattcttttt	tttttttaaa	ctttgcacat	acatactttt	attttttatt	tatttttaaat	77040
tttgttattt	ttgtgggtac	gtagttagata	tatgtatttta	tggagtacat	gagatgtttt	77100
gatcacaggca	tgcaatgtga	aataagcaca	tcatggagaa	tgggttatcc	atctctctaa	77160
gcaattttatc	cttcaagtta	caaaacaatcc	aattacactc	tttaagttat	tttaaaatgt	77220
acattttaatt	ttgtattgac	tagagtcact	ctgttgtgct	atcaaatata	attttttttt	77280
tttttgagac	agagtctcac	tcagtgggcc	agactgaaag	tgcaagtggca	caagctcggc	77340
tcacttcaat	ctctgcctcc	ctggttcaag	cgaaatctcct	gcctcagcct	cccacatagc	77400
tggtgattaca	ggcacacacc	accatggcca	gctaattttt	atattttttt	agtagagacg	77460
ggtttttcgcc	atgttgccca	ggctgggtctt	gaactcctgg	cctcaaatga	tctgaccacc	77520
tcagcctccc	aaagtgtctag	gattacaggc	atgagccacc	acacctggcc	aaaatagaa	77580
attcttttagt	gaggtctgct	ggtgacaatt	tttttctttt	ttttgagact	gagctctgct	77640
gttgtcagct	tgggtcggag	tgcaatagca	cgatctcagc	tcactgcaac	ctccacctcc	77700
cggtattccag	caattctcct	gcctcagcct	cccaagtagc	tgagagatta	caggcaccca	77760
ccaccacagc	cggctaattt	ttgtattttt	agtagaaatg	gggtgtccac	gtgttgccca	77820
ggctggctctc	gaactcctga	cctcagggtga	tcacccacc	ttggcctccc	aaagtgtcgg	77880

gattacaagc	atgagccacc	acgcacagcc	aattttttcc	gtttttgtct	gaaatcttat	77940
tttgtgtcat	ctttgaaata	tattttttgat	ggatataaaa	ttgttgggtt	atagttatta	78000
tcattattat	tattatttttg	agacagggtc	tcactctgtt	gcctatgctg	gggtgttagta	78060
atgtgatctc	gggttcaactgc	agacttgacc	tcctaggggt	caggtgatct	tcaccctcca	78120
gocctccatg	tagctgggac	tacagatgca	tgcaccata	cccaactaat	ttttctattt	78180
tttgttagaga	tgaggctttt	ccacatttcc	caggtctgtc	tcctaacctc	gagctctagc	78240
aatccaccca	ccttggcctt	acaaagtgtc	ggggccatgac	tagccagcag	ttacttttla	78300
tagcatattg	aatattttaat	atgaatcttc	tggcatccac	tgtaacctgt	taaaaaatca	78360
gclgtttact	tggcactctt	tttttttttt	ttttttttga	gacagagtct	tgcctgtctg	78420
cccaggctgg	agtgcagtgg	cgtgatcttg	gctcactgca	agctctgcct	ccgggttcca	78480
cgccatttcc	ctgcctcagc	ctccggagta	gctgggacta	aaggcgcctg	ccaccacgcc	78540
cggtgatatt	ttttgtattt	ttcgttagagt	tgggggttca	ccgtgttagc	caggatgtgc	78600
tcgatctcct	gacctcgtga	tctgtccgcc	tcggcctccc	aaagtgtctg	gattataggc	78660
gtgagccacc	gcgccccagc	tttttttttt	tttttttttag	acggagtctt	actctgtcat	78720
ctaggctggg	gtcagctggc	gtgatctcag	ctcagtgcac	cctccacctc	ctgcctcagc	78780
ctgcccataa	gtcgggatta	caggtgcgta	ccatccagcc	cggtctaatt	ttgtattttc	78840
agtagagagt	gggtttccac	atgttagaca	ggctgtgtct	gaactcctgg	cctcaagtga	78900
tctgcctgcc	ccagcctccc	aaagattaca	ggcatgagcc	accgcacccg	gccaagttagc	78960
actcctttga	aggtaatctg	cttccctcac	ccctagcaat	tttttaacaa	ttttcttcat	79020
ttttatttcc	tgaagtcttg	ttattaatata	tctgtgtgca	gattttctttg	tattttcttt	79080
gtttgcagtt	catagtgtat	cttgaattag	tgtgttgggt	tctgttatca	ccacaggaaa	79140
attgtcagcc	gttagctttt	caaatatttc	cttgcataat	tctctcttct	cccttctcgg	79200
taccatttgt	ttgattaaaa	ctaaaaaccag	ggccgggtgc	agtgcactcat	gcctgtatc	79260
ccaacacttt	gagaggctga	ggcaggttga	tcacctaacg	tcaggagttc	aagaccagcc	79320
tggccaatgt	gggtgaaacc	cgtctctact	aaaaatacaa	aaattaccag	gcctgtgtgc	79380
acacatttgt	agtccaggag	ctgaggcagg	agaattgctt	gaatccagga	gggtggaggt	79440
gcagtgcagc	gagatcccac	cactgcagtc	tggcctgggc	gacagagtga	gatgagaatc	79500
tgtctcgaaa	aaaaaagtta	tgaatgtttg	ataaactata	tttgttagaa	tgtttgttgt	79560
agaatactat	tcattgtattt	ttaaacaatg	ttagattaaa	ccattcactg	gatttgtgtat	79620
aattaaactta	ctgatttttac	ctcactgatt	tgtttgaatt	aatacaactg	gtataaaaag	79680
actgtgcagc	ggccgggcat	gggtggtccc	gcctataatc	ccagcacttt	gggaggttga	79740
ggcaggcgga	tcacctgagg	tcaggagttc	aagaccagcc	tgaccaacat	gggtgaaacc	79800
catctttact	aaaaatacaa	aattagccgg	tcgtgtgtgt	gcctgcctgt	aatccacgct	79860
cttcggggagg	ctgtggcagg	agaatcactt	gaacccggga	gggtggaggt	gcagtgcagc	79920
gatatcgccg	cattggactc	cagcctgggc	aacaagagcg	aaactccgtc	taaaaaaaaa	79980
aaagaaaaaa	aacacataaa	acaaaaacaac	actgtgacgg	ttcccaaaaa	ttaggagcat	80040
aattaaaggga	actcctgata	aaaattaat	ttatcttaca	tgtaaactaa	aatgacttta	80100
tgaagttaat	tcagaaatac	aatgcagggt	attagtttgc	cacagctgcg	tattcagcct	80160
aattgtaatat	tcttgttatt	tttaaatctc	tcttttaact	ttactcatat	gtggatcatc	80220
aaattttcaaa	agattaaatg	acaatactct	tagcagcaag	cttccctaag	catataaaca	80280
ttttaattggg	tgatgattca	gaaggtaccc	gaagaatatg	tactgccaga	tatcatccac	80340
ccccatatac	ctgcgccgaca	gacatcccat	tttgggaccc	tggataaatg	tgtgggttga	80400
gagaaagata	ggagaaagtg	gtataagcaa	atggcctttg	agtctgattg	acagcgattg	80460
aaatcctgtc	tctacctctt	aacagcctca	tgatcctaca	taagttaacc	cgatcctcag	80520
ggccacatct	gtaaattggg	gggtgcgatg	gcagccatct	cacagggtct	cttttcgggg	80580
aagggcagga	attattggatt	aagtgcagta	gtaatgttaa	agcacttaat	acaaggaggg	80640
cgcataataa	gtacttcata	gcccattatca	gccattatca	tgactgaggt	gtatgcagct	80700
gtcgggggatt	acggcgactt	cagaattttc	gggtggcagg	gctcaaggcc	agcaaatcac	80760
actggaagtc	gaggtgaggg	actgcttctg	cacagactgc	ttagctggag	agaatgagga	80820
aggcttagag	gagatttaga	ggaaacttaga	gtcctccgcc	tccaactctg	tgggactctg	80880
tcocgtgcc	gagacattca	ggggattttc	cgcactctcc	cctccctcac	gtccctcccg	80940
ccccatccaa	ctaaaccacac	aacacataca	aaatagcccc	tgcgaggttc	tgcacgtctg	81000
aagggaacag	gagaaggggc	ctgcgctttc	ttgctgatgc	cctgtacttg	ggccctgggt	81060
agacacagcc	acttgtcccc	tcagcctgca	gagaaatccc	aogtagaccg	cgcccggttc	81120
cttggcttca	cccaatctcc	ctttgggtgg	gggtgggatgc	acgatccaag	gtttttattg	81180
ctacagacag	cggggtgttg	tcggccaaga	acacagattg	gctcccgagg	gcctctcgga	81240
tcocgtgttg	ggcgccgctc	agcctcccg	tgcaggcccg	ggcgaggcca	ggagggaagc	81300
gccagacccg	gtccattcgg	cgccagctca	ctccggagct	ccggagcctc	tgcagcgcct	81360
gcttccgttc	agtgcgcctg	gacgcgctgt	ccttaactgg	agaaaaggct	caccttgaaa	81420
tcacggcttc	atccctagtt	agcgtgtgac	cttgagcagt	tgactttatt	tttcagtgcc	81480

tagttttcca	gataccagga	ctgactccaa	ggactattac	tcactctggag	ggtttagcac	81540
agtaccgtcg	catagtaa	ttccatgtca	gttttgggta	cttttcatgc	acttgcaaac	81600
atgccatgct	ctgaaacgaa	ataggcacat	cttttttttt	ttttttttta	aggagttctt	81660
ctctcgccca	ggctggagtg	cagtgccgag	atcttggttc	actgcaacct	ccacctcccg	81720
tgctcgagag	tctctgcct	cagctccttg	attagctggg	actacaggca	tgccacgacg	81780
cccagttaat	ttttgtattt	ttagttagga	cgggggtttcg	ccatcttggc	caggtctggc	81840
taactcctga	cctcagggtga	tctgactgcc	tcagcctcttc	aaagtgttgg	gattacaggc	81900
ataagccact	gcctctggcc	agaaatgaaa	taagtaaatc	ttttaacctg	ctctaacaat	81960
atagtgaaaa	gaccatatta	ttatttagagc	agggttaaggg	atttgcttat	ttcgggttct	82020
agttatagtc	ttaaacttgg	acattcttgt	agaaagtata	aagtttcttc	ttcaaatgtc	82080
cccttcttgt	taaagaatac	atcataagtg	ttagaagttaa	tagtttat	taaagactaa	82140
ctttcttcaa	gcctccttgc	tttgtgtctaa	taactctttg	tttagcccta	tcctatgtaa	82200
ctgttggaca	tgctcacagg	cacgttccag	ttcacagcct	atgccccttc	cttatttggg	82260
aatgttattg	cttccctttaa	cttttcggta	agcaaccttc	tctccttctt	cgttcttctt	82320
tgcacttacc	tatttagaaa	gttttaggct	attagcaaat	cggctatcag	tttaagagtg	82380
tgaggctccg	ctccagccaa	tggatgcagg	acatagcagt	gaggacgacc	caaattcggt	82440
agggataaat	atgtttgctt	ttcctttgtt	cagggtgtgt	ctcgacatcg	ttccatctgc	82500
gattgagcac	cttttctgca	gaaagttaa	attgcttctg	tggagatctt	ttgtctccgt	82560
gctgtacttt	cttctgtggc	cagtttatct	atttctaaaca	attttggtat	ttctaaccat	82620
ctgaacaact	ttgggtcagt	tgctcttctt	gggctgtttt	cccatccgt	cacatgataa	82680
acttctattg	tttaaaaaacc	ccagcgaaac	tttatttgagt	taactattac	ttcctgccct	82740
ccccaaaccc	aaacccaggg	agcagttaca	acctcagccg	ctgagcgcac	tcgcccgggtg	82800
tttagtaagc	ccaaagacag	ggaggcttga	ttgattttgc	tttgggagta	gagggtcaga	82860
agattccacg	gaaaatggca	tttgagcaag	gatgatccac	tggagctagc	ttttaaatat	82920
tggcgaggct	tttatgttgc	agtcctttac	aaagtbtgagc	atttcgaggg	actgcactcc	82980
gaaataaagc	cgttcccttc	tttcatttgc	taatgatcca	gggagctgct	ggttccgcat	83040
gcccaggtt	gtgcttttc	ctaactcagg	ttctgcacgc	cctcgaaccc	gcaggccgtg	83100
gcccgttctc	ctgaggaagc	agggactggg	gtgcaggggtg	aagctgtctg	tgccggccag	83160
cgcctgtgag	caaaaactcaa	acggaggagc	aggagggtgc	gagctggagc	gtggcagggt	83220
tgacctctgc	ttttagaagg	gcacaatttg	aagggtaccc	aggggcccga	agccggcgac	83280
ctaaggcccg	ccccgttcca	gctgctggga	gggctccccc	cccaggaggt	tagttttgca	83340
gagactgggt	ctgcagcgct	ccaccggggg	ccggcgacag	acgccacaaa	acagcttcag	83400
gaacggtggc	tcgctccagg	caccaggggc	ccgggaaaga	ggcgcgggta	gcacgcgcgg	83460
gtcacgtggg	cgatgcgggc	gtgcgcccct	gcaccccgcc	gaggggggatg	gggaaaagggt	83520
gcggggccgg	cgttgcacct	cccgtaagc	ctagcgcggg	gaaggacggg	aaactccgggc	83580
ggcgggcttg	ttgataatat	ggcggtctga	gctgctctgg	catcccgagg	aggcgttggtg	83640
gcccactccc	ggaagaaggg	tcccttttctg	cgttagtgca	gcccgccttc	tggaccggga	83700
agtcgggggc	ggttgcctgaa	tgaggggagc	cgggcccttc	ccgcgcaggt	ccccccgac	83760
cctccgtccc	gacccggggc	ccgcctatgtc	cttcttccgg	cggaaaggta	gctgaggggg	83820
cgcggggggg	gagtcaggcc	gggctccagg	ggcggcgggtg	gggcaggttg	gcctgcggag	83880
gctttcccca	aggcggcagc	aaggccttca	gcgagcctcg	acctcggggc	agatgcccc	83940
tgagtgcctt	gctctgctcc	gggaactcttc	tgggagggag	aaggtggcct	tcttgccgga	84000
ggtcagagga	gtattgtctg	gctggttcag	aagcgattgc	ttaaagccat	agaagtctct	84060
gcctgttttg	tttaagaacag	ttcttaggtg	ggggttagtt	tttttgtgtt	tttttgagga	84120
ccgtggatca	agatcaagga	aatctcttta	gaaccttatt	atggaagtct	gaagtttcca	84180
aatgttgagg	gttttatgtc	taaaagcaac	acgtgaaaaa	attgttttct	tcaccagtg	84240
ctgtcttcca	atttctctct	tggggggagg	ggttagttact	gctgttacta	aaataaaat	84300
acttattgct	aaagtctccc	aacaggaaga	ccactacttt	tgatgacttt	ggcaagtttg	84360
ctaactactg	gaaccttaac	ttacaaacga	actacttaca	tttttgattt	ccagtgtgat	84420
tacctgcccc	atgtttacgt	agaaacagct	taattttgat	tctgggtaac	gttgttgac	84480
ttcattaaaa	atacatatcc	gaagtggagc	agtatgggtc	tgtggacagc	agtgattttt	84540
cctgtcaatt	cctgttgcct	cagataaaat	gtaccagaca	gaggccgggc	gcgggtggctc	84600
acgcctgtaa	tcccagcact	ttgggaggct	tggcgggttg	atcacctgag	atcgggaggt	84660
caagaccagc	ctgaccaaca	tggagaaaac	ccgtgtctac	taaaaataca	aaattagcca	84720
gggtgggtgg	gcctgcctgt	aatgccagct	acttggggag	ctgaagcagg	agaatcgctt	84780
gaacctggga	ggcgagggtt	ggcggtgagc	gagatagcac	cattgcactc	cagcctgggc	84840
aaaaagagcg	aaactccgtc	tcaaaaaaaa	agttaccagac	agaaatgggt	tttgtttctt	84900
ttttttgttt	tgagacggag	tttgcctctt	gttgcccagg	ctcgagtgc	atggcgagat	84960
ctcagctctc	gctcactgca	acctctgtct	cccaggttta	atcgattctc	ctgcttcagc	85020
ctcccaagta	gctgggatta	cccatgcccc	accatgcccc	gctaattttt	gtatttttag	85080

tagaAACGGG	gcttcacccat	gttaggctgg	tottgaaccc	ctgacctcaa	gtgggctcc	85140
cacctcggcc	tcaccaagtg	ccaggattac	agggcatgagc	caccgcggcc	agccagaaat	85200
gggttttggg	aaaagcacta	aacaaaatcg	aacttgggttt	cataatgacag	ctctgtgtgt	85260
aactgttaaca	ggggcagacc	agttaaccta	ctttttctgtc	ttctgtcagc	tgagaatttag	85320
atgatcccca	aaggccatt	gaactctgaa	tgactttaaa	tactttctct	taagtgggta	85380
cacggttttg	gtaactgatg	ccagggtgatg	aatgcctgaa	agtgtttaat	gaatgaaacc	85440
ggtaaaatag	tagggggaag	ctttatgggt	aaggcagggg	tatacctaatt	agctctctaa	85500
tttatctggta	ttgaagtggt	taacttttgt	ttttttaagg	ggggaaaaaca	ttctaagaat	85560
aatgaggcaa	actgcatatt	gcacaagaga	ctgttgtctc	tattcaacaa	ataccttttg	85620
agtgtccaga	gtctgcccagg	tgctgtgcta	ggccctcacc	attgagtagt	gaaccagaga	85680
atgtccctgc	acccatggag	cttatgtct	actgggtag	acagataata	aataagcaaa	85740
caaattcttct	ctcttctccc	tttctgtcca	tgtaagtgtg	tgtgtatagg	tgtatactta	85800
caagttagt	aaagtgttat	gaaagattaa	gaggagaaat	gcatttttgg	tagatgttag	85860
agggaatcag	aggtgacctt	gaaacttaga	gctgaaggat	cagtaggagg	taactagaga	85920
ggccagggaa	tcgcatgttc	aaaggccagg	agggcaagaaa	gagcatgggtg	cccttcaaga	85980
gaggaaagaa	ggctactgtg	actggaagcat	agatgtaggc	aagtgttggg	tgattgtagag	86040
ctctacgggc	cttggttagg	ttttattcct	aatgcccgaga	tgccaacat	gggtggttcat	86100
atctgtaatc	ccagtatttt	aggaggccga	ggcaggaata	tagcttgaac	ccaggagttc	86160
aagacacagc	tgagcaacat	gagacctgta	caaaacattt	aaaaaattgc	tgggtatgat	86220
ggtgcacacc	tgtggtccca	gctactcagg	aggtcagggc	agaaggatca	cttgagccta	86280
ggagggtggag	gctacaatga	gccatatttg	agtcactaca	ctccagcctg	gatgacaaag	86340
tgagaccatg	tgtcaaacaa	aatacagaaa	gaatattaat	ttaaaatttt	gaaagaggag	86400
tgatctgaac	ttatatctta	aaaagatcat	tctagggcct	gggtggtcct	gcctgtaatc	86460
aaggsgctttg	ggaggctgag	acaggaggat	cacctgaggg	cagttcgaga	tcaacctgta	86520
cagctagag	agactccatc	tctacaaaaa	gaaaaaaata	atagctgggt	gttgytgagt	86580
attcaggagg	ctgaagcaga	aagatcactt	gagccagga	gtttgaggct	gcagtaagct	86640
atgatccac	cactgcaaca	cagttagatc	ttgtctcaaa	aaaaaataaa	aatcattcta	86700
gggtgctttt	ggaggctgga	tgtggttaaga	gtagaagctg	gagatgggtc	tgttagggat	86760
tcgattcaga	ctttaaatag	catcaatgca	ttgagtccca	aatttaccat	actacgttgg	86820
atccttgccc	ctgaatccag	actggtatat	ccaacttttag	gttcagtttg	tatctctacc	86880
tgaccaatat	agagggtgtc	agtccttttg	cttccctagg	ccacatttga	agaagaattg	86940
tcttgagcca	cacatagagt	acactaacgc	taacaatagc	agatgagcta	aaaaaaaatc	87000
gcaaaactta	taatgtttta	agaaagttta	cgaattttgtg	ttgggcacat	tcagagccat	87060
cctgggcccgc	gggatggaca	agcttaatcc	agtagatacc	ttcaacttac	aatatctaaa	87120
attttatgcc	agatttagtc	cttttaaacc	tgtctatcag	ttttctcaa	gaagttagtat	87180
tttggctttt	tttcttttct	tttttttgag	atggagtttc	gctcttatcg	ttcaagctgg	87240
agtgacgtgg	cggatcttgg	ctcactgcaa	cctccgcctc	ctgggttcaa	gtgattctcc	87300
tgctccagcc	tcgcaagtag	ctgggaattac	agggcatgccc	cacctgacc	agctaatttt	87360
tgaggacagg	gtttcaccat	gttggtcagg	ctggttttgt	actcctgacc	tcagggtgatc	87420
tgcctgcctc	ggcctcccaa	aggctgggat	tacaggcatg	agccaaccgt	cccggttgca	87480
tttttggatt	tttagttgct	cagcccaaaa	ctttagtaca	tctttgaacc	tcttctttcc	87540
tcctactcta	tactctgatcc	atcagcaaat	ctgttaggtc	tacctcacac	atatcgaaat	87600
cctaccacgt	ctcaccatct	gtgacaatta	acacctgggt	ctaggcagtc	atctctgtta	87660
agattgagtg	gttaaggatg	tctctaaagg	agatgacatt	caaactcttag	cttaaattgtc	87720
aagaggggag	tgggtttata	aagattgagg	agggcagcat	attttgccat	aggcttccat	87780
ttgggtttcca	ttccattcct	gatacttatg	gtatatattc	aaaacaaatg	cacagaaaca	87840
gaccacagga	tattgggaat	ttcggatata	gagttcctag	ttgggaaaag	atagactgat	87900
ctgtaaatga	tgctagtatt	ccatcatctg	gcacaaaata	atttctctgc	tctctcdata	87960
tatctcagat	caacagactt	tttctgttaa	gggcocaaatc	ataaatattt	taggttttcc	88020
agaccatag	gtttctgtca	cactctcctt	tatccttgaa	gccatagaca	atagttaaac	88080
aaatgggcat	ggctgtgcta	cgataaaaact	ttactttacaa	aaactggtag	tgggcaggtt	88140
taggcatggc	cagcaactttg	ggaggctaag	gcagatggat	cacttgggtg	caggagtttg	88200
agaccagcgt	ggccaacatg	gtgaaacctt	gtctctacta	aaaaatacaaa	aaatagctgg	88260
gcattgggtg	gggtgtctat	aattccagct	actctggagg	ctaagacaca	agaatcactt	88320
gaacccaggga	ggcagagggtt	gcagtgagct	gagatagcac	cactgcactc	cagccagggt	88380
gacggagtct	taaagcaaaa	caaaaacaaa	ggtagtgggt	tgtatttggc	ccatgggctg	88440
tagtttgcca	atccctgatg	cagaacaaaa	ttccaggtaa	ataagagcct	ggaatgttaa	88500
aaaaacaaaa	cttgaagtca	tgtagaagaa	caggtagggg	gaacaatcct	gatctcagga	88560
taggaaggga	tattgcttaa	aataagacac	aggaaaatat	aatccatggt	gtgtaaattt	88620
gactacgtta	aaacttaaaa	ctttcgccaa	gcgcgggtgg	tcacgcctgt	aataccagta	88680

ctttggggagg	ccgaggtgag	cagatcacca	ggtcaggaga	ttgagaccat	cctggcctaac	88740
acgggtgaac	cccgtctcta	ctaaaaatac	aaaacattag	ccgggcgttg	tggcgggcgc	88800
ctgtagtccc	agctacttgg	gaggtcgagg	caggagaatg	gcctgaaccc	gggagggcga	88860
gcttgcagtg	agctgagatc	gcgcacctgc	actccagcct	gggcgacaga	gtgagattcc	88920
gtctcaaaaa	aacaaaacaa	aacaaagcaa	aaaacctaaa	actttcatac	aataaagtat	88980
acctaaagata	cttctagaag	agaagattta	catccaggac	gtgtatggaa	tttctgcaag	89040
taataagtaa	aagacaaggg	acatgaagag	gcagttcaca	aaagaggaag	ccaaaatgac	89100
caataaacat	gaaaggatgt	ltaacctcaa	aggaacaacg	gaaatgaatt	aaaaacatca	89160
aatgccatltt	caaaactagt	aagttggcaa	aattaaaaat	accaaggatg	agaatatgaa	89220
gcatggctat	atgagtgcac	ggaatggtae	agtcactttc	attaaaaatg	cacataatltt	89280
tdctcggctca	tatttttttg	agacagtcta	tgtcgcacag	gctagaatgc	agtgccatga	89340
gagtagcttg	ccacaatctc	tgccctcctg	gttcaagcaa	ttctcctgcc	tcagcctcct	89400
agacaggggt	gattacaggc	acatgccaca	acgcccgggt	aagttttgta	tttttagtag	89460
ttcccaaggt	ttgccatggt	ggccaggctg	gtctcgaaat	cctgacotca	gggtgagctg	89520
aatttgttac	gtctgggatta	gagggcgtag	ccaatgctcc	tggtgaaaaa	aaatgcacat	89580
gcataggaag	atagcaatcc	catgtctaga	ggcttatcct	agagaaatcc	ttgcttatat	89640
taaagtaaat	acgtgtacta	gaatgttccg	tagttgaatg	tttaagttaa	aattaggaaa	89700
gctaaaaatga	gttcattaac	aggaatatga	gtaaaaggat	atttataaaa	caattaaagta	89760
gtctaatgaa	ataaactaga	gctgcgtgaa	tgaactagaa	ctgggttcaat	agtcattgtca	89820
tttttttttt	tgaatacagg	tcagatattg	atagagtgtc	atttgtgtaa	ttaatttttt	89880
cagctcactg	gagatggagt	ctcactctgt	tgcccaggct	ggagtgcagt	ggcgtgatct	89940
tagttggggat	caacctccac	ctcctgggtt	aaagtgatcc	tcctgcotca	gcctcccgag	90000
caggggtttca	tacaggcatg	caccacccatg	cccgactcat	tttccatatt	ttagtggcca	90060
acttggcctc	ccatgttggc	caggctgggtc	ttgaactcct	gacctcaagt	gttccaccca	90120
gattttttaa	ccaaagtgtc	aggattacag	gcgtgagcca	ccgtgctcag	ccatttgcgt	90180
acacggttgg	gatgtgcaga	ataatgccat	taaaaaaaat	acacatacat	gtatatatat	90240
caggagagatc	ctgggtgtgg	tggtcacac	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggctgagg	90300
tctcaacaac	acttgagccc	aggtgtacaa	gactagcctg	ggcgagatag	caagacccca	90360
gttcgagtgt	agaaaaggata	attaggtatg	gtggcatgag	aggatcactt	gagcccgaga	90420
aaaaaataaa	tatcaggcca	ctgcactcta	gcctggacaa	caaagcaaga	ccgtgtctca	90480
aaatgtcttt	aataaaaaagt	atttgtatgt	ggctcatagtc	aaaaaacgta	catggaagga	90540
caggctgggg	atttatttat	ttattttttt	ttttttaaga	cagagtcttg	ctctgtcacc	90600
cgattctctc	tacagtgggtg	taatctcagc	tcacccgaat	ctcggcctcc	cgggttcaag	90660
gctaatctct	gcctcagcct	tctaagtagc	tgggactaca	gggtacccgc	accacacccct	90720
actcctgacc	gtgttttcag	tagagacagg	gtttcacccat	gttggcaagg	ctggtctcga	90780
gagccactgc	ttaagtgggc	cacccgcctt	ggcctcccaa	agtcctggga	ttacagggtgt	90840
agggtcagggt	gcttggccag	gaaatatcta	atttagtaag	tatttatatc	tgggaaagga	90900
aggaaataaa	gggtgattcat	aggaactcta	aagtctatgt	ataatactta	gggggacaga	90960
cataggagat	gcaaaatgct	gatatttgat	tgttgagttg	tgtatatgtt	agaagtataa	91020
ggttttgttt	ctgattgata	gtaggagaat	gttttttaggt	ggtaaaagtg	gaaccggtgt	91080
ccatgttaag	ggcagtagaa	tcagttgggtc	atagtttgta	tgtgggaagg	aataaacaga	91140
catgagggaa	gatgaacttc	ggaatttttg	tctgagtayt	gggtggatga	cagtytcat	91200
ttagacaagt	gatgaagact	gaggtaggaa	caggtttggg	agaagatgac	atgttccctt	91260
aaagatttag	ggaattatgg	aagatggcag	gtagggtggt	agctatatga	atttgagata	91320
gaagccaaga	gatggagata	taaaatttag	agtaacagcg	tatctatggt	attgtgaagc	91380
gagggctgca	gtaggatcag	ccaggaaata	cagatgtata	tgcagaagag	aggagtcaag	91440
gatcagtata	caagttaatg	tttaaaagtga	gtgatgtagt	ccatgggcag	atgctgctga	91500
tagacttttc	aacaccagtg	acocatacaac	attttttaaat	gtcgtcttcc	tgacagcagt	91560
caagcactca	tgcaacgata	ttattttatt	ttttcatggt	agtctccaca	cacttgaatg	91620
tgtacttagc	gaagccaata	tcattgcctt	ttctgagctg	ggagcatgtc	tgccacatac	91680
ggcattctct	acagttgatg	tattgacttc	atccagatac	tctgaggggc	agttattttc	91740
caagaaaaga	ctttcacctt	tcaatgttta	agagcacaaa	tacagagatg	ggcacgtttt	91800
ttactgtttt	attttgataa	ccctttcctg	gtaagatttt	ttaatgttga	aaaaaaaata	91860
atctcttatt	gggttataaa	tagtcttatg	tcagatccctg	tgatagaatt	cacacttggc	91920
actcggctc	gggcaccttc	ctatcttgga	tgtcatatta	gcttatctac	agcagaattt	91980
aagtagcttg	atgtagttaag	gaagcaatta	tatgattatt	ttacagacaa	attattcttt	92040
agagatgggg	tttttagacy	gagtcctctc	ttgtctccca	ggctggagta	cagtgctcgc	92100
	actgcaacct	cgcctcctc	ggttcaagca	attctctgcc	tcagcctccc	92160
	gcttacagg	ctccgccacc	acacccagct	cattgttttg	tatttttagt	92220
	tttcaccatg	ttggccaggc	tggtcttgag	ctactgacct	caggtgatcc	92280

acccgccttg	gcaccccaaa	gtgctggaat	tacaggcggtg	agccacogtg	cctggcccag	92340
acaaattatt	atactctgag	tggttagaggg	ttaggatggt	ttcacttgat	gctatgggag	92400
gaataagtaa	taagatatga	tacacaacca	aagacotttc	ttcactatgc	ttctagtagc	92460
tagtactatg	gatgacacat	ggtaataata	ttgggttagca	tttgtcctca	atttactgtg	92520
ctagttactc	ttctaagccc	cttacaggta	tataattttt	ttcatcaata	atcctctaag	92580
gtagttttta	ttattgacct	aatttttata	atcaagaaaa	tttaagacca	gagaagtaag	92640
taactttgtc	aagatcacat	ggctttataa	tggttagagcc	agaatttgac	cccagatgtt	92700
gtgactacat	tgctctctca	taagcagggt	caactctttt	gaactggatgc	tggtccaaag	92760
tcacttccct	agagaagcct	ttgctgacaa	ctacccctct	gtgcccctct	ccaaggtgtg	92820
ccattgttct	agaactttga	atactcatct	tagaataaag	ctgggtcta	ttttacagtg	92880
ttatagaatg	gatctctgac	tgcaaaaagt	ggctcataatt	atctttttat	gttctagtga	92940
aaggcaaa	acaagagaag	acctcagatg	tgaaagtccat	taaaggtaag	ttctgcccct	93000
ggcagtcac	tgcatataaa	agtgtatgtc	tttgcaattg	tgagtctctt	aatcctgtta	93060
tactctctct	tttggaatta	atcattttct	cottattttta	taattactta	tgattttgat	93120
ttattttccct	cttttaacctg	tataatgctt	taacatctag	catataataa	gtagggtttt	93180
tttttttttt	ttttttttgga	gacggagtct	tgctctgtta	cccaggctgg	agtgccagtg	93240
cgcatctctg	gctcactgca	agctctgtct	cccggtttca	caccattctc	ctgctcagcc	93300
ctccccagca	gctgggaacta	cagggtgcacg	ggccacagcc	tggtctaattt	tttgtatttt	93360
ttagtagaga	cagagtttca	ccatgttagc	cagtatgggc	tcgatctcct	gacctgtgtg	93420
tcggcccgcc	tcggcctccc	aaagtgcctg	gattacaagc	gtgagccacc	gcacccggcc	93480
gtaagtaggc	ttttttttacc	tttaattttat	tttttttgaga	tggaagtctt	ctcttatccc	93540
caggctggag	tgccagtgggt	ccatctcgcc	tcactgcagc	atccacctcc	cgggttcaag	93600
cgattctcct	gcctcagcct	cccgagttagc	tggtgattaca	gggtggccgc	accatgcacc	93660
gctaattttt	gtatttttag	tagagacagg	gtttcacccg	gttgccccag	ccagtctcaa	93720
actcctgacc	tcaagtgtat	caactgcctt	ggcctcccaa	agtcctggga	ttacaggcgt	93780
gagccaccat	gcctggccat	aagtaggctt	ttactgagcc	ttgtgtgtat	tggtatcct	93840
agtgattaca	gtgaaccagt	gcccttctta	ttaatcacac	atttaattgt	tccttaaaag	93900
tgattagtgc	actttatbta	tttagtaaga	caaaaaatga	agaatactct	taactgagca	93960
gtotgttaac	tgtaggaag	cactgacact	tataaggctt	agttttctgt	catttatcca	94020
gaagtatggt	tgattacagt	ttttactttt	ttatttgaat	gaacaacctt	aatttaaaat	94080
atattttgtt	tattttttgt	tgggatcgat	acattgtcct	tggttataga	tttagagcatg	94140
cttttttaag	atgctgtatt	actcactgat	tttatttgtc	cagtgtacag	agattgaagt	94200
gggaaaaatta	taatggaaat	tgtttccata	gtcattacat	attaatttca	tcaattttat	94260
tccataaaat	ctgtagattg	ctacttattt	agatttttcc	ttcaaatggt	tttatgttgt	94320
attgcttgca	ctgagtattt	attctatatg	ctcaatttgc	tggaagaaga	gactaattat	94380
aacttaggca	agttgtaaaa	ttagggaaaa	aagtaaggta	ccttcacagc	tagtttactt	94440
atltcttattg	taaagccagt	tagattccac	attagttcaa	actgccttct	ttgagcaaaa	94500
cttgattggc	agtgataaag	gcttaaaagc	cttctcaagc	agagacctgt	aaagactaga	94560
tctgactgta	gtagaaggaa	ggaaacttaga	tgtttcaggc	agtgagaaca	ccagtcttcc	94620
actctaaact	ttgcacttaa	cagtatgacc	ttgggaagtt	gtaactttct	tcagattctt	94680
cattttgtga	atggggggat	tgccctagct	aatttctaaa	tctctactgg	gctaaaaaat	94740
tctgtgctta	taactctgatt	atgaagtaca	taactctgtc	tttaacattca	ctgactttatc	94800
cttaggataa	tacagaagca	gtacaagaaa	cagccctcca	agatgtttgc	agtcgtggtta	94860
gaaaagacaaa	cttatadaca	gaacagttagc	aaatagacca	aaataataat	agctgccatt	94920
tatagaacac	ttcttctgtt	ctgggcattta	gacaaaaact	gactataacg	gtgaacaaaa	94980
aagacttagg	tcctgcccctc	attgaactta	cagatttagta	ggggagagga	acattaatca	95040
agtaattcca	cagatggctt	agcctagatt	ggtagtgatg	gaagttaaaga	gatgtgaacg	95100
gacttgaaaa	aaaattogga	ggcaaaatgg	atagaagttt	attattgatt	aaatatgagg	95160
tgtagagag	agggatattt	aagattgata	cctaccttct	ggcttgccca	acagaaccaa	95220
aacaggaaat	tatatgttca	gttttgttat	gttgggtggg	aggtgctttt	gagtcattca	95280
tttatatatg	ttatatatgt	tattttatat	gcatagtaat	tttaagggtc	gagtttttaa	95340
ccaaagggtta	gagagtgtat	tttttagagtc	tagcaaaact	aagttgaaat	cctgcctgtt	95400
gaaatggctg	tttactagct	cattaaacct	gggcaaaagta	ttcaacttgt	tttcattttt	95460
gtcttcatct	ctaaaaatgag	gaaaaatatg	tottacaaga	ttgtcctgag	agatagatga	95520
aataatatcc	aaaaaaaaaa	aaggtacata	gagaaaactc	tatagtgcct	ggtatatagt	95580
aggctctcca	ttggtagcta	tcattatcta	gttttaacat	agccttcagt	ttgttgaatt	95640
agtcaaaactg	agtgaagcac	tgcaagggaat	tcagaggaat	ttgagatcaa	caaatgattt	95700
ctgaagttta	gggaagactt	catggcaatg	acacttacct	tgtataaaag	ttgaagaata	95760
agaaagatttt	gaatgagaga	ttctttctct	tctccctacc	agccacagct	cttattttgag	95820
galatatattg	gcaaaaggggc	cttcagacaa	gtagaggggag	atttttacag	aaagattgag	95880

atgaaggat	agaaggctgt	aaagaccaga	aaagagaatt	gagacagagg	aagcagggaag	95940
ccactgtagg	tttttgagca	agatattgat	gctgtaagta	tgggtgtttat	gaaagggttag	96000
tctgggaagag	atttgcaggga	tggagacccc	ggaagtgtttt	ttgttataat	acagaaagac	96060
ttgcacttgag	ggtgaggtgt	taaaaataaa	caggtaagta	aatgttttaa	catcttgaag	96120
gaaaagtcaa	caaatcttgg	caagtaaaac	gataaacagt	aaaaagaatg	ggaccaagat	96180
acagatacag	ggagactggg	ggattgaaca	gacagggaaa	ttgagaggag	aatcagatga	96240
tttgagtttt	agttgatatt	tagacagatt	gtgcttgaga	tggtaaaagt	aatgtgggtg	96300
tgatgtttta	gtagcgagta	abcaagtata	caagaccaa	gcccagggtca	aagacaagtc	96360
ggaatgctta	atcaggggct	tttcatctgc	tcacacagagg	tgtacccctag	gagctgttgc	96420
acagatacag	tgtggagggt	gtgagtaaga	tgtttccctt	gaattttgcca	gaattacttt	96480
aaacagtcac	ttgttgtttt	ttctgagaca	gattctcgct	ctgttgccca	ggctggagggt	96540
ttgttgtttt	atcgcgagc	tcactgcaac	ctctgcctct	cgggttcagag	tgattctctt	96600
cagtgaggag	cccaagtagc	tgggattaca	ggctgtgccc	accaagccca	gctaatttct	96660
gcctcagcct	tagtagagat	gggggtttcac	catgttgccc	agactgggtc	cgaactcctg	96720
tttgtatttt	ctgctgctt	cagcctccaa	aagtctctggg	attacaggcg	tgaaccactg	96780
gcctcgtgat	cttgtttaagt	ttatttttgt	gggaagcaaa	ggagggttca	gcttttaaaa	96840
cacccggctc	ttattgtctc	ggtaataatt	aaagatttga	gagtaaatat	gctttctagc	96900
agtttgaaaa	aaagaagaac	agatagcctc	aagaagggga	gccaaagaag	caggctatat	96960
agaaaagaata	gggtgttgat	aaatgggtat	taaaagaatg	agagcaatga	gcagatagaa	97020
ctgacacact	ggagagtata	ataccatgga	gaccaagaaa	gataactat	caggaaaggag	97080
gaggaatata	aagttacttag	ttctaagaga	gatgttaaga	gggacccggg	aaagccttgt	97140
tggtaaaaat	tagtagcatt	ttacattata	tacactaat	taagaaacaa	tgcagagagt	97200
acaaatgagt	tatagaactc	tacttgtact	tgtctgaaca	cgaaaactgg	cttttgttta	97260
taaccatttcc	aaaaattatt	ttgttocaat	ttctcatgaa	aataaaaaata	aaccttcttt	97320
taacattgaa	aaaatagttt	gaagacagtc	actcttcaat	ttgtaatttc	cacaaactatt	97380
attgaatgac	tgaatttatt	tttattctga	agccaaaggg	gtgatactga	tatttcttca	97440
gactactaaa	aatatatttt	atgaattttt	agtgtgcttt	atcttttttt	gttttttttt	97500
ttgagatgga	gttttactcc	cggttgctcag	gctggagggt	agtggtgcaa	tctcagctca	97560
ctgcaacctt	cgccctccag	attcaagcaa	ttctcctgcc	tcggctctcc	aagtagctgg	97620
gattacaggc	acctgcccc	acaccagct	aattttttgt	attttttagta	gagacagggt	97680
ttcaccatgt	tggtcaggct	ggtcttgaac	tcctgacctc	agggtgatcca	cccaccttgg	97740
cctcccaag	tactgcgatt	gcaggcatga	gccaccatgc	ctggcctgag	gaatattttt	97800
ctaggttccc	cccaccccaa	gcatttattc	tgcaatttta	gtttttgttc	taaaagcaagc	97860
aagggttaag	gatttaaaaa	taatcogtat	tttagaatgc	tttctggctt	tgttactttt	97920
tatccacagt	agaaagtctc	agagaatgat	ctccctcttt	taatttfaact	ttttggcaca	97980
gtatttttgag	aattataaat	aatattagaa	tgtttctctg	ctgggtgtgg	tggctcatgc	98040
ctgtaactct	ggctacttgg	gaggctgagg	caggagaatc	acttgaacat	gggaggcaga	98100
gggtgcagtg	agccgaggtc	atgccactgc	actccagcct	gggtgacaga	gcaagactct	98160
gtctgggaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaagag	tgttttcttt	cctattttcc	accacttgat	98220
taagttactt	ttctctttaa	gtattttttg	ctgagtatgc	tgacttaaga	gtaattgttac	98280
aaaattttaa	tttttaaagtt	ctctgaaagc	ccctttatga	gagtttttagg	ctatcaaat	98340
gtgttttaatt	cttaacaatt	ttttgaaaaa	tttatagcttc	aatatccgta	oattccccac	98400
aaaaaagcac	taaaaaatcat	gccttgctgg	aggctgcagg	accaagtcac	gttgcaatca	98460
atgccatttc	tgccaaacatg	gactcctttt	caagtagcag	gacagccaca	cttaagaagc	98520
agccaaagcca	catggaggcc	gctcattttt	gtgacctggg	taagtaacta	tcattttttta	98580
ttactttgta	ttagaaggat	ttgagtacaa	tatgtgaaac	ttctgtcata	ggatacagaa	98640
ctatataaatt	ggaaagtgtc	ttggaaaaaa	tgtattttaa	ataacagcta	caagtataat	98700
gggtagctgt	gttgtgttcc	tgtaaatata	gaatataaag	catgcccagt	agaaaaacaa	98760
gcattttccag	aagaaatata	tcctgatcact	aatataaaat	atatgaaaaa	gatgtctcac	98820
tttattactg	agggaaagtgc	aatcaagttaa	aatcagttaa	tgttctccta	acacatttagc	98880
atattttttta	aagtttgaca	atttgaatgt	cagtgaaagt	gcagggaaat	acccctccta	98940
tttagtgata	atataatctg	gtgaagactc	tttggaagc	aatttggaaz	tcagtataaa	99000
atatgcacgt	catttagggc	actctttcta	agacctagcc	ctcagatatg	ctcattcata	99060
tgtgcagggt	tgtatgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtatagtga	tgtatgtatg	99120
tatgtatgta	tgtatgttga	aggctattca	ttatagtatt	gtttgtgata	gcaaaaaaatt	99180
atggacaaca	tataaatatc	tgttataggg	aaataaccaa	atttggtgat	acgcagcttc	99240
tggagtataa	tatagccatt	tgtttctatt	tatttatttt	cttgagacag	ggttttactc	99300
tgttgccagc	gctggagtgc	agtggtatga	tcattgggtca	ctgcagcctt	cacctctctg	99360
gcacaagcca	ttctctcgcc	tcagcctcca	gagttactag	gactgcaggc	atgtgtcacc	99420
acaccagat	aatttttttaa	tttttttgtag	agacagggtc	tcactatggt	gcctaagctg	99480

gtctcaaaot	cctggcctca	agcaattctc	ccacacaggg	ctcccaaagt	gctgggatta	99540
ccaacgtgaa	ccaccacacc	tgggtcagtg	tagccattta	gaaatctaaa	aaagacgtgg	99600
gaaaatgtct	aaggcatggt	taaaatgtgag	aaaagcaagt	ccacgtatgc	atggtaaaat	99660
cogttattatt	aaaataagtt	cttccaaaac	aaaaacatat	gcaggagacc	tttattttgt	99720
cagttattct	tacccaatt	tctgcactta	gaaaattgca	tgtcatgttg	tcataagttg	99780
aaaaaaagat	ccatgaacca	atggactctc	aataaaatca	gtcctgcttt	tgacatctct	99840
ctctactttt	gtgtatatcc	aaaccagagt	gtcaatgtgt	ttgtggggca	cacttagcaa	99900
taatacatag	cagacaaaat	gcataatgct	cagagagtaa	aattgttaagt	tttgctagat	99960
cactcataaa	ttgctgatga	gaatttaaaa	tggtgcagat	gctctggaaa	acaggcagtt	100020
tctttctttc	tttttttttt	tctttttgag	acagggtctc	actctgttgc	gcaggcttga	100080
gtacagtggc	gtgattacaa	ctcactgcag	cctcaccttc	ctcaggttca	ggtgatcttc	100140
cctcagttct	ctgagtagct	gggactatag	gcatgcacca	ccacgctctg	ctaatttttt	100200
tatttttttt	tttttttttt	gtagagacgg	gggttcgcca	tggttcccag	gctggtctca	100260
aactcctgga	atcaagcgat	ccacttgcgt	aggcctccca	aagtgtctgg	attacgggag	100320
tgagctactg	tgcttggcct	aggcagtttg	tttgtttgtt	tggttgtttg	tttattttat	100380
tgtagacgga	gtctcacagg	ctggagtgtc	gtggcccaat	ttttggctca	ctgcaacctc	100440
cgctctccag	gttcaagcta	ttctcctgcc	tcagcctcct	gagtagctgg	gatgacaggt	100500
gcctgccata	atgcctggct	gattttttgt	tatttagtag	atatgggggt	tcaccatgtt	100560
ggctcaggtg	gttttgaaat	cctgcactca	gggtgacagc	cgcctctggc	ctcccaaaat	100620
gctgggatta	caggcatgag	cogtcatccc	tggtctgggt	tttcttatga	cgtgaaacat	100680
gcaattacca	tatgacctag	cagttgcact	ctgtatttat	cccagataaa	tgaaaactta	100740
ccttccaata	aaaacctgtg	cacaaatgtt	catagcagct	taatatgtga	aaactggagt	100800
ttcttcagga	gggtgaatgaa	ctggttcatt	cataccatgg	aataccattc	agcaataaaa	100860
aggaacaaac	tgttgataca	tttaaccacc	tggtatgaata	tcaagggaat	tatgctgtca	100920
gacaaaaacc	agtccctaaa	gactacatat	agttatgalt	cgtttggata	atatctctga	100980
aatagagaaa	ltaagagaaa	tgaaaagatt	agtgtttgcc	agatgttaga	gacaggagg	101040
tgagagggtg	aagtgggtgt	agttataaaa	gtgcaacatg	agggatcttt	gtgatgttga	101100
agttgtatct	tggtcagtgga	tgacagaaat	tcaatgtgat	aaaattacaa	agaactaaaa	101160
acaagaatga	gtatagataa	aactggggaa	atctgaacaa	gttagagtgt	tgtatcactg	101220
tcagtatctt	agagtgtat	tgtactatag	ctttgcaaga	tgttaccatg	ggagaaacta	101280
aagtgtacaa	gggatctcta	ggtattatta	ttttttttag	gatgggggtt	cactatgttc	101340
cccaggccgg	tcttgaaatc	ctgggctcta	gtgatccgcc	tgcccagacc	tcctaaagta	101400
ctggaattac	aggcgtgagc	gacctatgct	ggccctttca	gtattgtatc	ttagaacttc	101460
atgtgaatct	agcattatct	catagaattt	aattaaaaga	aattgtaaac	ctcacagaag	101520
atcagaatct	cctcaagttt	gtgatgttga	caaagatgaa	ctagtgtgac	ctgcagtaaa	101580
gactgaggat	gaagacacga	cgtgtctcaa	aaaaatgatt	tgaatatcaa	tggtattaaga	101640
agaactcttt	tgacaaattg	atgaaccctt	cagtcagttt	tataagaatg	cccactctta	101700
tgatcatgct	atgaaagoca	attttttaaaa	aaattttttg	tctttcctaa	caattagctt	101760
gtgggttata	tttaaattta	gttaaatata	agataaatga	ttttttatta	agtttagttt	101820
catttttcaa	ggtagatct	caaagctact	ctttaacctt	ctatgaatga	ataatgctga	101880
gttcataaca	tctttgtaga	tatatccaca	attttccctc	aggataagtg	cctacaagty	101940
gaattactgg	actgaaaata	atgcagtttg	ctaagacttt	gctatctgtt	cctgaatgct	102000
cctccaaaaa	ggttttgcca	gtttacatcc	tcatgaccag	cgaatgagag	tggtgcctat	102060
ttctcgtgtc	ccttggttact	gcttaataat	ttttgaaaaa	aatctaattt	gacagacaaa	102120
aatgcatttt	atgttaattt	gottttcttg	gatttttaat	gaggttgagt	atagttttta	102180
atatttttat	tggtcccttt	ggaactagta	tcataagttt	tttttcttaa	gaatttatgt	102240
agttctgggt	gggtcagtg	gctcacgctc	gcaatcccag	cactttggga	ggcggaggtg	102300
ggttgattgc	cgaaggctcag	gagtttgaga	ccatcctgac	caacatgggt	aaaccgaatc	102360
tctactaaaa	gtacaaaaac	tagctcagcg	tggtggcggg	tgctctgaa	cccagctact	102420
taggaggctg	agtcaagaga	atcgcttgaa	cccggtgaggt	ggaggttggt	tgcattgagc	102480
cgagatcgcg	ccattgctct	ccagcctagg	caacaagagt	gaaaagtctc	aaaaaaaaaa	102540
aaaaaaaaaa	aaaaaagaat	ttacatgggt	tgaattgcca	ttaaaagaga	tatgagaatt	102600
attgagtaac	aaataacttt	ttataaattt	aggcaagttt	tggaagattg	tactttgttt	102660
agaaacccaa	agcatagtat	ttgtagtgtt	tttatttact	ttagtgtgta	ggaaagtaac	102720
tttatccaa	gtctctggta	ccagtgtgtg	ctaaaagtga	ttgactaatc	tgtcaatctg	102780
aaattatttg	ttgctgaact	gctaattctt	ttgctcttat	cttttaggca	gatcttgtct	102840
ggactaccag	actcaagaga	ccaaatccag	cctttctaa	acccttgaac	aagtccttgca	102900
cgacactatt	gtctctcctt	acttcattca	attcatggaa	cctcggcgaa	tggagcattt	102960
ggtgaaattt	tggttagagg	ctgaaagtgt	tcattcaaca	acttgggtgc	gaataagagc	103020
acacagctca	aacacagtg	agcagagctc	actggctgag	cctgtctctc	catctaaaaa	103080

gcatgaaact	acagcgtctt	ttttaactga	ttctcttgat	aagagattgg	aggattctgg	103140
ctcagcacag	ttgtttatga	ctcattcaga	aggaattgac	ctgaataata	gaactaacag	103200
cactcagaat	cacttgctgc	tttcccagga	atgtgacagt	gcccattctc	tccgtcttga	103260
aatggccaga	gcagggaactc	accaaagtttc	catggaaaac	caagaatctt	cctctacant	103320
tacagtacgc	agtagaata	gtcccgttcc	tccactaaaa	gaattgtcag	gaaaaactaat	103380
gaaaagtgcg	tatgtgattt	tcttggtgtt	acatatgtgt	ctcactttct	ttttttaatt	103440
tactaagcag	aaottcagat	gaggaataaa	atgattggaa	tatttttttt	ctcctctaac	103500
tactttgtaa	tttgggagaa	tttggagagt	gtagtagagt	cagatcagtg	tatggaaaag	103560
gagcaggagt	gactggacct	tctaagaagt	gtgttatcag	aattagtaaa	tgaagggtca	103620
aatgtctac	ttttcccttc	cactgatttt	gacatcaaac	cattatccac	atagccttat	103680
ttctcccttc	gggtcttaatt	ttattaatat	tttactgcac	tttgacagata	aaatttttaa	103740
aaaattttta	aaaattgccca	ataagtgcac	tttattaagt	tcagtgcctta	gtgtatatatt	103800
ggatttttatt	tatttagtcac	aagacctttg	tgcaggtagt	aggcatgatt	atcttttttt	103860
ttttgagatg	gagtccttgc	ctgtcgccca	ggctggagtg	caatggcgcg	gtctcggtct	103920
actgcaacct	ccgggttccat	gccattctcc	tgcctcagcc	tcccaaatag	ctgggactac	103980
agggcgctgc	caccacaccc	ggctaatttt	tttgtatttt	tagtagagac	ggggtttccac	104040
catgtttcgc	aggatggctc	cgatctcctg	actttgtgat	cgcctgcctc	cggctctcca	104100
aagtgcctgg	attacaggca	tgagccaccg	cgcccggaact	gattatctta	tttacacatg	104160
agaaaaaccag	ggcttagaaa	ggtttaggtaa	cttccctctag	gttgtacagt	aaatgtggac	104220
ctagaagcat	tttgacacaga	gcacctgttt	ttttttcttc	ctatattagtt	tagaaattat	104280
atactcttaa	ttatcacctg	ggattttgat	tagacagcct	tcagtgtctt	tttcacatct	104340
aatgtttttt	gtgtctttaa	gggctaagt	atcttctcag	atcttttagt	tcactcattc	104400
tcagtgaact	aaaatgaggt	ctaactctgt	actgaatcaa	gttttcagca	tgtttatttc	104460
ttctcccttc	cctccctcct	tccttccctc	aaccaggctc	ccgaggagct	gggattacag	104520
gcgcccgcga	ccactcctgg	ctaattttta	tatttttagta	gagacggggt	ttcaccatgt	104580
tggtcaggct	gatcttgaac	tcctgacctc	aagtgaacca	cctgcctcgg	cctcccaaac	104640
tgctgggatt	acaggcatga	atcaccacac	ctgaaggcat	gttattttca	tcgcaaggtt	104700
actgtaagct	gggagaaagt	gcacacacct	gtactccacg	ctactcagga	agcttaaggt	104760
gagaagattg	cttgagccca	ggagttttga	gaccaacctg	ggcaacacag	caagacccca	104820
gctcaaacaa	agaaaaaag	ttattgaatt	ttttatttct	atggatcatt	ttttgtagtt	104880
ttttattctt	ttcacccctc	attcccactt	ttgatcccat	cttttattta	tttagtttta	104940
ttaaatgtat	atbtgtctga	taattctgct	atctacagtt	ttttgtggac	ctgactcagc	105000
atbtctttgt	ttcttcgcat	tcagactggt	gggtggttgt	gatttttagtg	atttttggcc	105060
gtgaacatgt	ttcttgagct	tttgtctgtg	ggaattctct	gtgtactctg	tataaattaa	105120
gttactctag	gtgttttgca	ttttcttttg	ccatgcacct	ggggcctggg	tcactacctc	105180
tctggtacca	ctbaaaactg	aatttttgtc	ttgggtgctc	gtactgatcc	tgtatgagta	105240
caggtttata	cttactgtag	aaatatgggt	tttgattatg	gggtattgtc	ccagatgggt	105300
ctggagtatt	aatatgctct	ctgttaaact	taatgtgttg	tcctgtataa	actccaaaat	105360
tctgaattcc	agaatactac	tggcccccac	tgtttaagat	aagggcactg	cctgtatttg	105420
ttttctgcct	ccactatbtt	ccttagttta	acacaaactc	acotttttaa	aaaaactttt	105480
gagagaattc	agtattggga	agagtttcta	acctgtttct	ggaaatggaa	gtccaaagtc	105540
tgtttctgta	attgtttttt	ttttgagatg	gagtcctact	ctgtcaccca	ggctggagtg	105600
caatgaagta	ctctcagctc	actgcaacct	ccacctcccg	gggtcaagcg	attctcttgc	105660
ctcagccccc	tgagttagctg	ggattacagg	tgcacccac	catgctgggc	tgatttttgt	105720
atttttagaa	gagatggggg	ttcgccatgt	tgccagggct	ggctctgaac	tcctgacttt	105780
gtgatctgcc	cacctcagcc	tcccaaagt	ctaggattat	gtttctgtaa	ttgtaataca	105840
tttattggtt	ttagaactg	tctttgcttt	agtggtaatt	ttcaataaaa	atagaaaatag	105900
cagtggagtt	attaaaagag	cattagttac	atttttccct	ttttcattat	cttcaaatat	105960
tatataatgt	aagtttgacc	gtatacttgt	gtatacttgt	atcagtttta	acacatacat	106020
agatttctgt	aatctgcacc	actataaggg	taaagaacag	ttagtctcct	cacctttgaa	106080
gtcaagcccc	acctctatcc	caacacttgg	caacccgtga	tctttctccg	tctcaatagc	106140
tttgcttttt	ctcttttttt	ttcttatttt	tttttttgag	acagcgtctt	gctctgtcgc	106200
cgagctggga	gtgcagtgag	gcaatctcgg	ctcactgcaa	cctccgcctc	ctgggttcaa	106260
gcagttctcc	tgccttagcc	tccctagtag	ctgggattat	aggcacgcac	caccacaccc	106320
ggctgatttt	tttgtatttt	tagtagaaat	ggggtttccac	catgttggcc	aggctgggtc	106380
caaaactcttg	acctcaagtg	atccacctgc	ctcgccctcc	caaagtgtctg	ggattacagg	106440
cgtgagccac	tgtgcccact	caggactttt	tttttttaaa	tttacattca	acttgtcatt	106500
tttttcttgt	atggattgtg	ccttcagagt	cacacctaa	agccctttgc	ctaagcaaac	106560
gtcatgaaga	ttttctcata	tgtttctctt	taaaagtatt	gtgggttggcc	aggtgccatg	106620
gcttatgcct	gtaatctcag	cactttgaga	agctgaggtg	ggcagattac	gaggtcagga	106680

gatcgagacc	atcctgggcta	atggcggtgaa	accccatctc	tactaaaaat	acaaaaaaa	106740
aaaaaaaaa	gcggggcggtg	gtggcggggca	cctgtagtc	cagctacttg	agaggttgag	106800
gcaggagaat	agtgtgaacc	cgggagggtgg	agcttgcagt	gagccgagat	cgccgcaactg	106860
cactccagcc	tgggcaaacac	agtgcagctc	catctcaaaa	aaaaaaaaa	agtatttatgg	106920
ttttacactt	tacgttttaga	tatatatctt	ttttgagtt	atgtcgtata	agtatgaggg	106980
ttacgtcaga	ttttttgttt	tttggtttatt	tttacatatg	gatgtctagt	tggtctaata	107040
ccatttgttg	aaaagacaac	ctttactcca	ttgaattgcc	tttgtacttt	tggcatattt	107100
gtctaggcct	gtttttggac	tcctttttct	gtttcatgat	gtgtgtgtct	attcctttgt	107160
taataaccaca	tgggtctaat	tactgtatag	taagtcttaa	aattgggtaa	tgctggcctt	107220
ataaaacgaa	ttgggaagtt	tttattttta	ctcttatttc	cattttctag	aagagattgt	107280
gtagaattgg	tgtcatttct	tcttttagata	tttgggtgaa	ttgggaagtg	atgccatctg	107340
ggcctaggg	tttgtttttt	gtgtgtgaga	cagagtctca	cttctgtcac	ccaggttgg	107400
gtgcagtggt	gagatcttgg	cttactgcaa	cctctgcctc	ccaggttcaa	gttatcctcc	107460
tgcctcagcc	tcccaaatag	ctgggattac	aagcgtgtgc	caccatgccc	gactaatatt	107520
tgtattttta	atgcagacag	ggtttcacca	tggttagccaa	gctggtctcg	aacttgtgac	107580
ctcaagtgat	tagccacact	tggcctccca	aagtgttagg	attatagatg	tgagccaccg	107640
tgcctggcag	gggcctaggg	ttttcttttt	cagagtattt	taactatga	attcagatta	107700
tttaatacaga	ataggactat	ttaagtatac	tggttcttct	tgagtgaatt	tttactgtag	107760
tttatggcct	ttgagttaatt	aattgtattg	aattgtcaaa	tttatgagcg	tgtaattatt	107820
tatagcattt	cggttttgta	gtggtatccc	tcttttatct	ctggtgttgg	caattgtgtc	107880
ttgtttttta	ttgtcagatt	gtatagggat	ttatagtct	tttcaaagaa	ctagcttttg	107940
ttttgatctt	tctgttgttt	tggtttcaaat	tttatgtatt	ttctgtctct	tattatttct	108000
tttctattat	ttctgcttgc	tttgggttta	ttttactctt	ttttttttct	ccaagtgtct	108060
taaaagtagaa	acttagattt	ctgggttgag	acctttcttt	totaagataa	gcatttcaata	108120
ctgtaaatct	ccttctcaac	actgctttag	ttcacacccc	acaaattctg	gtattttgaa	108180
ctgagaccaa	atgaaatgtt	ctaatttccc	ttgaatctta	ttcttttacc	aatgaattat	108240
ttagaataat	gttatattag	ttgcaagcaa	ttggagactt	ttttctgtgt	atttttctac	108300
caattatttct	tcatttctatt	atattatggt	cagagaatat	atlttgaaatg	atttctattca	108360
tttaattttta	aaaataacat	taaaaaattt	tttaaaatgt	gaatatacca	catacagtat	108420
aaagattgta	cattctgttt	ttggacagtt	ttctataaat	gtcaagttga	tttagttggt	108480
taattgaggt	gttcagtttt	tctttattct	tgctgatact	ttgtatgcag	ttatatcact	108540
ttattactca	gaagagtgtt	gaactttcca	actacaattt	ttttttccaa	ttttactttc	108600
agctctatct	gggtttgtct	catgtatttt	gaggctctgt	tggttaggtgt	gtacacattc	108660
aggatgatatt	cttctgggtg	aattgtcctgt	tttatcatta	tgtaattccc	tctttatggt	108720
aaattttctt	gttctaagat	cagaaaatct	tggtgtccaa	tttatataga	cactgcagct	108780
ttcatttgat	tagtgcttgc	atggcatatc	tttttccatt	tttttacttt	tgatctacct	108840
ttataattct	attttaaaggg	ggcttcttgt	aggcagcata	tagttgggta	gtgttatatta	108900
tttattttatt	tattttattta	tttatttatt	tattgagaca	gagttttgct	cttggtgccc	108960
aaagctggagt	gcagtgggtgc	aatcctggct	taccacaacc	tcacactcct	gggttgcaat	109020
gattctcctg	cctcagcctc	ccaagttagct	gggattacag	gcacgcgcac	catgcctggc	109080
tgattttttg	tattttttagt	agaaacggat	tttcaccatg	ttagccaggc	tcgtcttgaa	109140
ctcctgacct	cagggtgatcc	acctgctttg	gcctcccaaa	gtgctgggat	tacagggctg	109200
agccactgca	cccggtcgag	tcattgttatt	tttaattctt	tctcacaata	cagggttttt	109260
gttggtaaat	ttaattattt	taataataaat	tttagtataa	ttatttacct	taaatgtaac	109320
tggttgactg	gggtattttat	aatgtgtaaa	tataattatt	ggtattaata	taatttatatt	109380
actcataata	atatttaatat	ctttggattt	agattaccag	tttagtatat	gtttttctgt	109440
ttctccctct	ttgattttccc	ctttttttgct	tttttttttt	ttttaattct	tatttttttt	109500
tagtattttg	tgatcattct	tgggtgtttc	ttggagaggg	ggattttggca	gggtcatagg	109560
acaatagtgt	aggggaaggtc	agcagataaa	catgtgaaca	aggtctcttg	ttttcttaga	109620
cagaggaccc	tgcggccttc	tgcaagtgttt	gtgtccctgg	gtacttgaga	ttaggggagt	109680
gtgatgactc	ttaacgagca	tgctgccttc	aagcatctgt	ttacacaaagc	acatcttgca	109740
ccacccttaa	tcacatttaac	cctgagtggt	aatagcacat	gtttcagaga	gcaggggggt	109800
gggggttaag	ttatagattta	acagcatccc	aaggcagaag	aatttttctt	agtacagaac	109860
aaaatggagt	ctcccagctc	taacttcttc	tacacagaca	cagtaacaat	ctgatctctc	109920
ttttttttcc	ccacattttcc	ccctttttcta	ttcgacaaaa	ctgcatcgt	catcatggcc	109980
cgttctcaat	gagctgttgg	gtacacctcc	cagacggggt	ggcagctggg	cagagggggt	110040
cctcacttcc	cagatggggc	agccggggcag	agggcggccc	cacctcccag	acggggcagt	110100
ggcggggcgg	agggcggccc	cacctccctc	ccggatgggg	cggctggccg	gggggggggt	110160
gaaccccccac	ctccctcccg	gacggggcgg	ctggcggggc	gggggctgac	ccccacctc	110220
cctccagat	ggggcgcgctg	gcccggcggg	ggctgcccc	cacctccctc	ccggacgggg	110280

cggtctgcgg	gctgaggggc	tectcacttc	gcagaccggg	cggtctgcgg	gcggaggggc	110340
tcctcacttc	tcagacgggg	cggtccgggc	gagacgctcc	tcacctccca	gatgggggtg	110400
cggtcgggca	gagacactcc	tcagttccca	gacgggggtc	cggtccgggc	gaggcgctcc	110460
tcacatccca	gacggggggg	cggggcagag	gtggtcccca	catctcagac	gatgggctgc	110520
cgggcagaga	cactcctcac	ttcttagacg	ggatggcagc	cggaagagg	tgctcctcac	110580
ttccagagcg	ggggcgcccg	tcagaggggc	tcctcacatc	ccagacgatg	ggcggttagg	110640
cagagacgct	cctcacttcc	cggaacgggt	ggcgccgggg	cagagcctgc	aatctcggca	110700
ctttgggagg	ccaaggcagg	cggctgggaa	gtggagggtg	tagggagctg	agatcacgcc	110760
actgcactcc	agcctgggca	acattgagca	ttgagtgagc	gagactccgt	ctgcaatcc	110820
ggcactcctg	gagggccyag	caggcagatc	actcgccgtc	aggagctgga	gaccagcccg	110880
gccaacacag	cgaaaccccg	ttctccacca	aaaatgcata	aaccagtcag	gtgtggcggc	110940
gtgcccctgc	aatcccaggc	actctgcagg	ctgagggcagg	agaatcaggc	agggaggttg	111000
cagtgagccg	agatggcggc	agtacagtc	agcctcgggt	ttcacaaact	tggtggcctc	111060
agagggagag	cggggcagag	gagagggaga	cgagggagag	ccctcttttt	gctttctttt	111120
ggattatttt	aatttttcct	taaaatttat	tatcttactt	atattatttat	ttttttgagt	111180
gaattccctg	ccacagctcc	caagttagctg	ggactgcagg	catgtgccac	tacacccagg	111240
taattttttt	gtatttttag	tagagacagg	gtttccaccat	attggccagg	ctggtcctga	111300
actcttgacc	tcaagtgatc	cacctgcctc	ggcctcccaa	agtgcctggga	ttacaggcgt	111360
gagccaccat	ggcctgcctt	tttctagatc	ttatatattg	agttcttgat	tgatctcttt	111420
tatgtaggct	tttttagtgg	ttctctagga	attacaatat	acatactttt	cacagtgtac	111480
tcacatttaa	tattttgtaa	cttcaagtgg	aatgtagaaa	acttaaccac	cataaaaata	111540
gaactaggga	tgagggttaa	aaagagagag	aaaagaaatg	taataaagat	ttataaacac	111600
cgtttttttt	tttttttttc	tttttttttt	gagacagagt	ctctctttct	gttaccaggc	111660
tggagtgacg	tggcgctgatc	ttggctcact	gcaacctccg	cctcctgggt	tcaagtgttt	111720
ctcctgcctc	agcctactga	gtagctggga	ttacagggtc	ggccaccat	ggccagctaa	111780
ttttttgtatt	tttagtagag	acggttttcac	tggtgtggcc	aggatgggtc	cgattttctt	111840
accttctgat	tcgctctcct	cagcctccca	aagtgcctgg	attacaggcg	tgagccaccg	111900
cgcccggtca	agtctttaaa	tatttttttt	acattgcact	ttttctcttt	tccttcttag	111960
attttagtaa	cccaaatggt	agttttgtta	ttgtttggca	ggttcctgag	gctttcotta	112020
cttctttaaa	tttttttttc	ctgttgttca	gcttcgaaaa	tttctattca	tctgtcttca	112080
aattcactgg	ttctttcccg	ttatttccat	tctgttattg	agtctttgta	gtgaatttta	112140
aattttgttt	attatgtttt	ttagttctaa	aattttcttt	ttttgtgat	gtcttatact	112200
ttgctcctga	aactcttatt	tgtttcagga	gtgatcttat	ttcttagagc	atggttttag	112260
tagctactta	aaatttgttt	tatcatccca	gcataatgtg	cctcctgatt	gtcttttctc	112320
ttgtgagata	atgggatttt	ctggttcttt	atatgacaat	taattttgga	ttgtatcttg	112380
gacagtttga	cttacgttac	atgattotga	atcttgttta	aatcctgtgg	aaaatatatt	112440
agtttttgct	ttacaagca	gttgacctag	ttaggttcag	ttcacaaatt	ctaagcagca	112500
ttctgtcggc	ttctgggtcca	tcactcagttc	agttttgtat	cttatctgct	tatgtgcctt	112560
tctgtgtcca	gtctgggacc	tggccaatgg	tcaggctccca	aagcctttgt	acacttttag	112620
aagcaggggc	atgcacaccc	agctcacagg	tggcccccgg	agtgcacata	caactcgacg	112680
ttttcatggg	ctcctctttt	tctgtgatgt	ccctgacacg	ttctgccttc	taagaacctc	112740
cccttatccc	tttccctgtt	tctggctaga	aagtcagggc	tttagattcc	ctatacttca	112800
gcacacttcc	tgtagctatg	tcaacctctg	tggccacgac	ttcttcttct	tgggactgca	112860
gtttctcttg	tcagaaagta	ggattctctg	agctgctgtc	attgctgctg	tggctgctct	112920
gatgtgcctc	gggagtcgaa	ggagagaaag	gaacaaaaca	aaacaaccca	ggggatttcc	112980
tcacatctct	ttgatccgtg	agagccccc	ttcctgttcc	tcagaccaga	aatagagggc	113040
ctgtcttgga	acttcttctt	tgtgcactcg	gtgtgcagtt	tcagcttttg	agtccaggcc	113100
aggaggtgct	ggacaaaact	gtcaggagta	cggaggtact	gcaagttctg	attacttttc	113160
tcagtcaccc	tgcttccaag	ccttggtag	catttgtcca	ttgttttgag	ttgcattcca	113220
tgggagagac	agaagagtg	gcttatttca	tcttgacata	cttatttaga	tttcatatca	113280
aatcaacgga	tgatattctc	tatatatta	tgctgttttc	ccttttagcaa	gcacattagg	113340
aaaataacac	tttaacaccc	gcctttgggt	gtttctgtca	taattattaa	tacttgactt	113400
tttttttttt	tttgagacgg	agctcactc	tgctctttga	ggcattgtcc	ccataaaact	113460
ttggtaaagc	atcaataatt	ttatctttca	ttcacacaag	cttcaccata	aatttgatgt	113520
ttattcttcc	attttagcag	aattcatggt	gtcccaatag	gggtgtgtct	caaactgatg	113580
ttttctcctt	cttagtgcc	cagagtagat	cctgttcaga	tacgttataa	cagggtataa	113640
tgagtttatt	ttgggtgtaa	agtactttga	aattcatgca	tagttttttc	atcatatgca	113700
ttttccatag	ctttgaacac	cccatgttaa	ctctcctctt	ccacaaacca	aacaatgaaa	113760
aagcaccttt	gtgatggaag	tttattttgc	aataggaact	cacagtgtac	taagccctgc	113820
tattcatgaa	tataattcat	tactggagtc	caagttgctt	tttggttttt	gaagttctct	113880

tcttcccttg	caggtataga	acaagatgca	gtgaatactt	ttaccaaaata	tatatotcca	113940
gatgctgcta	aaccaatacc	aattacagaa	gcaatgagaa	atgacatcat	aggtaagcag	114000
tgtcttgaaac	tatggcaaaa	aaaaaatgac	aaaaaatgca	cagaactgac	aattttcggt	114060
attgactaaag	ataattttttt	cttaacatgg	aattttagcag	ttcccttcct	aattttgtttt	114120
ctgagtatatt	tttataatgg	attatagctc	actttaaaag	tttctcggct	gcattcggtg	114180
cgaggggtttt	tgcctgggccc	agatgggctg	cagtgtagcg	gggtgctcagg	cctgcccgt	114240
gctgagcagc	cgggccggcg	ggcggtacg	ctaaccggca	cagaccaccg	gatggactgg	114300
ccggcagccc	cgccaccagt	caogaagtgg	gggggacaga	aactttctggg	gttgggaagt	114360
cagtgagcgt	aaaagccggg	accaaagtct	ctaggcatca	gggctgcagc	ccaagagctc	114420
cacgaccagt	gggcaactgg	atggccagac	aggtgtctca	gtgggtggcct	ctccgtctca	114480
gggctttctc	ccactttctca	gtgggcccga	cgtccctggg	caccctggat	gtctacctgc	114540
attatgcaga	gccatcacat	ggcctgtgac	ttgccttttt	ttgccagtgt	attgtgccac	114600
acacagtgct	attttctgtgt	cattttggcac	agctggaggt	gcaaggagga	gggcagcctc	114660
atgtccagtc	ccagtttccac	gtaactttat	tcttctgaat	aaagacaatt	tgctaaccct	114720
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	agtttttctt	atatgtttga	cccaaattct	taggctttta	114780
cctgaataaac	aattgacagca	agatcaataa	atagtacaca	tttattaaac	actcactgtg	114840
tcccagacaa	tattccaagc	actttttatg	gatagactca	ttttaacttc	taagaacttt	114900
tgtgggataa	atacagttat	tttatagatg	aagaaactga	agcacagaga	agtttaagtgc	114960
tttgtccagg	gtaacagctc	agatatggca	gagtcaggat	ttgaaactag	acccctcacat	115020
acctttaactc	ctgtgctgtg	gcagtgtttt	tcatactgta	gggtggggacc	agccttctct	115080
tatgcccctca	ccccctgccca	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaatatatat	atatatatat	115140
atataatatat	atataatatat	aatatatatata	tatatataaat	atataatatat	ataaatataa	115200
tgtattagta	tatatgcata	tatatatatatt	attatatattt	agtatatata	ctaataacta	115260
atatacatat	tagtgtgtgt	atataatatat	atactagaat	aaaaaaaaatca	aagtatctca	115320
gagtagtaag	gacaaacatt	tcagaaaaat	gttttcattta	tatatacatg	tatgtatgtg	115380
tatgctgatt	caacaaatat	attttcttata	ggtttatagca	aaatagtttg	aaagctttta	115440
ctgtgtttta	tcaggaagac	cttaggtgaa	cgtatatattca	cagataaaaag	aggttatttta	115500
ttcatccaat	aaatattaca	ttctcatala	tcctaatattt	atgtatttttt	attcttcaaa	115560
aaagttagta	tttgtgattt	atgaaataag	acatgttctt	gcacttttag	cagatctgtc	115620
ccgatgttgg	gcttcttttaa	tccttagtgt	gggtgctttg	cactcactca	ctgctgggga	115680
cagcaagacc	cctgttagtc	tcagctgtgt	ttcttaaat	ggcccactgt	accttccagt	115740
tagctattct	ggggtccatg	tcagtgttgg	tcatttttcc	ttttctttct	cccacacaga	115800
tacctataac	ggctataaca	taggcctggg	ggctgttggg	ggcttatccc	tatctgcttg	115860
tatttaaggg	gtactgtttc	actgagtttt	gctgcagat	gttgtcatga	gatttgagggt	115920
tttctgtgtt	gttgctctat	ttttabgtgg	gaatttgcta	ctatcatcat	ccctagacca	115980
gcttttcccta	gtaatacaac	agggatgttc	tgactgatta	gagtttgctt	gtttgaagaa	116040
ttgggtggct	agtgattttt	ttttgagggg	agtcctgtacc	agtttaatagc	ctgactggcg	116100
tgtggataaaa	aagggaagcag	tttcaagtca	aataaaaacac	ttaaaatgaa	accacactgc	116160
aactctctttt	cttttacttta	agcttaactca	aattaatgat	gatgtaatcc	catgaaggaa	116220
aagtcctctg	aaggatcaag	ttgataacat	tttgtgatca	aagaatttga	gaaaacctct	116280
atccagtggt	ctatcatttat	atatttttagg	atgttaatta	cctgtgtggc	tttagggcaag	116340
toattttttcc	tocttgagcc	ccattctttaa	tcctgtccaa	attatttgtc	tcctcttgca	116400
gttggaactat	tttaatatag	ctgtccttca	agtgagtttt	gttcaaaggga	gccttcactt	116460
tagctcttac	tgtgtaccca	ctttgcatag	tcctgtttta	aatgtaatcc	ttggattttt	116520
ggtgtttgcta	actaattact	gtttttatgt	gaggattttag	agtgatccag	aatctatact	116580
tgcactacct	ccttcatctt	ccacaaatgt	ttgaagtggg	agaattttta	aaaactttga	116640
aggtaacagct	gacagaattt	gctgatgggt	tggaaagtgg	tggtatgaga	gggaaaaaaa	116700
ggaataaagc	atgactgcct	tttttgtttg	tttgtttgtt	tggttttgag	acggagctct	116760
actctcgcca	ggctggagtg	cagtggcgtg	atcttggctc	acggcaacct	ccgctcctg	116820
gggttcaagcg	attcccttgc	ctcagcctcc	caagtagctg	ggactacagg	cgctcgccac	116880
cacgctggcg	taattttttt	ttttgtatbt	tagtagaaac	ggggtttcac	cgtgttggcc	116940
aggatggctct	ccatctcctg	acctcatgat	ctactcacct	tggcctccca	aagtgtctgag	117000
gtttacaggca	tatatataag	catataaagt	gtgttatagc	atacaaacag	gtatatatat	117060
aaacatgdcag	tocacacagc	tgataggaat	gaggcagtag	tgaaggagaa	gttgatgtag	117120
gagagggggac	agttgttaca	ggaaagaagt	ctggaggcag	aagggatgaa	ttccagtgtc	117180
cacatagaag	attgtcttaga	tgggagcagc	gacaattttat	ctagagtcac	aggaaagaat	117240
gcagtagacag	ggtagagatg	caggtgagtt	gaaagatgtg	agagatgatg	gaaataattt	117300
tctgattgtct	tctatatctt	caagggaagca	ggaagcaaaag	tcctcagcaa	agagaataga	117360
agagggtgtta	aatattttgag	aaaggagctg	tactgtagaa	aaaaaaaaaa	ctcagtttct	117420
ccttctgaac	tctcacaana	cagaaccctt	ccatgactct	agttgtgtgg	ggttttttcc	117480

ctgtcagcta	ccaattctgc	agatgattgt	tcagtgaaca	ccaactgggt	gtcctctaag	117540
tcagttcagt	tctcacactg	tttacctgga	gatagcatca	gatcccacag	attgaggact	117600
ctgtcccaca	agactgcctc	cacttcagat	gccagttctca	agtacaagtt	gtggcctgtg	117660
cttctgactg	acottctata	aattggagtt	cccacagtc	cctccctggg	ttcaataaat	117720
ttgctagagc	agctctcaga	actcagggaa	atgctttaca	tatatattacc	catttattat	117780
aaaggatatt	acaaaaggata	cagattgaac	aggcagatgg	aagagatgca	tgggcaaggt	117840
atgggagagg	ggcacagagc	ttccatgcac	tctccaggtc	atgccaccct	ccaagaacct	117900
ctacagattt	agctattcag	aagccccct	ccccattctg	tccttttggg	ttttttgttg	117960
agacttcatt	atatagggat	gattgatcat	tggctattgg	tgatcagctc	aaccttcagc	118020
ccctctatcc	cgggaggttg	gtgggttagg	ctgaaaagtc	caaacgtgta	attctgcctt	118080
ggtctttctg	gtgattagcc	ctcatcctaa	agctctttag	aggccacagc	cacaagtcat	118140
ctcattagcc	ttcaaaaagaa	tccagagatt	ccatgaattt	taggcgctgt	atgctaagaa	118200
actggctaaa	ggccagttgc	aatgtctcag	gcctgtaatc	ccagcacttt	gggaggtga	118260
ggcaggagga	togtttcagg	ccatgagatc	aaaaccagcc	tggtaacat	agttagagcc	118320
ccctacaaaa	aatttaaaaa	ttggccaggc	gtaatagctc	ttgtctgtag	tctcagctac	118380
tcagaaggct	gaggatcact	gagccctgga	gttgagggca	gcagtgagcc	atgatcgtga	118440
cttcagactcc	ggcttgggtg	acaaagtgag	accttgtctc	agaagaaaaa	ggaaaaaaa	118500
aaaactgggc	aaagactaaa	taacatattt	cacagtatca	cagatttcta	ttgtctagga	118560
aagtgaattg	aaacagacca	ggacactagt	atgatccctt	gggttctatga	aggtcccact	118620
aaagtccatga	acacaaagtg	agactaggca	tcattgttata	tgggttttcc	agccatgttt	118680
aacagctagc	taaaatagcta	attgtttcgc	tgcagtttat	tttagcagtt	ccttatttta	118740
gcacatttca	tgttttaaaa	ttctaccaca	taacatttta	ataaactttt	ttacagataa	118800
cttcacaaaat	ccataatttt	ttaagttaca	atcccagaaa	tagaattgct	cattgaaagg	118860
gtatgttcat	ttttaaagtt	atgctagaaa	ctgccaaatt	gccttcagaa	aaaggtgttt	118920
gtatcccccac	taacactagt	gttagttttc	ttgtgcccct	gctcaagtat	acatattatt	118980
aaaaacaaatg	ttgggcccagt	ttactagata	aaaggtgtag	tgccctcctta	ttctaattcta	119040
tttgattact	agttagtatg	tatgtctttt	cacgttggtc	attttatgtt	tgttcccttg	119100
tggattgtca	tgtcctttgc	tcatttttct	tttggaacat	ttcttagtag	tttataagag	119160
ctotttggtat	tttaatgata	ttctttttag	aactgtcatg	catgctgcaa	atcttttttc	119220
tgtttgtttg	cctttgtatt	ttgtttttgg	agggtttcta	tgtataggaa	ttaaatttta	119280
tgttgttaaa	tcttttgatt	tctgtttttg	calatgtact	tcaaaaagact	ttctatttta	119340
agatcaagtg	ttacctgtat	ttctttttag	ttctatttta	aacctcttaa	tttatatgoc	119400
tgtgctgtta	actcccaagt	tgattcacaa	gtgtgtatac	atagtttgaa	tttagtggca	119460
atttaattat	ttacaacttc	ttttgcagca	aggattttgt	gagaagatgg	acaggtggat	119520
cccaacttgtt	togttttggc	acagtcacata	gtcttttagtg	caatggagca	agagtaagtt	119580
agttcatatt	ttcacattgt	gcactcctagg	gaattttgggt	tcattgtttag	gaatgggctt	119640
cactcagcta	aaaacaaagt	atttttgaga	atttaaatat	tttggatatt	tacaagatca	119700
tataaaagcat	actotatott	ggttaacagt	ttctttttaa	tataaattat	gtgaactott	119760
aaaattttca	ttttcatttt	caatgttaat	atttcctaag	ttaaaataat	ttgttttttag	119820
ttctgaaata	atttggggag	tgatttgatc	tgtagtgaat	atgactatta	gaattgggtt	119880
atltatttta	ataatgcctg	tcttcagatg	gctctcctaa	tttgtagttt	aggtcttaag	119940
ctaaattggat	gctatataac	taaatccaca	tagattttgt	gaaatggctc	cagaggtttt	120000
ttagatttat	tactgctatg	tgcctttaa	aaaaatctat	tcattctttc	acttaacatt	120060
tatcagaaga	gtgctctgtg	taagacgtgg	ttaggcatag	tgccagtcct	gaagggaagt	120120
acagccta	aaaagacata	gggcatgttg	tttggttact	gtaatatgaa	gtggcatgtg	120180
ttaaatgtca	ggggagaact	acaaagtcac	aaaaagggtg	gagagattac	atacaggtaa	120240
aggaatcagg	aatgacacca	tggggagtaa	ggtagtggtg	acctaggcct	ttaaagataca	120300
atagggacag	tatggaaaga	gtatattttt	cccacttaaa	ctctttcctt	ggtcgttccc	120360
tcaaattttc	ccctttgtcc	atgtgcaggc	acttttagtg	gtttctgcga	agtcaccatt	120420
tctgtaata	ccagattgaa	gtgctgacca	gtggaactgt	ttacctggct	gacatttctc	120480
tctgtgagtc	agccctcttt	tatttctctg	aggtaaagtc	tgcattttct	ttcacactct	120540
attcagagcat	tccagcctct	aactatcaat	gctggggccc	tgtctatagg	aaataacaca	120600
gaagagccaa	gtcattttcca	aaaagatgta	tcattgtttc	aagttgtttc	tgatggcaag	120660
agtaatttta	taatatatta	gagagaacat	gaaaaattcaa	tgtattaaat	aaototaatt	120720
ttgagaaacc	taattaaact	actgcatgta	agagagtgca	tgtttttta	tatttggagc	120780
tatttttaaa	ccacagaatt	tgaactttgc	ttccagtgca	taaattgcag	accagacttc	120840
agaagagaaa	aaaagtagta	aattttttct	tatgctcatc	attttttact	tagtcacttg	120900
ataggattgc	ccagtgaaga	agcattttgca	acagacaatg	agtatattaa	tcttttttag	120960
gcatacagct	tagtataatg	ctctttgtta	ggcttcaaca	agtgaattaa	ttttgttggg	121020
aagcaaatga	ctattaaagta	gaaagaggat	tccagctctc	acaaagcagt	aatttagaca	121080

ctcgattctg	cctctttaca	agaatacagg	tactcagttg	atltgttttc	tcactccctt	121140
tctttgctat	aagtttaaat	caacaatttg	tttaggttaa	tatgtcctca	tggaatgggtg	121200
gaaatgatca	gatataaaat	atlttggttg	gttagtttac	tctttatatg	tttgctggca	121260
aggaaccaca	aatccagttt	agtataat	ttactctagt	tcactaaaag	tttgcatcca	121320
gctgtgtagg	tagtggttgt	ttctgtttaa	cttttttttc	gtctaaaaga	atactttaaa	121380
acttttcaat	ctaaaatgac	tgtaacttgc	tgacaggtgt	taacagaaga	agtagatctt	121440
tttggttttt	gcttatgacc	tgtattttaa	tatttgagct	tatagattag	agattgtgag	121500
agaaatctgt	ttatagtctt	atlttccctt	gtgtattttt	tcttccctagt	acatggaaaa	121560
agaggtatga	gtgaatatct	tacaattctg	gttggtcagca	gataacttcc	agtcctcagct	121620
tgttgccaaa	aagggccaat	atgatggaca	ggaggcacag	aatgatgcca	tgattttata	121680
tgacaagtga	gttatattga	tagatggagt	cagcagatac	ttattgaaca	tttgatattgt	121740
tttggtgaaa	taaagatgaa	taaaactcagt	ctctgttgct	aaggagctca	caggaggcag	121800
cataaaagct	gcttttatat	ggtgtttgtg	aagctttggg	gggtcttaga	acaaaagtctt	121860
ctgctgggaa	aggggaggtg	tatgtgggtg	aaacaggatg	gcaatggtgg	tggttcaaggga	121920
gtgtttccca	gaagagagat	tttggtttgga	tcccaagaa	agaagggaat	tttgctaccc	121980
agagaaggca	gaaaaacaaca	tcttaggcac	agccattggc	ccagaagcca	tggaacagta	122040
ggggaaagct	gcactttcaa	gaaacttgag	tttagataat	caaaggagtg	gggaatgaaa	122100
atgaggtatg	tggtactaat	tggaatagat	tgtaagggac	cttgaatgcc	tattttatggg	122160
tatattatata	tttctgtata	aatctgctca	ggcacgttgt	taattagttt	tttatttagtt	122220
ttcactgaaa	atgagaggat	ggaaaacatca	tacagtatac	aaaattgaaa	atatctgtgc	122280
aggcagatga	tgagcttgtg	gccagctctg	taacgtatgg	tattcttttc	atttaacttt	122340
tcttactctg	taaaaaaagt	aattcgttgt	cgggcacggg	ggctcactcc	tgtaactcaca	122400
acacttttgag	aggcagaggg	aggtgaatcg	cttgacocca	ggaatttgag	accagcctgg	122460
gcaacatggc	aaaaccggcc	tttactaaaa	atacaaaaat	tagctgagcg	tgatggcgtg	122520
cgcctgttgt	cctagctact	taggggcctg	aggcagaaag	atcacctgag	ccttggggag	122580
tcgaggctgc	agttagctgt	gatccactgt	actccacctt	gggcagggca	gtagagtgag	122640
acccctgtct	caaaaaaaaa	aaaaacaaca	aaggtaat	gttatttgta	tccttaagca	122700
aatgctaaa	gggttaacttg	gggtagagga	aaagctccaca	gatgttaggg	tttggaagaca	122760
ctaattagtat	ctaggccagt	ggttccctgaa	catttagctg	tgggctcttg	ctgggctgtc	122820
tgcataggaa	tcacctgaga	gcttattaaa	aatagggttt	caggctgggt	ggggtggctc	122880
acgctctata	tcccagcact	ttgggaggct	gaggcaggcg	gattacttga	ggtcaggcgt	122940
tcaagaccag	cctggccaac	atggtaaaac	cccgctctcta	ctaaaaatac	aagaattagc	123000
caggcatgat	ggcacacacc	tgtaatccca	gctactcagg	aggctgagga	aggagaattg	123060
ctcgagcccg	ggaggtggag	gttgccagtga	ggcgagatca	tgccactgca	ctccaggcgt	123120
gctgacagag	ggagactctg	tctcagaaaa	aaaaaaaaaa	ataggttttc	agtcggggtg	123180
ccgggtggctc	acacctgtaa	tcccagcact	ttgggaggcc	aaggcaggca	gatcacttga	123240
ggtcaggagt	ttgagaactg	cctggccaac	atagtgaaac	cttgtctcta	ctagaaaacta	123300
caaaaaatta	actgggcatt	ttgacgggtg	cctataatcc	cagctactag	ggaggctgag	123360
gcaggagaat	tgcttgaacc	ogggaggcag	aggactgcat	ctcaaaaaaa	aaaaaaaaaa	123420
aaaggtttcc	agtcocccctg	tctcagaaat	tctgattctg	caggtttgag	gtgtgaccag	123480
gaatctttat	ttttagaaga	cataccagat	aattctgata	aatagccagt	ttagggtatg	123540
agtcctaattt	tcttattttg	caagtgaagg	aaataaggcc	cagagaggta	atgattttct	123600
caaagtcaca	gaacaagtta	gtggcagaat	ttggactgga	atgcagttct	taatgttctg	123660
tccagtgttt	attctgggtac	agtatgtttg	tagaagggtat	tacgtaagaa	acattgttat	123720
atagatgttg	agataggaag	agtttacatt	tagaaatttg	gtctaaaatg	cctgaacatt	123780
caagtctgtg	aggagtattg	accaacttac	tcaatacaac	ataggagatt	cacattttgt	123840
tacaaaaatg	ctgattttaa	aggagagttt	tctttttttt	cttctttttt	atttttttgg	123900
atggagtctt	gctctgtcac	ccaggctaga	gtgcagtgac	acgatctcag	ctcactgcaa	123960
cctccacctc	ctgggttcaa	gcggttctcc	tgccctcagc	tctgagtag	ctgggattac	124020
aggtgggggg	caccacqccc	agctaatttt	tgatattttt	gtagagacag	ggtttcacac	124080
tggttgccag	gcccgtcttg	aactcctgac	ctcaagtgat	ccaccaccca	ctgctcccca	124140
aagtgcctgg	attataggcg	tgagccactg	tgcccagcct	gcttgttttt	gtatcatata	124200
tatgcacat	cataatcatg	cattatcaac	cttctgtatt	ctgtcaggac	atagaaaaca	124260
ttagagtgtc	tggaagagag	cotttttttt	tttctcgcct	ttaatgcttt	ttttgggtatt	124320
catttcaata	tcagcttacc	aaaacattac	ctgcattata	cccacacag	gtagaaatct	124380
ttgtgttatc	aatattgggt	actcccttcc	cacacccag	catcagtaag	tcctgttcta	124440
tccaaatagg	tcatatgcct	ctagctccac	cctcagtgct	gttttggttt	gaattttgtac	124500
atgtttactc	ctgatgcctt	gtagttatga	tgatgtgttc	ttattttatt	ctgtgcatac	124560
aagttctcag	ctcgtctttt	agggaaaatg	accatgtctt	cctttcctat	aaattccttt	124620
ctatctatca	agtcctcaac	agagaatagg	taccataaaa	tatgtgattg	ttagtttctt	124680

tgccctcagtt	gtagtctgat	ccttacagct	tttaaacac	agtagagttc	accgtcaaga	124740
actaaggatg	gttggcaggg	agatagaaag	gtagcaagtt	gacccaacta	tctctgggga	124800
agtggggaaca	aagaaagggtt	acatcagcac	tgatcatcaca	tagctctata	gttctaggcc	124850
tgccaggtctca	atcaagtagc	cttgtataag	attctctgga	ggaggtgctg	aaagtgtgctt	124920
atacttgcta	tggaatttga	ttttacttgc	gatatctttt	taccataggt	acttctccct	124980
ccaagccaca	catctcttgc	gattttgatga	tggtgtacga	ttagaaattg	aatccaatat	125040
ctgcaggga	gggtgggcac	tccccaactg	tttcacaaact	ccattacgtc	aggcctggac	125100
aaccatggag	aaggtaaccc	agaacttcaa	acgtatcaaa	ctacaagaag	ttttattggt	125160
agaaactcata	aaatataagg	tggaacaaac	aagcagaata	gcacagtgga	aattgaagca	125220
gtccagcaaa	gtgattaaag	gcagagggct	tgagtctggc	ctgggtatgta	cagtcaogtg	125280
ccacataaca	ttttagtcaa	cagtggactg	cgtgtacgat	ggctctgtac	gattataatg	125340
gatcaaaagct	ggtagtgcaa	taataacaaa	agttagaaaa	aataaatttt	aataagtaaa	125400
aaagaaaaaaa	gaaaaactaa	aaagataaaa	gaataaccaa	gaacaaaaaa	aaaaaaatta	125460
taattggagct	gaaaaatctc	tggtgcctca	tatttactgt	actatacttt	taatcattat	125520
tttagagtgc	tccttctact	tactaagaaa	acagttaact	gtaaaaacagc	ttcagacagg	125580
tccttccagg	gggttccaga	aggagggcatt	gttatcaaaag	gagatgacgg	ctccatgcgt	125640
gttactgtccc	ctgaagacct	tccagtggga	caagatgtgg	aggtgaaaga	aagtggttatt	125700
gatgatcctg	accctgtgta	ggccttaggct	aatgtgggtg	tttgtcttag	tttttaacaa	125760
acaaatttaa	aaagaaaaaa	aaaattaaaa	atagaaaaaa	gcttataaaa	taaggatata	125820
atgaaaaatat	ttttgtacag	ctgtatatgt	ttgtgtttta	agctgttatg	acaacagagt	125880
caaaaagcta	aaaaaagtaa	aacagttaaa	aagttacagt	aagctaattt	attattaaag	125940
aaaaaaattt	taaaataaatt	tagtgtagcc	taaggtgaca	gtgtgaagtc	acagttagtg	126000
acaataatgt	ctagggcctt	caaattoact	taccactcac	tcgctgaact	acccagagca	126060
acttccagtc	ttgcaagctc	cattcatggt	aagtgcctta	tacagatgta	ccatttttta	126120
tctttttata	tgtattttta	ctgtgccttt	tctgtatttg	tggttaaaata	cacaaattct	126180
taccattgca	atagtggcct	acgatattca	ttatagtaac	atgtgataca	gggttgtagc	126240
ccaaaagcaa	taggttgtac	catatagcca	aggggtgtag	taggccatac	catctagggt	126300
tgtataagta	cactctgtga	tggttagcaca	atggcaagca	gcctaacgga	aattctgttt	126360
attgattgat	tgatttgattg	altgattgag	acagagtttc	actccattgt	ccaggctgga	126420
gtgcagttgc	acagtcttgg	cacactgcaa	cttctgcctc	ccaggttcaa	ccaatttatcc	126480
tgccctcatcc	tcccaagtag	ctgggattac	agggcaggcac	caccatacct	ggctaatttt	126540
tgtatttttag	tagagacagg	gtttcaccat	tttggccagg	ctgttctcga	actcotgacc	126600
ttaaagtatc	tgcctgtctt	ggcctccgaa	agtgctggga	ttacaggcat	gagctaccat	126660
gcctggggcag	taactgaaat	tctctaatgc	cattttcctt	atctgtaaag	tgacgataat	126720
atgcacgttt	accctcaaagt	tactttgatg	attaaagtaa	ggtaattgat	ataaaaataca	126780
tattaaacata	gtacctgaca	catggttaagc	atcaaaaaat	gttaactact	tttattacta	126840
ttatttattac	gtatttttaa	ataattagag	agcagtatca	aaaattagct	gggcgttagtg	126900
gcattgcacct	atagttccag	ctactcagga	ggctgaagct	ggaggattgc	atgagcctgg	126960
gaattaaagg	ctgcagtgag	cctgtgttcat	gcccctgcac	tccagccttg	gtgacagagc	127020
aagaccctgt	cttgaacaaat	taaaagaagge	attatgcgcg	aacgttagct	tagaaatgat	127080
ccacatatat	caccagttaac	tgtcaacagg	attggaaacc	tagttttggg	tattatgatc	127140
acaagggtatt	attaatagct	tatttaataat	aaagcgttgg	ctaggccacg	cgactcacat	127200
ctgtaatccc	agcactttgg	gagggccgagg	tgggtggatc	acctgaggtc	aggagtttga	127260
gaccagcctg	accaacatgg	agaaacccca	tctctactaa	aaatacaaaa	ttagccgggc	127320
gtgggtggtgc	atgcctgttaa	tcccagctac	ttaggaggct	gaggcaggaa	aatctcttga	127380
accocgggagg	cagaggttgc	agtgaagctga	gatcgaccca	ttgcactcca	gcctggggcaa	127440
caagagcaaaa	actccgtctc	aaaaatataa	ttataataaa	taaaataaaag	taaagtattg	127500
atgttttgta	atgatttatt	cttctaataga	actagaggag	atttttccag	gaatttcaga	127560
gocagtggag	ttatgttgct	tgtatgtgtc	atgtgtatcc	aggtgaaaaa	acttaattaa	127620
acgctattat	ataataccat	acataaaaaac	tgaatttttag	gaataactgaa	gaatgacata	127680
tagaagtcaa	atcattaaat	agctagtagt	aaacagaata	gagtgctcagc	tgttacccaa	127740
tgatgataat	attttccaga	ttaaaaattaa	accttttctg	atttttaaagg	aaaagttcag	127800
atctgtatca	tataaagaat	gtaaatttttc	agggtaataa	aattaaaaatg	cagagagaaa	127860
aatgcacaaa	tagttctttac	tagatgtgtg	tatgtaaggga	acttagacta	attttaagaa	127920
cactgtcaag	accctggtag	ttaggttagga	aaaaagacat	gaatgattca	ttcaacaaa	127980
actttgagta	tttctgtgct	agatggtagt	gttacagtg	taaacaaaaat	aaatgtgttt	128040
ctgctatctc	ggagcttagt	ctacaaaaaa	ggtagacat	ggccggggcac	gggtggctcac	128100
gcctgtaatc	ctagcacttt	ggaagatcga	ggcgggtgga	tcacctgag	tcaggagttc	128160
aagaccagct	tggccaacat	ggcgaaaccc	cgtctctact	aaaaatacaa	aaattaactg	128220
ggtgtggtgg	cggaacacct	taatccagc	tactcgggag	gctgaggcag	gagaatacact	128280

tgaacctggg	agacagaggt	tccagtgggt	cgagatcatg	ccactgcatt	ccagcccggg	128340
ggacaaaagc	gaaaatacgt	ctcaaaaaaa	caaaaaacaa	caacaaaggc	acgtattaaa	128400
tacgaacata	aataatttaca	aattatctct	aataagttct	catgtttatt	atttgcttgg	128460
ccagttacaa	acttttctct	cgtagaatta	gaaatataaa	taataaacct	gagaactcat	128520
tcagtataat	taataattat	tcaatgttaa	tcaaaacatc	tatgtacaat	taggcattta	128580
tttaagaatt	atttgaaaaa	aaaacaatgt	ggaaaacagat	atgttgatat	attgctagtg	128640
attgaaattg	ataatgttct	tttgaagagt	aaagtgaoca	tatatattaa	agttaaaaat	128700
taactcagca	atcacacgcc	tgggtgagtt	tcttaaggaa	atcagtttga	aagtaaaatc	128760
aatatatgca	caaagacttt	aacattttatc	ataaaaccaga	aaaatcgagt	ttcaaattat	128820
atcctatgga	ctattttctg	ctaaaaagta	ttaatatcaa	ctttatgtaa	tactttctgt	128880
acaatatatt	tgggggagaa	aaccaacaaa	aattacatgc	attgtaattt	tttttttttt	128940
ttttttttta	gacagtcttg	ctccagcgct	caggctggag	tgcagtgggt	caatctcggc	129000
tcactgcaac	ctccatctcc	caggttcaag	caattctcct	gcctcaggcc	tcccagtagt	129060
ctgggattac	aggcgctcac	caccatgcct	agctaatttt	tatagttttt	agtagagatg	129120
gggtttctac	atgttggcca	ggctgggtctt	gaactcctgg	tctcaagtga	tccgtctgcc	129180
tccgctcctc	agagtgtctga	gattacaggt	gtaagccact	gcacccagcc	ttatgcatta	129240
taatttttaat	ttgtaaactg	tacaaaggga	taatacttgt	agtacaacaa	gaagtaaaaa	129300
catttggttat	aggtagttaa	catttgtaac	cagtagaatt	ataggtaaaa	tttattttatt	129360
taaaacagtt	ttagtgggat	ttgatttcaa	ctttaaaata	atgcttttca	tctctatcag	129420
gtcctttttgc	ctggcttttt	gtccagcaat	ctttattata	aataatttgaa	tgatctctac	129480
cattcgggttc	gaggagatga	atttctgggc	gggaacgtgt	cgtgactgc	tctcggctct	129540
gttggccctc	ctgatgagtc	tcaccagggg	agttctgaca	gctctgcgtc	tcaggtattg	129600
actgatttgc	tctgccatta	gggagaaaag	catacacatc	ctttccttca	catcccgata	129660
acagatccta	ttatttgtaa	attttaagtt	gtggaaaaaa	aagataaaag	ccaggcacag	129720
tggcctgtgc	ctgtaatccc	agcacttttg	gaggctgcgg	tgggcggatc	acacgaggtc	129780
aggaattcga	gaccagcctg	gccgacatgg	tgaaccccca	tctctactaa	aaatacaaaa	129840
attagccggg	catggtggca	ggcacctgta	atcctagcta	cttggggaggc	tgaggcagga	129900
gaatcgcttg	aaccaggag	gcagaggttg	caatgaacca	aaatcacgcc	actgcactcc	129960
agcctgggtg	acaaagttag	actgtgtctc	aaaaaaaaaa	aaaaaagaga	gaaataaaat	130020
tagcctactt	actatcttct	aatcaagcca	tttgtggtaa	cttaaaatat	actgtattgt	130080
aaagtatcat	gctgtttcat	ttaggccatt	attctatttg	aatctgtggc	tgtttctctt	130140
aataaatcaa	gtaatatgga	atataattcat	agcctctgaa	gagctcttta	tgtaagtatt	130200
tatttaggat	actttttgta	aaataagtga	atgaattctt	aggtctcctt	tttttttctt	130260
ttcttgagac	aggtgtctct	cgctgcaacc	tggaaattct	gggtctcaat	aatccaccca	130320
ccacagcctc	ctggaatagct	gggactagag	gcactgcacca	ccacgcctgg	ctaatttgaa	130380
attttttttt	ggccaggcat	gatgtttcac	gcctgtaatc	ccagcaactt	gggagaccga	130440
ggcaggcaga	tcacgaggtc	gggagatgga	gaccagcctg	gccaacgtgg	tgaaccccg	130500
tctctactaa	aaatacaaaa	attagctggg	tatgggtggc	catgcctgta	atccagcta	130560
cttgggaggc	tgaggcagga	gaatggcttc	aaocaggggg	toggaggttg	cagtgagccg	130620
agatcacgcc	actgcaactcc	tgcattggtga	cagagtgaga	ctccatctca	aaaaaaattt	130680
ttttttttaa	tgatggagtc	ttgtgtgtgt	gctcagggtg	gtcttgaacc	cctgacctca	130740
aatgccgcct	gcttcagcct	aagtttctct	ttttttttgt	aagagacagg	gtcttgcctat	130800
gttggccagg	gtagtctcaa	actcctggct	tcaagcagtc	ctcccactct	ggcctctcaa	130860
agtgtgggga	ttacagggct	gaaccactac	ctataatgtt	gtgttttact	caaggccttt	130920
tgattttcgt	ttgcattacc	gtgcacacatt	gtgcatttcc	ttgacctttt	ttgggttttt	130980
tggagtgcct	tcatatgtta	aaccatacct	gattctcctc	aaaatcacac	aaagtagaat	131040
atcctaagac	aagaaatcta	aggaggcata	aagaagttaa	ctggttttat	taaaactaca	131100
cagtaaatga	tagagccaga	aataattcccc	ttctagtgtt	cttcaccatc	agcttaattg	131160
agcataataa	ttttctaaft	actgttgaca	aataaataac	cctttgaatt	ttcaatactg	131220
ggccttggat	aaattttctc	aattttgtaag	agagtattat	cgtattgcca	tttacaagac	131280
tctcctgagt	atctttttct	tctgttaagt	ttacctagga	gataaaactg	tgagtatggg	131340
tgccattttg	gttttttgat	ataggttaga	atgtcttggt	tttttttttt	tttttttttt	131400
gtttttgttg	ttgtcattgt	ttgagacagc	atcttgctct	gtcgccagg	ctggagtgtca	131460
atggcaagat	cgtggctcac	tgcacactcc	acctcccggt	ttcaagcaat	tctcctgctc	131520
cagcttctct	agtagctggg	attacaggca	tgtgcaacca	cacctggcta	atttttgtgt	131580
ttttagtaga	gaaggggttt	cacctatgtt	gtcaggctgg	tattgaactg	ctgaactcat	131640
gatccacctg	cctcggcctc	ccaaagtgtc	gggattgcag	gcctgagcca	ctgcacctgg	131700
ctgaatgtct	tgtttttgat	taggcactta	agaaaggcct	aggtactaac	cataaaatat	131760
atltttatac	cttttgttga	tactatatat	atagaaaact	gcacttatca	taaccttaga	131820
caccttgaag	aatgtttcac	agcagaacta	acctatgtga	ccagcatcc	agatcaaaaa	131880

cagcattatc	agccctctca	gaagccctct	tgggcccctt	ccattcactg	tccttcttgt	131940
caccagggtg	gctaactatcc	tgacttttga	tggcatagat	tagcattacc	tggtctctgtc	132000
attttataaa	taaaaccata	ctgtgtattc	ttttcttgta	cagctttatt	gtgctaatcc	132060
acatttacat	catacaattc	agtggttttt	atatggtcac	agagtttagt	aaccattacc	132120
acatcgattt	tagaaccattt	ttttcactcc	agatagaaac	cccttttact	taaacctcaa	132180
atcccccact	ccaccagccc	taggcagcca	ctagtctact	ttttatctct	atagagacaa	132240
tagatttgct	tattctggac	atttcataaa	catggaaacg	tattattatgt	ggctctttgt	132300
tgccaaactgt	ctttcaactta	gcatactgtg	ttcaaaaagag	catcatgtta	tcctatgtttg	132360
gcatagtatca	gaatttttatt	cctcattatg	gcacaaatct	ccattgcaag	gattttatgac	132420
attttatttg	aattgtaccc	tcctttctgc	cattttatcaa	taatgtctact	gtgaccatttt	132480
gtgtacaagt	ttttgtgtgg	atcacaggttt	tcctttttgtt	tttaaatltg	aggtggagtc	132540
ttgtctctgtc	gcccaggctg	gagtgacagt	gcacaaatct	ggctcactgc	aacctctgtc	132600
tcctgggtttc	aagcagttct	cctgcctcag	cctcccagag	atctgggact	ataggcacgc	132660
accaccacgc	ccagctaatt	tttttagtaga	gatggggttt	caccatgttg	gccagtctgg	132720
tctcgaactc	ttgacctcaa	gtgatccacc	catctcggcc	ttccaaagtg	ctgggattac	132780
aggggtgagc	cactatgccc	ggctgtggtt	ttcattttctt	ttgttgtata	tacataggag	132840
tagaattgct	agtcagagag	gttaactotta	aactttattga	aaaactgcca	gattgttttc	132900
cgaaaaggct	gcaccattttt	gcaatcccac	cagcagtgta	tgagttttac	agcttctcca	132960
catttcattg	gaacttatta	tctgttttggc	tggtttttaa	aatgatagtc	attccaataa	133020
gtttctacttc	agtggtgttt	ttgcacttct	ctgatgagta	atgatgttga	gcactcttttc	133080
atttgcttat	tggtctttgt	tctagctttg	gaaaaatgtt	tattcaaatc	ctttggccat	133140
tttttatttt	atttttattt	atttattttt	ttttgagacc	aagtctcact	ctgtcagcca	133200
ggctggagta	caatgggtgtg	gtctcagctc	aotgcaacct	ccgcctcctg	tgttcaagtg	133260
atctctctgc	ctcagcctcc	cgagtagctg	ggattacatt	tcaggcaact	gccagcatgc	133320
cggtctgatt	ttgtattttt	tactagtgc	aggggttcac	catgttagcc	aggtctgtca	133380
caaacctcctg	acctcaggtg	atctgcctgc	ctaggcttcc	caaatgtctg	ggattacagg	133440
cgtgagccat	tggtcccagc	ctagattttc	ttttttcttt	ttttttttga	gaaggagctc	133500
tgctcttgtt	gcccaggtctg	gagtgcaatg	gcacaaatctt	ggctcactgc	aacctctgcc	133560
tcctgggttc	aagcgatttt	cctgcctcag	cctcccagag	agctgggatt	acaggtgcct	133620
accaccacac	ccagctaact	tttgtatttt	tttttagagac	aggggttcac	catgttggtc	133680
aggtctgtct	caactcctga	cctcaggtga	ttccactgcc	ttggcctccc	gaagtgtctg	133740
gattaccggc	atgagctacc	agggccagcc	aattttctca	ttatatgtgc	caggtctggtc	133800
tcaaaactcct	gggttcaagt	gatcctcctg	ccttggtctc	ccaaagtgtg	gggagtacag	133860
gogtgagcca	ccttgctcag	cccctttgcc	cattttttaa	ttagattgoc	tttttatatt	133920
gagtttcagg	agtcctttat	atattctaga	taaatgtccc	ttatcaaat	atattatttc	133980
caggtatttt	cttcattctg	tgagttgtct	ttcctctacc	ttttaaaaaa	ggtgggtttt	134040
tggttggttg	tttgtttgtt	tttttaagat	aaggtctcat	tctgtctgcc	aggtctggagt	134100
gcagtggcac	aatcacagct	cactgccacc	tcaacttccct	gggcccgaagt	gactctctta	134160
cttcagcctc	ctgaatagct	agggccatag	atacacacta	tcacacccag	cttttttttt	134220
ctgtttgtag	agacagatct	tactgtgttg	cccaagtgtg	ttccaaactc	taggtccaaa	134280
gtgattctctc	cacctctgcc	tcocagagtg	ctgggattac	aggtgtgagc	ccacagcaac	134340
ctgtcttttc	actattaata	gtgtcttccct	gcttcagcct	cccgagttagc	tggtgattaca	134400
ggcaccacc	accatgcctg	gctaattttt	ttgcattttt	agtagagaca	gtgtttcacc	134460
atgttcaccc	ggctgggtctt	gaactcctga	cctcaggtga	ttcacctgcc	atggcctccc	134520
aaagtgtctg	gattacaggc	gtgagccact	gcacccggcc	aaaatattgc	cttcttaaca	134580
gtatgtctct	ctaatttggtg	aacatggatg	tatcttctatg	tatttatgtg	ttctttcatt	134640
tcagcagaat	tttgtagttt	tcagagtaga	agcctttcac	ctccttggtg	cattttattcc	134700
tatgttttaa	gttctttttcg	attccattat	aaatagaatt	gtttttcttaa	tttcattttc	134760
agattgtttg	atgagagagc	aagtgtattt	tacatgttga	tactgttga	tccttgcaact	134820
tcaactttga	taaatctgat	tggttagctct	aatagttttc	ttgtggattc	tttaggattt	134880
tcaatatata	agatcatgtc	atttatggat	agagatagtt	ttttttcttg	ctagaactta	134940
cagagcaatg	atgagtagaa	gtggcagaag	caaaaatctt	tgtcttggtt	cctatctgac	135000
agggaaagct	ttcagtttca	tcatttaata	tgatgttagg	tggtgggtttt	caataaatgc	135060
ctttttttcag	attcaggaat	ttcccttatca	ttcctgattt	tttaaggott	tttttttttt	135120
ttaaatcatg	aaagggtgtt	gaatattgtc	atgttctttc	tgatcagta	taaatgatcc	135180
tatggatttt	gggttttatt	ctgttgatgt	gaaatattaa	ttgattttca	gatgttaaac	135240
caaccttgca	tacctgagat	gaatctcact	tggtcatggg	gtataatctt	ttcaatatgc	135300
tgctggattc	catttactgg	tattttgttg	aagattttgt	atctgaacgc	ttagataaac	135360
atttcacctc	tatcagaaat	gaattgacca	taaatgtgag	agtgattttg	tggtgtcttg	135420
attctcttcc	attccaaaga	tagacataca	tcctgtctga	tgtctgtctt	tatgccagta	135480

ccatactctc	ttgattacta	ttgcttttga	ataagttttg	aaatcagaaa	gtataaatga	135540
gatttttgga	cttgagtaac	agtccctcata	gaattagttg	ggaaatattc	cctctttatt	135600
ctgggtccctc	tttctttttt	gttttaactgt	gtatctttgga	gattgttccct	tctcaacaca	135660
tgagagccgc	tttccctacc	ctcccacccc	tgctatagag	agggtctataa	gtgtctcggtc	135720
aatttattt	tttacttaac	ctattactta	gtcggggaca	ttaagcttgt	ttatgtcttt	135780
tatttttaaac	aatgctgcag	tgaataatct	tgtatataag	tcatttttcca	tcaatataag	135840
tctctctgtga	aotgaattttt	tagaagtggga	atltcttaggt	caacctatgg	ctctgtattt	135900
cacaaaaata	ccaattctgg	tttttcttgt	ggaggtgggg	agtagggagt	agaatgctgg	135960
aggagaactt	gctgtactca	gctggctagt	catttttagaa	agggtttccct	agcttctttt	136020
tgtcatatgg	cctcaccacag	aatcaaaaac	atltcttattt	acctgttaaa	catggggctt	136080
tactacccaa	gatacatatt	tctggatgta	tgacagcttt	tcataattgaa	gaaataatgc	136140
tgtgagtaca	gcacatttgt	tggaaacttag	gtcgttaaga	atgtcttata	aattcatata	136200
ttatacattt	tatttttattt	tatttttttag	tttttgatac	agagtcttcc	tctgtcggcc	136260
aggccagcgt	gcagtgggtac	aatcttggct	cactgcgacc	tccatctcct	gggctcaagt	136320
gattctcatg	tctcagccctc	cagagttagct	atgggttacag	gcacgcacca	ccatgcccgg	136380
ctaattttttt	tatttttttagt	agaaaactggg	tttcaccata	ttgacctatgc	tgggcctcgaa	136440
ctcttgccct	caagtgtatcg	gcctgcctca	gcctcccaaa	gtgctgggat	ccttgtattg	136500
ggtaaaagat	gaatattgag	ggctgcattgg	tggtccatcc	ctgtaatccc	agcactttct	136560
gagactgagg	tgaggaggagt	cctggagccc	aggagggtga	ggctgcagtg	agttgtgact	136620
ggccatttgc	acttcaacct	aggaattata	ggcttcagtc	actgtgcccg	gcattgtacat	136680
tttaaatattg	tgccttctctc	tttttagctat	agtatgaggt	tacatttccag	agtcatttgtt	136740
gttaagcatc	tttaagtgtga	tgagggttgag	tgaaagttaac	ttctattttca	aacactgaag	136800
aaaaattttgt	acaaaatctgt	acaaatccaa	gcccaggact	gattgttttca	tatactttga	136860
atltttacaat	ttctattgtga	gtccagtgtg	aaaaaagcca	gtattaaaaat	actgaaaaat	136920
tttggatgaag	cgataatttgt	ggatgcggca	agtcctggatc	cagaatctttt	atatcaacgg	136980
acatatggccg	ggtaagcttta	gctcatggcct	agaaattttta	caagtgtaaa	taacttttga	137040
tcttttaaat	tttttaattta	aattttacat	ttttttctaa	tctattatta	tatgccccaga	137100
actttccact	agagtgtgca	gtataatgtg	gtgggttaagt	ataaaaggctc	tggtgtgact	137160
tccctgggttt	taactctggc	tctggccattt	attggcagcc	gctaaccctct	tggtatctca	137220
gtttcttcat	ctgtaaaatg	agaataataa	agtgaagaaga	tgcacacatc	atlttactctg	137280
ggctgcataa	ctgataacttg	gaaaaagtat	tcccttgagt	ttagaatta	agttgggttat	137340
tcatttttagc	ttgtataaaa	aagatagtgga	ttcataggat	atgccactta	ctgaaattta	137400
ccacagatcc	aatcataaaa	tcactttctc	ttccctaaag	atagcttgat	taacatgtaa	137460
agggtgtgtaa	aggcttgatt	acactaccct	gatccgtacc	ccagttccca	gcagccaccat	137520
gaaaaaggga	tttcaacata	tttaattact	ttcagtagaa	agtaacagtg	gtaggccagg	137580
cgcagtggtc	cacacctgtga	atcccagcac	tttgaggaggc	cgagggtgggc	ggatcacggag	137640
gtcaggagat	tgagaccatc	ctggctaaca	cgatgaaacc	ccgtctctac	taaaaataca	137700
aaaaatttagc	cgggcattggt	ggcaggccacc	tgtagtccca	gctacttggg	aggctgagac	137760
aggagaatgg	cgtgagcccg	ggaggccggag	ccttgcagtg	gcttagattg	tgccactgca	137820
ctccagcctg	cgcagtggag	cgagactcct	gtctcaaaaa	aaaagaaagt	aacagtggtta	137880
ttgggagact	gaggagcccta	gaaagtactt	gaaggaaagta	aaagggttgt	ttgaccacat	137940
tgtattttgga	aagccagctt	tttcagctgt	gtcagctttg	tgtagtgtatt	tttagttctt	138000
cttttagaaa	ataacggaca	aggccggggca	cgggtggctca	cgcctgtaat	cccaccactt	138060
tgggaggcccg	agacggggcg	attacotgat	ctcaggagtt	cagacccagc	ctgggcaaca	138120
tggtgaaacc	ccgtctctac	taaaaatacaa	aaagttagcc	gggcgtgggtg	cgcgtgtgct	138180
gtagtccag	ctactccgga	ggctgaggca	ggagaattgc	ttgaaccocg	gaggcggagg	138240
ttgcagttag	ccaagatcac	accatttgac	tgcagcctgc	gcgacagagt	aagactctgt	138300
ctcaaaaaat	aataataaaa	taaaaaagaa	tggaacagta	acctaaatga	gttcatctcc	138360
aaagatgatg	ttattctttaa	gggatgggtc	atlttatttaa	gaccttacat	aaagtctatc	138420
aattgcgtga	tttttccactt	ctgtaattgt	gtgtatgtat	aatgtaaaata	tatatgtttt	138480
tggttttgtt	tggtttttttg	agacggagtc	tgcctctgtt	gctcaggctg	gaatgcagtg	138540
gtgcaatctc	agctctctgc	aacctctgtc	tcccagggtc	aagcgtttct	tctgctctat	138600
cctcccaagt	agctgggact	acaggccact	gccacccagc	cgggttaatt	ttttgtattt	138660
ttagttagaga	tggggttttca	ccgtgttagc	caggatgggtc	tcaatctcct	gacctcgtga	138720
tccacccgcg	ttggcttccc	aaagtgttgc	tattacaggc	atgagccacc	acacccagca	138780
tgtatttttt	aaatgtataa	aatgaagcag	aaaagagaaa	tgataatttt	tcttcatctt	138840
gaaagattat	cttcaccagg	cgcagtggct	cacacttgta	atcccagcac	tttgggaggc	138900
ctcggcaggc	ggctcacttg	agttcgaaac	cagcctggcc	gacatgggtga	aactccgtct	138960
ctactaaaaa	taaaataata	aagatgggtt	taatatatgt	tttagtltta	tgatttttagc	139020
atcttctctga	aatttttctc	aaggcaagta	aatttgcata	agttgggtata	ttggtaacca	139080

tctatgaaat	aacttattag	gaagatatct	ctaaaaaag	atcactttgc	ctaaaaataa	139140
ctgatatatt	gatgttcaca	gaatttttct	tttaaccgac	ttgataaatg	cattattctt	139200
gacgtcaagt	gatccacctt	cctcagcctc	ccaaagtgtc	gggattacac	acatgagcca	139260
ccgcacotgg	cattatttct	ataaaagggt	aaatttctag	tttaagttaa	tgtcctcttt	139320
gttcagtac	cattgcttat	tttcttccct	tctactcac	agtaatcatt	cttatggtag	139380
gcacttttgt	ttgcttattt	ttatgttaatt	gatattacgc	tccattctgt	acgtttgtact	139440
ttcatttoaca	gtgagttttg	gacatttocta	tggtcatcta	tacagactta	cttcatttta	139500
actacactgt	agtattccgt	atgtaatat	tactataact	catcactgta	gcagagcacc	139560
tcatagtgta	tgtattactg	ttttgccatt	ttgggtatcaa	tgagtattta	agtcattttg	139620
agtttttccc	tcttataccc	agtattacag	aggatctctt	tttatatgct	tctttgtacc	139680
aaagaggcaga	ttaaaaaatt	tttttttgaa	aaaatttttg	aaaaaaatg	aatgaagtc	139740
tcactatggt	gccagggctg	gtctcaaact	cctaggctca	agcaatcctt	ccatcttggc	139800
ctcccaaagt	gctgggggta	caggcatgag	ccaccatgoc	tggtcctacat	tttaaatctt	139860
gatagctctt	acaatttact	ttgtaaagta	tctgcatcat	tttatgttct	caccagctct	139920
taataagaat	acttcatact	tttggtgga	cacagtggct	cacgctgta	atcccagcac	139980
tttggggagg	cgaggcgggc	agatcaagag	atcgagacca	ccctggccaa	tatgggtgaa	140040
ccctgtctct	actaaaaata	caaaaattag	ctgggcgtgg	tggtcgaccc	gtagtcccag	140100
ctactcgaga	ggctgagaca	ggagaatcac	ttgaacccgg	gaggtggagg	ttgcagtga	140160
cttagatcac	accactgcac	tccagcctag	caacagagtg	agactctgtc	tcaaaaaaaa	140220
aaaagaatac	ttcagactta	atttttttct	cagtcttaag	tggtttgtaa	tgagattgag	140280
tttcttttgg	tatgtctctt	gattgttctg	gttttttctt	ttatgaattg	actgttctac	140340
tctttttcac	attattttct	ttgggtgatt	ttattagtga	cttgttaaaa	ttctgtatat	140400
tttttcaggc	tgacacttca	ttattcaaaa	aaaaaaaag	attctctatg	ttctctgata	140460
ctaataattg	gttggttaata	ccttaaaaat	aagaccctta	ctgtattttt	tgtttttttt	140520
tttttttttt	tttttttttt	tttgagatag	agtcttcttc	tggttgcacg	gtctggagtgc	140580
aatgggtatga	tctcggctct	cagctcactg	caactgcaac	ctctacctcc	ctgtttcgaag	140640
caattctcct	gccttagcct	cccaagtagc	tggtgattaca	ggcatccacc	accacaccca	140700
gctaattttt	gtattttttg	tagagacagg	gtttcacccat	gttggccagg	ctggtctcaa	140760
actactgggc	tcaagtgate	cgccctgcctc	ggcatcccaa	agtactggga	ttacagggcat	140820
gagccacagt	gcctagccac	tttttgcctt	tttaactttgt	tttatagtac	tatagtttta	140880
gtataaacag	atgtatgtat	acacacaact	atggctttat	aatatgtttc	agtcatttgt	140940
agagcaaggc	ctaccttttg	gtgtgcttct	ttacaaaatt	gtcttggcta	ttcttgtgct	141000
tttttcttta	tttgtgaatt	ttagaattgt	gaattacctg	ttgactcacc	atgttttcta	141060
aactgaggat	tttgaatgga	attgcactca	attaaagatt	atcttgcctt	ctgtgcagca	141120
atgtttttatt	tcaataaatc	cctactttta	attacttagg	atagctataa	attgtgtttc	141180
tggttttcta	gatttagatg	aaacgcctta	aattgattgt	tttctcctaa	attttaaact	141240
gattgttaga	agttaaagtc	ttctgttcat	tcttatttag	gaagatgaca	tttggaagag	141300
tcagtgaact	ggggcaattc	atccgagaa	ctgagcctga	acctgatgta	aggaaatcaa	141360
aaggttttgt	gtgtttttat	acttcacatt	aagcctttac	tcacattagt	gattgactgt	141420
aagtcacaaga	ccacttaagg	tttaaacctg	ttattttgta	aagtaaccac	tgtatcttct	141480
accttgtgtt	tatagtccga	aggtcttctc	aggtcttctc	gtagtccacat	ctttatgcaa	141540
tctcctctga	atcaaaagtt	agtgaacttg	ctttgccact	ccagaaggca	catgaatatg	141600
aaaaagcatt	gtctattttc	ttatttaatt	gcaaaatacc	cgacctaaat	tggacttaatt	141660
gtttgagacc	gtttatttta	tttaattlata	ttttttctct	ttttcttttt	tttttttgaga	141720
cagttctttg	tctgtccacc	agaccggagt	gcagtgggtc	gaccgcaoct	cactgcaacc	141780
tctgtcttct	aggttccaag	ctcttctctc	cctcatcctc	ctgagttagc	gggactacaa	141840
gtgcgcacca	ccacacctgg	ctaatttttg	tattttttag	agagatgagg	tttcaccacg	141900
ttggtctagg	tggtctcata	ctcctgacct	caagcaatcc	atccgccttg	gcttcccaaa	141960
gtgctgggag	tacaagtgtg	agccaccatg	cctggcctta	ttaaatttatt	tttattaaat	142020
ttctccaaga	ttgatgaaag	taagtgaata	taaaagtaat	gaaatatatg	tggaaaatag	142080
actggattaa	gaaaatgtgg	cacatataca	ccatggatac	tatgcagcca	taaaaaagga	142140
tgagttcatg	tcctttgtag	ggacatggat	gaagctggaa	accatcatto	tgagcaaaat	142200
gtctcaaggga	tagaaaacca	aacacccgat	gctctcactc	atagggtggga	attgaacaa	142260
gagaacactt	ggacacaggg	tggggaacat	cacacgetgg	ggcctgtcgt	gggggtgggg	142320
gctgggggag	gaatagcatt	aggagatata	cctaataata	atgaogagtt	aatgggtgca	142380
gcacacccaac	atgggtacatg	tatacatatg	taacaaagct	gcacgttgtg	cacatgtacc	142440
ctagaactta	aagtataata	aatttataaaa	aaataaatat	atgtggaaaa	tatttaataag	142500
tcaaaattca	aattgttcat	ttaatcagaa	gagtagttta	gtcaaatcca	aggggttagac	142560
aacagaaatc	ttttttgtca	agtgcatctc	ttgtgaotga	tttcattttc	ttctgtgttt	142620
acacaggaag	atttcagaaa	caaatgtgga	tcctgacag	atggatctca	gaagttttta	142680

gtttgggttga	attgacagta	ttttatttgag	taaaagatac	taattttttgt	agaagaaaa	142740
attcaattttt	gataagtatg	tttaagatta	agagctattg	gccaggcgct	gtggctcatg	142800
cttgtaattcc	tagcactttg	gggaagctgga	gcagggtggg	cacgaggtca	agagatttgag	142860
accatccttgg	ccaacatggg	gaaacccctgt	ctctactaaa	ttagccaggc	gtgggtggcac	142920
atgctctgtgc	accgcctccc	gggttttaage	gatcctactg	cctcaggctc	ctgagtagct	142980
gggattacag	gcgcacatgg	taattttttgc	attttttagta	gagacagggt	ttcactacat	143040
tggccagggt	gggtctgtct	caaacctcctg	acctcagggtg	atctgcctgc	cttagcctcc	143100
caaagtgtctg	ggattacagg	catgattcac	catgtctggc	catttatctt	attttctttt	143160
tttttttttt	ttttgtttga	gacggaggtct	tgctgtgtcg	cccagagctg	gagtgcattg	143220
gtgcgatctc	agctcactgc	aacctctgccc	tcctgggttc	aagcaattct	cctggcctcag	143280
tcttccaagt	agctgggatt	acaggcgctg	gccaccacat	ctagctaatt	tttgtatttt	143340
tagtagagac	aggggtttcac	catgtttggc	agggctggct	cggaaactct	gacctcgtaa	143400
tctgcccacc	tccggcctccc	aaagtgtctga	gattacaagt	gtgagccact	gtgcccagcc	143460
atcctattttt	ctttctttttt	ttttgtcggg	tgggaggggg	acagagtcta	gctctgtcgc	143520
caggcttggc	tcactgcaac	ctctgcccc	caggttctag	caattattct	gcctcagcct	143580
cccaagtagc	tgggattata	ggcacctgccc	accacgcctg	gctaattttt	tgttattttt	143640
agtagagatg	agggttttgct	atgttgacca	tgtctggcctc	aagtgtatccg	cccaccttgg	143700
cctcccaaa	tactgggctt	acaggcgctga	gcttgtattg	ggtaaaaagaa	caatattggg	143760
ggctgcattg	tgggtcatcac	ctgtaatctg	agcactttgt	gagactgaga	tgggaaggagt	143820
ctctggagccc	aggaggggtga	ggctgcggct	gcagtgaatt	gtgatcacgc	cattgcactt	143880
ccactagagt	aatggagcaa	gacctgtct	ctaaaaaaca	aaacacaatt	tttttaagga	143940
atactgggaa	gaggtcagtg	gtgggttttag	aacagaggaa	gtgccagatg	acctttgtga	144000
ggcatttggcc	aggaagaact	ctaacgtgtc	tttaggttagc	ttctgtccat	aaggataatg	144060
gggtctcctc	cccagtatta	atagaaaatc	tctgagctgt	ttttttttgt	ttgtttgttt	144120
tgtttttttt	tcctgagatg	gagtcctctc	ctgtcggcca	ggctggagtg	ctgtggcgcg	144180
atcttggctc	actgcaagct	ctgctcccca	ggttcacacc	attctcctgc	ctcagcctcc	144240
caagttagctg	ggactacagg	tgtccaccac	cacgcccagc	taattttttg	ttatttttag	144300
tagagatggg	gtttcaccat	gtcagccagg	atggctctga	tcctctgacc	tcgtgattccg	144360
ctcgctcttg	cottgcaaa	tgtctggagt	acaggcgtga	gccaccgtgc	ctggcctggg	144420
ttttttgttg	ttgtatttta	tttatttatt	tatttatttt	ttgagacaga	ctctcgctct	144480
gtcgccgggg	ctggagtgtg	gtggcacgat	gtcggtctac	tgcaagctct	gcctgccagg	144540
ttcaagccat	tctcctgcct	cagcctcctg	agtagcaggg	accacaggcg	ctcgccacca	144600
cgcccggtcta	attttttgta	tttttagaag	agacgggggt	tcaccgcatt	agccaggatg	144660
gtctcgatct	cctgatgtcg	tgatccgccc	acctcgccct	cccaaagtgc	tgggattaca	144720
gggtgtgagcc	accgtgcctg	ccctgatttt	tttttttttt	taatctgggtc	tcatacctct	144780
gacagctcat	gaagaagtgc	tcctgcttca	tatgtatattg	tgttagcata	gtgttaacat	144840
agcataggtg	ttcgggtgtt	gcagtttctg	tttgttttat	atgaattaa	gtgtattatg	144900
agcagttgaa	gatatatagg	aaattttttc	ccaaaaccac	atctctgtct	gttctattca	144960
ttcagttctgt	ttatgttatt	ccttcattca	ttcattttab	agaacagtcg	agtgccctact	145020
gtatgcactc	attgttcttg	gtcctgggga	agaaaacaaa	gttctctgct	tcattggaa	145080
tacatttatat	tggcgagagac	agtaacagac	aaacaaatgt	agcctgtgta	catgtgttac	145140
atgaaaagca	gggtaggggg	ctgggagaga	gtagtaggga	gtgctatttt	cgagggtgggt	145200
gtcaggaaag	gcctcactga	ggaggtggca	tttttagtag	acctgagcgc	agcggggggg	145260
taagcccgagg	cagcatgttg	aggaagagtg	ttcttgggtga	aaggaaacaag	gatagaggcc	145320
cgaagctaga	gagctcagca	tgatcaagga	acagcaagcc	cogtgtggct	ggaatggagt	145380
gagcaaaagga	atgagcagta	gaaggtgagt	gagttgggag	gtcaccagag	accatggcaa	145440
ggacttgaaa	gtgtcaggga	cacattggaa	gttggagcag	ggaaatgatg	ggattttatg	145500
tttgtttttg	ttttatgttt	agtgttttta	agggattgct	ctatcagcta	tttggaaaa	145560
ttagtgttag	gcttcaagaa	gagaagcaga	gaaacaacat	tcttgccata	gtcatagtct	145620
aagtaaggga	tgatgggtgg	gtggatagg	ctggtagtgg	aagaccagtc	cagttcgggt	145680
tgtatttgaa	ggtagaggca	aaaagattat	atttctacca	gcaagcccat	ctatgaagtt	145740
acttgtattta	tttaattta	tgagacatgc	ccacataaac	taataaata	gaatttctgc	145800
agtttgggtta	aacacccctg	tatatcctgg	ttctctcttt	agttgtccag	atgtctcttt	145860
aagtcaagta	tttttttggg	gtgtaggagc	ctagagattg	aattttattca	cccaaaaggc	145920
atttgagtgga	ttactatgtg	ccaggcaacta	tgtggaatgc	caaggatgta	aataagaggg	145980
cgtagtctca	gtctgtttta	ctccagcttg	gttctctttt	aatgacccctg	acttgttaag	146040
catatcagtt	atcctacaga	atgttttaac	ttctgtactt	tcctgggtgt	gttattttagc	146100
ttattttctct	ttccttgaca	tttcttgtta	actgggaagtt	acacctatag	tcctgatgat	146160
tcgtgttaca	catttttagat	tagaacacat	catgtgttgt	atatgggtgt	tttgaaagcc	146220
tctctgtata	ttggtctgta	cattaaaatg	ttgctggaat	ggatacacat	aaaattttaac	146280

agtgattaca	ttagagatga	gaagaaagag	gtgcctttta	cttttcaata	taccttttcc	146340
tctgcttttt	gaactttctt	gccctatgca	tacgttatig	cttaatcatc	cacctcatct	146400
cttccctctg	ggctttctgt	tgcatttgga	atgaaatcta	gcctcttttg	tgttacctgt	146460
ggatgtccct	tgctggcctc	tatcacctta	ctttgaaaca	ctcctttcat	ggactgagct	146520
ctcatctggc	tatcttttat	tcttttgcgt	aagtttcttc	actttgagtg	cctctgcagt	146580
tgctatttca	tggtcttggt	aagccctgcc	atggctttca	tgcaaggatg	gttccctcct	146640
ctcatctcaa	tattatctct	tcagagaggg	acotttccaa	ctccgatgat	ctaaaaatct	146700
ttgtatatac	cactcactac	cactttcttc	ttttcttttc	cttttatctt	tttttttttt	146760
tttttttttt	gagataggg	cttgctctgt	tgcccagggt	ggaatcacga	ctcactgcag	146820
cctcatcttc	ttgggctcaa	atgatctct	cacctcagcc	tctcgagtag	ctggaactgc	146880
aggcacacac	caccatactt	ggctttattat	tttacttttt	gtagagacag	ggtttcacca	146940
aggctgggtc	caagctcctg	cgcgaagcaa	tccacatctc	tcagcctccc	aaagtattgg	147000
gattatagga	gtgagccact	actcctggcc	tattttctta	ttcactgtct	aaaaatctct	147060
tgttcattta	tttacatact	tgtttatagc	ttatttctca	gctggacatg	gtgcctcaca	147120
cctgtaatct	caatactttg	ggaggctggg	ttggagaatt	ggttgagccc	aggacttcaa	147180
gaccagcttg	ggcaacaaag	tgagaccctg	tctataaaaa	attgtttaaa	aattagctgg	147240
gcatacgtcg	acatgcctgt	ggctccagct	acttgaggag	cagaggtggg	agaatcgctt	147300
gggcccaggga	ggttgaggcg	acggtagacc	atgattgtgc	cactgcactc	tagcctagtg	147360
acagagtgag	accatgtgtc	taaaaagtaa	ataaaaatag	tttctctttc	atgactagaa	147420
tattacctct	atgtgggcag	ggagtttgtc	tataactatt	ggcactatat	ttccttgata	147480
tgaattatg	cctagcacat	ggtaagtact	ccttaaatat	ttattgactg	aattatttaa	147540
tacttaagaa	tttcatttgg	gattatctga	gtggtaagat	tacggattat	atttatgtaa	147600
gaaaaaatca	tttttttaaac	ttggttgccc	tttgccacac	tgacatagac	actaagtttt	147660
cttagccaga	ttacttcoga	ggatactcac	agaggccatt	ctcttctcaa	tccccaaata	147720
attgatattt	cttagcactt	tcaagctaata	gcaattctta	gatgatgtat	ctgtgtatat	147780
catacctcca	ttctacaaat	gtagaaattg	aagtctgggc	acagtggctc	tcacctgtaa	147840
tctcagcagt	ttgggaggcc	aaggcgagcg	gatcactgag	gacaagagtt	aagaccagcc	147900
tgggcaacat	ggtaaaagct	tgccctctatt	aaaaatacaa	caattagggc	cgggctgggt	147960
ggctcacgcc	tataatocca	gcacgttggg	aggcccaagg	aggcagatca	cgaggtcagg	148020
agttcgagac	catcctggct	aacacagtga	aaccctatct	ctactaaaaa	tacaaaaaat	148080
tagccaggca	tggtggcacg	cgtctgtagt	cccagctatc	gggaggctga	ggcagggtgaa	148140
tcctctgaac	ccgggaggcg	gaggttgcaa	tgagctgaga	ttgcacgcct	gaactccagc	148200
ctggtcaaca	gagggagact	ctgtctcaaa	aaaaaaaaaa	aaaaacaatt	agccaggcgt	148260
gggtggcggg	acgagtacct	gtaatcccag	ctactaggga	ggctgaggga	ggagaatcac	148320
ttaaaccctg	gaggtggagt	ttgcagcggg	ctgataatgc	accactacat	tccagcctgg	148380
gcaacagagt	gagactctgt	cttaaaaaaa	aaaaaaagaa	agaaagaaat	tgagggaatgt	148440
ggagatttgt	gtctgtgatt	tgtaaggaat	cacacagcag	gttagtagca	actacagggc	148500
tttggttcag	aataccacct	tgacaatggt	ttgtttacag	ttcggtctcc	cttctcttgc	148560
ctttctctcc	ttccttattg	agggcagctg	gaaagaattt	tcactcattta	ctagcctata	148620
gotttaattt	gagttttgaa	acottgataa	tagagcacag	aggaaaagac	tgagttttct	148680
ttttttgaga	cagtcttgct	ctatggccca	ggctggagtg	cagtgacacc	atctcagctg	148740
gttgcaacct	ctgcctccca	ggttcaagca	attctgcctc	agcctctcga	gtagctgaga	148800
ttacagggac	gtgtcaccac	gcccagctaa	ttttctgttt	ttgtttcggt	ttgttttttt	148860
ctgagatgga	gtcttgctct	gtcacccagg	ctggagtgcg	gtgggtgcgt	gttggtctac	148920
tcaaacctct	gtctcctggg	ttcaagcaat	tcttctgcct	cagcctcccc	agtagctggg	148980
actacaggta	cgtgccacca	tccctagtct	atttttgtat	gttttagtaga	gatgggggtt	149040
cactatggtg	accaggctgg	tctcgaactc	ctgatctcag	gtgatctact	cgtctcagtt	149100
tcccaaaagt	ctgggattat	tggcacacgc	ctatttttgt	attttttagta	gagacggggt	149160
ttcaccatgt	tggttagact	gggtctcaaac	ttctgacctc	aagtgatattg	ccgcgccag	149220
cctcccaaag	tgctgggatt	acaggcgtga	gccaccgctg	ccagccaaga	ttgagttttg	149280
aaaagagcct	tctgagatta	tgagaagggc	aagcaagata	acttaagaag	ttacattaaa	149340
atcatctaag	agacagtgtg	acaagaaggga	attgtaaaat	gatgttatga	gcacgtgccc	149400
aattgtagtgg	caatcccttg	tgcttcgata	cattgggtggg	agacaaaact	gtacttaaat	149460
tgataaaatc	cttacctgtc	atttttaagga	gcttagactg	actcccatca	tgtagacatc	149520
agagattttc	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttgtgacag	agtttttgctc	149580
ttgttgccga	ggctggagtg	caatggcgtg	atctcggctc	accacaacct	ccacctccca	149640
ggttcaagca	attctcctgc	ctcagcctcc	cgagttagctg	ggattacagc	catgcaccac	149700
cacgcctggc	taatttttga	tttttagtag	agacgggggt	tctccatggt	gtggctggctc	149760
togaactcct	gacctcaggt	gatcctcccg	cctcagccac	ccaaagtctc	gaaattacag	149820
gcgtgagcca	ccgcgccag	cccagagatt	tctaaacaga	gttctaacca	gatgcttttc	149880

cctgtcagta	gaatgagaat	gaattggagg	tgggagagac	tggcatgagg	gacaccagtc	149940
agccagtgga	attagctggg	aatgttgata	ggagaagaaa	aagattcaaa	gttaggtagt	150000
ggtagcaaga	attagagggg	aggtcggatt	tatgatattg	ccaaggttga	atttctaagg	150060
gaaattttgt	ggcagatttc	atgtgtaaat	tgggaaggta	gattgagttt	ttttaacatg	150120
ggttttctaa	catgtcaata	gagtgactct	gcaggggggc	ctgacgagag	aacagtgcac	150180
gggggtgatt	aacagccagt	tgagccttca	tgacagagcat	tttaacactgt	gactctgtag	150240
actctgggtt	gcagtaaaat	ttcatttaac	caatatttaa	acccttaggt	aataataaaa	150300
attgagggaa	aaggatccag	gttttgtatt	ttttatgaat	tcagttattg	aattaaacag	150360
gaccttgcc	caagaaataa	ttaccacaac	attaacttgt	tttaagcaa	agtttaggaag	150420
tgagcatggt	caaattatta	aataaaaaag	taagctgtgt	atttcattca	tagaaataga	150480
ggctggccta	cttcggatga	ttctcagcat	gtgattacag	atgtgggctt	atacatccta	150540
gggagtttaag	gcgtactctg	gcttggatag	agtagagctc	tttgaacctc	ttctctcacc	150600
cagctagttt	atatagacta	gagaactaga	atgtagcagc	atactctgtc	ttagaagccc	150660
ttttatatag	gagctgggtc	ggaaggtttg	aaaacataac	aaatgtgttg	gtgtctccca	150720
atgtattgct	agattctttac	ccaagagcat	tatcctgggt	aggggtttgt	ttgggtttgt	150780
ttttgttttt	aatgttttgc	acaaactaac	actagatggt	agttctttca	tcaagttagg	150840
agagttagaa	aaaagtccag	aactctgaaa	caccttttca	aaagtttttc	aagccatagg	150900
gtttgcaagt	taaatgctct	gttatgtaag	caatataatc	agttttttatt	aatgtaacat	150960
tccttagtgt	tttgggggtat	cacacaaaaa	agaatatcca	tatctggaag	caacagtttt	151020
taaaataagag	cattgtgggtg	gtgtgtgtga	tagtgggtttt	tttttttttt	tttgagtttg	151080
agtctcgctc	tgttgcccag	gttggagtgc	agtggcacga	tctcagctcg	cttcaacctc	151140
tgtctccagc	ttcaagcaat	tcttctgcct	cagcctcctg	agtagctggg	attatagggc	151200
cctgctacca	tgcctggctg	atttttatta	tttttagtag	gacaggtttc	accatgtttg	151260
ccaggtcgtg	cttgaactct	taacctcagg	tgaatcaccc	acctcgccct	cccaaaagtc	151320
tggaaattaca	ggcatgaacc	accatggcca	gccaaataag	agcattttta	atgtlaaaatt	151380
atgcatgaaa	tgtacattca	attttgtctt	tgtttactag	gatccatggt	ctcacaaagt	151440
atgaagaat	gggtgcaagg	aaatactgat	gaggtaaatc	ctacctttag	gataaaaaga	151500
ttctctgtta	taagtggcac	cctcatgtaa	gtgaggttta	aaattttctc	tttcttttag	151560
ttccatgttt	aagcagcatg	gcacatttat	gttctcttac	ccagaatgta	ccaagaaaag	151620
gtggtccctt	cttaacatct	aacaattgcc	tggtagtagc	agtgaaggta	tcttcagtca	151680
gaggtcagga	ccactgaagg	atatacatgc	attcaagttt	ccatcagcca	gcaggcatca	151740
gtaatcagtg	tgtagatcaa	aagctcaaat	gtttctctcc	ccactggcag	ttttacttca	151800
agtagtgagg	gcttgccttt	ttaatagtta	attaagtaca	ttgagagatg	ggaggtgaaa	151860
aaagggaaat	gttttatttt	gaccatctaa	tatgaaagta	gttcgggtgt	agggtatccag	151920
tagttgacac	tgggaagacag	ggaatgacat	gtttaatattc	atagccagag	gggtggcccag	151980
gttttttctg	acatgggaat	gaaattctta	tccaaataag	tagaaattat	gtgcgttaag	152040
cahttgthaa	gagcactgag	tatgtgcctc	tgcattccatc	taatgaataa	ccatttatcac	152100
cagttttaa	tattttcttt	aggccdagga	agagctagct	tggaaagattg	ctaaaatgat	152160
agtcagtgc	attatgcagc	aggctcagta	tgatcaaccg	ttagagaaat	ctacaaaggt	152220
aaggatgact	tgcgttttgt	taaaactaaa	agtattattt	tccaggtgta	aaaataaaaa	152280
agaacataag	gggtttcttt	gcctttgaa	gattaaactgc	tgtgggggatt	accttcttat	152340
cataagcaac	tagaaaaattg	acaaactaaa	tgaacaaact	gtttgcata	attggacaat	152400
gggcaataca	gggaaccat	ggaaaccaaa	cagagcccag	tagtcttgc	gaacgaagga	152460
gttaaatatc	aaagtccagg	ccaggtgcag	tggctcacgc	ctgtaatccc	agcacttttg	152520
gaggccaagg	cgggtgaatc	acttgaggtc	aggagttaa	gaccagcctg	gccaaacatg	152580
tgaacccctg	tcttagccgg	gtgtgggtgc	aggccactgt	aatcccaact	attttggagg	152640
ctgaggcact	agaatcgtct	gaaccaggga	ggcggagggt	gcagtgcagc	gagatcacac	152700
ctagtcactc	cagcctgggc	gacgagcgaa	accccatctc	aaaaaaaaaa	tcaaaagttca	152760
gagagctcaa	tttgagttag	agttgttaga	taaggtagca	gaaaagagga	agctgcccag	152820
aaagaaagcc	gtagagatat	ttagagagat	tcccatggat	ccttggccta	ggagtgcact	152880
gtatatgtgt	gggttgaaaa	cgcattgtgt	caggttagaga	accccccaga	aatttagtagg	152940
ctgaatgatt	gctgggaacat	agggctaaaga	aaagttcattg	gccagaagga	tctggccaga	153000
gtagagagac	ttagttaatac	acaaggcatt	gggtagtgtc	ttcacagagg	ttatgcctta	153060
ctactgaaga	taaattagtc	ctagagtaca	agcaactgaa	ccaagtttca	aagcaaat	153120
ttaaagggtc	aaattaccta	acaactgcac	gccaaaacaa	aggcctaacc	ctctttacag	153180
taacacacaa	aaattcagca	cttcacagtg	taaagtttaga	atgtctgacg	tccaggtcgg	153240
gcgcagtgcc	tcatgcctgt	aatcccagca	cttttggagg	cagagggcag	tagatgacct	153300
gaggtcagga	gttcaagacc	agcctggcta	acatgggtgca	acccgtctc	tattaaaaat	153360
acaaaaactt	agccaggcat	gggtggccggc	acctgtgac	ccggctactt	gggaggtgga	153420
ggcaggagaa	tgcctgaac	ccaggagggtg	aaggttgacg	tgagccgaga	tcgcaccact	153480

gcactctgggt	ctgggcacaaa	agagcacaac	tcaggctcaa	aaaaaaaaa	gaatgtctga	153540
cgtcaatcac	aaattaccaa	gcacgacatg	aagttgacct	ataaccagga	gaaaactcaa	153600
tctatagaaa	cagaccocaga	tgttgagaaag	atgatgaatt	tagcagacaa	agaccatcaa	153660
gtggcctat	taaataattaa	aaatatgttc	aagtggccag	gtgcagtgge	tcactgectgt	153720
aatccocagca	ctttgggagg	ccaaggtggg	taggagttca	agaccagctt	ggccaatatg	153780
gtgaaacccc	ttctctacta	aaaaatacaaa	aaaattagct	gggcacgtgtg	gcaggtgcct	153840
atagtcocag	ctatatggga	ggctgaggca	caagaatcac	ttgaaccccg	gaggtggagg	153900
ttgaggttgc	agtaagccga	gattgtgccca	cttgtactcc	agcctggaca	acagagtgag	153960
actctgtctc	aaaaaaaaaaa	aaaaaaaagt	taaaagaaaac	aagagtataa	tgagaaaaat	154020
gcaaaatagt	tttaaaagaa	ccaaatggaa	ttttcttaaaa	taaaaaatac	cagaatgyg	154080
ggcggggcgt	ggtagctcac	gtctataatc	ccagcacttt	gtgggggctg	aggcaggcag	154140
atcacctgag	atcgggtagt	caaggccagc	ctgaccaaca	tggagaaaac	tcactctcac	154200
taaaaataca	aaattagctg	ggcgtgtgtg	cgcattgcct	gtaatcccag	ctacttggga	154260
ggctgaggca	ggagaattgc	ttgaaccccg	gaggcagagg	ttgcggtgag	ctgagattgc	154320
accagtgcac	tcacagctgg	gccacaagag	tgaaactccg	tctcaaaaaa	aaaaacaaaa	154380
aaaacagtag	actcgaagaa	ctagctgagt	ttttctttac	tttaggcagt	aagttgtgac	154440
ttttcaggtg	gactacttta	gttctctatg	tcctcattag	tagatcagag	aaattcgaca	154500
ccaaaaacccc	aaaagaaaaa	ccctctctaa	tcctcattcc	atgattttat	gaatgcacga	154560
agtcctaggg	ctgcgaagga	atactcattc	tctttatcct	gtgttgatac	ctctctgctt	154620
caacccocaa	ctcgacattt	gcctatagga	tgtacttggg	cattcagcat	aaactacctc	154680
acaccattac	tgaattgctt	catgtgcaca	tgtcccatgc	cacaataccg	gggaccttgt	154740
cttcctgtgat	atttgtccgc	agtgtctgtg	ctacaggagg	gagtcagtga	atgtctgcac	154800
gtgtgtcttt	accatccctc	ttgaatatgc	tctagggtta	attcctagaa	gtagaattac	154860
tctattgaaa	attggcaata	ttttctcttc	taatatctat	tgcacacatg	ggaaagcaag	154920
tctggatgcc	agtccttgtt	atatgcccc	tgggttaagtt	acgtaacctc	tttaagcttc	154980
tgttcactca	tattttaaca	aggaaaatta	caatatttta	cctcacaaaa	ttgtagttag	155040
cttctggctg	tcttaaacct	tggatbatag	taaacactaa	gtgttgggtg	ccatccttaa	155100
tttgtataaa	taggtcactt	gttagagaaa	tgcacottac	cattttcttt	tctttctctt	155160
tttcagttaa	gactcaaaa	ttgagataaa	ggaaatctgc	ttgtgaaaaa	taagagaaat	155220
tttttccctt	ggttggattc	ttcaacacag	ccaatgaaaa	cagcactata	tttctgatct	155280
gtcactgttg	tttccaggag	agaatgggg	acaatcctag	acttccacca	taatgcagtt	155340
acctgtaggc	ataattgatg	cacatgatgt	tcacacagtg	agagtcctaa	agatacaaaa	155400
tgggtattgt	tacattacta	gaaaaattat	agttttccaa	tggcaataac	ccatttatga	155460
gagtgtttta	gcctactgga	atagacaggg	accacatcct	ctgggaagca	gataagcata	155520
gaactgatac	ttgatgcaca	ctcgtagtgg	taactcatcc	ctaactcagca	ttgtaaagca	155580
gggtgcagag	gtggtttgct	ttgtcccttc	aaagcagggtg	agtcagcccc	accgagagcc	155640
aggcagcttt	gagtggcagc	gtggtgctag	cagcttcagc	ggaaacaggt	gagagttaat	155700
tatgcagctc	tcttgacagc	ggcatttaatt	tggaaaggaaa	ctgacaagtc	atgggtcaag	155760
tttcagtgac	ttcctccttc	ctctgatggc	agtatatagt	tttcacattt	taattcctcc	155820
toctgagatg	cactatactt	aaaaccatcc	tctccctctg	taacagaagg	gtgtgaattc	155880
gggtttacttt	gagcattagg	atttgccctc	ttggaattct	gcactccagt	tacttaactt	155940
tcccttcaga	atacatgtgg	aaagaaagaa	agaaatagcg	atgactccac	ttttgcccct	156000
gtggcacctt	gaacaaagca	gttcttccca	aattatactt	tttttttttt	taataaaggt	156060
gagcaggtatg	actggggaga	gagaaacatt	tgactttgac	tgcctccccc	attctttgct	156120
gtgagctgga	aagtgtgcag	ttggtcgtct	ttcttctcct	ttcttttagga	tagtaagaga	156180
ctcactcact	gcacttctgc	tcagttggct	tctgcacgg	gatcacacag	ccatcagcag	156240
gactggccag	ttggtgagca	cactccattg	accacgtggc	ggcagcgctt	cctcaatgca	156300
catgatttgag	aggaaagaaa	gttctcttag	atgttactgc	ttttgctcag	acttttgcaa	156360
aaaaaaaata	tatatatata	tgtataaata	tataattatt	aatcactttt	gtccttgaga	156420
aagtcttgaa	tgaacagaga	ttttattcca	ttgcaatatt	tgtattgtata	gaggcacact	156480
gtttcatoga	cagaagaagc	aaaaaggctt	tgtgtaagtt	tttggtacta	tgtaccacct	156540
ctgttattct	tttaaaagctg	aagtattcat	gtacttaaac	catattatac	ttaatttgtt	156600
ttgatttttaa	aatatatata	batgaattct	atttaaaatt	gtgtcaactt	tctgctttca	156660
gggcattttat	ggctctctctg	ttgaaatata	ttgatcttct	caaatatttt	cattttgctt	156720
ctaaaaaccc	agaacatgag	ccactactgg	actttgcctt	gtgtttgaag	tgtatggcat	156780
aaacccaagg	tttttatttag	tcactctatg	tgtgattaat	tcatttttgt	cttttaacaa	156840
aatattttcca	tccacttccac	attgcttcaa	tcttttaacag	aaaagcaata	taaagggtat	156900
agaataaaaat	gtggttttgg	gcaactcttg	ctgcctctgc	atgtttttgga	ataacaaatt	156960
ctacaagact	ctaggctgtt	taaaactagt	ctttcagtta	agataaaatt	laatcatctc	157020
tttgtatata	catttttgtgc	ttctgagcta	gagatgccaa	gtagtgttaa	actgcttata	157080

aagagaatag	cagcaaat	gagactcggc	tacttttttc	tgcaccacct	gctttgagac	157140
acagaagcgg	agtgtggccc	gaaattatta	gccagattta	atatttgatc	taaagtaggt	157200
ccttgtagtc	attttaag	tggaatttga	ttcctccaac	attgagcacc	caccatgttc	157260
caggctctgt	gcattgtgco	cacaaaataa	gattccctgg	tggagttttt	atgggttcaa	157320
ataatcagtt	gaacacccct	catctttatc	atgttggtga	cattgacaca	aattgtttaa	157380
aaagaaaaga	tattagagag	aaagtggtag	ccttgtaact	tgatgtgtct	tcacatttcg	157440
gtaagatttg	atgaaagtaa	aaagcaaatg	tcagccaaat	ccagtgaaca	gcaatcaaac	157500
agggagtaac	tttttataac	tttttctact	tggatttcaa	cattcagtag	agcttttcga	157560
aatgtaaagta	gtttacagta	ctggagggtt	gactagttca	gtaggaaatt	ggaggggag	157620
gtcattctga	attgtaacaa	agtacaaact	tccttgctgt	tttatttaag	tactgagagc	157680
taagcacctg	atgaagtga	tgacctctct	ccagtgaacg	tggttggtga	cctgcctgac	157740
ttcaggagtg	gggtttatgt	ttctacacag	tgaccttttc	tcctgcctct	tcctccctct	157800
tgcacacaca	ccagttgatt	ggacctgggt	tgaactcctg	atccagacag	gcccagagca	157860
gttctttaatg	tttaagaattt	gggggcccgg	caagggtggc	catgcctgta	attgcaacac	157920
tttgggaggc	cgagacaggg	gggtcacctt	aggtcagggg	ttcgaggcca	gcctggccaa	157980
catggtgaaa	ccctgtcttt	actaaaaata	caaaaattag	ctgggcatgg	tggcgccagc	158040
ctgtaatccc	agctacgtgg	gtggctgaga	caggggaatc	gcttgaaact	ggaggcggag	158100
gttgtgcaat	gagccgagac	cgtgtcactg	cattccagcc	tgggtgacag	agggagagtc	158160
tgtctccaaa	aataaaaaata	agaaaaagaa	ttttgggcta	ggtgcagtag	ctcagcctct	158220
taattacagc	attttggaag	gcccagaatg	ggcagatcac	ttgaggacag	gagtttcaga	158280
ccagcctgga	caacatgggtg	aaactccatc	tcctactaaa	agacaaaagt	tagccagatg	158340
tgggtgatggg	caactataat	cctagctcct	cgggagggctg	gggacaggaga	atcacttgaa	158400
cccaggaaagc	agagatbgca	gtgagccaaag	atcaaatctc	tgcaactccag	ccctggccac	158460
agagcaagac	tcctgtctcaa	aaaaaaaaaga	atttggccag	ggcagtggtt	tcacgcctgt	158520
aatcccagca	ctttggggagg	ccaaggcagg	cagatcacga	ggtcaggaga	tcgagattgt	158580
cctggctaac	atgggtgaaac	cctgtctcta	ctaaaaatac	aaaacattag	ccgggtgttg	158640
tgggtgggca	ctgtagtcct	agctactagg	gaggtgagg	cagagggaagg	atgtgaacct	158700
aggaggcgga	gcttgtagta	agccaagatc	gtgccaactg	actacagttc	ggggcagaga	158760
gtgagactcc	gtctcaaaaa	aaaaaagaat	tttggccggg	tgcggtggca	catgcctgta	158820
gtcccagcac	tttgggagac	caaagtgggc	ggattacctg	aggtcaggag	ttcaagacca	158880
gtccggccaa	tatggcgaaa	ccctgtctct	tactaaaaaa	aatacaaaaa	ttagccaggt	158940
gtgggtggcg	gcacctgggg	aggctgaggc	agggagaaat	gcttgaaacc	gggagcgaga	159000
gggttgagta	agccaagatc	gtgccaactg	actccagagc	aagactcttt	ctcaaaaaaa	159060
aaaaaaaaag	aattttgcat	ggggaaggag	agatactgtt	cacctctctg	aatgggtgct	159120
ggatgtggca	cttacaataa	caggagccag	cactgcactg	acaaacagaa	gcattgtggc	159180
ctgagatagc	aggtaccttg	ataacccctg	agacatcctt	ggtttctgca	tcctattctct	159240
catccttgca	ttggactaca	ttaatctgtc	agttatcctt	ataatgattt	ttgatttttt	159300
ttttttgaga	tggagtctcg	ctctgtgtgc	ccaggctgga	gtgcaatggc	acgatctcgg	159360
ctcaccacaa	cctccacctc	ccaggttcaa	gtgattctgc	tgcctcagcc	tcctgagtaa	159420
ctgggattac	aggcatgcgc	caocacacct	ggctaatttt	gtatttttag	tagagacggg	159480
gtttctccat	gttggtdagg	ctggctctga	actcccaacc	tcaggtagtc	accctgtctc	159540
ggcctcccaa	agtgctggga	ttacaggcgt	aagccatggt	accgggtctg	ttttttgatt	159600
ttttgaaacc	agtcgaagt	gagttttttt	aattacgtga	aaggagtgtt	gctaaaaata	159660
tgcatactg	ccctaagtc	taatgattat	gtattctcag	catgtctgca	aagtaactgt	159720
gattttctgga	gaataatttt	tccttagtaa	acttcactta	agtcgtcatg	tgtattctct	159780
caaaatggta	tcctaacctc	atggagctaa	aagacacccc	ttgtttttat	aacaagcagt	159840
tactgaggcc	caggaagggg	agaagtccct	ggcttgtag	atgatcacca	ttagaactca	159900
ggcctgggccc	agtgcccttt	catgctcttc	agatccctcc	aaagaataat	gaagattata	159960
accgctttta	gcaattgtaa	taaaccacga	aatagaaagc	tttttggtta	gagtagctgt	160020
agaagtattg	cgggagagat	aatttttaca	aaatttgtaa	atacctgcca	attctatata	160080
ctaggcaagg	tcctctggcct	tgtaaaaacc	ctcaagggtta	caactttggt	ggccacacac	160140
aatagtacc	cactgaggcc	ctctccgggt	gaacattgag	cactagagga	agccctctct	160200
cttgggcagg	actgggcgtg	gtgcagagta	ggagcgggtga	tactgtggat	tcctgggcagg	160260
tggagatggc	cagtgatgtc	caataaagga	cactggagggt	agcagtgtga	gtaaaggccc	160320
tgggggcatt	catgttcagg	gaggggttgc	gccactgggc	ttgcttgga	cacaggagag	160380
tgggtatttc	tgcccttagta	actttatgta	aacaaagtatt	tcctcagttc	gttcctctca	160440
aaactgctgc	tcctggacat	tcagaatgtc	acagaactca	cctggatgca	ttcagccctc	160500
tgcctaaagg	tgacagtgca	tcctctctcc	cacccacccc	ctcataccac	tgaagcacc	160560
gtcagactgg	ccagtcctgt	gggcaaggag	cctagagagg	gcttagtttc	agcttgaaag	160620
gagctgggat	ttaccaagaa	gcaaatgaga	gacgaggatt	gcaacaactg	tgccatttcc	160680

```

ccagcttcag  ctgactcctg  tatattgact  gtgccttcag  actcatccgt  aagtgacccc  160740
aggctggcct  ctcccacatc  acagtaagaa  ttccacacac  catacaactt  ggaaagaggg  160800
tccagctgaa  ggaagcccca  cactttcttc  aagtttttct  tagtcttctc  ttcttggcaa  160860
agagtagcctt  ttgtttcttc  taattatgta  actattgggt  tagtaaatat  tcacccattc  160920
agtccacctg  taagtggcag  gcactgttta  cagggacaca  ggaaggataa  aaaacttgca  160980
ggcacccttg  agcttgcaat  ctattgaaga  ggtaatggaa  gttgggateg  cagctaaact  161040
atgctgggtat  tggccaggcg  cagtggctca  cacctgtaat  cccagcaact  tggaggccaa  161100
ggtgggcaga  tcatgaagtc  aggagatcga  gaccatcctg  gctaacatgg  tgaacccccg  161160
tctctactaa  aagtaaaaaa  aaaaacttagc  caggtgtggt  ggccggcgcc  tgtagtccca  161220
gctacttggg  aggttgaggc  aggagaatgg  tgtgaaccca  ggaggcgagg  attgcagtga  161280
gcagagatgg  caccactgca  ctccagcctg  ggtgacagag  cgagactctg  tctcagaaaa  161340
aaaaaatatg  ctggtagttt  tgattcaaga  tggccttttg  agcccatgat  ttaggtctcg  161400
taccacacaa  ggtctactgg  aaaacatcag  gctctcctgc  tatagaccca  tagggagagc  161460
tgcagccgag  agggggagct  gaagagaagt  gcccttctg  tgcctgtca  gctcatcct  161520
tccgcaagga  ccagttgctg  tgccactcca  ttcaacttgc  gcaagactgg  aggtttttcc  161580
tcaggtgttg  agcaccctgg  ttacaagatg  tcagcatctt  gatgcctgag  accatcaagg  161640
caagtctctg  aacagggtt  accttagagt  aaggcttaga  agaggccgta  aagtcaactc  161700
cagctccgtg  gctctgcaga  gctttgggac  atgtgaattc  ttaaaaacaa  gactattgta  161760
cagttactat  atgcattgcag  tataaaatta  taaccttgga  aaatcctagc  tagctgttga  161820
gctaattcca  taaagttaac  agctcctgag  ttctgcagtg  gtaataataa  tcagcataat  161880
gagtaaacac  tgtgtgtgcc  aggcagcgtc  tcatctgac  cttgtgataa  tcttgtaagt  161940
actgattttc  tccctctctt  aaacaaagtt  tttttttttt  ttttagagag  ggtctcacta  162000
tgttgccag  gctagtcttg  aattc

```

<210> 36

<211> 162025

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<220>

<221> mutation

<222> 156,277

<223> Nucleotide Base Change: T to C

<400> 36

```

gaatttcctat  ttcaaaagaa  aaaaatgggc  caagtatggt  ggctcatacc  tghtaatccca  60
gcacttttggg  aggcgcagggt  gagggtgggt  ctctactaaa  aatacaaaaa  ttacgcgggc  120
ccaacatggt  gaaacactgt  ctctactaaa  aatacaaaaa  ttacgcgggc  gttgtggcgg  180
gcacctgttaa  tccacagctac  tcaggaggct  gaggcaggag  aattgcttga  acctgggaga  240
tggagggttgc  agtgagccga  gatcgccgca  ctgctctcca  gcctgggtgg  cagagtggga  300
ctctgtctca  aaaagaaaca  aagaaataaa  tgaacaattt  ttgttcacat  atatttcaca  360
aattttgaat  gttaaaggta  ttatggtcac  tgatatacct  ttctattctt  tatataatca  420
ttaagtttga  aatgtatact  tgcactacta  acacagtagt  taatcttagt  cctacaagtt  480
actgctttta  cacaatatat  ttctgtaata  tgtatgcact  ggtgtttatg  tacgtgttta  540
tgttttatat  tgtttaaatt  agcagtttcc  atctttttct  attttgtacc  atcacatcag  600
ttcagaagga  ttgacagagc  aaaatgattt  gatgaagtat  aaaagtcca  tgggtgagtgg  660
cataaatata  actctgaaca  attaggaggc  tcaactattg  ctggaaacta  actgcaagcc  720
agaaagacac  atatctata  tgtcaagaga  tgtaccaccc  aggcagttaa  agaagggaag  780
tacacataga  aagcacaatg  gtgaataatt  aaaaaattgg  aatttatcag  acactggatt  840
catttgctcc  taaagtccga  gtccctctat  gtttttttgt  ttttgtgggt  ttctttttta  900
atttttttat  tttttgtaga  gtcggagctc  cactgtgtta  cccgggctgg  tctagaactc  960
ctggcctcaa  aaaaacctcc  tgcctcagct  tcccaaagca  tlgggattac  agacatgagc  1020
cactgagccc  agcccagagc  ctttagcatt  tatgaagctt  ctgaactagt  tgtagaaacc  1080
gcataaaggt  tccatgtcac  tttcaaaagt  tcatgggtct  ttttagtaac  caaccaagtt  1140
attcctcag  ggcaaaataa  catttctcag  tgcataaact  atgcacttca  ttaccaaaag  1200
gaaaagacca  caactataga  ggcgtcattg  aaagctgcac  tcttcagagg  ccaaaaaaaa  1260
agggtacaaac  acatactaata  ggaacattct  ttagaagagc  cccaaagtta  atgataaaca  1320
ttttcatcaa  agagaaaaga  gaacaaagly  ttagcaaat  cctctatcaa  ataacactaa  1380
acatcaagga  acatcaatgg  catgccatgt  ggaagaggaa  gtgctagctc  atgtacaaac  1440
cagtagataa  tttcaacttg  ctgccgaatg  aaacctcttt  gcaagggtatg  aatcagcact  1500

```

tctcatgttt	gttttqcttt	gttttqcttt	gtttttagag	acaggccctt	gctctgtcac	1560
acaggctgga	gtgcagtggc	acgatcagag	ctcactgcaa	cctgaaactc	ctgggctcaa	1620
gggatacctc	tgcccttagcc	tcccaagtag	ctgggactac	aggcccacca	tgcccaacta	1680
attttttaaa	ttttctatag	agatgggata	tcactagcac	ctttcatggt	tgatgttcat	1740
atacaacgac	caaggtacaa	tgtggaaaag	gggtctcagg	atctaaagtg	aaggaggacc	1800
agaaaagaaa	gggggttgcta	catagagtag	aagaagtgtg	acttcatgac	agctacaaac	1860
actgctgttt	tcctcagagc	agagttgatg	atctaaatca	ggggctccca	acccccagtt	1920
catagcctgt	taggaacccg	gccacacagc	aggaggtgag	caataggcaa	gcgagcatta	1980
ccactcgggc	ttcacctccc	gtcagatcag	tgatgtcatt	agattctcat	aggaccatga	2040
acctatattg	gaactgagca	tgcaagggat	gtaggttttc	cgctcttbat	gagactctaa	2100
tgccggaaaga	tctgtcactg	tcttccatca	ccctgagatg	ggaacatcta	gttcaggaa	2160
aacaaacctca	gggtcccat	tgattctata	ttacagttag	ttgtatcatt	atttcatctt	2220
atattacaat	gtaataataa	tagaaataaa	ggcacaaatag	gccaggcggt	gtggctcaca	2280
cctgtaattcc	cagcacttcg	ggaggccaaag	gcaggcggat	cacgaggtca	ggagatcgag	2340
accatcctgg	ctaaaaacgt	gaaaccccg	ctactaaaaa	ttcaaaaaaa	aattagccgg	2400
gtgtgtgtgt	gggcaactgt	agtccagct	actcgagagg	ctgaggcagg	agaatggtgt	2460
gaacctggga	ggcagagctt	gaggttaagcc	gagatcacgc	cactgcactc	cagcctgggc	2520
gacagagcga	tactctgtct	caaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagaaataa	agtgaacaat	2580
aaatgtaatg	tggtcgaatc	attccaaaac	aatcccccca	ccccagttca	cggaaaaatt	2640
ctccacaaaa	accagtccct	ggtgcacaaa	aggttgggga	ccgtataatc	aaataatcta	2700
atcttcatte	aatgctaaaa	aatgaataaa	ctttttttta	aatacacggg	ctcactttgt	2760
tgccagggct	ggagtagcgt	ggcatgatca	cagctcactg	tagcctcaat	caccagggcc	2820
cttggtctcc	caaatgtctg	ggattacaag	tagctgggac	tacaggcaag	caccacatg	2880
cccagctaat	ttttaaat	tttatagaga	tggggtctc	accatgttgc	ccagactggt	2940
ctcaaacctc	gggtcgaagt	gatctccctc	caaactcctg	gactcaagt	atcctctctc	3000
ctccacaaaa	caaatgtctg	ggattacaag	catgagccac	tgtaaccagc	tggataaaca	3060
ttttaagtgc	cactacagtc	atggacaatc	aggcttttca	acatgcagta	tggacagtga	3120
gtcccagggt	ctgcttttcc	atactgaaat	acatgtgata	ctaaggagaa	aggtgctcgc	3180
aaggatattt	aaaatgaaga	atatttaaaa	tgaggaaaaa	actgtttctt	catgaacttg	3240
ataaggctga	taaagaccat	ttctgtgata	tcagggtgatt	cactcaagta	gtatatttca	3300
gtaatcatta	tctggaacag	cctgaatctt	aaccaaaaa	ccatgatttt	ttaatgctgt	3360
tatgatacct	tgatgatag	accaaaactg	aatgtaggca	gctaaatctc	cacgagtttg	3420
acttccccga	gagttgacag	ttttcttcac	aaattaaaga	aatatatttt	ttgatcatg	3480
attggcatat	ttaaaaacta	cactgaaatg	ctgcaaaatg	atataaagaa	acattttcca	3540
gaatcaaatg	caatcaaaaga	atctactcca	aatctactca	ccattatcaa	ctaaatgaa	3600
acactcggac	tggtgtgtgt	ggctcacatc	tgtaatctca	gcactttggg	aggccaaagg	3660
agggtggattg	cttgaggcca	ggagctcaag	accagcctga	gcaacatagc	aaaactctgt	3720
ctctacaaaa	aaaaaaaaaa	attaaccagg	catggtggca	gatgcttgta	atccagcta	3780
ctctggaagc	tgaaagtagga	ggactgcttg	agcccaggag	atcaagaactg	cagttagccg	3840
tggtcatgct	gcgcacagc	ctgagtgaac	gagagagacc	ctgtctcaaa	aaacaaaaaa	3900
aacaaaaaac	acttaacctt	cctgtttttt	gctgtgtgtg	ttgtgtgttg	tttgttttga	3960
gatggagtct	cactctgttg	cccaggctgg	agtgcagtgg	cgtagctctg	gctcactgca	4020
agctctgcct	ccgggtttca	cgcctctctc	ctgcctcagc	ctcccgagta	gctgggacta	4080
taggcgcgcg	ccaccacgcc	cggtactctt	tttgcatctt	tagtagagat	ggggtttcaa	4140
cgtgttagcc	aggatgggtct	tgatctcctg	acctcgtgat	ccacctgcct	cggcctccca	4200
aagtgtctgg	attacaggca	tgagccaccc	caccgggcca	acctttctgt	tttttagttt	4260
gatattgctt	ttactcagc	agctgaaaga	atgctgaaag	tggccttcag	taaaaaaatt	4320
tcactagaat	ctctacatcc	atatttaatc	tgaatgcata	tccagattga	tcagttagag	4380
caaaaacact	catcatcatt	cctgatgacc	totaattctg	gtttgggctt	tctatttcaa	4440
tggaaacaga	ataaggaaag	aaatggagg	gctctggaaa	tttgtcctgg	gctatagata	4500
ctatcaaaaga	tcaccaacaa	taagatctct	octataaata	taaaaacaag	ataatttaatt	4560
ttttaattat	ttttttctct	tcagaggatt	ttatttcaag	ataaaaacata	acttctaccc	4620
atactattga	ttocaaaggt	tagaaaaagt	gtttttctct	atcttatctc	tcaagagggt	4680
cacagcaatg	caaacatcta	taaaaatgct	ctgcataaatt	gtcagaagct	atagttcaga	4740
aatcattgaa	aatgcttttc	caattttaagc	ttagggtgagg	tgtcttagga	aaactctatg	4800
acaacttaact	ctattttattg	ggaggtaaac	tcccagaactc	tcccagggtc	tctgtatttg	4860
atctcatttt	ttaggcttcc	taatcccttg	aagcacatcc	gaaaaagccc	tggtatctct	4920
ttctgcacat	atcatcgcgg	aattcattcg	gcttccagca	agctgacact	ccatgatata	4980
agcggcctcg	ccctctctcg	gacgcagctc	cttgcctcgg	ttagctagga	tgagggggtt	5040
gctgggcttc	agtgcaggct	tctgctgggt	cccaagccgc	accagggtgg	ctcacaggct	5100

ggatgtcacc	attgcacact	gagctcctgg	caggetgtac	caatttttta	attattttaat	5160
atattattttt	aaaattatgg	tgaatatattt	ggatattctgc	tctaaaatag	gcccataaat	5220
gcacagcaga	tattctcttgg	aaccacacagc	tttccactgg	aagaactaag	tattttttctt	5280
ttaaagatgc	tactaagtct	ctgaaaagtc	cagatcctct	acctctttcc	atcccaaac	5340
aagacttgg	atttatgaga	gactagctta	acagaaatcc	cagacacatc	attggttctt	5400
cccagagtgc	agtctctcta	aagaggctca	gcccctaagca	ggcccctgca	ccaggaggggt	5460
gggtctgaga	cccacatagc	acttcccgaag	gtgcatgctc	cagagaggca	ctgaaacagc	5520
tgagcacaag	cctgcaagcc	tggagaactc	tcacagtcag	aacggagggg	gcccagtggtg	5580
actaacataa	agagaaaagg	gaacacagag	aaatggatgg	caccacaacc	cagcaaaagcc	5640
ttcatggcca	atgaaagcat	cagtgaaggg	gcccagaacc	tcatcccca	agactcttca	5700
ctgccccttag	tgaaaaacaa	tggctagaga	gtgaagttat	gatcatgtat	agagaggtta	5760
agttacattt	ttatatctctg	actctgtctaa	tgtgaaattc	cctatctgct	agactaaaa	5820
tttcagacac	cctgttcaaa	tatcccatta	gttgctagag	acttaaaatg	aacagaacgc	5880
acattgtcag	gatgactatt	accaaaaaat	caaaagacag	caagtattgg	tgaggatgta	5940
gagaaactgg	aacttttgtg	cactgtttat	gagaatgtaa	aatggagcag	ctgctgtgga	6000
aaagagtatg	caggttctct	aaagagttaa	accaagatgt	ggaaacaact	aaatgccccat	6060
cagtgatgac	aggggtagac	aatatgtlgt	atatacatac	catggagtag	tattcagcct	6120
ctaaaaaaa	aaaaggaaat	tctataacat	gcaacagcat	ggatgaatct	tgaggacatt	6180
ttgctaataga	aataaggcag	tcatagaaag	acaaatactg	cacgactcca	cttatatgag	6240
ataccaaaaa	tagacaaatt	catagaatca	aagagtacaa	tggaggttac	ctggagctgc	6300
agggcgggaa	acgaggagtt	actaatcaac	gaacataacg	ttgcagttta	gtaagatgaa	6360
taagctctca	agatcagctg	tacaacactg	tacctagagt	caacataaat	gtattgtaca	6420
cttaaaaaatt	tgttaagggt	agattaacaa	atgtagttaga	tccacaaatg	tggttaagtg	6480
ttottaacac	agtaaaataa	aaaaagaata	tcaagcccag	gagttcgaga	ctagcctggg	6540
taacatgggtg	aaacccctgtc	tctacagaaa	atacaaaaat	tagccagctg	tggaggtgca	6600
ctcctagggg	ggctgaggtg	ggaggcttgc	ttgagcccag	gaggtcaagg	ctgcagtgag	6660
ccatgattgc	accactgtac	tccagcccag	atgacagagc	aagacaccac	cccccccaa	6720
aaaagaaaaa	gaatalcaaa	cattttaaaa	gatcagatac	gcaagaacaa	caacaaaaaa	6780
gagatgaaca	gagcatcgac	cctcatctag	tgggattctt	ggtctaaactg	aaaaacagac	6840
attgagagac	aaacaatgac	agtgatgtga	tcacagcaat	tacacaggta	tcccctgggg	6900
actgcagaag	aaaggaggaa	tgcctaactc	tcagaaaaata	gagaaagcgt	caaacagttg	6960
gtgaaaagcct	tccaaaacta	gagagaactg	cacacaccaa	atcacagaaa	gaagaaaaagc	7020
cgtgggagat	tctgggaccc	accggctatt	tttgatggct	gaacaccctg	ctgcaggaga	7080
gacaggagct	ggaaaagcatg	gtgggatgaa	acctcaaaaca	gctttgcttg	cattgtctta	7140
gatgactggg	cttgatttaac	tctagtcaat	ggggacaatt	caatcaaaaga	agaaagatgc	7200
tcaaatctac	attttagaat	gattttttat	ggcagtatgg	ggaatagatt	aaaaagagat	7260
gaagctggag	gcaagaaact	tgttaagagg	caactgaaac	agtctagatg	ataaataata	7320
aactgacaga	gtgactagaa	aaatcagaac	aggctgaatc	aacagatacc	tagatgaaaa	7380
taacaggact	tgatcaccag	ttgtatcttg	gagaggaagg	agttgtttcc	ttgtcttccc	7440
tacgactggg	aatacgggaag	gtttgccttg	tgtattgggt	atatactggt	gtgtagccaa	7500
tcactgacaa	ccatttagca	gcttaaaaaca	caaaggctta	tctcccagtt	tctgtggggc	7560
aggaatctaa	gataggctta	gctggctggt	tctggctcag	agtttctcaa	gaggttgcaa	7620
tcaagatgtc	agctgggggt	gcacatctg	aaggctcaac	tggggccgga	gggtccactt	7680
ccaaggagtt	cactcacctg	cctgacaagg	cagtgctggt	tgttggcagg	agatctcaat	7740
tcattgccaa	gtgagcctct	ctatagcatt	gctggaaacat	cctccccatc	tggcagtttg	7800
cttctctcag	catgagtgtat	ctgagagaga	gagcaaggag	gaagccacag	tgttcttctt	7860
actcctactc	ctaacactat	ggacctactc	ctaacactct	cacttctgcc	ttattccatt	7920
agttagaaa	ggaactaagc	tcacactctt	gaaataagaa	gtgtcaaaaga	atttgtggat	7980
atatttaaaa	atcatcacac	tgtggaagtg	gataggggg	tcaattaatg	ctgaacttga	8040
aatgcttgag	acattcaaat	gtccaacagg	caatgaacat	accatagat	ggcatgact	8100
ttagcaagaa	tagaggaaga	tcacagaatt	aaggagggaat	tgaagggtta	aagaagtggg	8160
gtcagattcc	cctgaaaag	tgagccatga	aaggaaacttt	aactattgag	ttagaggtca	8220
gagtaggaaa	tttcgggtgga	attctttttt	aaagaaaagga	accatataag	catgttttga	8280
ggttagaggga	gaataaatca	gtagacaggg	agaggtaaaa	aacataaatg	ataggggata	8340
gttgacaaa	gtcttggcag	ccattgactt	agaggttaaaa	ggggccaaga	gagggacact	8400
tctttgtttg	aggggataagg	aaaataagaa	agaatgggtg	ctattttagtg	tggctcctgtc	8460
tctagggcaa	acgcataagg	aacaaaactgt	gtgtgttagg	aatatagatg	tgaacctcaca	8520
ttgagattct	cacctcaaat	ccattttgtt	gttacctgta	ccttccatcc	ttctcttttt	8580
gctacatgca	gactgctggt	ttgtcttctt	ggcctgttcc	aggtttcagc	attctggcat	8640
atctgctacc	ctgttcccaa	acctctctag	agttccatgct	ccttcccttg	atagtgtttg	8700

attggggccac	gtatctaaga	agtgatgcct	tcagtttaggc	ctgagaacct	cctctatgga	8760
aatctccact	agtgaacctg	acagacttgg	tatcttggag	atgtcaactgc	tcccagcctg	8820
tggctcagga	gaatctcagc	ctgggcctct	agtatgatgg	ataaggcggt	aagggtatctt	8880
tgaaccagag	tctgtcatat	tcctcaatgt	gggacagata	aaacagtggt	agtgtctggtg	8940
tttctgagct	agaactctgg	tttttgggtc	agattctttg	atgtatgacc	tttcagaggt	9000
atataaattt	gttctaatat	aatgttcaat	acaaatgtag	ttccttttct	gttaggacct	9060
caacaaaaca	tgaccaaactg	tagatgaaca	ttzaactatg	acaattcatg	gaaatgaata	9120
cagtaataac	tgcggttccc	ccatttttagc	agtcaactatg	gtgacatttg	gcacaaatgg	9180
ctattttaagg	gtgcttttgt	taaaaacctac	catcttacta	ggcacatgat	attgaaaacta	9240
atgaataaat	ggagaaacttt	cttaaaaaact	tttaatgaat	aaagtgatga	agtgataata	9300
tttttagctgc	tattttataaa	gtgactatta	caggtcaaac	attcttctag	ggtttttttg	9360
ttgaagttgt	cacattttaat	cccttaataac	ccactatgag	tcagggtatlc	ttctctcccc	9420
tttggacagt	tggggaaaatg	ggggtcagag	aggttaggta	atttgctcag	ggccacacaa	9480
cctgcctgta	gaaaatctga	gatttgtaca	ggaaactgac	aaactctgaa	gtccatgctt	9540
ctatttttccc	atgtctgcctt	tctaataaaa	ggtaactaat	gctactggat	gctgccccca	9600
aagtgaagtca	ctttcaccccc	accctacttg	atttttctcca	taaaaactaat	cacatcctga	9660
caactttattt	attgtctgatc	tccccacta	gattataaac	tcaataaaaag	caagatcctt	9720
gtctgtgtgaa	tatcagtacc	taaaacgctg	tctagcacag	agcaagtaat	taatatattgt	9780
tgaatgaaca	aataaaggaa	aaaaattcaa	aggaagaaaa	agccctaaaa	cagatgttta	9840
cctaaacata	ctattttaaaa	gaaagcatat	aacaaattca	ggacagaaat	taaatattgat	9900
tttttaaaaga	aataaccaag	tgctagctgg	gcacagtggc	tcacacctgt	aatcctagca	9960
ctctggggagg	ccggggcagg	cagatcactt	gaggtcaaga	gttcaagacc	agcctggcca	10020
acatgggtgaa	acctgtctct	actaaaaata	cagaaattat	ccaggcatgg	tggcaggctcc	10080
ctgtaacccc	agctactcag	gaggtctgagt	caggagaatt	gcttgaaccc	aggaggcaga	10140
gggtgcagtg	ggccaagatt	gcaccactgc	actccagcct	gagtaacaaa	gcaagactct	10200
gtctgaaggga	gaaggaaaga	aagaaggaaa	gaeggaaaga	aggaaagaag	gaaagaaggga	10260
aagaagaaga	gaaagaaga	aagaagaaga	gaaagaaga	aagaagaaga	gaaagaaga	10320
aagaagaaga	aagaagaaga	gaaagaaga	accaaagtgc	tatttgggac	ctactatgct	10380
atgttttttcc	atgcacgcta	ttttcagtaa	agcagtttagc	aaacttgcaa	gatcataaca	10440
acaaatataat	gcttctataaa	ctctaaaatt	gtgctttaag	aagttctctc	ttaccagctc	10500
atgtatgcat	tagtttttcta	agagttacta	gtaacttttt	ccctggagaa	tatccacagc	10560
cagttttattt	aaccaaaagga	ggatgcttac	taacatgaag	ttatcaaatg	tgagcctaag	10620
ttggggccagt	tcatgttaaat	atactccaga	acaaaaacca	tcctactgtc	ctctgacaat	10680
tttacctgaa	aattcatctt	ccacattacc	aaggagccag	ggtaggagaa	tatagaagaa	10740
ccaccccaaga	atccttactt	ctttcagcaa	aatcaattca	aagtaggtta	ctaaacacat	10800
gccttaacaa	tgaatagcag	attgtgtctc	gaagaatgat	ctacaacatc	ttactgtgaa	10860
ggaactactg	aaatattcca	ataagacttc	tctccaaaat	gattttattg	aatttgcatt	10920
ttazaaaata	ttttaagcct	aaattttaaa	aggtttgata	ttggtacatg	aatagacaaa	10980
cagacatgga	ctagaccaag	aattaggttc	aaacatatac	aggaatttta	tatacgataa	11040
atctagttat	ccaaagggaac	caacaaatgg	tgttcagaca	gcaggatagg	catcaggaaa	11100
aacacagttg	ggcaccctac	cttaactcta	acaccaggag	taactgaagg	agcaccaaat	11160
attttatttat	tttaattata	gtttttaagtt	ctagggtacg	tgtgcacaac	atgcagggttt	11220
attacatagg	tatacatgtg	ccatgttgg	gaggagcacc	aaatattta	aagaaaaaaa	11280
ttggccagggg	gcgggtggctc	acacctgtaa	tcccagcact	ttgggaggcc	aagggtgggca	11340
gatcaactga	ggctggggagt	tccagaccag	cctgagcaac	atggagaac	cccatctcta	11400
ctaaaaaatc	aaaatttagcc	aggcatgggt	gcacatgcct	gtaatccag	ctacttggga	11460
ggctgaggga	ggagaatagc	tttaatctgg	gaggcacagg	ttgcggtgag	ctgagatatt	11520
gcactccagc	ctgggcaaca	agagcaaaac	ttcaactcaa	aaaaattaat	aaataaataa	11580
aaataaagaa	agaaaagaaa	aaatgaaaa	tagtataatt	agcagaagaa	aacacogtag	11640
aatcctcgga	ctcttaggat	ggggaaatgcc	tataatataa	aaaccctgaa	gttataaaaag	11700
agaaaaatcac	ctacatacaa	accaaatctt	tctacatgcc	taaaacatag	cacaaacaca	11760
gctaaataat	catagctgaa	tgaactggga	aaacaaaact	tgactcatat	ccagacagag	11820
tttaattttcc	tacacataaa	gagtagcctat	ataaaaccaa	caaaaaaac	accactaac	11880
caaaaataaa	atgtgacagg	taatgaacag	gtagtccaca	gagaatacaa	atggctcttc	11940
ggcacataag	atgctcagac	tgaacttttac	ttattttatt	tttgagagac	agggctctac	12000
gatgtttggcc	aggttaggct	caaaactcctg	ggctcaaatg	atagtaccag	gactacaggt	12060
gtgcccacac	gcacctggct	cctcaaccac	ctgtattaac	aggaaatgca	aaataaaact	12120
ttcaaatcta	ttttacctat	tagaatggca	aaaatttgaa	aaacttcaaa	catcatcatg	12180
ttgggtgagaa	tgtgaggaga	ctggcactct	catttttttgc	tgatagcata	tatatactga	12240
tggcttctat	ggaaagcaat	ctggcagcgt	ctatcaaatg	tacaagtga	tatatccttt	12300

gacaaagcaa	ttccactcta	ggaatgtgtt	ctatatgggt	gtgcttcctg	gggctgggaa	12360
ctgggagctc	agggacaggg	gcagaagata	atcttctttt	ccctccctcc	ccgttaaaca	12420
tgttgaatct	tataactgtt	aatatattat	ttttccacaa	agataatctt	taaggcatat	12480
gtctgggaat	tttttttttt	cttttctgag	acagggtctc	actctgtcat	ccaggctgga	12540
atgccatggt	atgatctcag	ctgaactgcag	ccctcgacctc	ctgggttcaa	gcaatcctcc	12600
cacctcagcc	tcctgagtag	ctgggaactac	aggcagctgc	catcatgcta	atthttgtat	12660
atacagggtc	tcactatggt	gcccaggtcta	atgtcaaaact	cctagggtcta	agcaatccac	12720
ccacctcagg	ctccaaagtg	ctgggattac	aggcgtgagc	caccgcgcct	ggcctcggga	12780
attcttccaa	aagaaaaaat	atctactctc	cccttctatt	aaagtcaaaa	cagagaaggga	12840
aattcaacct	ataatgaaag	tagagaaggg	cctcaacctc	gagcaacaaa	cacaaaggct	12900
atthctgaga	caggaatttg	ctgaacaaaa	tcgagggaag	atgacaagaa	tcaagactca	12960
cttctcgggt	gggctcagtg	gctcacacct	gtaatcccag	cactttggga	ggccgaggcg	13020
gacagatcac	gaggtcagga	gattgagacc	atactggcta	acacagtgaa	accaggtctc	13080
tactaaaaat	acaaaaaatt	agccggcggt	ggtggcaggt	ccctgtagtc	ccagctactt	13140
gggaagctga	ggcaggagaa	tggcgtgaac	ccagggaagcg	gagcttgtag	tgagccgaga	13200
tcacgccact	gcactccagc	ctgggtgaca	gagcaagact	ctgtctcaaa	aaaaaaaaaa	13260
aagactccatt	tctctagatc	ttgagccgta	ttcaaattta	tctcagctta	gtgagaggtt	13320
aaagcaaggga	atatccttcc	ctgtggggccc	tgtctcttac	tgaagggaagg	taacggatga	13380
gtcaaggaca	ccaattggaga	aaagcactaa	caccattatc	tgatgaacat	tacgtgaaga	13440
agggtaagaa	ctgaagtggg	attgtctgaag	aactcagtga	aagcggacat	tcatttgggg	13500
aaatgggaata	taggaaatcc	ataaaagtga	ttaaaaagat	gttagaggct	gaggcggggg	13560
gaccacaggg	tcaggagatc	gagaccatcc	tggctaacac	ggtgaaaccc	catctctact	13620
aaaaatacaat	aaaattagcc	aggcgtgggtg	gcaggccacct	gtagtcccaa	ctactcggga	13680
gactgaggga	ggagaatggc	atgaacctgg	gagacggagc	ttgcagttag	ccgagatcac	13740
gccactgcac	tcacgcctgg	gtgacagagt	gagactccat	ctcaaaaaaa	aaagttagat	13800
acgagagata	aagatccaac	agacacacaa	ctgctaattc	tgaacagaac	aaaacaaatg	13860
gcacaggaaa	agaaaaattta	agatataaca	ccggaaaaact	ttcctgaaat	tgagtaactg	13920
aatctatagc	ttgaaaaggt	ttagcatatg	ccaagaaaaa	tcagttagagt	ccaaccagca	13980
caagacacat	ctagcaaggg	tgggtattct	accaacacag	agaaagaaat	gggtgaccca	14040
taatgcggaa	aaaggcagac	catctgcagt	cttctccaga	acactggagt	ctgaagacaa	14100
aagaatgctg	cctactgagc	cagaaggag	agaaagttag	ccaacacatc	tttaccgaat	14160
tagaatgtca	cgcatatttt	aaaggctgca	aaagccatga	aagacatgaa	agaecacaag	14220
catttacaac	atgaagaaac	acaagcatto	tcatactcaa	gaatccctaa	gaaaaatgta	14280
gtcctaatec	agcccactga	aagttaaagt	tacttaattgt	gctcattaat	gggaacttca	14340
tagcttcaaa	tcagtctggt	cccatctacc	aacatctctc	gcccggtctt	cctgcaatag	14400
tcagcacctt	tcctctctcc	cagtcttgct	ccctggagtc	tgctctcagc	atagcagagt	14460
gaccacatca	acacccaagt	cagagccctc	cagtgcgcac	tggtctcaaa	agcccttccc	14520
accccccacc	ccacgtgccc	tcgggatcct	tgtgacgtgt	ctcctgcata	ccctagcagc	14580
cctggcctcc	tcactgcccc	tcctgtacat	cagggaaggcg	actccttgag	tcttggtctc	14640
ggcgcgcctc	tcacactgca	gtgagttaac	tcctttacct	actctaggte	attgctcaaa	14700
tgtcagcatc	tcaatggggc	cctccctgac	tacctatttt	aaattctaca	tactcccttt	14760
gaccccattg	acctcaactca	ccctattcca	cttttattct	tacaaatttag	caactgttct	14820
cttctaactg	attctaagac	ttactcattt	attacattgt	ttgcccaccc	ctctagtaca	14880
taaaactccag	aggggcaggg	atthctgtct	atthattcat	ttctttatcc	ctaggacata	14940
gaacagggca	tagttcagag	tattcaatgt	tatcaatgaa	tgaactagca	gtagtaccag	15000
ttccagttag	gcacagaatt	aaatctaaat	agaattaaat	ctcatggctc	gggttaacta	15060
tggatagaaa	attagatata	atttttaagaa	gcctagaaag	aaaaaattaa	taattgtaaaa	15120
ataatattaa	tttgataata	ataacaaaaa	ctctgcacag	cactgtggct	caaatctgca	15180
atccagctca	ctcaggaggg	tgaggtggaa	ggatcacttg	agaccagagt	tcaagactca	15240
gcctaggcaa	cacggcaaga	aactgtctct	aaaaaaatta	aaacttaaat	ttttaaaaaa	15300
gaattctcaa	agcgtcacaa	aaactggaga	ttaaagtgaa	ggaagtgtga	agtaatatga	15360
ctatgctaat	gggttttttt	tttttttagaa	aggtataacc	aaaagatttc	tttctcaagt	15420
cgataaaactg	agaaaagataa	gcatactctc	caattaacag	agggggagga	aaagccagat	15480
acaacaaaaa	aagatatataa	ttagtttcca	ggtgaaaaaa	agagtaggag	ttattttgca	15540
tcacctcacc	tgtgacctcc	ccagacccaa	aaaacactac	tgataaacag	ggtagaaaag	15600
catcatctca	gataaagcag	gaaaaactgc	cacagtctca	aaccacaaac	tataagcaca	15660
cacctggcca	acctgcgcaa	gtctgggctc	agtaggagga	acgtgctgag	agctaggatg	15720
taccaactta	gacattctgt	gggatacaga	tgtccctgga	agggtcacac	catctcaaa	15780
gcacctgtaa	tgcccaactga	ttacagccac	catatgtgag	agagaaactc	agggcactta	15840
yagagtataa	caagaacctt	atgtcatctg	agatgaggaa	tcctcagccc	tgcaaatata	15900

ccaactcttt	agaacaactg	gcaaaacata	aatatccaca	acttttqttt	cagtaattcc	15960
actcttagat	atcaatccaa	agtacatgag	acagcagata	cacacacaaa	atgggtattta	16020
ctggcagcatt	gtttataata	gcaaaaaaca	agaaataatc	catatgtctc	aataggatac	16080
tgggttaacatg	aggggtatgta	cccatcatto	aaccatcaaa	aagagtata	tggatgtcca	16140
cagatggaca	taaaaagctg	tgtgttacgt	gaaaaacaa	tcaageagca	gcaggatggg	16200
cttatgtatg	tcagtatgag	ctaatttctg	gaaaaaaaaa	tctagtgtgt	gcacagaaaa	16260
catctgaaag	aacagaaaca	aaactatcag	cagaatattg	agatgtttta	ctaagttgta	16320
tatctataact	gcttgttaatt	tttaccocaa	gcaagaatta	ctttttggaa	aaagaaaaatt	16380
caggaaataa	agcattttctt	taaacttcat	gtttaaacaa	atgggtgatgg	aataaaaagag	16440
ttctttattca	tcataaacac	acacagcaca	catgcacgca	tgtgtgtgag	cacacccttt	16500
acttgataaa	taccatgttg	aatattttag	tctttccttt	taggttctat	cccttccatc	16560
aaaatggcgt	tataaataaa	tgtacttttc	atgtgccttc	tgcctaaacc	cactttaata	16620
taacttttaca	gtcccattat	cattatagtc	tcaagcttag	actcagcctg	aaactaccct	16680
ttcatattcaa	acccttatta	aaatgccaca	tacagctcct	tcaataaaaa	acaaacctta	16740
ggacctgaca	ctaggcttcc	tttgttgcta	ctcataatgg	ccaagttctg	tgcttataat	16800
acatctctct	tcattttatt	gtacatatac	caagggtttt	atatgttttt	cttatttata	16860
cttaatttcaa	aacaccatca	cgctcttttc	cagatgaaaa	taaggaaaag	aataggagca	16920
actgactgac	ttaaagggtca	taaaactata	tagtagcaga	gtcagcaaaa	gaagaaacac	16980
acatctccca	agtagaggct	gaaaaaccagt	accattccacc	tccagggtga	gctatataca	17040
gattacaaag	tcaccttctc	tcaatgttca	aactgaatcc	catacccata	ctttaccata	17100
acctcgtaag	aacagcctca	gatcttgtta	tagccttttt	tttagcatgc	tgaagccaat	17160
aaaatgtctc	ccattcagca	agagaaacaa	gttctgaaac	actgaataat	ctgcccaggg	17220
ctcatgaaaca	tttccactgt	gagaaatggt	ctccactgtg	tggagaagat	cttactctct	17280
ctccacacag	gcagaacatt	agaaaaatcc	ttggatttcta	tgatgcacag	cttaggagtc	17340
tgttttagcac	aattttaagtc	caaatagtta	ttaaatcctc	ctctgttcca	gaaacagtg	17400
taaaatactgt	gaatataaaa	attgaaaaga	tactctcctg	gctcccaaga	aagtcagcca	17460
gatagaggag	acacagycac	acaaatcact	gtcacatgaa	gctctacctc	cctaacttca	17520
aacgaggggc	taagtaccca	agaatacagt	agcagttgtg	actacagagta	actactataa	17580
ttcaataactt	tatcttccct	tagaaaaact	ttctcccttg	gaaatttatt	tgcatttcta	17640
aataccattc	cttactaaaa	ggaagcaggg	ctccttgggg	aaatagctga	ttctagggtg	17700
ggactatgaa	atgaaaatgg	tgaagtctgg	acatcccatg	ttgcccagaa	atcaaggaa	17760
tgcctcaaga	tttaacagagt	catgttaaat	ggacctaaaga	gtgaaccaga	aggagctcac	17820
tttgccocgc	gtggaacaat	ttcaagaaaa	acatgacagt	aatgaattat	aaaacatgaa	17880
ttaaaataca	tatttgtact	aaaaagagaa	caaaaggatg	tggcttttga	taaaagctct	17940
cttcatggaa	gaataccagc	taataaatgt	aaaggaaatg	agagaattag	aaaaattatc	18000
atttttgtaaa	ccttaataata	ttcacctaga	catgtcaaaa	ccactgagta	aaaggctgct	18060
tgggaagagg	atgctcacat	gatctcagag	tttccaccca	cagataatft	attagatata	18120
ggaaggaaaga	tgtgatcaag	cttctgtgta	ccccccagcca	ggccccacaa	cactatgtgc	18180
ctccttctga	tgtgggagct	acacagcctc	gcccacacag	cttctcgcca	aaactgtttg	18240
aagctaataca	caagggaaga	actggacagc	ttctgacctc	gagacgctcc	accagacaa	18300
ttgcttggcc	tctccaaaga	aacttgcttg	gectctccaa	agaaaactca	gtttcattta	18360
aaaacaaaac	taattattta	aaaacaaaac	aaaagcaagt	tgtggacttg	agctccaggg	18420
acagagcaga	catacttttc	cctgttcttc	ccagtaagtg	gtaataaaaa	ccctcaacac	18480
tagatataaaa	acaaatataa	gaaggttctg	gaagggaag	aggaggcaga	ctatccaggt	18540
gctttgaggc	ccacagaaca	acccagtgat	gggttcaactg	gggttctctt	ttgcttcaat	18600
atctcagact	tggagctgaa	gcagcaggca	acttcaaaac	accaaggggc	acagattgaa	18660
aagccccaa	aaaagcctgc	cctctctagc	caaaggacca	ggaaggagac	agtctaatga	18720
gatggaacac	attttagacag	taactgcccc	tttaccagca	ataactgagc	agggagccta	18780
gacttccagt	cttctgagga	cgtaccaagg	taccacacac	ccccaccaag	gctgagtaag	18840
gactgcgact	tttatccctg	catggcagta	gtaaggagcc	catccctcac	ccgcccagcag	18900
tgtcagggga	acctggactt	ccactcccac	ccaggagtga	tgaggccctc	cctgctgggg	18960
tcatgtcaga	ggaggcctag	tggagattca	gtgacttaac	cttttccccag	agataatgag	19020
gccacctttc	ctccctcttc	ccccatgggtg	acagtgaaaag	cactgtggca	agcagtaggc	19080
actcctaccc	ctcctagcca	gggaggtatc	agggaggcca	agtagggaa	cagaataccc	19140
gaaacacccc	agcagcaaca	gggggtcccc	accccatggg	gtgtcaatgg	aagcagagcg	19200
gaaagcctgg	atatttaccc	ccatctagaa	gtaaccaagct	gatgtcccc	ttcttctact	19260
acaatggtgt	tcaaaaacagg	tttaaaataag	gtctagagtc	tgataaogta	atacccaaat	19320
cgttgaaggt	ttcattgagg	atcattttata	ccaagagtca	ggaagatccc	aaactgaaag	19380
agagaaaaga	caattgacag	acactagcac	taagagagca	cagatattag	aactacctga	19440
aaggatgtta	aagcacatat	cataagcctc	aacaggctgg	gcgcgggtgg	tcacgcctgt	19500

aaccccagca	ctttggggagg	ccgaggcagg	tggatcacaa	gatcaggaga	tcgagaccat	19560
cctggctaac	acgggtgaaac	cccgctctcta	ctaaaaatac	aaaaaaaaat	agcaaggcat	19620
gggtgggggg	acctgtagtc	ccagctactc	gggagcctga	ggcaggagaa	tggcatgaac	19680
ctgggaagag	gagcagtgag	ccgagatcgc	accacccgac	tccagcctgg	gcaacagagc	19740
aagacttcgt	cccaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaagc	ctcaacaaac	aactacaac	19800
gtgcttgaaa	caaatgaaaa	aaaaatcttg	gcaaaagaaat	aaaagatata	tatttttgcc	19860
agggtgcagt	gctcacagcc	tgtaatccct	gcactttggg	aggctgaggg	aggcggatca	19920
cctgaggtca	ggagtttgag	accagcctga	ccaacatgga	gaaaccccg	ctctactaaa	19980
aatacaaaat	tagccagtca	tgggtggcaca	tgccgttaat	cctagctact	caggaggccg	20040
aggcagggaga	atcgcttgaa	ctcaggagggt	ggaggttgcg	gtgagccgag	atcccgccat	20100
tgcacattgc	actccagcct	gggcaacaag	agcaaaactc	catctcaaaa	aaatagatac	20160
atattttta	ggaaatttta	gaattgaaaa	atacagtaac	caaattgaa	ggaaagacaa	20220
catagaatgg	agggggcaga	caaaaataatc	agtgaacttc	aacagaaaa	aatagaattt	20280
acccaatatg	aagaaacagaa	agaaaataga	ctggccaaaa	aataaagaag	aaaaaagagg	20340
agcagcagga	ggaatgatgg	aaaaagagaa	aggaaggaag	gaagggaagg	agggagggaa	20400
ggagtgaggg	agaaagtctc	aaagacctct	gagactaaaa	taaaagatct	aacacttgct	20460
cttcagggtcc	aggaaagaga	acagctggga	acgctattca	acgtattcaa	aaaataatag	20520
ctgaaaaact	cccaaatctt	gcaagagaca	taaacctata	gattcgaaat	gctgaacccc	20580
aaataaaaa	cccaataaaa	tccacaccaa	aatacatcat	agtcacaa	ctgaaaagac	20640
gaaaagagaa	aacgtcttga	aagcagtgag	tgaacaacaa	cttcatgtat	aagggaaaaa	20700
caattcaagt	aacagatttc	ttacagaaat	taagggaagc	agaaggaaat	gacacaaatg	20760
ttttcaagt	ctgaaagaaa	agaagtgtca	acacaaaaat	ctagattccg	taaaaatato	20820
cttcaagaa	caatgggaaa	tcaagacagt	ctcagataaa	gcaaaataag	agaataggtt	20880
gcccagcagat	ctccccctaaa	ggaatggcaa	aagggaagatc	atgcaacaga	ccaaaaaatg	20940
atgaaagaag	gaatccagaa	acatcaagaa	gaaagaaaata	acatagtaag	caaaaaataca	21000
tgttaattaca	ataaaatctc	tatctcctct	taagacttct	aaattatatt	gatgggtgaa	21060
gcaaaaaatta	taacccctgtc	tgaagtgtct	ctactaaatg	tatgcagaga	attataaatg	21120
gggaaagtat	aggtttctat	acctcattga	agtggttaaaa	tgacaacact	gtgaaaagtt	21180
acatacacac	acacacgtaa	gtatatataa	atatatgtgt	gtatatgtgt	gtgtatatat	21240
atatatacat	ataatglaat	acagcaacca	ctaaacaacac	tatacaaaaga	gataaataacc	21300
aaaaacaatt	tagataaatt	gaaatggaat	tctaaaaaat	attcaaatatc	tctacaggaa	21360
gacaagacaa	aaagagaaaa	aaagaggagg	acaaactaaa	ttttttaaaa	acataaatata	21420
aatggtagac	ttaagcccta	acttatcaat	aattacataa	atgtaaatga	totsaatata	21480
tcaattaaaa	gacagagata	gcagagttaa	tttaaaaaaca	tagctataag	aaacctgtct	21540
tggtgtgagt	gcagtgactc	acacttgtaa	tcccgacact	tcgggaggcc	aaggcgggtg	21600
gatcacctga	ggtcaggagt	tccagaccag	cctggacaac	atggtaatac	cccatctcta	21660
ctaaaaaatc	aaaaaaatta	gccaggcatg	gtggcacacg	cctgtagtcc	caactactca	21720
ggagggtgcg	acacaagaac	tgcttgaaac	cgggcagcag	aggtagcagt	gggccaagat	21780
tgcgccactc	cagcctgaac	gacagagtga	gactccacct	cagttgaaaa	acaaaaaaga	21840
aacctgcttt	aaatatacca	acatatgttg	gttgaattta	aaagaataaa	atatatcatg	21900
aaaacattta	tcaaaagaaa	ggagtggcta	tatttaataac	ataaaataga	cttcagagaa	21960
aagaaaattt	caagagacag	gaataaaagg	atcaagaaaa	gatcctgaaa	gaaaagcagg	22020
caaatcaatc	attctgcttg	gagattcaac	accctctctt	aaccaatgat	agaaacaacta	22080
gacaaaaaaa	tcagcatgga	gttgagaaga	acttaaacac	actgaacaac	aggatctaat	22140
agacattttc	ggaaacactct	acccaacaat	agcaaaataa	acattctttt	caagtattca	22200
ctgaacatat	ccttagaccc	taccctgggc	cataaaaacaa	agctcactag	tgattgcccga	22260
aggcttggat	ggacagtggg	agagctgcac	ggggaggggag	aagggtgacg	ttaaagagtg	22320
taggattttc	ttttgggata	atgaaaatgt	tccaaaattg	attgtgggtga	tggtggcgca	22380
actctacaaa	tataaaaaag	gccattgaat	tgtacgtttt	aagtgggtga	aacatatggt	22440
atgtggatta	tatctaaccg	tttttaaaaa	cttaacacat	ttcaaaagat	agaagtcata	22500
cagagtgtgc	tctactggaa	tcaaaactaga	aagaggtaac	tgaggataaa	cgagaaaagc	22560
ctccaaatag	ttgaaaactg	gacagcacat	ttctaaaaatc	atccgtgggt	caaagatatt	22620
catttctgat	attcattttt	attgtttta	gtattttttaa	aaatttctta	agggaaataa	22680
actgactaaa	aatgaatatg	gctgggtgcg	gtggctcag	cctgtgatcc	cagcactttg	22740
ggaggccagag	gctgggtgat	cacaagatca	ggagtctcag	accagcctgg	ccaagatggt	22800
gaaaccccg	ctcaactaaa	aaactacaaa	aagtagccaa	gcccagtgcc	gggagccctg	22860
ggtccagct	acttgggagg	ctgaggtagg	agaatcgctt	gaacacaggg	agcagaggtt	22920
gcagttagcc	aagattgtgc	cactgcacgc	cagcctgggc	gacagagact	gocccaataa	22980
aaaaaaaaaa	aaaaagaata	tcaaaatttg	tgggacatag	ttaaagcaat	gctgagaggg	23040
aaattttata	cactaaatgt	ttacattaga	aaagagaaaa	agtttcaaat	caatagtctc	23100

cactcccatc	tcaagaacac	agaagatgaa	gagcaaaaata	aaccacaaagc	aagcaaaaaga	23160
aagaaaaatc	aaaaataaat	cagtaaaatt	gaaaacagaa	acacaataaaa	gaaaaatcagt	23220
gaaaacaaagt	actgattctt	cgaaagatta	ataaaaattga	caaacctctc	gcaaggctaa	23280
caaaccaaaa	agaaagaaga	cacggattac	cagttatttag	aatgaaagca	taatttagaaa	23340
caactctaca	cattataaat	ttgacaatgt	agatgaaatg	gactaattac	tgaaaaaaca	23400
caaaattacca	caactcacc	aatatgaaat	agataattgg	gatagcctga	taactactga	23460
gaaaaattgaa	tttgtaat	taacactctt	aaaacagaaa	cattaaactt	aatattttat	23520
aaatattaga	taaggtaatt	atacccttcc	ttacacaata	aaaaagacaa	attattttgc	23580
agctaagag	atgtatgtac	tgtgaaaaat	atcttcagaa	aaatagaact	ttgtttgaag	23640
aataaggaatt	taaaaaatgt	tttttaactct	caagaagcaa	atatctgggc	ccagatggtt	23700
tcactgaaga	attctaccaa	atgtttaatg	aagaattacc	accaactcta	catagcatct	23760
ttgagaaaa	tgaagagaag	ggaacatctc	ccagttcatt	ttatgaagt	ggtgttactc	23820
tgatactaga	actgtataag	gacagctact	cttgacacac	tgccatggg	tagctctgct	23880
ctgcaggaa	agtcagaaaa	aaaaaaaaaa	gaagcactgg	acaaaggcag	tataaaaaaa	23940
gaaaaactggg	ccagggtgcag	tggctcacac	ctgtaatctc	agcactttgg	gaggctgacg	24000
ctgggtggatc	acctgagggtc	aggagtttga	gactagcctg	gccacatgg	taaaaccctg	24060
ctctctactaa	aatcaaaaaa	ttagccaggc	aggggtgggg	ggaaaaataa	aaggaaaaaa	24120
aaacaaaaaat	aaactgcaga	ccaatatcct	tcattgagtat	agacacaaaa	ctccttaaac	24180
tccttaacaa	aatattagca	agtagaagca	atatataaaa	ataattatac	accatgatca	24240
agtgggactt	ttccagaaa	cgcaagtctg	gttcaacatt	tgaaaaacaag	gtaaccact	24300
atatgaacgt	actaaagagg	aaaactacat	aatcacatca	atcaatgcag	aaaaaagcat	24360
ttgccaaaat	ccaatatcca	ttcatgatac	totaataaga	aaataaagaa	taaaagggaa	24420
attcccttgac	ttgataaagg	ttacaaaaag	ctacaaaagc	ttacagctaa	ccctacttta	24480
atggttgaaaa	actaaatgct	ttccctacg	atcaggaaca	aagcaaggat	gttcaactctc	24540
attgctcttta	tttaacatag	ccctgaagtt	ctaactttgt	caaaacgata	agaaagggaa	24600
atgaaagacc	tgacagattgg	caaaagaaga	ataaaactgt	tcctgtttgc	agatgacatg	24660
attgtctcat	agaaaatgta	aagcaactag	gggtaggggg	gcagtggaga	cacgctgggtc	24720
aaaggatacc	aaatttcagt	tagggagggt	aagttcaaga	tacctattgc	acaacatggt	24780
aactataactt	aatataattgt	attcttgaaa	atactaaaag	agtgggtgtt	aagcgttctc	24840
accacaaaaa	tgataactat	gtgaagttaa	gcatacgtta	attagcacia	cgtatattac	24900
tccaaaaacat	catgttgtac	atgataaata	cacacaattt	tatctgtcag	tttaaaaaa	24960
catgattttt	gccaggcaca	gtggctcata	cctgtaatcc	cagcatttta	ggaggctgag	25020
gagagcagaa	aacttgagggt	cgggagtttg	agaccagaat	ggtcaacata	gtgaaatccc	25080
gtctccacta	ataatacaaa	aattagcagg	atgttggtggc	gtgcacctgt	agacccagct	25140
actttggagg	ctgaggcagc	agaattgctt	gaacaaggga	ggcagagggt	gcagtgagct	25200
gggtgcaact	gcattccagc	ctggtgacag	agtgagactc	catctcaaaa	aaaaataaat	25260
aaagcatgac	ttttcttaaa	tgcaaaagcag	ccaagcgcag	tggctcatgc	ctgtaatccc	25320
accactttgg	gagggcgagg	caggcagatc	acaaggtcag	gagtttgaga	ccagcctgac	25380
caacatgggtg	aaaccccatc	tctactaaaa	aatatataaa	ttagccaggc	atgtgtagtc	25440
tcagctactc	aggaggctga	ggcaggagaa	tcacttgaac	ccggaggcag	aggttgcagt	25500
gttgagccac	cgcactccag	cctgggtgag	agaacgagac	tcctctcaca	aaaaaaaag	25560
caaaaataacc	taatttttaa	aacactaaaa	ctactaagtg	aattcagtaa	gtcttttaga	25620
ttcaggatat	atgatgaaca	tacaaaaatc	aattgagctg	gacaaaggag	gattgtttta	25680
ggtcagtagt	ttgaggctgt	aatgcacaat	gattgtgcct	gtgaatagct	gctgtgctcc	25740
agcctgagca	gcataatgag	accacatctc	tatttaaaaa	aaaaaaaatt	gtatctctat	25800
gtactagcaa	taagcacatg	ggtagtaaaa	ttaaaaacat	aataaatact	gttttttaatt	25860
gcctgaaaaa	aatgaaatc	ttacatatata	atctaacaaa	atgtgcagga	cttgtgtgct	25920
gaaaactaca	aaacgctgat	aaaagaaatc	aaagaagact	taaatagcgt	gaaatatacc	25980
atgctttatg	gttggaaaac	ttaatatagt	aaagatgcca	attttatcca	aattattaca	26040
caggataaca	ttattactac	caaaaatccc	gaaaaatttt	acatagatat	agacaagatc	26100
atacaaaaaat	gtatacggaa	atatgcaaaag	gaactagagt	agctaaaaa	aatttgaaaa	26160
agaaaaataa	agtgggaaga	atcagtcctat	ccagtttcaa	gacttacata	gctacagtaa	26220
tcaagaactgt	gatattgaca	gagggacagc	tatagatcaa	tgcaacccaa	tagagaacta	26280
agaaagaagc	acacacaaat	atgcccacat	gattttctgac	aaaggtgtta	aaacacttca	26340
acggggggaag	atatgtctct	cattaaaggg	tgtagagtca	ttgcacatct	ataggcaaaa	26400
agatgaacct	gaacctcaca	ccctacagaa	aaatlaactc	aaaatgactc	aaggactaaa	26460
cataagatat	acatctataa	aacattttaga	aaaaggccac	gcacggtggc	tcacgctcgt	26520
aatcccagca	ctttgggagg	ccaaggcagg	tggatcacct	aaggtcagga	gtttgagacc	26580
agccggatca	acatggagaa	gccccatctc	tactaaaaat	acaaaattag	ctggacgtgg	26640
tggcacatgc	ctgtaatccc	agctacttgg	gaggtgagg	catgagaatc	gcttgaaccc	26700

ggggggcaga	ggttgccgtg	agcccaagatc	acaccattgc	actccagcct	gggcaacaag	26760
agcaaaaactc	caactcaaaa	aaaaaaaaaaa	aaagggaaaaa	tagaaaatct	ttgggatgta	26820
agggcgaggta	aagaattctt	acacttgatg	ccaaactaag	atctataagg	ccagtcgtgg	26880
tggctcatgc	ctgtaattcc	agcacttttg	tcaactagat	gaaagggtata	tgggaattca	26940
ctgtattatt	ctttcaactt	ttctgtaggt	ttgacatttt	tttagtaaaa	aattggggga	27000
aagacctgac	gcagtggttc	acacctgtaa	tcccagcact	ttggggaggcc	ggggcagggtg	27060
gatcacacgg	tcaggagttc	gagaccagcc	tggccaacat	ggtgaaaccc	cgtctctacc	27120
aaaaatataa	aaaattagcc	gggtgtcatg	gtgcatgcoo	gtaatcccag	ctactgaggga	27180
ggctgaggca	ggagaatcac	ttgaacctgg	gaggtggaag	ttgcagttag	ccgagattgt	27240
gccactgcac	tccagccttg	ggtgcagag	cgagactcog	tctcaaaaaga	aaaaaaaaaaa	27300
aaagaatatc	aaacgcttac	tttagaaaact	atttaaagga	gccagaattt	aattgtatta	27360
gtattttagag	caatttttat	gctccatggc	attgtttaat	agagcaacca	gctaacaatt	27420
agtggagttc	aacagctggt	aaattttgcta	actgttttagg	aagagagccc	tatcaaatatc	27480
actgttcattt	gaggctgaca	ataagcacac	ccaaagctgt	acctccttga	ggagcaacat	27540
aaggggttta	accctgttag	gggtgttaatg	gtttggatat	ggtttgtttt	ggcccaaccga	27600
gtctcatggt	gaaatttgtt	ccccagttact	ggaggtggggg	ccttatttga	aggtgtctga	27660
gttctggggg	tggcatatcc	ctcctgaatg	gtttgggtgcc	attcttgcag	gaatgagctga	27720
gttcttactc	ttagttecca	caacaactgg	ttattaaaaa	cagcctggca	ctttcccca	27780
tctctcgtct	cctctctcac	catgtgatct	cactggttcc	ccttcccttt	atgcaatgag	27840
tgggaagcagc	ctgaagccct	cgccagaagc	agatagtgat	gccatgcttc	ttgtacagcc	27900
tacaaaaacca	tgagcccaat	aaaccttttt	tctttataaaa	ttatccagcc	tcagggtattc	27960
cttttatagca	agacaaatga	accaagacag	ggggaaatca	acttctatta	aataatctat	28020
gcagttcaga	acaaaataag	aacaagagggc	tccagaagtg	ggaagccaat	acccagctt	28080
cctacaatac	agtatctgaa	aagtcagttt	tccaacccaaa	aaatatatat	atacaggccg	28140
gacatggtag	cttatgtctg	taatcccagc	actttgggat	gctgaggcgg	gcagatccac	28200
ctagggtcagg	agtttcgagac	cagcctggcc	aatatggcaa	aaacctgtct	ctaactaaaa	28260
tacaaaaaatt	agccaggcat	gggtggtggat	gctgtaatc	ccagctactc	gggaggctga	28320
ggcagggaat	cacttgaacc	caggaggcag	aggttgcagt	gagccgagat	cagccactgc	28380
aaactccagcc	tgggcaacaa	agtgagactc	caactcaaaa	aaaaaaaaaaa	tatacatata	28440
tatatgtgtg	tgtgtgtgtg	tgcgcgcgtg	tgtgtatata	cacatacaca	tatacatata	28500
tatacagaca	cacatatata	tatgaagcat	gaaaagaaac	aagggaagtat	gaaccatact	28560
ttctgtggtt	atgataggat	gggggtatcac	gggggaagta	gacaaggga	actgcaagtgc	28620
agagcaaaaca	gttatcagat	ttaacagaaa	aagactttgg	agtaaccatt	ataaatatgt	28680
ccacagaatt	aaagaaaagc	gtgattaaaa	aaggaaaagga	aagtatcata	acaatatattc	28740
tccaaataga	gaatatcaat	aaaggcatag	aaattataaa	atataatata	atggaaatttc	28800
cggagttgaa	aggtagaata	actaaaattt	aaaattcact	agagaagggtt	caacactata	28860
tttgaactgg	cagaagaaaa	atttagtgag	acaaatatac	ttcaatagac	attatttcaa	28920
tgaaaaaataa	aaagaaaaaa	gaatgaagaa	aaataaacag	aatctcagca	aaatgtggca	28980
caccattaat	cacatttaaca	tatgcatact	gagagtaccg	gaagcagatg	agaaagagga	29040
agaaaaaata	ttcaaatgat	ggccagtaac	ttcctagatt	tttgttttaa	agcaataacc	29100
tatacaatca	agaaactcaa	tgaattocaa	gtaggataaa	tacaaaaaga	accacaaaaca	29160
gatacaccat	ggtaaaaaatg	ctgttaagtca	aaaacagaga	aaatatattga	agcagctaga	29220
ggaaaaactta	taagagaacc	tcacttacaa	aagaaacatca	cttataaaag	aaccacaata	29280
atagaaaacag	ttgacctctc	atcagaaaaca	atgaatgata	acatatttga	agtgctcaaa	29340
gaaaaaaaat	aaagattcct	atatacgaca	aagctgtctt	tcaaaaatat	acatccaaaa	29400
ggattgaaac	cagggctctt	aagagttatt	tgtacatcca	tgttcatagc	agcattattc	29460
acaatagcca	aaaggtagaa	gcaacccaag	ggtccatcca	caaatataa	aaatgtggta	29520
tatgtataca	caatgggaatt	tattcagtat	taaaaaggaa	tgaattctgc	acacatgcta	29580
caacatggct	aaaccttgag	taagtgaaat	taagtgaat	aagccagcca	caaaaggaca	29640
aataccatgat	tacttcactt	gtatgaaata	cctagggtag	tcaaatccag	agatagaaaag	29700
taaaacagtg	gttgccaaagg	gctgagggag	ggagtaacgt	ggagtatttg	ttgaatgggt	29760
acagaatttc	agttttgcaa	gataaaaaga	gttctggaga	cagatgggtg	tgagggtggt	29820
acaacaatac	aaataacttt	tatactactg	aacagtatac	ttaaaaatga	ttaacatggt	29880
gaaaccccg	ctctactaaa	aatacaaaaa	aattagctgg	gtgtggtggc	gggcacctgt	29940
aatcccgagc	acttgggagg	ctgaggcagc	agaattgctt	gaaaccagaa	ggcggagggt	30000
gcagtgagct	gagattgcgc	caccgcactc	tagcctgggc	aatagagaca	aaactccgtc	30060
tcaaaaaata	aaaaataaaa	aaaatttaaa	aatgattaa	caggaggcca	ggcagggtgg	30120
ctcacaccta	taatgcccgc	actttgggag	gccagggcag	gcgataactt	gagaccagga	30180
gtttgagacc	agcctggcca	acatggcaca	acctgtctc	tgctaaaaat	acaaaaatta	30240
gccaggcatg	gtggcatata	cttataatcc	cagctactgg	tgagactgag	acacgagaat	30300

tgcttgaacc	caggaggcag	agattgcagt	gagtcgagat	ogcgccactg	aattccagcc	30360
tggggcgacg	agcaagattc	tgtctcgaaa	aaacaaaaac	aaaaacaaaa	agcaaaaacca	30420
aaaaataaatt	agcagggaaa	cgagatttgc	gctgaggagg	agaaagatgt	gcaggaccac	30480
ggctcatgag	agcacaaaaa	ttttcaaaaa	atgttttaaty	alttaaatgy	taaaattttat	30540
atgtatctta	ccacaaaaaa	aagggctggg	gggcaggaaa	tgaaggltgaa	ataaagacat	30600
cccagagaaa	caaaagtaga	gaatttgggt	ccttagaaga	aacaccacag	gaagttcttc	30660
aggctgaaaa	caagtgaccc	cagagggtaa	tctgaattct	cacagaaaat	tgaagcatag	30720
cagtaaaagt	tattctgtaa	ctatgacact	aacaatgcat	atTTTTtct	ttcttctctg	30780
aatgtattta	aaaagcaatt	gcataaaata	ttatatataa	agcctattgt	tgaacctata	30840
acatatatag	aaatatactt	gtaatatatt	tgcaataaac	tgcaaaaaag	agagttggaa	30900
caagctggtt	actaggctaa	agaaattact	acagatagta	aagtaatata	acagggaaact	30960
taaaaataaa	atTTTTaaaa	atTTTaaaaa	aataattaca	acaataatat	gggttgggttt	31020
gtaataattaa	tagacataat	acaaaaaatc	cacaaaaagg	gaagaagaca	atagaactac	31080
atagggaata	catTTTTggta	tctaaactaga	attaaattat	aaatatgaag	tatatctctg	31140
taagttaaga	cacacatggt	aaaccctaga	tactaaaaag	taactcacat	aaatacagta	31200
aaaaaataaaa	taaaaataatt	aaaatgtttg	tattagtttc	ctcaggggtac	agtaacaaac	31260
taccacaaat	tgagtggott	aacacaaact	aaatgtattt	tctcccagtt	ctgggaagat	31320
aacacactgca	atcaagggtga	gtacagggcc	atgtctccctg	tgaaggctct	aggaaagaat	31380
cctcccttgt	ctcttccagc	ttccagtggt	tctcagtaac	cctaagtgct	ccttggcttg	31440
tagctatctc	atctctagca	accgaaaaga	agaaaataat	aaagattatg	gcaaaaaata	31500
atgaaatcaa	aaggagaaaa	atggaaaaaa	ataaataaaa	ccaaaagcta	gttctttgaa	31560
aagatcaacc	aagtttaacaa	accttttaac	tagactgaca	aaaaggagggt	agaactcaaa	31620
ttactagaat	cagaaataaa	agaggggaca	ttactaatga	gggattagaa	agaataacta	31680
cgaacaaatg	tgtgcccaaca	aattagaaaa	cttagatgaa	atggacaggt	tcctaggaca	31740
acatcaacta	ccaaaaattta	ctcaagaaga	aagagacaat	ttgaatgagc	tataacaagg	31800
gaagagactg	aattgacaa	caagaaacta	tccacaaaaga	aaatcccagg	cccagaagat	31860
ttcactgtga	aattcttttca	aaacttataaa	tataaaattaa	catcagttct	tcacaaactc	31920
ctccaaaaaa	aagaacagat	ctctattttac	agggcatagc	atcttttagaa	aatcctaagg	31980
gaactactaa	gacactatga	taactgataa	acaagttcag	caaggctgca	ggatagaaaa	32040
ccaatataca	aaaatctatt	atattttctat	acacttgacg	tgaacaaacc	aaaaatgaga	32100
ttaagaaaaa	aattcaattt	acaataacat	caaaaagaat	aaaaacactc	aaaaataaat	32160
ttattcaagt	aagtgcaaaa	cttatactct	agaagctaca	aaacactgtt	aaaagaaatt	32220
aaaggtttac	ataaatgaaa	aactatccca	tgttcatgga	tcaaaaagact	tattactggc	32280
aatgctctcc	aaattgatct	ataaattcaa	caaaatcctt	atcaaaatcc	cagatgaggc	32340
tgggggtggc	gggttcacg	tgtaatccca	gcactttggg	aggctgaggc	acgcagatta	32400
cctgagggtc	ggagctcgag	atcagcctga	ccaacatgga	gaaacccctat	ctcttctaaa	32460
aatacaaaa	tagtcaggcg	tggtggcaca	tgctataaat	cccagctact	cgggaagctg	32520
aggcaggaga	atcgcttgaa	cccaggaggc	agaggttgca	gtgagccaag	atcggtccat	32580
tgcactccag	cctgggcaac	aagagcaaaa	ttccatctca	aaaaaaaaaa	aaaaaaaatc	32640
ccagatgact	tcactgttga	aattgaaaag	attattctaa	aattcacatg	gaattgcaag	32700
acottgagaa	tagccaaaac	aaacttgaaa	aacacgaaca	aaatatagga	tgactcactt	32760
gccaattgca	aatgtttacga	cacagcaaca	gtaatcaaga	ctgtgtggta	ctggcaaaaag	32820
acacatacat	acatacatat	caatggaata	taattgagag	tacagaaaaca	agcctaaaca	32880
tctatggtaa	gtgcttttct	atTTTTttct	TTTTTTTTTT	TTTTTTTTTT	gagatagaat	32940
ctcacatgt	tgcccaggct	ggtcttcaac	ttctgggctc	aagcaatcct	cccactgtgg	33000
cctcccaag	tgtctgggata	actggcatga	gccaccacat	ccagcccaga	tgattttcaa	33060
aaaagtcaac	aagaccattc	ttttcaacaa	ataggtctgg	gatgatcaga	tagtcacatg	33120
aaaaaaaaaa	tgaagttgga	ccctccatca	cactaaagtg	ctgcgattat	aggcatcagc	33180
cccccatcc	agcccaaatg	atTTTTcaaaa	aggtcaacaa	gaccattctt	ttcaacaaat	33240
aggtctggga	taatcagata	gtcacatgaa	aaaaaaaatg	aagttggacc	ctccatcaca	33300
ccatatgcaa	aaattaatcc	aaaaatgaat	tgatgactta	aacgtaagag	ttacgactgt	33360
aaaactctta	gaaggaaaca	tacgggtaaa	tcttaaaagac	gttaggtttg	acaaagaatt	33420
cttagacatg	acaccaaaag	catgaccaac	taaggtaaaa	tagggtaaat	tgtaacctacc	33480
aaaatgaaaa	acotttgtgc	tggaaaaggac	accatcaaga	aatggaaagc	caaaaatagcc	33540
aaggcaatat	taagcaaaaa	gaacaaagct	ggaggcatca	tactacctga	cttcaaaagca	33600
acagtaacca	aaacagcatg	gtactagtag	aaaaacagac	acatagacca	atggaaacaga	33660
ataaagaacc	caaaaaataaa	tccacatatt	tatagtcaac	tgatttttga	caatgacacc	33720
ccttcaataa	atgatactag	gaaaactgga	tatcgatatg	cagaagaata	aaactagacc	33780
cctatctctc	accatataga	aaaatcaact	cagactgaat	taaagacttg	aatgtaagac	33840
ccaaaactat	aaaactactg	gtagaaaaca	taaggaaaaa	cgcttcaggc	catttggtcca	33900

ggcaagatc	ttatggctaa	aacctcaaaa	acacaggcaa	caaaaacaaa	aatggaaaaa	33960
tagcacttta	ttaaaactaaa	aagctcctgc	acagcaagg	aaacaacaga	atgaaaagac	34020
aaactgtaga	atgggagaaa	atatttgcaa	actatccatc	catcaaggga	ctagtattcca	34080
gaacacacaa	gtgactaaaa	caactcaaca	gcaaaaaagc	aaataatctg	gtttttatat	34140
gggcaaaaag	tctgaataaaa	cattctcaaa	ggaagacata	caaatgtcac	tatcattctg	34200
ccagtagaac	actgtottga	ttactttgta	gtgtataaat	ttttaaattg	ggaagtgtga	34260
gtcatcctac	actttgttct	tggttttcaa	gtttgttttg	gctattctgg	gagccttgca	34320
agtatataat	agccaacaag	tatgaaaaaa	tgctcaccat	cactaatcat	cagagaaata	34380
aaaatcaaga	ccactatgag	atatcctctc	actccagtta	gaatggctac	tatcaaaaag	34440
acaaaatata	atgggatgctg	gcaaagattt	ggagaaaggg	gaactcctat	acactgtggg	34500
tagggatgca	aattggtaat	ggccattatg	gaaaataata	ctgagggttt	tcaaaaaact	34560
gaaaatagaa	ctaccatgat	atccagcaac	cctactactg	ggtattttatc	caaagggaag	34620
aagtgcagtat	actgaagaaa	tatatgcact	ctcatgttaa	ttgcaacact	gttcacaaca	34680
gccaaagcag	ggaataaata	taaattgtgca	tcaacagatg	aatggataaa	gaaaaatgtg	34740
catatacact	caatagaata	ctattcagcc	attaaagaag	aatgaaatcc	tgcatccca	34800
gcaacatgga	tgaacctgga	ggacattata	tttaatgaaa	taagttaaagc	acaaaaagat	34860
aaacagtaca	tgtttctcat	cagacatggg	tgctaaaaag	aaaaatgggg	cacagaatta	34920
gaaggggagg	cttgggaaaa	gttaattggat	aaaaatttac	agctatgtaa	gaagaataag	34980
tttttagtgtt	ctatagaact	gtagggcgag	tatagttacc	aataactttat	tgtaaatgtt	35040
caaaaaagcta	gaagagattt	tggtatgttc	cagcacaaaag	gaatgataaa	tggtttgtgt	35100
gatggatata	ctaattaccc	tgattcaatc	attacacatt	gcatacatgt	atcaaattat	35160
cactctgtac	ctccataata	tgtataatta	ttacgtcaac	aaaaaaagga	aaaaaaagaa	35220
aattagagaca	accacataaa	tggaagaant	aaaatatctg	caaattatat	atatctgata	35280
aattatttaat	attttataata	tataaagaac	tcctacaact	caagaacaac	aacaaaacaa	35340
cccaattccaa	aaatgggtaa	aagccttgaa	tatacactta	tctaaagact	atatacaatt	35400
ggccaatataa	gacacgaaaa	gatgctcaac	atcactagtc	atcagggaaa	tataaatcaa	35460
aaccacaatg	tagaatgtag	acaccacttc	atatgcacta	ggatggctag	aataaaaagg	35520
taataacaaa	tggttgtaag	gatgtgaaaa	aatcagaaac	ctcattcgct	gctgtttggg	35580
atgtaaagtg	atgcagccac	tttggaatac	agtctggcag	ctcctcaaat	tattaaatac	35640
agagttaccg	tatgacccag	gaatattcct	cctgggtcta	taaccaaaaa	aatgaaaaca	35700
tatatccaca	taaaaaactg	tacatgggca	tttatagcaa	cattattcat	aacagcaaa	35760
ctggtaagaa	cccatatgcc	catcatctga	tgaacaggta	aataacatgc	ggtattatcc	35820
atacactaga	atattatctg	cccatacaag	gagtgacatc	cagctacatg	ctacaggat	35880
gaatctogga	aaccttatgc	taagtgaag	aagccagtca	caaatgacca	cagattatga	35940
ttccatgcata	oggaaatgac	cagaataggg	aaatctatag	agacagaaag	tagatttagt	36000
gttgggtggg	gctgggagga	caggtagtac	actactttcc	cagaactact	ggaacaaagt	36060
accacaaact	ggggagetta	aacatagaaa	ttgatttcct	cacagttctg	gagactagga	36120
ctctgagatc	aagggtgtcag	cagagctggg	tctttctgag	ggccctgagg	caaggctctg	36180
tcccaggcct	ctctccttgg	ctggcagggt	gccatcttct	ccctgggtct	tcacatcatc	36240
ttttctctgt	gtgtgcccat	gtccaaattt	tgattggctc	attctgggtc	atggccaatt	36300
gctatgcaca	aagtgaagtc	tacttccaaa	agaagggaag	agggaaact	gactaggcta	36360
aaacttatagt	cattttaattg	tccgttttcc	ctatgagatt	gtgaacacac	agaagttagg	36420
tttttatcta	cattgtgcaa	agtttaataa	gaaaaataga	attcaagaga	agcagttcaa	36480
tagcaggaaat	ttaatatggg	aactaattac	aaggtttagg	gcaggactaa	aaagccagtt	36540
gggatggtga	gccaaaccag	agattagcaa	cagtgggacc	ccatctacct	accaccatg	36600
aagctggaag	gataaaggag	gggtatttat	cagagtccac	aagccagtgt	cagagtcctt	36660
ggctggagct	gggaccaccc	tagagacact	gtgcaaaagc	gaaaacaagg	gggaaaaacc	36720
ctgacttctc	ccttccctccc	acotttcaat	ctcccactag	tgcttccctac	tagccatct	36780
tggccagaga	cagtgcacaag	gaacactgca	aaatgaagtt	tgtaggaatc	atctccctct	36840
gagacagaga	aatatggaag	ggtagaaaa	gaatcagagg	ataaagagaa	aaaaccctga	36900
gtactatctt	atttatcttt	gtatctccag	tgccataatc	gtctctcaaa	aaaggaaagc	36960
aatttgagaga	aactgaaaaa	tccnattgaa	atgaaagaat	ggagaattac	tggactagaa	37020
gagaagagaa	aaattttatc	gcataagagt	aaacaagaat	ggattccaaa	aggacgtgat	37080
gaatgaaaaa	ctataatcag	caaagatttg	ccagagaaat	taaaaagtgg	taaactcagc	37140
caogctgtac	aaactgaagg	cacaatgcat	gaaaaagttt	caagaaatga	caagatttga	37200
agtcaaaatc	taagtgtttt	tccagaatct	ctcaagacga	ttatatagct	accccatttt	37260
attaaataaa	atggaaactt	actaaacttt	ccccttgat	taactaaca	tatgtcctaa	37320
tagcaaacga	ttctggaaat	ctlagagtaa	aatatalttc	gtcaaatgt	attgtctctt	37380
taatatctctg	ctgaactcct	tttgcatttt	aggatatttg	tatacacatc	acacgtaat	37440
tgggtctata	gtttacatct	acgggcttat	actgttcttt	ttttcatttt	tttaaaattt	37500

ccaaccccc	gtatccatat	actgctctct	atcagggtta	ttttaacttt	gtaaaaatcag	37560
ctgagatgct	ttccatggtt	tttttttttt	ttttctgcca	catttgaata	gcataaggagt	37620
taccacacac	aaccttggat	tatttaagca	ttcacgattc	cacgtgtgga	ttttttattc	37680
agagtctttc	ttgtcatttc	tgctatcagc	acagaaacca	atctcagctt	ttccagctata	37740
ctctcaacccc	atgggaatttg	cagatgaagt	tcaaaaggac	ctttgcatta	tcctgcctcg	37800
ccctctctca	ccttcatttt	gacatcacct	tctcttagaa	cgtcttacct	gacatgccct	37860
gctcccaacc	cctgctgccc	aabttgtgtg	tctcccggtg	cctggcctgc	catcctcttt	37920
agtaattgccc	tgctccctca	tctgtctccc	caccacagaca	ttaagctgaa	tagactggat	37980
ttgtgtcttg	tcacacacta	taatctcagc	acctagtacc	tagtaggtac	ttaccatgta	38040
ttcattagca	aaatgttatg	tataaccttg	caccttaaaa	acaagagaag	gaagacaaaa	38100
ttaagtctta	agactatggg	ttagaacatg	gatcagaaac	tacagtctgc	agcccaaatc	38160
cagacccaaat	gaagagacca	tggttcattta	catacaacct	atagcagctt	tcacactaca	38220
ggagcagagc	taagttagttc	caagggaaca	caogggcctg	caaagcctaa	aataatttact	38280
ctatagctct	tcacagaaaa	agttttcaga	tcctcgtgtt	agaactcttg	ttcatatgca	38340
atttcactaa	cccatagttt	tttgggtttt	tttgggtttt	tttggcaaaa	aggaatgagc	38400
cgatccagaa	aagggttgaat	agaatgaatc	attactgctg	aaagaatgtg	cacacagctc	38460
gtcagttatc	tgctgccatg	ctgacaccca	tcacatagtg	tcacagagtg	cagcagctac	38520
tactgtgttc	tcacatgcga	gtccacccca	tcacataacca	tgctcaagca	atctgtggaa	38580
catcatcacc	atgcttggtt	atccttaagg	tattgcctca	catcacagcag	tggtgtggtca	38640
taaagtcaaa	tgacactagt	ggccaggagg	tcaagagaat	gagtgtaggac	aggtgggtag	38700
gcagcccaag	ccctagcaaa	agcaggagct	cacccctcag	tcactctagc	caggactgaa	38760
atacttttca	ccctttcaag	agagactagg	aactctggatt	tttatgtgaa	atatcttgat	38820
tactaaatgt	tgctcaacaga	catgtcaaaa	ggtaaaaact	agtaagttca	tggtggcagat	38880
tgactattca	ggttatagaa	ttatccaaac	cagataccaa	ccaaaaagct	ccaaaaagct	38940
gacgtataac	atattaggag	aaactatgtg	cactgtcgaa	acatcaacaa	gggtgctaag	39000
tctaaaaatag	tctatatagg	attccagttg	aaacatgggg	aaaggacatg	aacaggccaac	39060
ttatgtcaat	ggaaaactcaa	aaagataaca	agcatatata	aaagcattct	caaattcagt	39120
agtaaacaga	cagatgcaaa	taaaaagagg	gaaactgctg	ccgggcacag	tggtctcacac	39180
ctgtaatccc	agcactttgg	gaggccgagg	cggtcggtatc	atgaagtcag	gagatcgaga	39240
ccatcctggc	taacatgggtg	aaaccccgctc	tctactgaaa	acacaaaaaa	ttagccaggc	39300
gtagtgtgtg	gcaccagtag	tcccagctac	tcaggagggtt	gaggcaggag	aatggcatga	39360
acccaggagg	cggagattgc	agtgaagcca	gaccatgcca	ctgcactcca	gctggggcca	39420
ctgagtgaat	ctccatctca	aaaaatataa	taataattat	aattataata	ataataaata	39480
gtaaataaat	aaaaagagag	agactgctaa	agtctagaaa	gttgaatgat	gccaaagcca	39540
tgcaaaagatc	agggccttgg	gatggccggg	tgcaagtggc	cacgcctgta	atccaccacc	39600
tttgggaggg	caaggcgggg	ggatcatgag	gtcaagagat	caagaccatc	ctggccgaca	39660
cagtgaiaac	cgggtctctac	taaaagtaca	aaaaaatata	tatatatata	tatatattata	39720
tattatatat	atatatatca	gagccttggg	aatccttgtg	tgctgctggg	gaaggtagtg	39780
gtgcagccac	ccttgacagc	aatctggcag	tacttgggtta	tattaagtat	aggcacacac	39840
cacgaccagg	cagtcctact	cctgggtcta	aatcccaag	aattctcaca	caagtcacata	39900
aggagacatg	tacgaggctc	attcagcatt	actgggagtg	ggaatcaacc	tggtgtgtcca	39960
tctacaggag	acyagatgga	caaaatgttg	tggtatattaa	gaccagaatc	accaagtaac	40020
agagatgggt	ggtgagtgac	aatcctaaga	tacagaataa	aggctagaa	atgatgcoat	40080
tcatgtaaat	taaaaataga	tgccacacaa	gcagtatacg	cgtgacccct	gaatagcaca	40140
gggttgaact	gcctgtgtcc	acttacatgt	ggattttctt	ccacttctgc	tacccccaag	40200
acagcaagac	caacccctct	tcttctctct	ccctctcagc	ctactcaaca	tgaagatgac	40260
aaggatgaag	acttttatga	taatccaatt	ccaaggaact	aatgaaaagt	atattttctc	40320
ttccttatga	ttttctttat	ctctagctta	cattattcta	agaatatggg	acataatata	40380
catcacacgc	aaaataaatg	ttaattgact	gttttatatta	tggttaaggc	ttccactcaa	40440
cagttagctg	tcagttagtta	agttttggga	gtcaaaagtt	atacacagat	tttcaactgt	40500
gcaggcaatc	agttccctcg	acccctcat	tggtcacggg	tcaactgtat	atacacaaaa	40560
gtatttatgt	aacctcatta	gaatagctgt	ctataggggag	aagagaatga	gagtgggata	40620
aaacgggaatg	aacaaataaa	ccacaaatg	cattaaacaag	caaaacacaa	gaggggcttg	40680
catgggcccag	tgatgataaa	gggtcaagaa	tgagaatata	attaattcaa	ttctctcacac	40740
ctgaggtcta	aaaccaaggga	aagggagggc	caggcgtgga	ggctcacgcc	tgtaatecca	40800
gcactttggg	aggctgaggc	gggaggatca	caagattagg	agtttgagat	cagcctggcc	40860
aacacagtg	aagcccatct	ctacaaaaaa	tacaagaatt	acccaggtgt	ggtggcacat	40920
gcctgtagtt	agctactctg	gaggctgagg	caggagaatc	acttgaaccc	aggaggcgga	40980
gglttgagg	agccgagatc	avaccattgc	actccagcct	gggtgacaga	gtaagactct	41040
gtctcaaaaa	aataaaaaaa	ataaaaaaac	agagaagggg	aggaaactag	atccaggctg	41100

actagataca	goccttagag	ttagaaaaga	tgatttgaca	atctaagccc	acactcagat	41160
tgaatgaaat	tgaaaaagcc	ttcaaaactaa	aacatttaat	tacacocat	getgcagaca	41220
gaactcagac	aactcaaaaca	ggtaatgtca	gcgtgggtgt	ttatatcacc	accctcaaca	41280
cagaataaaaa	atcagctgca	lgtgaagcag	tgactagaat	gaagaaaagg	ctgcttctta	41340
cttcttctta	gtgggttctt	cogaaaacat	taatagggac	cagctctatg	catgtccccc	41400
tgcaggggaga	catgggggtat	ataactatga	cttactgttc	atlcctcaag	gaattcccaa	41460
tcttgtggaa	gattatcacac	aatgaggcaa	caaaaactat	ccaataaaac	cacggaaaag	41520
aaagccagtga	caaagaagcc	agtgatgaaa	ggccctgtga	gcagagctga	tggccatttg	41580
gggaagaaag	accaacatgg	atgggggtga	tcagggtggc	tccgtgggaa	agctggaaga	41640
gaagtgagg	atctctgagc	tggatgatgg	gccactacca	tctgtatatg	gctaattaaa	41700
gacctgtgt	ggatttttta	ttcagctctt	tcgtgtcatt	cctgctatca	gcacagaacc	41760
caatctcaac	tttccagcta	tattgagcta	aacttctcac	ctcatgggaat	ttgcagataa	41820
agttcaaaaag	gatccttgcc	ttttcaaaat	aattttgaat	ggttgagtag	tccctctgtg	41880
ctctctcact	gacacccctc	caaggctgct	gagcagctgc	catgctatgg	ctttctccaa	41940
catcagggaaa	tggttctccac	tcagtttccac	cttaatacaa	atgtgttctc	tcttcagaga	42000
aggcaaaaaa	attcatgacc	atctgactgg	gagaagtcac	ttctaggtaa	agtgctccac	42060
tttttctgga	gaacacagga	ggaaaatctt	acagaaaaga	gttaacacag	caggcttaag	42120
actgcttttt	aaaataaata	aataaataaa	taaaataaata	aataaataaa	taaaataaata	42180
aataaatgaa	tgataggggtc	ttctgtattg	gccagggttag	tctcaaatcc	ctgggttcaa	42240
tttttctgga	caccttggtc	tcccacagtg	ttgggattat	agacatgagc	catgtgtgct	42300
ggcccaagac	tggtattctt	aaaaagtcct	ataaaaagca	tggttaatcc	ttgggtggca	42360
cctgggaact	tagatttccag	aaggggtccc	accatccaac	ctggaaaagag	ggactcactg	42420
tgcctaaatt	attgtgtggt	ttatgctgaa	ctcctgcttt	tcttcaggta	gcgtgggaatg	42480
tgggtatgtgc	tgggcaaaag	gggcctgcac	gaccagcccc	caataaaaaac	cctgggtgtt	42540
gggtctctag	tgagtttccc	tggtagacag	catctccacat	gcgttgtcac	agctccttcc	42600
tcggggagtt	aagcacatac	atcctgtgtg	actgcactgg	gagaggatgc	ttggaagctt	42660
gtgcttggtc	tectttggac	ttggcccat	gcacctttcc	ctttgctgat	tgtgctttgt	42720
atcctttcac	tgtaataaat	tacagccgtg	agtacaccac	atgctgagtc	ttccaaagtga	42780
accaccagat	ctgagcatgg	tccctggggc	ccccaacaca	gaaataaatt	ataaaagacc	42840
aaggactggg	catggtggcc	catgccggta	atctcagcgc	tttggggagg	cagggcagga	42900
ggaccagtta	agcccaaaaag	ttcaaaagta	cagtgacctta	tgactgcgcc	aatgcactct	42960
aacctggggag	acagagcaag	acctgttccc	caaaacaata	aactaaacac	atacttctgc	43020
cttccaaagt	tcttaaaatt	caatggaatg	gtagaaacat	ttttaaaaca	ctaaatcaaa	43080
agaaaacctg	aaaacaagag	tgccgatggc	caactaaaaat	gtctaggaaa	tttctgaaaa	43140
gtaaaaagta	ctcagaacca	gattacctga	gcaaaaccata	gcccataaca	agcttgggag	43200
gaggctgtta	tgccagaagga	aatggtaaca	ggtttccagg	aacagacttg	taacagcgaga	43260
tagaacagca	gaggtagaac	ctgacaaggt	gattacctgg	ggaactgcag	tctgaatgac	43320
caggactgtt	ggacccttcc	cctcacatgg	aatacacacg	ccactcagca	gcacaccaca	43380
gctcttcaac	aatcacagga	ggcacgctac	gcctagtaag	acaggaaaaa	aggaattctc	43440
aaacttcgaa	gatgaacaca	taaagaatca	ccaagttttt	attcagtatg	atgaacagg	43500
gacactgaat	caacagaaca	caaacccaag	caaagataat	tactagagca	catagaagaa	43560
attattagat	attcttggga	agacctaagg	ggacattata	aagagcaagc	agttgggtatg	43620
tgacgatctt	tgtgatatac	caagaataaa	aaacacagga	tgaagaccag	atagagaata	43680
atgctactat	ttgtgcaaaa	aaggagaaat	ggagaatctg	attcatattt	gcttgtattt	43740
gcataagaa	actttggaaag	gtacataagt	aactaacaac	aatggttacc	tacttgtaag	43800
gcagagagaag	taagaggaca	ggaatgctgg	gaacaccttt	tgtgtccgga	attgggtgggt	43860
tcttggtctg	acttggagaa	tgaagccgtg	gacctctgcg	gtgagcgtaa	cagttctttaa	43920
aggcggtgtg	tctggagttt	gttccctctg	atgtttggat	gtgttcggag	tttcttctct	43980
ctgggtgggt	cgtagctctg	ctgactcagg	agtgaagctg	cagaccttcg	cggcgagtgt	44040
tacagctctt	aagggggggc	atctagagtt	gttcgttccg	cctgggtgag	tctgtgtctc	44100
gctagcttca	ggagtgaagc	tgccagacct	cgaggtgtgt	gttgagctc	atatagacag	44160
tgccagacca	aagagtgaac	agtaataaga	acgcattcca	aacatcaaaa	ggacaaacct	44220
tcagcagogg	ggaatgcgac	cgcagcacgt	taccactctt	ggctcgggca	gcctgctttt	44280
attctcttat	ctggccacac	ccatctctct	ctgatttggc	catttttacg	agagccgact	44340
gotccatttt	acagagaacc	gatttggcca	tttttcagag	agctgatttg	lccattttga	44400
cagagtgtgt	attgggtgct	ttacaatccc	tgagctagac	acagggtgct	gactgggtgt	44460
tttacaatcc	cttagctaga	cataaagggt	ctcaagtcct	caccagactc	aggagcccag	44520
ctgggttcc	ccagtggaac	cggcatcagt	gccacagggt	gagctgcctg	ccagtcccgc	44580
gcccgtgcgc	cgcactcctc	agccctctgg	tggtcgatgg	gactgggggc	cgtggagcag	44640
gggggtggtgc	tgtcagggag	gctcgggcgc	cacaggagcc	caggaggtgg	gggtgggtca	44700

ggcatggcgg	gccgcaggtc	atgagcgcgtg	ccccgcaggg	aggcagctaa	ggcccagcga	44760
gaaatcgggc	acagcagctg	ctggcccagg	tgctaaagccc	ctcactgcct	ggggccggtt	44820
gggcccggctg	gccggccgct	cccagtgagg	ggcccgcgcaa	gcccacgccc	accgggaact	44880
caogctggcc	cgcaagcacc	gcgtacagcc	ccggttcccg	cccgcgcctc	tccctccaca	44940
cctccctgca	aagctgaggg	agctggctcc	agccttggcc	agcccagaaa	ggggctcccc	45000
cagtgacgg	gtgggctgaa	gggtcctca	agcgcggcca	gagtgggcac	taaggctgag	45060
gagggaccga	gagcagcgga	ggactgccag	cacgctgtca	cctctcaact	tcatttatgc	45120
cttttttaata	cagctctggt	ttgaacactg	attatcttac	ctattttttt	tttttttttt	45180
tgagatggag	tgcctctctg	tcgcccagac	tggagtgcag	tggtgccatc	ctggctcaact	45240
gcaagctccg	cctcccggt	tcacaccatt	ctcctgcctc	aacctcctga	gtagctggga	45300
ctacaggcaa	tcgccaccac	gccagctaa	ttttttat	tatttttttt	ttagtagaag	45360
cggagtttca	ccatgttagc	cagatggct	caatctcctg	acctcgtgat	ccatccgct	45420
cgccctccca	aagtgtcggg	attacagaag	tgagccaactg	cgccctgcct	atcttaacct	45480
tttcaaaagt	taaaactttaa	gaagtagaaa	cccgtaggcca	ggcgtgggtg	ctcacgcctg	45540
taaccccagt	actttggggag	gcggaggogg	gcggatcaag	aggtcaggag	atcgagatca	45600
tcctggttaa	cacagtgaaa	cccgcctcgt	actaaaaata	caaaaaatta	gccgggctg	45660
gtcgtggggc	ccggcagctc	tgcctactgg	ggagctgag	ccaggagaat	ggcgtgacc	45720
tgggagggcag	agcttgagct	gagccgagat	agtgccttg	ccttccagcc	tgggagacag	45780
agcgagactc	cacctcaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaatagaga	cccggaaggt	taaaaaatgt	45840
ataatcaata	tttaaaaaaca	ctcaagagat	gggctaagaa	gttgacggaa	caaatctaaa	45900
tattagattg	gtgacctgca	aaaccagccc	aagggaacatc	ccagaatgca	gcccataaag	45960
ataaagagag	catttcogct	gggcacagtg	gtatggcagg	ggaattgcct	gagtcacaaga	46020
gttgacagag	acattgaacc	acaccattgc	actccaggcc	tgggcaacac	agcaatactc	46080
tgtctcaaaa	aaaaaaaaaa	ttaaattaaa	aaagacagaa	tatttgagag	aaaaaaatgc	46140
ttatttcaag	aaacatgaaa	gataaatcaa	gatattctaa	ttcccaagta	agaataatct	46200
cagaagcaga	aaatagaata	gaggcaaggga	aacactcaaa	acttctccag	tgcataagaa	46260
atgtgtatta	atctttagaa	tgaacggac	taccaaatgc	tgagcaggaa	gaacaaaaga	46320
gatccactct	taagccagtg	tgggtgccaa	gcgcagtgcc	tcactgcctgt	aatcccagca	46380
ctttgggagg	ccgaggcagg	tggatcacct	gaggtcaggga	gtttgagatc	agtcaggcca	46440
acatggtgaa	accctgtctg	tactaaaaat	acaaacatta	gctgggtatg	gtggtgcaca	46500
tctgtaatcc	caactacttg	ggaggctaa	gcaggagaat	cacttgaaac	caggagggtg	46560
aggttgtagt	gagccgagat	catgccacac	tcccagcctg	ggtagacagag	caagattcca	46620
tctcaaaaaa	aaaatccact	cctagacaaa	taatagttaa	attttagaac	accaaggaga	46680
aagaaaaaaa	attgtaaaagc	ttcagagaaa	ataaacatta	actacaaaga	aacgagagtc	46740
agacgcgtgc	acttcttcct	agataccagc	agataaagca	atatctccaa	aattcagaag	46800
gttttaacgt	agaatcctat	accagtcoc	gaatattcac	atggaaaagt	gaaataaaaa	46860
acattgttta	aacatgcaag	ggttcagaaa	gtttaccatt	cacagaatcc	ctgaaaacaa	46920
aaccaaataa	tcacttaagg	actcattaa	aaaacaaatg	aaataaaaagc	accaatgatg	46980
agtaataaat	cagaaaaatt	tacagtttac	ctaaataact	gtttatgcat	aatgtatgaa	47040
aacccaaaaa	tttaatatgg	gacagaatta	aaatcatgat	aagattcttt	tttgccttac	47100
tcattggagag	ttcacataaa	cagattatct	tttaatatgca	agagaaaaaa	atgttttagat	47160
atctgtgaaa	aactaagggt	accaaaaocg	tgcaaatcca	tttatcatca	ggaaaaatcca	47220
aattaaaacc	acagtatcca	ccagaataac	taaaaggtaa	aagacagaaa	ttaccaagag	47280
ttggcaagaa	tgtggagcaa	ccacatatac	ttctggggta	aataagttgg	tgcacccggt	47340
actgaaaact	gtttgtcagt	atctactaaa	accgagcaca	tgcacagact	acaaccaagc	47400
agttccactc	ccagatacac	actcaacaga	aatgcacaca	ctcactcaac	aaaagacgtg	47460
tactagagtg	ttcatgtact	tactattcat	aatagtcaca	aaatgcacac	aaccaactgc	47520
caatcaaaagt	caaatgtata	tcttatattag	ggatatatac	aatggcatat	acacagcaat	47580
gagaatgaaa	tgaaccagct	cggcacagtg	gttcatgcct	gtaatctcag	cactttgggc	47640
gggtaaggca	ggcagatcac	ttgaggtcag	aaatttgaga	ctagcctggc	caacacgggt	47700
aaaacctgtc	cccactaaaa	acacaaaaat	tagccgggca	tagtggttgc	aggcctgtaa	47760
ttccagctac	tcgggaggct	gggttgggag	aatcgtttga	acccgaaagc	cggagggtgc	47820
agtgcggga	gatcgtgcca	ctgcactcca	gcctggacga	tagagcaaga	ctccgtctca	47880
aaaaaggaaa	tcaaaaaatat	aaaataagat	gacagggaata	atccgcaaaa	gatcagtaat	47940
caaaaataat	ataaatgggc	taagactacc	tattaaaaga	caaagatttc	acacccataa	48000
ggatagctac	tatcaaaaaa	agagagagaa	taacagatgt	tagcaaggat	gtatggaaac	48060
tgaaattctc	acgcatttgc	ggtgagaata	taaaatggtt	cagcctctgc	ggaaaaacact	48120
atgctgggtc	atcaaaaaat	taaaaaataga	agtactactt	gatccaacaa	ttctactct	48180
gggtatatat	ccaaataaact	gaaagcaggg	tcttgaagag	atatttgtac	accatgatc	48240
atggcagcat	tattcataat	agctatgatg	tggaaaccaac	ataaatatcc	tttgataaat	48300

atatggataa	gcaaaatgtg	gtgtatacat	tcaatgggaat	attaattagc	aataaaaaatg	48360
aagaaaatc	tgacacatgc	tacaacatgg	atgaaccttg	agggcattac	attaaatgaa	48420
ataagccagt	tataaaaaaga	caaatactat	atgaggtact	atattagata	ctcatgcaag	48480
gtacctaaaa	taggcaaat	catagagaca	aaaagcagaa	tgggtggttg	caggggctgc	48540
ggtaatggat	acagagcttc	aattttgtaa	gatgaaaaaa	ttctggagat	tgggtgcata	48600
acaatgtgca	cacacttaac	actggggaac	tgtaaactta	aaagtagtaa	atggtaaaaa	48660
taaaaataat	aaataataaa	ttttatgtta	ttttaccaca	atatattatta	aaagacaaag	48720
atthaactaat	taaacaaaat	ccagccataa	gctaattggta	agagtaacaa	ttaaagaaga	48780
cacagaaaa	tgaaaatcag	tgactagaaa	aagatattcc	atataaatgc	taacaaaaag	48840
caagtacagc	aataataaga	gaatgaacaa	aaaaaaaatt	aaataagatg	gctcgtttat	48900
tcccaaaagg	tacaattcac	caagaagata	caagaattgt	gaacctttaa	gcacataaaa	48960
cagtttcaaa	aatacaacat	ttaaagaaaa	atataatatta	aacatagaaa	tagtacaaaa	49020
accctacaa	gaatcataat	gggagttctc	aatacaactc	tccatatcaa	caggtcaaac	49080
agagaaaaaa	aataagttaa	ggatgcagaa	aacctgaatt	accatcaata	aacttgagat	49140
taataatagaa	ctgtalaccc	aataactacta	gagttcaggg	aacagtcgtg	actgacagtg	49200
gactgcaaat	taatctgttc	ttaatctttg	ttttcttttc	agcactgtgg	cagaatagag	49260
atcttaaaaa	ccttcacagc	acaaaacatc	tttttaaaaa	tataaaaaaa	tacaaaaata	49320
actctgaaat	caatagaaga	cacatgggtga	aaccaaaatt	ctagaataca	gggagaataa	49380
aggcattttc	agataattaca	aaaacagaaa	attgatcatt	gctgaagtaa	tttctaaaga	49440
atgtcttgga	ggagagaaga	aaatgttcca	aagaaaaagta	tctgtgatac	aagaagggaat	49500
ggaaagtga	gaaatggtaa	acaggttagat	aaagctaata	aatgttgacc	tagaaaaata	49560
caaaaacaa	agcaataatg	tctcgttgga	aggggtgaag	taaaaaatac	attaaggcca	49620
aatgtgaggt	aagtgggaatg	aaagaatttag	aagtccttgc	cttgttcaca	ggacttgatta	49680
aataaatgag	ccaggttttc	cattcaaaca	gttaaaactt	gaacaaaata	aactcaaat	49740
aagtagaag	ataaaaaaca	gaatattaatg	tcatagaaaa	ataaaaaatc	aatagaatta	49800
atcaataaat	cctggttaat	aaaaagctggt	tctttgaaag	gatttaataa	ataatcatta	49860
agcaagtctg	atcaaaaaaa	aagagaaaag	gtaccaaaaa	aagtaactgta	tcagaaagag	49920
aacctacaga	tacatcacaga	tatgtaagag	tctgttttct	tacacacagaa	tactatatac	49980
aacatttatgc	tagcatatat	taaatttcaa	taatgttaat	gattttotag	gaaaaacagaa	50040
aataataaat	ttactttgaa	gaaacagaaa	aactgagaaa	aataaatgat	catgaaaaaa	50100
atgaaaagg	aattaaatac	tgatattaac	tgccataaaca	acaccagcag	cagcccaggc	50160
agtcctgcagt	caagtcttgc	caaacttgag	ggaacagata	attcttctat	tccagagcat	50220
agaaaatgat	ggaaagtctc	ccaatttaat	cagagaggac	agcctgatcc	ttgttatgaa	50280
cacagataaa	aatggggtaa	actatatgcc	aaactcagat	acccaaaacc	taataaagat	50340
gctagcttat	tgatgtgaac	aatccaaaag	tgcatttttaa	attagcccag	ggtttttagag	50400
aaagaaaatc	tagcaatgtg	accaccaact	atgttaacaa	ttttaagacg	aaaatctaca	50460
tgatcatatc	aatgcatgct	acacaaaagc	atttgggcaa	aaaacccaac	accacacctt	50520
gacttttttaa	actcttagta	attaggcata	aacagaaatg	tacttaatgt	gatagaatac	50580
actcggtgaa	gatacacagg	gaatgctccc	taaaaccaag	cccaagacaa	agattcctat	50640
ttacccctcaa	tagtcaacac	tcgacgcaga	gtaatctatg	gaagacaagg	aaaaaagtaa	50700
aaacatgaga	gacatctgtt	gttttaacaga	caataagatc	acctacttgg	aagaggcaaa	50760
cgaatcaagc	gaaaaactat	taaaactgag	acagccttta	gtatggaggc	tcagcttcag	50820
ctgtagtttg	ggctaocaaa	ttcaactcgc	ttgcttgagg	agttaatcct	gcaaaagctaa	50880
tttctgttga	ggatttagga	ttgacaagcc	tgtgctcctc	cctcctcccc	catcttcaac	50940
actgaaataa	cacggtgttt	ggaaactggat	aacagaatct	tccaaaaaca	aaaattgtcc	51000
tgaagggtg	acttgtgccc	ttactcaaaa	aacactttat	ctgctgcctg	cagctcctac	51060
agttgtctgt	ggataagcct	gccaaccagc	tcggcgtaat	tcttctctga	gagggcgaag	51120
aagagcactt	tcacaggaaa	atthttttcc	gaactgtatg	ccgcttatta	cataaactta	51180
cgtgctggca	aatggagctc	cagcaaaaata	agatattcag	agtcaaaactt	ccttaggaaa	51240
aaaaaaaaaa	aaaagcaagc	acataaacact	aattttccttg	catgggcact	gggggaaggag	51300
gtcgttaact	cgcacgcgcc	gcaggtccgc	accacccggg	aaacccacgg	caccgcgcgc	51360
tgccccggg	ccttccagggt	gcactgcgc	gcggcgcccc	agctgaccgc	ggatgcgcag	51420
ccctagccct	ccccctgtca	ccccggccag	gaaggggcgc	gagcgcggcg	gacggcgagg	51480
gcgaagggt	tctcggtcct	ctgcaccacg	cagcaccccc	aaggcacaac	agggaggggtg	51540
gggaggggt	ccgagaccca	ggagccgggg	ccggcgctgc	ccgcgcacct	gtcccactgc	51600
cggtccctg	ggggtcgcct	ccagggccgc	agctgtcggg	agccacctgg	ctctcagctc	51660
ctgcggcacc	gggtcccacc	ctccggggcg	ggggaggagg	cggccacctg	ccgctgccac	51720
ctggggacag	gacacgcgac	gaggggacgg	gggcaggacag	gccaggacgt	ccctcctggg	51780
tcccgaaaag	gcagtcctgt	gcccccaagc	cggactgcgc	gaccccgcg	cagcacgcct	51840
					ctcgcgcgc	51900

catcccttca	gaccacggcg	ctgaggcgca	aagagcgggc	cgccggggcg	gctggcgggc	51960
cggttagtac	tcacggggcc	cgctgggtca	gcgcggcgcc	aaccccccagc	ggccaaggct	52020
ccggggcgctc	actgatgctc	aggagaggga	cccgcgctcc	gcccggcgctc	ccagccatcg	52080
ccggccagggg	gcgagcgcg	gcccggcggg	gctcgctggg	agatgtagta	cccggacgcg	52140
cgctcgcgcc	gtctctcttc	agccggcgcc	cgggggcgcc	ctctctccca	gctctcagtg	52200
tctcatctcc	ctatctgctc	atcctctggc	cgacataaat	cgatgtttgg	gcgtcccaag	52260
ccagatgtgg	accccatctc	cgactctac	actggagggt	ttctaagggt	ggtgcccggg	52320
ccagcagctt	cagcctcatc	tgggaacttg	agaaaatgca	gattctccgt	cccacccagc	52380
ctattcggtt	tttcctgcac	taaaaccatg	aagggtgggg	ccagcagctc	acattctcgc	52440
aagcccgta	agtgattctg	aggcgccctc	cagtttgaga	gctatgctca	cgccctcacc	52500
tccgccccgc	aaggagcccg	gtcttgcttg	tggcgctagc	cgacacggga	cacctcatcc	52560
tgggggggccc	gccccccg	tgcaacctca	ccgcccacg	cctcctccgg	gatgcagcgg	52620
aggcgccctg	aagtcggcaa	ggtaacatc	ccctccagca	tcttccctac	cctcagcgtc	52680
cctcctccag	gggtgcctca	tggccagggg	ttagaaagag	ccaactgtgt	tcttgacatg	52740
gaagtggcct	aagaccttaa	tgaaaactgc	aggagtggaa	tgacagaacc	tttgggtcata	52800
cttgagggcg	tgaagctcaa	atgaggaggga	aggaaaggat	ccaggggagaa	taaccacccc	52860
tggcaaggtt	tggcgccag	gtagaggggc	gagcctaggc	tagcggttct	cgaccaggcc	52920
cggtgtttgc	cctcctcgcc	gcccccgcta	catttggggga	ggtctggaga	catttttggc	52980
tgtcatgatg	cgggagttgc	tactgttgcc	taagtgggta	gacacgaggg	tgctcctcaa	53040
catcctaact	gaaggacagg	actgccccac	aaggagaagt	gatccggccc	caaatagaa	53100
acctggggct	ggtcagcaac	aacccctttg	ttctgagaag	agaggaggaa	agaataaaa	53160
aagtgggggt	aagttttggg	ttggtagagg	aaacttgagg	acattttcac	tggaaggaa	53220
gagagggaag	ggaggagag	gtctgtaagg	acgagcaaac	cggttgacag	ctgatttcc	53280
cataatgaag	taatgagctc	tagttataat	aaattcctaa	taaaaaccca	gtttatccct	53340
gcaataaact	tgtccttttt	ttttaaata	actgcttgat	tctgtttgct	aatattttat	53400
ttacaggctt	tgcaattgata	tgcaaaaatg	agatgggcaa	taattttctt	tttgaatg	53460
taattgttgt	tgggttcaga	atcaatgtta	tgctcacatc	ataaaaaatt	tggaacogag	53520
gcaggaggag	tgtttgaggg	cagaagttcg	agaccagctc	aggaaacaca	gtgagacccc	53580
cccatctcta	caaaaaaaaa	aaaagaaaaa	aaaatgggca	tggttgcttt	ttccttttac	53640
tctgaacaat	ttaaggagca	ttaaaaattat	ctattctttg	aggtttgatc	atttcccgat	53700
taaaaatggt	cctcccgagc	tgatgctttc	tttggggagg	gtaaatcttt	taaggctaga	53760
aaagtctctt	ctgtggcaat	tttatttatt	acattttaaa	aattattcta	gagttaat	53820
tgataaagca	tgtatttctt	aaaacaaatt	atcctttttt	tccagatggt	caagtgtatt	53880
tgcalaaggt	tgaggaaagt	agtcttttgt	gaatctttta	acttctccca	aatatcttat	53940
tttgtgtatt	tttgtctctt	tatttttgta	acttttataa	gtgtatlttt	ttttcaaa	54000
atcagctctt	aggttttatgt	ttttgggttat	actggagctt	ttttctctct	ctttttataa	54060
tattttttct	cctttatttt	tttagcgtat	tttgatctaa	cgtaatcgga	agaaggtaaa	54120
ttagaatctt	ttgttactat	tggtgtttta	tttctcotta	tttctctgaa	gtcctgcttt	54180
ataaatagta	ccatgtttatt	tgtgcataaa	tattcatatt	tcttatattc	ttgggaattt	54240
tcccacttca	tcataaaaatg	accttccctg	tctcatttaa	tgtgttcaaa	ctttgcccgt	54300
aattttaact	tgtctgatat	ttfaccatcc	tgctgaattt	tggttggttac	cccaaacac	54360
ctttgctggt	ttcgtctttt	ctgaaccctt	tatttttaggt	aatcccttga	attagagcac	54420
taagttttgc	tttgtgatta	aatctgaaaa	tctttatctt	gccatagatg	agttgagccc	54480
tattcatgtg	acagctatat	tatgctgttt	catagccctt	ttgggtcctt	tttactctt	54540
gcattgcata	ttttgtgttt	attgtgtttt	gtgtttcttc	tgataaattg	gaaggtttgt	54600
attttttatc	agggagttgc	cttataatca	tactccgcaa	tacacatcgt	cctcagtttc	54660
ttcagactgt	ctgttaactc	cctattctga	ataaaaaatga	cattgttaatt	tccctctttt	54720
ttcttttacc	cttttctctc	cctcacctaa	tgtaaatgat	tttatccttc	tttagtattt	54780
gcttttttaa	tttaactacat	ctttatcact	ctttatcact	tgatttttaa	atcagctttg	54840
aatgagatat	ttggattcct	agataaaaa	gatgttaatt	ataccatttc	cacgttagta	54900
gggttatata	atcatacatt	ctgctgtgta	accataatcc	cacgtttggt	ttagttccac	54960
tctacagctt	aaaagattca	gaagtattat	taacagttat	tttgccatag	ttttttcccc	55020
aacccatttt	gtggtaaggt	atgatcctgc	tttagtttct	taagaataat	ttatagagca	55080
gagtggtgtg	gctcacgttt	gtaatcccg	cactttggga	gacaaagggt	agaaggatcg	55140
cttgaaagcca	gcagttcaag	accaccctga	gcaacatagt	gagaccttgt	ctctacaaaa	55200
aattttaaaa	tttagccaga	cgtagtggcg	tggtgcctata	gtcccagcta	ctcaggaggc	55260
tgaggcaaga	ggattgctag	agcccagaag	tttgaggctg	cagtgacctc	tgattgtgccc	55320
actgcacccc	agtctgggca	agaaagtgg	aacctatctc	tttaaaataa	caataataac	55380
ttatgaaaat	tatatccct	gagtttttca	tgttttaaaa	tatttgttgc	ctttatcctg	55440
taaaagtttg	agtataaatt	cttgggttat	actttattta	ttgaagaatg	tataagtatt	55500

gtcttctaga	attgagtgtt	gctgtaatga	aaccagaagt	cagcctgggt	tatttttcc	55560
cagaaatgag	gtaattgccg	gccggacacc	gtggctcatg	cctgtaatcc	caacactttg	55620
ggaggccggag	acagggtggat	caagggtca	ggagattgag	accatcctgg	ctaactgggt	55680
gaaaccccg	ctctactaaa	agtacaaaaa	gttagctggg	catgggtggg	gacgcctgta	55740
atcccageta	ccccggaggc	tgaggcagga	gaatggcggtg	aacctgggag	gaggagcctg	55800
cagagagctg	agatcgcgcc	aotgcactcc	agcctggggcg	acagagtga	actcctgtct	55860
aaaaaaacaa	aaaaaaacaa	aagaagtga	gtaattgcca	tgatgctoca	agaattatct	55920
ctttgtctat	gaaatccaga	aatctcactg	ttatacattt	tgggaattatt	attctgggccc	55980
aataatttcc	gggacacaa	agattgactc	tatagattta	attttttttt	tttttttgag	56040
acagagctct	actgcaatct	cagcttactg	caacctctgc	ctcacggglt	caagcaattc	56100
tctgtgctca	gctcccaag	tagctgggag	tacaggcgcg	tggcaccatg	cctggctaat	56160
ttttgtcttt	ttagtagaga	cagggtttca	ccatgttggc	caggctgggtc	ttgaacgcct	56220
aacctcaagt	gtatccactg	cctcagcctc	ccaaagtgtc	gggattacag	gcgtgagcca	56280
ccatgcccag	cctcaattcc	tcttctctac	tggttaatttt	tctgaagtgtg	aaaacatttg	56340
ttctaatacg	ttatttcagt	gttcttctaa	gatgtgtaaa	gcacctattt	cccaggctcag	56400
ccccatctt	gctagtggag	tgggtctgggt	cttcacaaaga	gctctgggtt	tctcctgtct	56460
aatctcaagt	acctctgtca	gctccacctc	ggtttatgat	ttggagtttt	ttgggtttttg	56520
ttttttgttt	ttgacagagt	cttactctgt	cacctcaggct	ggagagcagt	ggcataatct	56580
cagctcactg	caacctctgt	ctcccagggt	tgagcgattc	tctcgcctca	gcctactgag	56640
tagctgggag	tacaggcgcg	tgccacacaa	cccggttaat	ttttgtattt	ttagtagaga	56700
tgggggtttca	ccatgttggc	cagggtgggtc	ttgaaactcct	gacctcagggt	aatccacctg	56760
cctcagcctc	ccaaagtgtc	gagattacag	gcgtgagcca	ccgcgcctgg	catgggttttg	56820
agtttttaact	tgtagtttta	ataaagatag	tgtcttatgtt	tgtgtttctt	atatttcttg	56880
gtactcttgg	gtaatttcta	agatcccat	atctacacaa	gaagtccatt	ttcaattctt	56940
ttcttcagac	tgttttattt	atttttattt	atttttattt	tatgtttgag	atggagctct	57000
gctgtgtcac	ttctggaggc	tggagtgcag	tggcgcgac	tcaggctcact	gcaacctccg	57060
tctccggggt	tcaagcaatt	ctcctgcctc	agcctcccg	gtagctggga	ttacaggcac	57120
ctgcccacttt	tttaattttt	tagagacaga	gtctcgtctt	gttgaccagg	ctggagtgcg	57180
gtgggtgcaat	catggctgac	tataacctcc	aaatcctggg	ctcaagtgat	cctcctgctt	57240
cagcctcctg	agtagctggg	actacaggca	catgccacca	tgcacagtta	atttttaattt	57300
ttttgtagag	acagggtctc	catatgttgc	ccaggctggc	ctcctactcc	tggtcctcagg	57360
taatcctcct	acctcagcct	cccaaatctc	taggattata	agcatgagcc	accatgccc	57420
gccttgttct	actacttta	tttcatatgt	taggtgacca	tgtaatgtat	catccaaacc	57480
aggatactgt	aagaatgaaa	gaggctgaca	gtagtatgat	gctgggacta	gcatttgtga	57540
tactttagctc	agtttgggaa	gcaggagata	cggtcacctc	acttatagt	tgtctgtctt	57600
tggattgttg	aatttggagt	ttctatttgc	aggcttattt	caactgggca	gccttgatcc	57660
gcccgtgccc	gcaatgctac	cgttctctcc	accgggtctc	tgggacccct	tcagtcacta	57720
tactttagctc	agttccccc	cctccactc	cctaaaagcg	taaccaggaa	tctgctccta	57780
gggtctactgc	cgtcttccgt	gggctgtttc	agttcttatt	accacagatc	aaactcccag	57840
oattccctac	ctgattccag	acttggagtc	cagagcttta	acctcttcag	gccaaactccc	57900
cactttgcat	ttctgtccct	atattcttagt	ccatggagat	acatttcagt	tcttttgagtc	57960
tacttacaaa	gtaaattttg	ctgtttttta	attttttttt	tgagatggag	tcttgccctg	58020
tcaccaccggc	tgtgtgtgaa	tgaagccatc	toggctcact	gcaacctccg	cctcctgggt	58080
tcaagcgatt	catctgcctc	agcctcccaa	gtagctgtga	ttacagacag	gcaccaccac	58140
gcccagctaa	ttttttttat	cttttagtag	agacagggtt	tcaccatggt	ggccaggctg	58200
gtcttgaatt	cctgacctcg	tgatctgccc	atctcggcct	cccaaagtgc	tgagattaca	58260
ggcgtagcc	actgtgcca	gccaattttg	ctttttttat	atttcattgc	tatatgttta	58320
gaggataagt	ttacagtgtc	atatgcattc	ccaaatatta	gacccaaaaa	atctccaaa	58380
aattagaaag	aaaatccaaa	aaatctcaaa	aaataccaaa	aagcaacaat	ctcacagacc	58440
atactcactg	accccata	aaataaaatt	agaaatatac	cacaacttaa	caaaataaag	58500
tactcaagtc	agagaggaaa	gaggaaataa	acataaaaat	tacaaagtct	aggcgggtggc	58560
tcacgcctgt	aatccagca	ctttggggag	ccaaggcggg	cagatcacia	ggtcaggaat	58620
tcagagccag	cctggccaat	atgggtgaaac	cccggtttcca	ctaaaaatac	aaaaattagc	58680
caggcaatagt	gatgtgtgct	tgtaatccag	ccacttggga	ggctgaggca	ggagaatcac	58740
tgaacccagg	gagacgaaga	ttgcagttag	ccaaaatcgt	gccaactgcac	ttcggtcgtg	58800
gtgacaaagg	gagactccat	ctcaaaaaaa	aaaaaattac	aaactcttta	gatagaaatt	58860
ttgggtgttt	tttttgagac	ggagtctcac	tctgtgcag	aggctggagt	gcagtgggac	58920
tatgtcagct	caccgcaacc	tccatctcct	ggattcaagc	aattctcctg	tctcagcctc	58980
ccaagttagct	aggattacag	gcgcccacca	ccagacccag	ctagtttttt	tatttttagt	59040
agagatgggtg	tttccaccatg	ttggccaggc	tggctccaaa	ctcctgacct	caagtgatcc	59100

acotgcttca	gcctcccaaa	gtgctcagat	tacaggcggtg	agccacccga	ccccacctag	59160
atagaaatth	caacatgagg	cggggcacia	tggtctacgc	ctgtaatctc	agcaacttcag	59220
gaggctgagg	cgtgggagga	toacttgggc	ccaggaggtc	aggaccagca	tggttgacag	59280
agacagaccc	tgctctctatt	tatttgaaaa	aaaaaaaaaa	aaagagagag	agaaagaaat	59340
ttcaacatga	aaagtatctc	tcaaacctct	cgagatgttg	gcaaaaagcg	actcaaagga	59400
aaatgtattga	ctgtgtgtga	atttgcctga	aaataagaaa	gaggccgggt	gtgtgtgcta	59460
acacctgtaa	tcccaacact	ctgggagttc	gaatcaagtg	gatcatgagg	tcaggagatc	59520
gagaccatcc	tggtcaacat	ggtgaaccc	tgctctctact	aaaaatacaa	aaaattagct	59580
aggcgcggtg	gctcatgcct	gtaatcccag	cactttggga	ggctgaggca	ggtggatcac	59640
ctgaggtcag	gggttttgaga	ccagcctggc	ctacatgggtg	aaacctcgct	tcttctacaa	59700
atacaaaaat	tagctggggc	tggtgggtgg	tgctctgtaat	ccagctact	cagaggtcta	59760
ggcaggagaa	tcgcttgaac	ccgggagggc	gaggttgccg	tgagccgaga	tcgcccact	59820
acactccagc	ctgggcaaca	gcctgggtga	cacagtgaga	ctccatctca	aaaaatacaa	59880
aaaattagct	gggtgtggtg	gcctgcgcct	gtagtccag	ctacccggga	ggctgaggca	59940
gggagaatgga	gtgaacctgg	gaggaggagg	ttgcagttag	ccgagatccc	accactgcac	60000
tcacgcttgg	gcgacagagc	aagactcttg	tctcaaaaaa	aagaaaaaaa	aaggaaaaaa	60060
gaaccttgat	aataaagaaa	ccaaatgttc	aactctcaaa	gctcggaac	tttaagaaa	60120
taattaataa	aggcagaagt	taaaggagg	atgataaagc	aatttttttt	gttggttttt	60180
ttgagatgga	gtcttgcctc	gtcaccagg	ctggagtgca	gtgatgcgat	cttggctcac	60240
tgcaacctct	gcctccggg	ttcaagcaat	tctctgctct	cagctcctg	agtagctggt	60300
actacaggtg	gcgcccacct	ggcccagcta	atttttgtat	ttttattaga	gacggggttt	60360
caccattatt	gttaggctgg	tctcaaaact	ctgatctcag	gtaatctgcc	cacctcgccg	60420
tttgccttct	ctgggattac	aggcaggcgc	caccgcgcct	ggcctaaagc	aaaaatttgg	60480
ttctgtgcaa	aaggtcaata	aaaagagcaa	acgtttacaa	actggagcca	gcacccattc	60540
agctcagttg	gtctggagaa	aaaacaatct	cgcttcagaa	ttcatgatta	cgcagccctt	60600
tttgccttct	aaaaatccta	ctatgttgct	gttgaccatt	ctctctcttt	ctctctctct	60660
tgctttctct	ccagaaaagc	tattcagaca	ttctctctct	tctcaaac	tccaaacact	60720
cctcctccat	ccttagcctc	agctgtgcac	ctcacttcta	atcattgaga	aaccaggaga	60780
agctcccttg	ttcttctctc	cgctcccg	cacgggcaaa	accacccacc	cacagaattg	60840
tgccccaatt	ctgcgtcctc	tctctccacc	atggatggac	ggtccaggct	ccgagccaaa	60900
gcccaggcct	ccctggagct	ctggatccac	cactctgcagc	ttctcaggca	gggcccacag	60960
agctcccttg	ctcccttgta	ccatcaatcc	ctccctccac	tggttccactc	ccaacaatat	61020
atatatttag	tgatgtttct	cccatgtggt	aaaatcactt	agcctctctc	ctccccagc	61080
tactatccta	tttgtttctt	tccattctct	gcaaaacttc	tcaaaagcatt	gtgtctatgt	61140
gctgactcca	tttatcttct	ccggttctct	gctgagtcct	tccacacagc	tctcaacctc	61200
gttactccat	gaaatgaact	ctgcaactgc	acatccaatg	gtgaatgttc	agttcttaat	61260
tttattcagt	ctttcagcag	catttgacct	ggccgatcac	tccctctctc	tcaaaatact	61320
tttctcagcc	aggcgtgatg	gctcacacct	gtaatcccaa	cactttggga	ggccaaggcg	61380
ggaggatcat	gagagcccag	gagttcaaga	tcagcctggg	caacatggca	agaccctatc	61440
tctacaaaaa	ctaaaaagta	gccagtgtga	tggtcatgcac	ctgtagtccc	atctacttag	61500
gaggtctagg	cagtaggatg	acttgagcct	gggaaatcaa	ggctgcagtg	agccatgatt	61560
gcaccactgc	actccagcct	gagtgacagc	gagaccctgt	ctcaaaaaga	caaaatagga	61620
aacttttctc	agcatattcc	tctgattctc	ctgctgcttc	tgtctgcaca	gattcagctc	61680
cctttgcggg	ttcttctctc	ttctctctgat	ctcttgacct	tgaagtggcc	cagagtacag	61740
tctttttttt	tttttttgag	acgcagttct	gtctgtcaac	caagctggag	tgcaatggcg	61800
aggctctcagc	tcagtcaacc	tctgcctcct	gggttcaagc	gattctcctg	cctcagcctc	61860
ccaagttagcc	aggactacag	gcacatgcca	coatgcaccg	caaattgttg	tatttttagt	61920
agagacaggg	ttttactata	ttggccacgc	tggtctcaaa	ctcctgaact	cgtgaaccac	61980
ccgcctcgcc	ctcccaaagt	gctgagatta	caggcatgag	ccaccacacc	cgcccagag	62040
tacagttctt	agacggcctc	tctacctata	cttgctcccc	tcataaaactc	ctcctgcctc	62100
atggctttaa	ataccatcgg	tagactgatg	actcccatat	ttctcttttt	tttttgagga	62160
cggagctctg	ctcagtcctc	caggctggag	tgcaagtggc	cgatctcggc	tcactgcaag	62220
ctccactcgc	caagttcaaa	coatttctct	acctcagcct	ctccagtagc	tgggactaca	62280
ggcaccgcc	accacgcctg	gctaattttt	ttgtattttt	agtagagatg	gggtttccac	62340
atggttagcca	ggatggtctc	gatctcctga	cctcgtgac	cgcccatctc	ggcctcccaa	62400
agtgctggga	ttataggtgt	gagccacgt	gcccagccga	tgactcccat	atttctatct	62460
cttgctgtgt	gggagttctc	ctcagaactc	catactcata	aatccaaactc	tcataaatag	62520
tatctcaaat	gggcaatatg	ctcaaaagtc	aattcctact	tttctcccta	aacttgcttt	62580
cctgcagttc	ccaccatctt	aatgtccaat	ctaaccattag	gaggcaaaaa	ctttgaagtc	62640
attcttgact	cttctctatt	acacacccta	tccaatcttt	ctgcagatcc	agtcgacccc	62700

caaatccagt	tagctctcat	catctcccc	gttaccccc	ggccagggc	atcttctct	62760
ctcacctgaa	tcactgcagc	attctctcca	ctggctctct	tgggtctgtt	ttcactccac	62820
cttagcatag	ttccacacaga	gcagtcagag	ggatcctttt	aaagtgtaat	ttccactctg	62880
tcctctctct	gctcaaaaacc	ctgtcgtgat	tcctcgtttt	atctgtcaga	ttaaaagcca	62940
gagtccttcc	agtgaacctac	atgatctgcc	tattatcaccc	tcctccttct	ttccctctgc	63000
tcactccact	ccagctctgc	agctgtctct	tctgtttctct	gaacagccca	gatttttgc	63060
cttttagaacc	tttgtatttg	ctgtccctct	tgtctggaat	gtttttccag	gaagtcacct	63120
ggctctctcc	tgcacttctc	tcctgaccac	catgttttaa	aatcactcaa	acacacttca	63180
ggcgggacat	gggtgctcac	gctgttaatc	ccagcacttt	gggagggcca	gggtgggtgga	63240
tcacttgagg	tcaggagttc	gagaccagcc	tggccaaacat	gggtgaaaact	cgtctctact	63300
acaaatacaaa	atagttagcca	gtgttagtgg	cacacacctg	taatctcagc	tactcaggag	63360
gctgaggcag	gagaaatcgt	tgaaaccaga	aggcagaggga	gggtgcagtga	gccaaagatca	63420
cgccacaaca	ccccagcctg	gggtgacagag	caagaccccca	tctcaaaaaa	aaaaaaagaa	63480
aaaaaaatca	cacaaaacaca	cttctcttca	tattctctttt	ccaagtttta	tttttctcca	63540
gaatacttta	cattgtttta	atggaagttc	tcctgtttccc	cccaactaga	atggatactt	63600
cctgcaggta	ggcactctag	tcctcccatc	caagtactaa	ccaggctcaa	ccctgcttag	63660
cttctgagag	caggcgagat	caggcctggt	cagggtggta	tggccaggga	attttgattc	63720
tgttttattc	attgtgtgtc	tgttgattct	cttttgttcc	tcctcctagt	gctgagaaca	63780
ctacttgtac	ataataagca	ttcaataaat	atgtgttgaa	tgaatgactt	gttgatgaa	63840
ttaatctcag	aaatgcagga	ctggttctac	attagaaaaa	ttttcaaggt	cattctctgt	63900
tgtcgtaaac	cattaagaga	ggaaaatttt	gtactctaaa	tcatttgata	aaatacatat	63960
tgatttctgt	tttcaaaaac	tccttagtggc	tgggcgagggt	ggctcacatc	tataatccca	64020
gcattttggg	aggacgaggt	gggcggatca	cttgaggtca	ggagtgtgag	accagcctgg	64080
ccatcatggt	gaaacctat	ctctactgaa	aatagaaaaa	ttagccgggt	gtggtggcgc	64140
atgctgtgag	tcaccagctac	ctgggaggct	gaggcaggag	aatggcttga	acccgggagg	64200
cggaggttgc	agttagccaa	gatcatgccca	ttgcactcca	gcctgggtaa	cagagtggag	64260
ctccatctca	aaagaaaact	cttagtgagt	ttaggaatcc	aagggaagacc	ctcaaaactaa	64320
atagataaat	tagctaccag	aagccttcag	taaaccttaa	cactccatgg	tgaaaacatta	64380
gaaacattcc	tactaaaaga	caggctaaga	atgcttgcaa	tcttcaoggc	tagtccaaga	64440
agtcaaaaag	aagaaatgag	cgctgattta	aaaaaataaa	caaaacaaaa	actacccgatg	64500
cagaggtctg	cagcaaggac	tgaaggactg	tacagtactt	gcctggagca	ggcggatggc	64560
cacacccctg	cgaagcctgc	tcagctggct	gggggacgct	ccagtgtgtg	agtggcaggga	64620
tgcagggtac	ttcctctgcc	agggagttgc	actggggaga	tcctccccca	ctcacacttt	64680
ggcagctggg	gcttttgaat	gtgacttagc	ttctgtcaaa	gggtcaatcc	accctttgat	64740
atatgatgca	aaggcgaaca	tatgatgcaa	aggtgagaga	acagcccaaa	ttaggacttt	64800
taccacagct	gtggaggtgg	acagcgacag	tgggtggccc	tggccagact	tttcatgctc	64860
aaaggtgggt	gttgttcttc	ctacttcttg	tccttcocagg	gcttctcttg	cctgtgtgct	64920
gaacotgctt	cttttaattt	tttttaactt	tttttaattt	ttaattgttt	taattaaaac	64980
aaattttgaa	aactgtctga	acctgctttt	gaacctgctt	atgatttgaa	tgtttgtccc	65040
ctgcccact	gattttgaaa	cttaatctcc	aaagtggcaa	tattgagatg	gggctttaag	65100
cagtgtactgg	atcatgagag	ctctgaacct	atgagtggat	taatggatta	atgagttgtc	65160
atgggagtg	catcagtggc	tttataagag	gaagaattaa	gacctgagct	agcatggctc	65220
ccccctcacc	atttgatata	ttacactgoc	taggggctct	gcagagagtc	cccaccaaca	65280
agaaggctct	caccagatac	agctcctcaa	ccttgtactt	ctcagcctct	gtaactgtaa	65340
gaaataaatg	ccttttcttt	atgaattacc	cagtttcaaga	tattctgtta	taaaccaatag	65400
aaaacgaact	aaggcaaaact	ctcatgatcc	tactgccaat	ccattccaat	aaactccctt	65460
tatgcttaag	agagccagag	ttggccaggc	gtggtgactc	acgcctgtaa	ttccagcact	65520
ttgggaggcc	gaggcaggtg	gatcacaaag	tcaggagatc	gagaccatcc	tggctaacac	65580
ggtgaaaacc	cgtctctact	aaaaatagca	aaaaatlagc	tgggcgtggt	agtgggtgoc	65640
tgtagtccca	gctactcggg	aggctgaagc	aggaggagaa	tggcgtggac	ccaggaggcg	65700
gagcttgcag	tgagtgcaga	togtgccact	gcactccagc	ctgggtgaca	gaatgagact	65760
ccgtctcaaa	aaaaaagaga	gccagagttt	atttctgttg	cttgcaacca	agaaatctgg	65820
ctggtgcact	gaagtttcca	taataaatag	caattttaaag	actctttcca	agccaggcaa	65880
tgcctagcct	tgtgtagtcc	ttgtggtaat	acattcattc	attcatttgt	tcaaccaact	65940
ctgtctccga	gactaagaat	acaaaaatgg	gggcggggtg	tgggtggctca	caactataat	66000
cctagcactt	tgggaggccg	aggcaggtag	atcacctgag	gtcaggaggtt	cgagaccaac	66060
ctggccaaaa	tgggtgaaac	cctactctac	taaaaaataca	aaaaaatagc	tgggggtggt	66120
ggcgacaccc	tgtaatccca	gctactcgtg	agactgaggc	aggagaatca	cttgaaaccc	66180
ggagggcagag	gttgacagtga	gcccagatcg	caccactgca	ctccagcctg	ggcaacaaga	66240
gcgaaaactcc	acotcgaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaagag	ggccggggct	gggcccagtg	66300

gctcacgcct	gtaatcccag	cactctggga	ggccaaggca	ggagaattac	gaggtcagca	66360
gacgcagacc	agcctgacca	acatggtgaa	accccatctc	tactaaaaat	acaaaaatta	66420
tccgggctgt	gtggcgacaca	cctctagtcc	cagctacttg	ggaggctgag	gcaggagaaat	66480
cgcttgaaac	cgggaggcag	agggtgcagt	gagccgaaat	catgccactg	cactccagcc	66540
tgggtgacag	agtgcagactc	cgctcctaaa	aaaaaataaa	aaaaaataaa	gaattcaaaa	66600
attgtagagt	tatagtgtgc	ttctagttaa	gttgagagga	catctgtcct	tcaaggaaag	66660
ctagaatcta	taccctgagt	ccttactgaa	atcaatccag	cagtcataac	atgggaccaa	66720
cgatcacagc	agtaagatag	gaagagcacc	tttgtacatt	tagctcatgt	tgagataagc	66780
cactgcacaga	gctgaaggaa	gctcacagtt	ctgggttcca	tcccttggca	tttaaaaaa	66840
aaagtgtcaa	gaaaattcgg	ttgggtcacg	tgggtcacgc	ctgtaatccc	aacactttga	66900
gaggccaagg	caggcagatc	acgaggtcag	gagttcgaaa	ccagcctggc	caacatgggt	66960
aaacccctgc	tctactaaaa	acagaaaaat	tagccgggca	tgggtggcga	tgccataaat	67020
cccagctact	caggaggctg	aggcaggaga	attgcttgaa	cccgggagg	ggagggttga	67080
gogagtggaga	gcaggccact	gcactccagc	ctgggagaca	gagcaagact	ctgtctcaaa	67140
aaaaaaaag	aaaaaaagaa	agaaaaggaaa	aaaaaaagaa	aaaaaaaaga	aaaaagaaaa	67200
ttcaggccag	gccaggccctg	gtgggtcaca	cctgtaatcc	caacactttg	ggagggttga	67260
gcgagacggg	cccttagccc	aggagtgtga	gaccagcctg	agcaacatag	cgagaccctg	67320
tctctataaa	aaaaaatctt	tttttggcca	gacgcagtg	ctcacgcctg	taatcccagc	67380
actttgggag	gccgaggcag	gtggatcacg	aggtcaggag	atggagacca	tccctggcta	67440
cacgttgaaa	cccctctctc	actaaaaaat	acaaaaaat	aacccggcgt	ggtggcgggc	67500
gcctgtagtc	ccagctactc	gggaggctga	ggcaggagaa	tggcgtgaac	ccgggaggcg	67560
gagcttgcag	tgagccgaga	ttgcgccact	gcactccaga	ctgggagaga	gtgagactcc	67620
gtctcaaaaa	aaaaaaaata	aaaaaaaata	taattgtcag	gtgtcgtggc	atgcagctgt	67680
agtcctagct	actcgggagg	ctgaggttaag	aagatcgctt	gagccacagga	gttcaaggct	67740
gcagtaaatg	tgcctctcac	tctaccctgg	gtgacaatga	gacctctctc	caaaaagaaa	67800
gaaaaaagg	aaagaagaaa	agaagaagaa	aaagagaaga	aagggaaggaa	gaaagaagaa	67860
aaaagaaaag	gaaggaaagga	agaagaaaaa	aaaagaaaaga	aagaaaagag	agagaaggtc	67920
aaagaccaaa	gggtcaggat	cccaaaatag	tttttatggt	ttatbttatt	atttacttat	67980
ttatttttga	gacagtatgg	ctctgtcgcc	caggctggag	tgcaagtgat	cgatttgcgc	68040
tcactgcagc	ctccaaaact	ggctcagggt	gccctcccac	ctcagcctcc	cgagttagct	68100
ggaccacagg	cgggtgccac	catgccacgc	taatttttta	attcttttga	gagatgaggt	68160
ctctatatgc	tgcccagggt	gggtctcgag	tcctggggtt	aagccatcca	cccgcctggg	68220
cctcccacag	tgctgggatt	acagaagtga	gccacccgcg	ctaactgggt	ggtttgtttg	68280
tttattgacg	gggtctcgct	gctgcccagg	ctggagtgcc	agtggtggtt	cacaggtgca	68340
gbcttgagc	attgcattcag	ctcttgggct	ctagcgatcc	tccagagttag	ctgcagctgg	68400
gattccaggc	gcgcccacgc	gcggggctca	gaatgggttt	ttatatttag	ggttatgctg	68460
ccacctagag	gatatatgta	gtaccgaact	gtgtgcgcag	ggaggctgag	gttgagtgta	68520
gccaaagatga	tgcccaggga	ctccagcgtg	ggtgacagag	caagatttca	tctcaaaaaa	68580
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aagaattgaa	agtaagggtct	tgaagagata	tttgtgcctg	68640
tatggtcata	gcagtatata	ctttgaccca	ctagctaaaa	cacaaaagca	acatgtgtct	68700
gtcagcagggt	gaacggataa	acaaaatgtg	gtatatatgt	acaattgaat	attattcagc	68760
cttttaaaaag	gaataaaaag	ctggatgcgg	gggtcacgcg	ctgtaatcct	aacacttttg	68820
gagactgagg	tgggtggatc	accogagggt	aggagtgtga	gaacagcctg	gccaacatgg	68880
tgaacttcca	tctctactaa	aaatactaaa	attagccggg	catggtggca	cttgtctgta	68940
atcccaagcta	ctggggaggc	taaggcagga	gaattgcttg	aactcaggag	ccggagggtt	69000
cagtgcagcta	agatggcacc	actgcactcc	agcctgggca	acagagtgcg	actccactct	69060
aaaacaaaac	aacaaaaaat	tattatttcc	aaagaaaaca	gacctgggtt	ccatttccca	69120
gcccacacct	gatgttgact	cacaacacac	agcctgggtt	gctatgagcc	tgcttcattt	69180
aattgtccac	ttaacttcac	atccacctca	agtcctggaa	taactctttg	ctgacctttg	69240
tgtgctgagc	catctccatg	tcgctcaacg	tcagctccct	ctcactgcac	tgagtcaata	69300
gccagacgtg	gtctgactgc	agggtcatcc	ttgggtggctt	aggctgactc	gggcatagca	69360
gggtgctctg	agacctcacc	gcatataggg	tttgccccca	ataaactcta	tataatattc	69420
atattatgtg	gtctgggtgt	gtgtagcttt	gcactgtctt	ctcgtgcag	tgccctcaac	69480
ctctttccca	ggatttccct	ctctacctcc	tcaagtccca	ctgctctgca	aagacaaaaa	69540
gctgcagagt	cccagctccc	tcctttacac	cccacgacgc	agcctcctct	ctcagaaccc	69600
tttaaacaga	gtcttttaact	gcagatccca	agaacagcca	caccctctct	tcccacccac	69660
tccagacaca	cccaggtaat	tatagcacc	agggtaaacta	tgtagatgga	gtccctggaa	69720
catgtggata	gtgcccctg	ggagtatgca	aaagcaacat	tgctggcacc	tgagagagac	69780
agggtgacat	ccagggaatca	gagcatgggc	ctctgggagg	tagggatgtg	gccaggcagg	69840
ctgccaaaaa	ttggttagagc	aaggccacag	gatctttctg	accttccctc	caaacagagg	69900

ctcctgtact	gggtgatccct	gtgttgattg	accactccct	tcctgggggt	cggtgtctct	69960
gtcccagttg	cccggaacttc	tgtgagtgtc	ctactgaggt	ccttttcatg	agaagcatgc	70020
tgtcctttcca	cctgctggga	gcaagagtga	caacttcaat	actataatag	cagtggcata	70080
cagagaagaa	gaaagatgaa	gtggcaagaa	aaacaggcct	ccaagcagga	gtttttctat	70140
aaaaacaaaa	acgtttacaa	gcaaaactttt	tataaagggc	tagatagtaa	atattttagg	70200
cctttgagagc	cacatagact	tgtttgcagg	gactcaatgt	cgctattgta	gtttgaaagc	70260
agccatcagg	gttatgtaaa	tgagtgaatc	tgattttgtt	tcagcaaaat	tttattttacc	70320
aaaacagaca	atgagtgggc	tggatttggc	ccatgatcct	tagtttgcca	actcctgctt	70380
tgggctcacc	cagatctgat	tttgaattct	ggctctgcta	ctggttagct	gcaggagctt	70440
ggaaggctct	ctgagcctgt	ttcctcatct	gtaaaattaa	agcaataatt	tctaaccactc	70500
aagagtgtta	cctcacgcct	gtaatccag	cactttggag	gctgaggcag	gcggatcacc	70560
tgagggtcaga	agttcaagac	cagcgtgggc	aacgtggcaa	aacctgtct	ctactaaaaa	70620
atacaaaaag	tagccgggca	tgggtggcgc	catctgtaat	cccagctact	tgggaggtcg	70680
agggcaggat	actgctagaa	cctgggaggt	ggagcgtgca	gtgagtggag	atcacacctc	70740
cacactccag	cctggccgac	agagcgagac	tcacatctca	aaaaaaaaaa	aaaaagagtg	70800
ttagaaggtt	ttgagataat	gaataaaaga	tgccttgtgt	atactaagta	ttcaacaact	70860
gatagctgtt	ttggtctaata	tataacagtt	tagaagcgat	tgagtcaaca	aatgtcggat	70920
ttgtcaggga	ggacttccca	tcaggaggta	gatcttgggc	tgagtcctga	agcaagata	70980
ggcattggat	agaggagtgt	agagaacacc	ctaggactgt	tattattatt	attcgacacg	71040
gagtcctttg	ctctgtcacc	caggctggag	tgcagtggcg	cgatctcgcc	tcactgcaac	71100
ctctgctctc	caggttcaag	cgattctcct	gcctcctaag	tagctgagac	tacaggtgtg	71160
tgccaccaca	cccggctaata	ttttatatatt	ttagtagaga	cagagtttca	ccatgtttgc	71220
catgctggtc	tcgaactcct	gacttcagg	gatccaccgc	cctcagcctc	ccaaactgct	71280
ggaataacag	atgtgagcca	ccgcaccag	cccagaacca	tttttcaatc	cttggctctg	71340
ccttttatta	gctgcaagat	ctcaggcaat	ttattttaacc	tctccaaaga	ctcattttct	71400
catcacaaaa	atgaggcaaa	taataatatc	tactatccca	ggttgtcatg	agaatttaaat	71460
gcaacatgac	atttaatgaa	atgagaagtc	ccttggacat	taactggcta	aagtatgtgc	71520
tgcagcaagga	tatcatttta	gggtggatact	tagcatotca	gaactgatgc	tcacaatgga	71580
atatcattga	aacgcattaa	aattcatttt	aaatgattgt	aggtagttag	gcaattgaaa	71640
gaagaagaca	agaggactga	ttataatgct	tcaggctcac	tagtctcctt	ttaggaggga	71700
aaaacaattt	caagtttaaat	tttaggctct	agatttttac	ccctgctgct	cattagaatc	71760
accagatttg	atgaaatcag	agcccatctg	aggctgtggt	tttcatctcc	agaatgagag	71820
ctgtttgtggg	gattaagttt	ttgaaaaagt	acatctaaca	gggtgacgaa	aatgatagtg	71880
atattattgc	agtgtggtc	attattgttg	ttattattat	actgaaagag	gcttcagttt	71940
tctgatccat	aaagttaggg	aattgcatga	gaccattgct	aagattcctt	ctagctctgt	72000
ttttttgttt	ttgtttttta	gacagagtct	ctgtcgccca	ggctggagtg	caatggcatg	72060
atcttggctc	actgcaacct	ccgctccccc	ggttcaaatg	atcctcctgt	ctcagcctcc	72120
gaagtagctg	ggactacagg	cacacaccac	catgcccagc	taacttttat	attttttaata	72180
gaggtggggt	ttcaccatat	tggctcaggct	ggctctcaaac	tcctgacctc	aggtgatcca	72240
cccgccctgg	cctcccaaca	tgcctgggatt	acaggcatga	gccactgtgc	cccaaccctt	72300
ctagctttct	tgatcactga	ttctagggtt	ctctgttgaa	atatatttga	gacatccctgg	72360
ataaaagatc	atgcaagagc	tcccaatatg	gtattaataa	ttgattctgg	aggttagct	72420
actcctgatg	gatttagacat	gactcaactg	cctctcttat	gtgtacaaca	caacaacaca	72480
accaagaaag	gttattctgg	cattccattt	attcagttta	tttacagccc	ttacttccag	72540
cagcacgtta	aagatatggc	cagggccggg	tgcagtggct	caagtctgta	atccaggagc	72600
tttgggaggc	caaggtgggc	ggatcacaa	gtcaggagtt	tgagaatctg	gcaattcttc	72660
agacttagaa	gcaaccagct	cgataacaca	gtcttgtgtg	ggctctccct	ctgtccctcc	72720
ctgcttcccc	tcatcttcca	tccctgcccc	tgagactgtg	caccttcaca	tagccctgcc	72780
atgagacctt	catctcaggc	tttgctttct	ggggttaactg	aggctaaca	ctgagtggcc	72840
ctaaaagagg	attgggattt	ggaagttaga	ttattcacca	gagaacagac	tttgcctgatg	72900
atcaggccca	ggttgtaatt	gttgaaaaaa	agagaggatg	catagtotta	tctcatctcc	72960
tagtcaaagt	caacaccatg	ataaataaga	gtcaaatcct	gagatgtgaa	ttggggacat	73020
ttgagtgggt	aacctgaga	agcttcagcc	ttcagacccc	tcaatacccc	tgctccccag	73080
agaaggctgg	acattgacct	cagcacaggc	aggagccctg	caagatgcca	tttgtcctac	73140
taagatgga	ccctccact	ctgtttctag	gtaaataacc	aaagtcaagt	ctccacacag	73200
cctgagcaag	aaagtccag	cctgtctacg	gagaaaatac	cacactggcc	aaaggattca	73260
ctagccctgg	ccactgtgtg	tgggaggaac	cagggaaatca	tgtgtgggag	tcaatgttta	73320
agctgttgga	ctgggggtgg	ggtggaatat	aagcctggcc	ctggggagtt	tttcccggtt	73380
gagggccttt	acccacaact	caagatccag	tgctatagca	ggagatccca	gagctagtcc	73440
taacagatgg	tcaggattga	acttggccta	gagtaaaatg	aggaggatag	tgcacagaact	73500

ttctcaacat	actattgagg	aagaggtcag	aaggcttaag	gaggtagtgt	aactggaaa	73560
gggtcctgat	ccagaccca	ggagaggggt	cttggacctt	gcataagaaa	gagttcagaa	73620
cgagtcaccc	caglaaagt	aaagcaattt	tattaaagaa	gaaacagaaa	aatggctact	73680
ccatagagca	gcgacatggg	ctgcttaact	gagtggtctt	atgattatbt	cttgattcta	73740
tgctaatacaa	aggggtggatt	atttgtgagg	tttccaggaa	aggggcagg	atttcccaga	73800
actgatggat	cccccaactt	ttagaccata	tagagtaact	tcctgacgtt	gccatggcgt	73860
ttgtaaaactg	tcattggccct	ggagggaatg	tccttttagca	tgftaatgta	ttataatgtg	73920
tataatgagc	agtgaggagc	gccagaggtc	gctttcatca	ccatcttgg	tttgggtggg	73980
tttggccggc	ttctttatca	catcctgttt	tatgagcagg	gtctttatga	octataaact	74040
ctcctgcoga	cctcctatct	cctcctgtga	ctaagaatgc	agcctagcag	gtctcagcct	74100
catttttaaca	tgagtgogct	ctgattccaa	tgctctcgac	agcaggaatg	ttgggaattga	74160
attactatgc	aagacctgag	aagccattgg	aggacacagc	cttcattagg	acactggcat	74220
ctgtgacagg	ctgggtgggtg	gtaattgtct	gttgccaggt	gtggactgtg	ggagatgcta	74280
ctactgtgaa	atatgacaag	gtttctcttc	aaacaggctg	atccgcttct	tattctctaa	74340
ttccaagtac	cacccccccg	ctttctcttc	ctttctcttc	tttctgattt	tactacatgc	74400
ccaggcatgc	taecggcccca	gotcacatct	ctttctcttc	tttaaaatgg	actggggcgt	74460
ggcgcggtgg	ctcatgcctg	taatccagc	actttgggag	gccgaggcgg	gccggaatcg	74520
aggtcaggag	atcgagacca	tcctggctaa	cacggtgaaa	ccccgtctct	actaaaaatg	74580
caaaaaacatt	agccagggcgt	gggttgagg	gcctgcagtc	ccagcggctc	aggaggctca	74640
ggcaggtaga	ggcggtgaac	ctgggaggtg	gaggttgcaa	tgagccgaga	ttgtgccaat	74700
gcactccagc	ctgggtgaca	gagcgagact	ccgtctcaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	74760
tagctgggca	tggtggcgcg	tgccgttaat	accagctact	ctggaggcgt	aggcaagaga	74820
atcgtctgaa	cccagtaggc	ggaagtgtga	gtgagccgag	atcttgacac	tgcaactccag	74880
cctgggtgaca	gagtgagact	ctgtctcaaa	aaaaaaaaaa	agaaaaaaa	agacagaaa	74940
aaagagcaca	gacagagtc	caggtatttg	cagtaggaag	ctgtcaggtt	agagtgcacg	75000
gaaatagaaa	gtatatttta	cacttacagc	acatcttctg	ttgattagcc	acatttataa	75060
tactgaatag	caacgtgtgg	ctatttagta	ttcactaaaa	tcttggacag	tgcaagtcta	75120
aagaatcctt	gatccgtccg	gcattgggtg	tcacgccttt	aatccagca	ctttggggag	75180
ccaaggtgga	aggatcactt	aaggtcagga	gttcgagacc	agcctggcca	acatgggtgaa	75240
acctcgtctc	tactaataat	acaaaaaaa	ttagccgggc	atggtgggtg	atgcctgtaa	75300
tcccaggtag	ttggggaggct	gagggcagg	aatagcttga	atccaggagg	cgctgcagtg	75360
agccgagatc	atgccatgoc	actactgcac	tcagcctgg	gcaacagagt	gagactgtct	75420
caaaaaaaa	aaaaaaattg	ttgggcgtgg	tggtctcacg	ctgtaatccc	agcaacttgg	75480
gaggtcagg	gggggtggatc	acctgggttc	tgaggttcga	gaccagcctg	gccaacatgg	75540
tgaaacccca	tctctactaa	aaatacaaaa	allagctggg	cggtgtgggtg	ggcacctgaa	75600
atctcagcta	ctcaggaggc	tgaggcagga	gaatttcttg	aaccagggag	gcagagggtg	75660
cagtgaagca	agatcgcgcc	tctgcactcc	atcctgggtg	gcagagcaag	actatgtctc	75720
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaatc	ttgattgtct	ggacattctg	cagaacatca	tatggagaca	75780
ctatgttgac	gacatcatgc	tgattgttaag	caagaaatgg	caagtgttcc	agaaacacag	75840
tcaagacaca	tacatgccag	aaggtgagat	ataaactcta	ctaagattca	gtggcctgcc	75900
acactgggtga	cattttttaa	cctgctagat	gtttgtgtag	aaaaggattt	aaccttgccc	75960
aaagaggggt	ctggcctttg	tccccagcta	ctggacataa	tctctttaa	ctcttgaaat	76020
atcatctcct	atagaagtat	ttttgttttg	actaggggoc	ttgggcccag	cagatagcaa	76080
caatgtgatc	tggtttgggg	gctttggatc	aggtggcatc	agtgtagcct	cctgagtggt	76140
tagagactag	aatcaaccac	atgggcagac	aaccagctt	acatgatgga	attccaataa	76200
agactttgga	cacaagggtc	tggttaagct	ttcctgggtg	gcaatgctct	atactgggaa	76260
acccattctg	actccatagg	gagaggacaa	ctggatattc	tcattttgga	cctccctggg	76320
ctttgcccct	tgcatttttc	ccttctctga	ttattattat	tattatgaga	tggaatctcg	76380
ctctgtcacc	caggctggag	tgcagtggaa	tgatctcaac	tcactgcaac	ctctgcctcc	76440
ccggttcaag	cgattttcct	gtctcggcct	cccagtagc	tgggactaca	gatgcatacc	76500
accacaccog	gctaattttt	ttgtattttt	agtagagacg	gggtttcacg	ttagccagga	76560
tggtctcgat	ctcctgacct	catgttccgc	ctgcctcggc	ctctcaaagt	gctaggaata	76620
calgtgtgat	ccaccgcgoc	cagcccccct	ggctgattat	taaagtgtat	ccttgagctg	76680
tagtaaatat	taaccgtgaa	tataacagct	tttagtgagt	tttgtgagca	cttctagcaa	76740
attatcaaac	ctaaggatag	ccttggggac	ccctgaactt	gcagttgggt	tcagaaataa	76800
gggtgctcat	gtgtgtacca	tgccctctaa	ttttgtagtt	aattaaactt	cacaaactta	76860
ttattaccgc	ttacactcaa	tgttttattca	catttatcca	cataccactt	attctagtg	76920
cttgcatcaa	agactttcta	tctcatgtac	tttattctgc	ttgaagtaaa	tccttttagga	76980
tattcttttt	tttttttaaa	ctttgcacat	acataacttt	attttttatt	tatttttaat	77040
tttgttattt	ttgtgggtac	gtagtagata	tatgtattta	tggagtacat	gagatgtttt	77100

gatacaggca	tgcaatgtga	aataagcaca	tcattggagaa	tgggggtatcc	atcctctcaa	77160
gcaatttatc	cttcaagtta	caaacacacc	aattacactc	tttaagttat	tttaaaatgt	77220
acattttaatt	ttgtattgac	tagagtcaact	ctgtttgtgct	atcaaatata	attttttttt	77280
tttttgagac	agagtctcac	tcagltggccc	agactgaaag	tgcagtgcca	caagctcggc	77340
tcacttcaat	ctctgcctcc	ctgggtcaag	cgaatctcct	gcctcagcct	cccacatage	77400
tgggattaca	ggcacacacc	accatggcca	gctaatTTTT	atatTTTT	agtagagacg	77460
ggtttttgcc	atgttgccca	ggctggctct	gaactcctgg	cctcaaatga	tctgaccacc	77520
tcagcctccc	aaagtgcctag	gattacaggc	atgagccacc	acacctggcc	aaaatagaat	77580
attcttttagt	gaggtctgct	ggtagacaatt	ttttcttttt	ttttgagact	gagtcctgct	77640
gtttgtcagct	tgggctggag	tgcaatagca	cgatctcagc	tcactgcaac	ctccacctcc	77700
cggattccag	caattctcct	gcctcagcct	cccaagtagc	tgagagatta	caggcaacca	77760
ccaccacacg	cggtcaattt	ttgtattttt	agtagaaatg	gggggttacc	gtgttggcca	77820
ggctgggtcc	gaactcctga	cctcagggtga	tcacccacc	ttggcctccc	aaagtgcctg	77880
gattacaagc	atgagccacc	acgcacagcc	aattttttcc	gtttttgtct	gaaatcttat	77940
tttgtgtcat	ctttgaaata	tattttttgat	ggatataaaa	ttgttggttg	atagttatta	78000
tcattatttat	tattatttttg	agacaggggc	tcactctggt	gcctatgctg	gggtgtagta	78060
abgtgtatctc	gggttcaactg	agacttgacc	tcctagggct	cagtgatctc	lccccactca	78120
gcctccctag	tagctggggac	tacagatgca	tgccaccata	cccaactaat	ttttctattt	78180
tttgttagaga	tgaggcttttg	ccacattttcc	caggctgggc	tctaactcct	gagctctagc	78240
aatcccaacca	ccttggcctt	acaaagtgcct	gggccatgac	tagccagcag	ttacttttta	78300
tagcatatttg	aatattttaat	atgaatcttc	tggcatccac	tgtaacctgt	taaaaaatca	78360
gctgttttagt	tgggcactctt	tttttttttt	ttttttttga	gacagagctc	tgccctgtcg	78420
ccaggcctgg	agtgcagtg	gctgatcttg	gctcactgca	agctctgcct	cccgggttca	78480
cgccattctc	ctgcctcagc	ctccggagta	gctgggacta	aaggcgcccg	ccaccacgcc	78540
cggctgattt	ttttgtattt	ttcgttagagt	tgggggttca	cctgtgtagc	caggatggct	78600
tcgatctcct	gaactcgtga	tctgtccgcc	tcggcctccc	aaagtgcctg	gattatagtc	78660
gtgagccacc	gcgcccagcc	tttttttttt	tttttttttag	acggagctct	actctgtcat	78720
ctaggctgggt	gtacagtggc	gtgatctcag	ctcagtgcaa	cctccacctc	ctgcctcage	78780
ctgccaaata	gctgggatta	cagggtcgta	ccatcaogcc	oggtcaattt	ttgtattttc	78840
agtagagatg	gggtttcacc	atgttagaca	ggctggtctc	gaactcctgg	cctcaagtga	78900
tttgcttgcc	ccagcctccc	aaagattaca	ggcatgagcc	accgcaccgg	gccaaagtagc	78960
actcctttga	aggtaactctg	cttcccctac	ccctagcaat	ttttaacaat	ttttctctcat	79020
ttttattttcc	tgaagttttg	ttattaataa	tctgtgtgca	gatttctttg	tatttctttt	79080
gtttgcagtt	catagtgtatt	cttgaattag	tgtgttggtt	tctgttatca	ccacaggaaa	79140
attgtcagcc	tttagctttt	caaatatttc	cttgctaaat	tctctcttct	cccctttctgg	79200
tacaattgat	ttgattaaaa	ctaaaaccag	ggcgggtgct	agtgactcat	gcctgtaatc	79260
ccaacacttt	gagaggctga	ggcagggtga	tcacctaaagc	tcaggagttc	aagaccagcc	79320
tggccaatat	ggtgaaaacc	cgtctctact	aaaaatacaa	aaattaccag	gcattgggtggc	79380
acacatttgt	agtcaggagg	ctgaggcagg	agaattgctt	gaatccaggga	ggtggagggtt	79440
gcagtgcagct	gagatccacc	cactgcagtc	tggcctgggc	gacagagtga	gatgagaatc	79500
tgtctcgaaa	aaaaaagtta	tgaatgtttg	ataaactata	tttgttagaa	tgtttgttgt	79560
agaatactat	tcattgattt	ttaaacaatg	ttagattaaa	ccattcactg	gatttgtgat	79620
aattaactta	ctgattttac	ctcactgatt	tgttgttaatt	aatacaactg	gtataaaaaag	79680
actgtgacga	ggcggggcat	ggtggctccc	gcctataatc	ccagcacttt	gggaggctga	79740
ggcaggcgga	tcacctgagg	tcaggagttc	aagaccagcc	tgaccaacat	ggtgaaaccc	79800
catctttact	aaaaatacaa	aattagccgg	tctgtgtggt	gcattgcctgt	aatcccagct	79860
cttcgggagg	ctgtggcagg	agaatcactt	gaaccgggga	ggtggagggtt	gcagtgcagcc	79920
gatatcgccc	cattgcactc	cagcctgggc	aacaagagcg	aaactcogtc	taaaaaaaa	79980
aaagaaaaaa	aacacataaa	acaaaacacc	actgtgacgg	ttcccaaaaa	ttaggagcat	80040
aattaaagga	actcctgata	aaaatttaatt	ttatcttaca	tgtaaactaa	aatgacttta	80100
tgaagttaat	tcagaaatac	aatgcagggt	attagtttgc	cacagctgog	tattcagcct	80160
aatgtaatat	tcttgttatt	tttaaatctt	tcttttaact	ttactcatac	gtggatcatc	80220
aaattttcaa	agattaaatg	acaatactct	tagcagcaag	cttccctaag	catataaaca	80280
ttttaatggg	tgatgattca	gaaggtaacc	gaagaatatg	tactgccaga	tatcattcac	80340
ccccatatac	ctgcccgaca	gacatcccat	tttgggaccc	tggataaatg	tgtgggtgga	80400
gagaaagata	ggagaaaagt	gtataagcaa	atggcctttg	agtctgattg	acagcgattg	80460
aaatcctgtc	tctacctctt	aacagcctca	tgatcctaca	taagttaacc	cgatcctcag	80520
ggccacatct	gtaaaattgg	ggttgcgatg	gcagccatct	cacagggtct	cttttcgggg	80580
aagggcagga	attatggatt	aagtgcagta	gtaattgtta	agcacttaac	acaaggaggg	80640
cgcataataa	gtacttcata	aataatgacg	gccattatca	tgaactgaggt	gtatgcagct	80700

gtcgggggatt	acggcgacttt	cagaattttct	ggtagggcagg	gctcaaaggc	agcaaatcac	80760
actggaagtc	gaggtgagggc	actgcttctg	cacagactgc	ttagctggag	agaatgagga	80820
aggcttagag	gagatttaga	ggaaacttaga	gtcctccgcc	tccaactctg	tgggatctgc	80880
tcccgtagcca	gagacattca	ggggattttct	ggcactctcc	cctccctac	gtccctcccg	80940
ccccatccaa	ctaaccacac	aacaacatata	aaatagcccc	tgcgaggttc	tgcacgctgg	81000
aagggaaacag	gagaagggcg	ctgcgctttc	ttgctgatgc	cctgtacttg	ggccctgggt	81060
agacacagcc	acttctcccc	tcagcctgca	gagaaatccc	acgtagaccg	cgcccggttc	81120
cttgggttca	gccaatctcc	cttgggtggg	ggtagggatgc	acgatccaa	gttttatagg	81180
ctacagacag	cggggtgtgg	tcggccaaga	acacagattg	gctcccagg	gcatctcgg	81240
tccctggtgg	ggcgccgctc	agcctcccg	tgcaggcccg	gcccaggcca	ggagggaagcg	81300
gccagaccgc	gtcattcgg	cgccagctca	ctccggacgt	ccggagcctc	tgcacgctc	81360
gcttcggtcc	agtgcgctgt	gacgcgctgt	ccttaactgg	agaaaggctt	caccttgaaa	81420
tccaggtctc	atccctagtt	agcgtgtgac	cttgagcagt	tgactttatt	tttcagtgcc	81480
tagttttcca	gataccagga	ctgactccaa	ggactattac	tcactctggag	ggtttagcac	81540
agtaccgtcg	catagtaaat	ttccatgtca	gttttgggtta	cctttcatgc	acttgcaaac	81600
atgccatgct	ctgaaacgaa	ataggcacat	cttttttttt	ttttttttta	aggagttctc	81660
ctctcgccca	ggctggagtg	cagtgccgct	atcttggctc	actgcaacct	ccacctcccg	81720
tgttcgagat	tctcctgct	cagcctcctg	attagctggg	actacaggca	tgcacagcag	81780
cccagttaat	ttttgtattt	ttagttagaga	cggggtttcg	ccatcttggc	caggctgtgc	81840
taactcctga	cctcaggtga	tcgaactgoc	tcagcctctc	aaagtgttgg	gattacagcg	81900
ataagccact	gcattctggcc	agaaatgaaa	taagtaaatc	ttttaacctg	ctctaacaat	81960
atagtgaaaa	gaccatatta	ttatttagagc	aggtaaggg	atttgccctat	ttcgggttct	82020
agttatagtt	ttaaacttgg	acattcttgt	agaaagtaaa	aagtcttctc	ttcaaatc	82080
cccttcttgt	taaagaatac	atcataagtg	ttagaagtaa	tagtttattt	taaagactaa	82140
ctttcttcaa	gcctccttgc	tttgtgctaa	taactctttg	tttaagcccta	tcttatgtaa	82200
ctgttgagca	cttcacaggg	cacgttccag	ttcacagcct	atgccccttc	cttatttggg	82260
aatgttattg	cttccctaaa	cctttcggta	agcaacttcc	tctccttctt	cgttcttctt	82320
tgcacttacc	tatttagaaa	gttttaggct	attagcaaat	cggctatcag	tttaagagtg	82380
tgaggctccc	ctccagccaa	tggatgcagg	acatagcagt	gaggacgacc	caaatgcgt	82440
agggataaat	atgtttgctt	ttcctttgtt	cagggtgtgt	ctcgacatcg	ttccatctgc	82500
gattgagcac	cctttctgca	gaaagttaa	attgccttgc	tggagatctt	ttgtctccgt	82560
ctgacttttt	cttcgtggca	ccgattatct	atttctaaca	attttgggtat	ttctaaccatt	82620
ctgaacaate	ttgggttagt	tgtctcttct	gggctgtgtt	ccccatccgt	cacatgataa	82680
actttacttg	tttaaaaaac	ccagcgaaac	tttatttagt	tactattacc	ttcctgcccc	82740
cccccaaccc	aaccccagg	agcagttaca	aocccagccg	ctgagcgcac	tgcgagggtg	82800
ttaagaagca	ccaaagacag	ggaggottga	ttgatatttg	tttgggagta	gagggtcaga	82860
agattcacag	gaaataggca	tttgagcaag	gatgatcnc	tggagctagc	ttttaaatcc	82920
tggcgaggct	tttatgttgc	agtcctttac	aaagttagag	attcgcaggg	actgcactcc	82980
gaaataagcc	cgcttccccc	tttcattcgc	taatgatcca	gggagctgct	ggttcgcgat	83040
gdcgcagggt	gtgccttttc	ctaatacagg	ttctgcacgc	cctcgaaccc	gcaggccgtg	83100
gdcgggttctc	ctgaggaagc	agggaactgg	gtgcagggtg	aagctgctcg	tgcgggccag	83160
cgctcttgag	caaaactcaa	acggagggagc	aggaggggtc	gagctggagc	gtggcagggt	83220
tgaccttgcc	ttttagaagg	gcacaatttg	aagggtaccc	agggggccgga	agccggggag	83280
ctaaggcccg	ccccgttcca	gctgctggga	gggctcccg	cccaggaggt	tagttttgca	83340
gagactgggt	ctgcagcgct	ccaccggggg	ccggcgacag	acgccacaaa	acagctgcag	83400
gaacgggtggc	tgcctccagg	cacccagggc	ccgggaaaga	ggcgcgggta	gcacgcgcgg	83460
gtcacgtggg	cgatgcgggc	gtgcgcccc	gcacccgcgg	gagggggatg	gggaaaagg	83520
gcggggccgg	cgcttgacct	cccgtgaagc	ctagcgcggg	gaaggaccgg	aactccgggc	83580
ggggcgcttg	ttgataatat	ggcggtggga	gctgcctggg	catcccgagg	aggcggtggg	83640
gcccactccc	gggaagaagg	tcctttttcg	cgtagtgcga	gcggccccctc	tggaccggga	83700
agtcggggcc	ggttgctgaa	tgaggggagc	cgggccctcc	ccgcgcacgt	ccccccgcac	83760
cctccgtccc	gaocccgggc	cggccatgct	otttctccgg	cggaagggt	gctgaggggg	83820
cgccggcggg	gagtcaggcc	gggcctcagg	ggcgcggtg	gggcaggtgg	gcctgcgagg	83880
gctttcccca	aggcggcagc	aaggccttca	gcgagcctcg	acctcgggcg	agatgcoccc	83940
tgagtgcctt	gctctgctcc	gggactcttc	tgggagggag	aaggtggcct	tcttgccgga	84000
ggtcagagga	gtattgtcgc	gctggttcag	aagcgattgc	taaagcccat	agaagttcct	84060
gcctgttttg	ttagaacag	ttcttaggtg	ggggttagtt	tttttgtgtt	tctttgagga	84120
ccgtggatca	agatcaagga	aatctcttta	gaaccttatt	atggaagtct	gaagtttcca	84180
aatgttgagg	gttttatgtc	taaaagcaac	acgtgaaaaa	attgttttct	tcacccagtg	84240
ctgtcttcca	atttctcttt	tggggggagg	ggtagttaact	gctgttacta	aaataaaaat	84300

acttatttget	aaagtccccc	aacaggaaga	ccactacttt	tgatgacttt	ggcaagtttg	84360
ctaactactg	gaaccctaac	ttacaaacga	actacttaca	tttttgattt	ccagttgtat	84420
taacctgccc	atgttttaagt	agaaacagct	taattttgat	tctgggtaac	gttgttgcaac	84480
ttcattaaaa	atacatatcc	gaagttagca	agtatgggtc	tgtggacagc	agtgatttttt	84540
cctgtcaatt	cctgttgcct	cagataaaat	gtaccagaca	gaggccgggc	gcggtggctc	84600
adgctgttaa	tcccagcaact	ttgggaggtc	tggcgggtgg	atcaactgag	atcgggagtt	84660
caagacacag	ctgaccaaca	tggagaaacc	ccgtgtctac	taaaaataca	aaattagcca	84720
gggtggtggc	gcctgcctgt	aatgccagct	acttgggagg	ctgaagcagg	agaatcgctt	84780
gaacctggga	ggcggagggt	gcggtgagcc	gagatagcac	cattgcactc	cagcctgggc	84840
aaaaagagcg	aaactccgtc	tcaaaaaaaa	agtaccagac	agaaatgggt	tttgttttct	84900
ttttttgttt	tgagacggag	tttcgtctct	gttgcccagg	ctcgagtgc	atggcgcgat	84960
ctcagtcctg	gctcactgca	acctctgtct	cccagggtta	atcgattctc	ctgcctcagc	85020
ctcccaagta	gctgggatta	cccattgccc	accttgcccg	gctaattttt	gtatttttag	85080
tagaaaacgg	gcttcacat	gttaggctgg	tcttgaacct	ctgacctcaa	gtgggcctcc	85140
cacctcggcc	tcccaaagtg	ccaggattac	aggcatgagc	caccgcggcc	agccagaaat	85200
gggttttgga	aaaagcacta	aacaaaatcg	aacttgggtt	cataatgacag	ctctgctgct	85260
aaactgttaac	ggggcagacc	agtttaacct	cttttctgtc	ttctgtcagc	tgagaattag	85320
atgattccca	aaggcccat	gaactctgaa	tgactttaaa	tacttcttct	taagtgggta	85380
cacggttttg	gtaactgatg	ccaggtagtg	aatgcattgaa	agtgcttaat	gaatgaaacc	85440
ggtaaaaatag	taggaggaag	ctttatgggt	aaggcagggg	tataactaat	agct.ctctaa	85500
tttattggta	ttgaagtggg	taacttttgt	ttttttaagg	ggggaaaaaca	ttctaagaat	85560
aatgaggcaa	actgcattat	gcacaagaga	ctgtgtgtct	tattcaacaa	ataccttttg	85620
agtgctcaga	gtctgccagg	tgctgtgcta	ggccctcagc	attgagtagt	gaaccagaga	85680
atgtccctgc	acccatggag	cttattgtct	actggggtag	acagataata	aataagcaaa	85740
caaactctct	ctcttctccc	tttcgctcca	tgtaagtgtg	tgtgtatagg	tgataactta	85800
caagtttgat	aaagtgttat	gaaagattaa	gaggagaaat	gcatttttgt	tagatgttag	85860
aggactcagc	aggtagcctt	gaaacttaga	gctgaaggat	cagtaggagg	taactagaga	85920
ggccagggaa	tgcgatgttc	aaaggccagg	aggcaagaaa	gagcatgggt	cccttcaaga	85980
gaggaaaagaa	ggctactgtg	actggagcat	agatgtaggc	aagtgttggg	tgatttgagag	86040
ctctacgggc	catggttagg	ttttattcct	aatgccgaga	tgccaaacat	ggtggttcat	86100
atctgtaatc	ccagtatttt	aggagggcga	ggcaggaata	tagcttgaac	ccaggagttc	86160
aagaccagcc	tgagcaacat	gagacctgta	caaaaacattt	aaaaaatgct	tgggtatgat	86220
gggtgcacac	tgtgggtccc	gctactcagg	aggctgaggc	agaaggatca	cttgagccta	86280
ggaggtggag	gctacaatga	gccataattg	agtcactaca	ctccagcctg	gatgacaaa	86340
tgagaccatg	tgtcaaacaa	aatacagaaa	gaataltaat	ttaaaatttt	gaaagaggag	86400
tgatctgaac	ttatatctta	aaaagatcat	tctaggggcat	ggtggctcat	gcctgtaatc	86460
aagggtcttg	ggaggtctgag	acaggaggat	cacctgaggc	cagttcggga	tcaacctgta	86520
cagcatagag	agactccatc	tctacaaaaa	gaaaaaataa	atagctgggt	gttctgagtt	86580
attcaggagg	ctgaagcaga	aagatcaact	gagcccaggga	gtttgaggct	gcagttaagt	86640
atgatccac	cactgcaaca	cagtgagatc	ttgtctcaaa	aaaaaaaaaa	aatcattcta	86700
ggtgcttttt	ggaggctgga	tgtggtaaga	gtagaagctg	gagatgggtc	tgttagggat	86760
tcgattcaga	cttttaaac	catcaatgca	ttgagtccca	aattttacatc	actacgttgg	86820
atccttgccc	ctgaatccag	actggtatat	ccaactttag	gttcagtttg	tatctctacc	86880
tgaccaatat	agagggtgct	agtcttttgg	cttcctagg	ccacattgga	agaagaattg	86940
tcttgagcca	cacatagagt	acactaacgc	taacaatagc	agatgagcta	aaaaaaaaatc	87000
gcaaaactta	taatgtttta	agaaagttaa	cgaattttgt	ttgggcacat	tcagagccat	87060
cctgggcccgc	gggatggaca	agcttaatcc	agtagatacc	ttcaacttac	aatatctaaa	87120
attttatgcc	agatttagtc	attttaaac	tgctcatcag	tttttctcaa	gaagttagtat	87180
tttggctttt	tttcttttct	tttttttgag	atggagtttc	gctcttatcg	ttcaagctgg	87240
agtgctagtg	cggatcttgg	ctcactgcaa	cctccgcctc	ctgggttcaa	gtgattctcc	87300
tgccctcagcc	tgcgaagtag	ctggaattac	aggcatgccc	cacctagacc	agctaatttt	87360
tggagacagg	gtttcaccat	gttggtcagg	ctggttttgt	actcctgacc	tcaggtgac	87420
tgcctgcctc	ggcctcccaa	aggctgggat	tacaggcatg	agccaccgct	cccggtgca	87480
ttttttgatt	tttagttgct	cagcccaaaa	cttttagtaca	tctttgaacc	tcttctttcc	87540
tccactcta	tatctgatcc	atcagcaaat	ctgttaggtc	tacctcacac	atatcgaaat	87600
cctaccacgt	ctcaccatct	gtgacaatta	acacccgtgt	ctaggcagtc	atctctgtta	87660
agatttagtg	gttaaggatg	tccctctaagg	agatgacatt	caaatcttag	cttaaatgtc	87720
aagaggggagc	tgggttttata	aagattgagg	aggcagcatt	attttgccat	aggcttccat	87780
ttgggtttcca	ttccattctt	gatacttatg	glatatattc	aaaacaaatg	cacagaaaca	87840
gaccacaggta	tattgggaat	ttcggatata	gagttccatg	ttgggaaaag	atagactgat	87900

ctgtaaatga	tgctagttat	ccatcatctg	gcaaaaaata	atttcctgoc	tcctctcata	87960
tatctcagat	caacagactt	tttctgttaa	gggccaatc	ataaatattt	taggctttcc	88020
agaccatag	gtttctgtca	cactctcctt	tatccttgaa	gccatagaca	atatgtaaac	88080
aaatgggcat	ggctgtgcta	cgataaaact	ttacttacaa	aaactggtag	tgggcccagt	88140
taggcatggc	cagcactttg	ggaggctaag	gcagatggat	cacttggggg	caggagtttg	88200
agaccagcct	ggccaacatg	gtgaaaccc	gtctctacta	aaaatacaaa	aaatagctgg	88260
gcctgggtgt	gggtgtctat	aattccagct	actctggagg	ctaagacaca	agaatcactt	88320
gaaccagga	ggcagaggtt	gcagtgagct	gagatagcac	cactgcactc	cagccagggg	88380
gacggagctt	taaaagcaaaa	caaaaacaaa	ggtagtggtt	tgtatttggc	ccatgggctg	88440
tagtttgcca	atccctgatg	cagaaacaaa	ttccaggtaa	ataagagcct	ggaatgttaa	88500
aaaaacaaaa	cttgaagtc	tgtagaagaa	caggtagggg	gaacaatcct	gatctcagga	88560
taggaaggga	tattgcttaa	aataagacac	aggaaaatat	aatccatggt	gtgtaaattt	88620
gactacgtta	aaacttaaaa	ctttcgccaa	gcgcggtggc	tcacgcctgt	aataccagta	88680
ctttggggagg	ccgaggtgag	cagatcacca	ggtcaggaga	ttgagaccat	cctggctaac	88740
acgggtgaaac	cccgtctcta	ctaaaaatac	aaaaacattag	ccgggctgtg	tggggggcgc	88800
ctgttagtccc	agctactttg	gaggctgagg	caggagaaatg	gcctgaaccc	gggagggcga	88860
gcttgagctt	agctgagatc	gcgcactg	actccagcct	gggagacaga	gtgagattcc	88920
gtctcaaaaa	aacaaaacaa	aacaaagcaa	aaaacctaaa	actttcatac	aataaagtat	88980
acctaagata	cttctagaag	agaagattta	catccaggac	gtgtatggaa	tttctgcaag	89040
taataagtaa	aagacaagg	acatgaagag	gcagttcaca	aaagaggaag	ccaaaatgac	89100
caataaacat	gaaaggatgt	ttaacctcaa	aggaaacaag	gaaatgaatt	aaaaacatca	89160
aatgccattt	caaaaactag	aagttggcaa	aattaaaaat	accaaggatg	agaatatgaa	89220
gcatggctat	atgagtgcac	ggaatggtaa	agtcactttc	attaaaaatg	cacataattt	89280
gttttttatt	tatttttttg	agacagtcta	tgtcgcccag	gctagaatgc	agtggcatga	89340
tctcggtcca	ccacaatctc	tgcctcctgg	gttcacagca	ttctcctgoc	tcagcctcct	89400
gagtagctgg	gattacaggg	acatgccaca	acgcccgggt	aaagttttga	tttttagtag	89460
agacaggggt	ttgccatggt	ggccaggctg	gtctcgaact	cctgacctca	ggtgagctgc	89520
ttcccaaggt	gctgggatta	gaggcgtgag	ccaatgctcc	tggctgaaaa	aaatgcacat	89580
aatttgttac	ctagcaattc	catgtctaga	ggcttatcct	agagaaattc	ttgcttatat	89640
gcataaggag	acgtgtacta	gaatgttcac	tagttgaatg	tttaagtga	aattaggaaa	89700
taaaagtaaat	gttcattaac	aggaaaatga	gtaaaaggat	atttataaaa	caattaagta	89760
gctaaaatga	ataaaactaga	gctgcgtgaa	tgaactagaa	ctggttcaat	agtcactgtca	89820
gattattgaa	tgaatacagg	tcagatatgt	atagagtgtc	atttctgtga	ttaatttttt	89880
tttttttttt	gagatggagc	ctcactctgt	tgcccaggct	ggagtgcagt	ggcgtgatct	89940
cagctcactg	caacctccac	ctcctgggtt	aaagtgtatt	tcctgcctca	gcctcccag	90000
tagttgggat	tacaggcatg	caccaccatg	cccagctcat	tttctatatt	ttagtggcca	90060
cagggtttca	ccatgttggc	caggctggct	ttgaaactct	gacctcaagt	gttcacacca	90120
acttggcctc	ccaaagtgtc	aggattacag	gcgtgagcca	ccgtgctcag	ccatttgcgt	90180
gattttttaa	gatgtgcaga	ataatgccat	taaaaaaaat	acacatacat	gtatatatat	90240
acacgtttgg	ctgggtgtgg	tggtccacac	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggctgagg	90300
caggaggatc	acttgagccc	agggtgtacaa	gactagcctg	ggcgagatag	caagcccca	90360
tctcaacaac	agaaaggata	attaggtatg	gtggcatgag	aggatcactt	gagcccagga	90420
gttcgagtgt	tatcaggcca	ctgcactcta	gcctggacaa	caaagcaaga	ccgtgtctca	90480
aaaaaaataa	aataaaaagt	atttgtatgt	ggctcatagtc	aaaaaacgta	catggaagga	90540
aaatgtcttt	atttatttat	ttattttttt	ttttttaaga	cagagtcttg	ctctgtcacc	90600
caggctgggg	tacagtgggtg	taatctcagc	tcacccgaat	ctcggcctcc	cgggttcaag	90660
cgattcttct	gcctcagcct	totaagttag	tgggaactaca	ggtacccgcc	accacaccct	90720
gctaattctt	gtgttttccg	tagagacagg	gtttcaccat	gttgccaagg	ctggtctcga	90780
actcctgacc	ttaagttagc	caccgcctct	ggcctcccaa	agtctcggga	ttacagggtg	90840
gagccactgc	gcttgccag	gaatatatcta	atttagtaag	tatttatatc	tgggaaagga	90900
agggtcagg	ggtgattcat	aggaaactcta	aagtctatgt	ataatactta	gggggacaga	90960
aggaaataaa	gcaaaatgct	gatatttgat	tgttgagttg	tgatatgtt	agaagtataa	91020
cataggagat	ctgatgata	gtaggagaat	gttttttaggt	ggtaaaaagt	gaacccgtgt	91080
ggtttgtttt	ggcagtagaa	tcagttgggtc	atagtttgta	tgtggaaggt	aataaacaga	91140
ccatgttaag	gatgaactcc	ggaattttgg	tctgagtagt	gggtggatga	cagtgctcatt	91200
catgaggga	gatgaagact	gggttaggaa	caggtttggg	agaagatgac	atgttccctt	91260
ttagacaagt	ggaattatgg	aagatggcag	gtaggtgggt	agctatatga	atttgagata	91320
aaagatttag	gatcgagata	taaatttagg	agtaacagcg	tatctatggt	attgttaagc	91380
ttaagaatgg	gtaggatcag	ccaggaaata	cagatgtata	tgcagaagag	aggagtcaag	91440
gaagccaaga	caagttaatg	tttaaaagtga	gtgatgtagt	ccatggggcag	atgctgctga	91500

gagggctgca	aacaccagtg	accctacaac	atthtttaa	gtcgtottdc	tgacagcagt	91560
gatcagbtacc	tgcaacgagc	ttattttatt	ttttcatggt	agtctccaca	cacttgaatg	91620
tagacttttt	gaaggcaaaa	tcattgcctt	ttctgagctg	ggagcatgtc	tggaacatac	91680
caagcactca	acagttgatg	tattgacttc	atccagatac	tctgagggcg	agttattttc	91740
tgctactagc	ctttcacctt	tcaatgttta	agagcacaaa	tacagagatg	ggcagctttt	91800
ggcattttct	atthttgata	ctttttcttg	gtaagatttt	ttaatgttga	aaaaaaaaaa	91860
caagaaaaga	gggttaaaaa	tagtcttatg	tcagatcttg	tgatagaatt	oacacttgge	91920
ttagactgct	gggcacottc	ctatcttgga	tgtcatatta	gcttatctac	agcagaattt	91980
ttactgtttt	atgtagtaag	gaagcaatta	tatgattatt	ttacagacaa	attattcttt	92040
atcttttatt	tttttagacg	gagtcctctc	ttgtctocca	ggctggagta	cagtgctgcg	92100
atctcggttc	actgcaacct	ccgctctctg	ggttcaagca	attctotgoc	tcagcctccc	92160
aagtagctgg	gcttacaggt	gtccgcccac	acaccagctc	cattgttttg	tatttttagt	92220
agagatgggg	tttcaccatg	ttggccaggc	tggtcttgag	ctactgacct	caggtgatoc	92280
acccgccttg	gcattccaaa	gtgctggaat	tacaggcgtg	agccacccgt	cctggccag	92340
acaaattatt	atactctgag	tggttagagg	ttaggatgtt	ttcacttgat	gctatggggg	92400
gaataagtaa	taagatatga	tacacaacca	aagacctttc	ttcactatgc	ttctagtagc	92460
tagtactatg	gatgacacat	ggtaataata	ttggttagca	tttgtctoca	atttactgtg	92520
ctagttactc	ttctaagccc	cttacaggta	tatatthttt	ttcatcaata	atctcttaag	92580
gtagttttta	ttattgacct	aattttataa	atcaagaaaa	ttaaagacca	gagaagtaag	92640
taacttttgc	aagatcacat	ggcttataag	tggttagagc	agaatttgac	cccagatgtt	92700
gtgactacat	tgtctctcca	taagcagggt	caactctttt	gaactggatg	tgttccaagg	92760
tcacttctct	agagaagcct	ttgctgacaa	ctacctctct	gtgcccctct	ccaggctgtg	92820
ccattgttct	agaactttga	atactcatct	tagaataaag	ctggtotaat	ttttcagctg	92880
ttatagaatg	gatctctgac	tgcaaaagtt	ggctcataat	atctttttat	gttctagtga	92940
aaggcaagaa	acaagagaag	acctcagatg	tgaagtcctt	taaaggtaag	ttctgcctct	93000
ggcagtcacc	tgcattaaaa	agtgatgtgc	tttgcatttg	tgagttcttt	aatctctgta	93060
tactctctct	tttggcatta	atcattttct	cttattttta	taattactta	tgattttgat	93120
ttattttcct	cttttaacctg	tataatgctt	taacatctag	catataataa	gtaggctttt	93180
tttttttttt	tttttttggg	gacggagctc	tgtctgttta	cccaggctgg	agtgagctgg	93240
cgogactctg	gtcactgca	agctctgtct	cccggttcca	caccattctc	ctgcctcagc	93300
ctcccagaca	gctgggaact	caggtgacag	ggccacagcc	tggttaattt	tttgattttt	93360
ttagtagaga	cagagtttca	ccatgttagc	cagtatggtc	tcgatctcct	gaccttggtg	93420
tcggcccgcc	tcggcctccc	aaagtgtctg	gattacaagc	gtgagccacc	gcaccggggc	93480
gtaagtaggc	tttttttacc	ttaatthttt	ttttttgaga	tggaagtctg	ctcttatccc	93540
caggctggag	tgcatgtgtg	ccatctcggc	tcactgcagc	atccacctcc	cgggttcaag	93600
cgattctcct	gcctcagcct	cccagtagtc	tggtattaca	gggtggccgc	accatgccc	93660
gctaattttt	gtatttttag	tagagacagg	gtttcacagt	gttggccagg	ccagtctcaa	93720
actcctgacc	tcaagtgtga	cactcgcttt	ggcctcccaa	agtcctggga	ttacaggcgt	93780
gagccaccat	gcctggccat	aagttagcct	ttactgagcc	ttgtgtgtat	tggtatctct	93840
agtgtattaca	gtgaaccagt	goccttctta	ttatccacac	atttaattgt	tccttaaaag	93900
tgatttagttc	actttattta	tttagtaaga	caaaaaatga	agaatactct	taactgagca	93960
gtctgttaac	tgtaggaaag	cactgacact	tataaggcct	agttttctgt	catttatcca	94020
gaagtatggt	tgattacagt	ttttactttt	ttatttgaat	gaacaacctt	aatttataat	94080
atatttttgt	tattttttgt	tggtatcgat	acattgtcct	tggttataga	ttagagcatg	94140
cttttttaag	atgctgtatt	actcactgat	tttattttgt	cagtgtacag	agattgaagt	94200
gggaaaatta	taatggaaat	tgtttccata	gtcattacat	attaatttca	tcaattttat	94260
tcataaaaat	ctgtagattg	ctacttattt	agattttttc	ttcaaatgtt	tttatgttgt	94320
attgcttgca	ctgagtattt	attctatatg	ctcaatttgc	tggaagaaga	gactaattat	94380
aacttaggca	agttgtaaaa	ttagggaaaa	aagtaaggta	ccttacagcc	tagtttactt	94440
atthttttag	taaagccagt	tagattccac	attagttcaa	actgccttct	ttgagcaaaa	94500
cttgattggc	agtgataaag	gcttaagacc	cttctcaagc	agagacctgt	aaagactaga	94560
tctgactgta	gtagaaggaa	ggaacttaga	tgtttcaggc	agtgagaaca	ccagtcttcc	94620
actctaaact	ttgccactaa	cagtatgacc	ttgggaagtt	gtaactttct	tcagatctct	94680
catthtttga	atggggggat	tggcctagct	aattttctaa	tctctactgg	gctaaaaaat	94740
tctgtgctta	tactctgatt	atgaagtaca	taactctgtc	ttaacattca	ctgacttate	94800
cttaggataa	tacagaagca	gtacaagaaa	cagccctcca	agatgtttgc	agtctgggta	94860
gaaagacaaa	cttatcacaca	gaacagtagc	aaatagacca	aaataataat	agctgccatt	94920
tatagaacac	ttcttctgtt	ctgggcatta	gacaaaaact	gactataacg	gtgaacaaaa	94980
aagacttagg	tcctgcccct	attgaactta	cagatttagta	ggggagagga	acattaatca	95040
agtaattcca	cagatggcct	agcctagatt	sgtagtgatg	gaagtaaaaa	gatgtgaacg	95100

gacttgaaaa	aaaattccga	ggcaaaatgg	atagaagttt	attatttgatt	aaatatgagg	95160
tgttgagagag	agggatattt	aagattgata	cctacottct	ggcttgccca	acagaaccaa	95220
aacagggaat	tatatgttca	gttttggtat	gttggtggg	aggtgctttt	gagtcattca	95280
tttatatatgt	ttatatatgt	tattttatat	gcatagtaat	tttaaggctct	gagtttttaa	95340
ccaaaagggtta	gagagtgtat	tttttagagtc	tagcaaaacct	aagttgaaat	cctgcctggt	95400
gaaaatgggtg	tttactagct	cattaaacct	gggcaaaagta	ttcaacttgt	tttcattttt	95460
gtcttcatct	ctaaaaatgag	gaaaaatatgg	tcttacaaga	ttgtcctgag	agatagatga	95520
aataatatcc	aaaaaaaaaa	aaggtacata	gagaaactcg	tatagtgcct	ggtatatagt	95580
aggtcctcca	ttggtagcta	tcattatcta	gttttaacat	agccttcagt	ttgttgaatt	95640
agtcaaaactg	agtgaagcac	tgcaagggaat	tcagagggaat	ttgagatcaa	caaatgattt	95700
ctgaagttta	gggaagactt	catggcaatg	acacttacct	tgtataaaag	ttgaagaata	95760
agaaaagattt	ggaatgagaga	ttctttctct	tctccctacc	agcccagctt	cttattttgag	95820
gatatattgg	gcaaaaggggc	cttcagacaa	gtagagggag	atttttacag	aaagattgag	95880
atgaaggtat	agaaggctgt	aaagaccaga	aaagagaatt	gagacagagg	aagcaggtaag	95940
ccactgtagg	tttttgagca	agatattgat	gctgtaagta	tgggtgttat	gaaaggttag	96000
tctgggaagag	atttgcaggga	tggaagcccc	gggaagtttt	ttgttataat	acagaaagac	96060
ttgcaactgag	ggtgaggtgt	taaaaaataaa	caggttaagta	aatgttttaa	catcttgaag	96120
gaaaagtcaa	caaatcttgg	caagtaaaaa	gataacagtg	aaaaagaatg	ggaccaagat	96180
ttttgagtttt	gggagactgg	ggattgaaca	gacagggaaa	ttgagaggag	aatcagatga	96240
tgatgtttta	agttgatatt	tagacagatt	gtgcttgaga	tggtaaaagtc	aatgtgggtg	96300
ggaatgctta	gtagcgagta	atcagtgata	caagacccaa	gcccagggtca	aagacaagtc	96360
acagatcacag	atcagggctt	tttcatctgc	tcacacagagg	tgtacctag	gagctgttgc	96420
aaacagtcoca	tgttgagggt	tggttgccct	tggttgccct	gaatttgcca	gaatttactt	96480
tttgtgtgtg	tttgtgtttt	ttctgagaca	gattctcgct	ctgttgccca	ggctggagggt	96540
cagtgccgag	atcgcgcagc	tcactgcaac	ctctgcctct	cgggttccag	tgattctctt	96600
gctcagcct	cccaagtagc	tggttgattaca	ggcttgtgct	accaagccca	gctaatctt	96660
tttgtatttt	tagtagagat	gggttttcac	catgttggcc	agactgggtct	cgaactcctg	96720
gcctcgtgat	ctgcctgcct	cagctcccaa	aagttctggg	attacaggcg	tgaaccactg	96780
caccgggtcc	cttgttaagt	ttatttttgt	gggaagccaa	ggaggtttca	gctttttaa	96840
agtttgaaaa	ttattgtctt	ggtaataaatt	aaagatttga	gagtaaatat	gctttctagc	96900
agaaaagaata	aaagaagaac	agatagcctc	aagaagggga	gccaaagaag	caggctatat	96960
ctgacacact	gggtgttgat	aaatgggtat	taaaaagaatg	agagcaatga	gcagatagaa	97020
gaggaaatta	ggagagtata	ataccatgga	gaccaagaaa	gatagactat	cagggaaggag	97080
tggtaaaaaat	aagttactag	ttctaagaga	gatgttaaga	gggaccgggg	aaagccttgt	97140
acaaatgagc	tagtagcatt	ttacattata	tacatctaatt	taagaaacaa	tgcgagagtc	97200
tcaccattcc	tatagactct	tacttgtact	tgtctgaaca	cgaaaactgg	cttttgttta	97260
taaaataagct	aaaaattatt	ttgctccaat	ttctcatgaa	aataaaaaata	aaccttcttt	97320
taacattgaa	aaaatagttt	gaagacagtc	actcttcaatt	ttgtaattcc	cacaactatt	97380
attgaatgac	tgaatttatt	tttatcttga	agccaaagggt	gtgatactga	tatttcttoa	97440
gactactaaa	aatatatatt	atgaattttt	agtggtgctt	atcttttttt	gttttttttt	97500
ttgagatgga	gtttcactcc	cgttgctcag	gctggagggtc	agtggtgcaa	tctcagctca	97560
ctgcaacctt	cgctctccag	attccaagcaa	ttctctgccc	tcggtctccc	aagttagctgg	97620
gattacaggg	acctgcccc	acaccagctt	aattttttgt	attttttagta	gagacaggggt	97680
ttcaccatgt	tggtcaggct	ggtcttgaa	tcctgacctc	aggtgatcca	cccaccttgg	97740
cctcccaaag	tactcgagtt	gcaggcatga	gccaccatgc	ctggcctgag	gaatatatttt	97800
ctaggttccc	cccaccccaa	gcattttatt	tgcaatttta	gttttgttcc	taaaagcaagc	97860
aagggttaag	gatttaaaaa	taatccgtat	tttagaatgc	tttctggctt	tgttactttt	97920
tatccacagt	agaagtcttc	agagaatgat	ctccctcttt	taatttcaact	ttttggcaca	97980
gtattttgag	aattataaat	aatattagaa	tgttttctgg	ctgggtgtgg	tggtctcatgc	98040
ctgtaatcct	ggctacttgg	gaggctgagg	caggagaatc	acttgaacat	gggaggccaga	98100
gggttcagtg	agccgagggtc	atgccactgc	actccagcct	gggtgacaga	gcaagactct	98160
gtctgggaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaagag	tggtttcttt	octatlttcc	accacttgat	98220
taagttactt	ttctctctaa	gtattttttg	ctgagtatgc	tgacttaaga	gtaatgttac	98280
aaaatttaatt	ttttaaagtt	ctctgaaagc	ccctttatga	gagtttttagg	ctatcaaat	98340
gtgttttaatt	cttaac'aatt	ttttgaaaaa	ttatagcttc	aatatccgta	cattccccc	98400
aaaaaagcac	taaaaaatcat	gccttgctgg	aggtctgcagg	accaagtcac	gttgcaatca	98460
atgccatttc	tgccaacatg	gactcctttt	caagtagcag	gacagccaca	cttaagaagc	98520
agccaagcca	catgagggcc	gctcattttg	gtgacctggg	taagtaacta	tcatttttta	98580
ttacttgyta	ttagaaggat	ttgagtacaa	tatgtgaaac	ttctgtcata	ggatcacagaa	98640
ctatataaatt	ggaaagtgtc	ttggaaaaaa	tgtattttaa	ataacagcta	caagtataaat	98700

gggtagctgt	gttgtgttcc	tgtaaatata	gaatataaag	catgcccagt	agaaaaacaa	98760
gcatctccag	aagaaatata	totgatcact	aaatataaag	atatgaaaaa	gatgtotcac	98820
ttatttactg	agggaaagtg	aaatttaaat	aatcagttaa	tggtctccta	acacattagc	98880
atatttttta	aagtttgaca	atttgaatgt	cagtgaagat	gcagggaagt	accctccta	98940
tttagtgata	atataatctg	gtgaagactc	tttggaagc	aatttggaag	tcagtataaa	99000
atattgcatg	catttagggc	actctttcta	agacctagcc	ctcagatatg	ctcattcata	99060
tggtgcagg	tgatgtgtg	tggtgtgtg	tggtgtgtg	tgatatgtat	tgatgtatg	99120
tatgttatgt	tgatgttga	aggctattca	ttatagtatt	gtttgtgata	gcataataat	99180
atggacacaa	tataaatatc	tggtataggg	aaataaccaa	attgtgggtat	acgcagctgc	99240
tggagtataa	tatagccatt	tggtttctatt	tattttatttt	cttgagacag	gggtttactc	99300
tggtgcccag	gctggagtgc	agtggatga	tcattgggtca	ctgcagcctt	cacctcctgg	99360
gcacaaagcca	ttctctcgcc	tcagcctcca	gagttactag	gactgcaggc	atgtgtcacc	99420
acaccagat	aaatttttaa	ttttttgtag	agacagggtc	tcactatggt	gcctaagctg	99480
gtctcaaaact	cotggcctca	agcaattctc	ccacacaggc	ctcccaaagt	gctgggatta	99540
ccaactgtga	ccaccacacc	tggttcagt	tagccattta	gaaatctaaa	aaagacgtgg	99600
gaaaatgtct	aaggcatggt	taaatgtgag	aaaagcaagt	cacagtatgc	atggtaaaat	99660
ccgttatatt	aaaataagtt	cttccaaaac	aaaaacatat	gcaggagacc	tttattttgt	99720
cagtattttct	tacccaaatt	ctcgcactta	gaaaattgca	tgctcatgtt	tcataagttg	99780
aaaaaaagat	ccatgaacca	atggacttct	aataaaatca	gtcctgtctt	tgacatctct	99840
ctctactttt	gtgtatattc	aaaccagagt	gtcaatgtgt	ttgtggggca	cacttagcaa	99900
taatacatag	cagacaaaat	gcataatgct	cagagagtaa	aattgttaagt	tttgctagat	99960
cactcataaa	ttgctgatga	gaatttaaaa	tggtgcagat	gctctggaaa	acaggcagtt	100020
tattttctttt	tttttttttt	cttttttgag	acagggtctc	actctgtttg	gcaggctgga	100080
gtacagtggc	gtgattacaa	ctcactgcag	cctcaccctc	ctcaggttca	ggtgatctct	100140
cctcagctct	ctgagtagct	gggactatag	gcactgcacca	ccacgcctgg	ctaatttttg	100200
tattttctttt	tttttttttt	gtagagacgg	gggtttcgcca	tggtttccag	gctggtctca	100260
aactcctgga	atcaagcgat	ccacttgctg	aggcctccca	aagtgtctgg	attacgggag	100320
tgagctactg	tgccctggct	aggcagtttg	tttttttggt	tggtttgttg	tttattttat	100380
tgtagacgga	gtctcacagg	ctggagtga	gtggcccaat	ttttggctca	ctgcaacctc	100440
cgctcccgag	gttcaagcta	ttctcctgct	tcagcctcct	gagtagctgg	gatgacaggt	100500
gcctgccata	atgcctggct	gattttttgt	tatttagtag	atatgggggt	tcaccatggt	100560
ggtcaggctg	gttttgaaat	cctgacctca	gggtgatcag	ccgcctcggc	ctcccaaagt	100620
gctgggatta	caggcatgag	cgtcatccc	tggtctggtg	tttcttatga	cgtgaaacat	100680
gcaattacca	tatgacctag	cagttgcact	ctgtatttat	cccagataaa	tgaaaactta	100740
ccttccaata	aaaacctgtg	cacaaatggt	catagcagct	taatatgtga	aaactggatg	100800
ttcttcagca	ggtgaatgaa	ctggttcatt	cataccatgg	aataccattc	agcaataaaa	100860
aggaacaaac	tggtgatata	tttaaccacc	tggtatgaata	tcaagggaat	tatgctgtca	100920
gacaaaaacc	agtccctaaa	gactacatat	agtatgatcc	cggttggata	atatctctga	100980
aatagagaaa	ttaagagaaa	tgaaaagatt	agtgtttgct	agatgttaga	gacagggagg	101040
tgagaggggg	aagtgggtgt	agttataaaa	gtgcaacatg	agggatcttt	gtgatgttga	101100
agttgtatct	tggcagtggg	tgcaagaatc	tcaatgtgat	aaaattfaca	agaaotaaaa	101160
acaagaatga	gtatagataa	aactggggaa	atctgaacaa	gttagagttg	tgatcactg	101220
tcagtatctt	agagtgatat	tgatctatag	ctttgcaaga	tgttaccatg	ggagaaacta	101280
aagtgtacaa	gggatctcta	ggtattatta	ttttttttag	gatgggggtt	cactatgttc	101340
cccaggcogg	tcttgaaact	ctgggtctta	gtgatccggc	tgcccagacc	tcctaaagta	101400
ctggaattac	aggcgtgagc	gaccatgcct	ggccttttca	gtattgtatc	ttagaacttc	101460
atgtgaatct	agcattatct	catagaattt	aattaaaaga	aattgtaaac	ctcacagaag	101520
atcagaattt	cctcaagttt	gtgatgttga	caaagatgaa	ctagttgaca	ctgacagtaa	101580
gactgaggat	gaagacacga	cgtgcttcaa	aaaaatgatt	tgaatatcaa	tggtatgaag	101640
agaactcttt	tgacaaatgt	atgaaaacct	cagtcagttt	tataagaatg	cccatcttta	101700
tgatcatgct	atgaaaagca	attttttaaa	aaattttttg	tctttcctaa	caatttagctt	101760
gtgggttata	tttaaattta	gttaaatata	agataaatga	ttttttatta	agtttagttt	101820
cattttttcaa	ggtagcatct	caaagctact	cttttaacct	ctatgaatga	ataatgctga	101880
gttcataaca	tctttgtaga	tatatccaca	attttccctc	aggataagtg	cctacaagtg	101940
gaattactgg	actgaaaata	atgcagtttg	ctaagacttt	gctatctgtt	cctgaatgct	102000
cctccaaaaa	ggtttttgcca	gtttacatcc	tcattgaccag	cgaatgagag	tggttcctat	102060
tttccctgtg	ccttggttact	gotttaataat	ttttgaaaaa	aatctaattt	gacagacaaa	102120
aatgcatttt	atggttaattt	gctttttctg	gattttttaat	gaggttgagt	atagttttta	102180
atattttttat	tggtccctttt	ggaaactagta	tcataagttt	ttttttctaa	gaattttatgt	102240
agtctgggct	gggtgcagtg	gctcacgcct	gcaatccag	cactttggga	ggccgaggtg	102300

ggtggattgc	ogaaggtcag	gagtttgaga	ccatcctgac	caacatgggtg	aaacccaatc	102360
tctactaaaa	gtacaaaaac	tagctcagcg	tggtggcggy	tgctgtaat	cccagctact	102420
tagggaggtg	agtcagagaga	atcgcttgaa	ccggggagg	ggaggttggt	tgcatgtgagc	102480
cgagatcgcg	ccattgctct	ccagcctagg	caacaagagt	gaaaagtctc	aaaaaaaaaa	102540
aaaaaaaaaa	aaaaaagaat	ttacatggtc	tgaattgcca	ttaaaagaga	tatgagaatt	102600
attgagtaac	aaataacttt	ttataaattt	aggcaagttt	tggaagattg	tactttgttt	102660
agaaacccaa	agcatagtat	ttgtagtttt	tttatttact	ttagttgcta	ggaagtaaac	102720
tttattcaag	gtctctggta	ccagttgttg	ctaaaagtga	ttgactaatc	tgccaatctg	102780
aaattatttg	ttgctgaact	gctaattctt	ttgcttctat	cttttaggca	gatcttgtct	102840
ygactaccag	actcaagaga	ccaaatcaag	cccttctaa	acccttgaac	aagtcttgca	102900
cgacactatt	gtctccctt	acttcattca	attcatggaa	cttcggcgaa	tgagacattt	102960
ggtgaaattt	tggttagagg	ctgaaagttt	tcattcaaca	acttggtcgc	gaataagagc	103020
acacagtcct	aacacagtg	agcagagctc	actggctgag	cctgtctctc	catctaaaaa	103080
gcataaact	acagcgtctt	ttttaactga	ttctcttgat	aagagattgg	aggattctgg	103140
ctcagcacag	ttgtttatga	ctcattcaga	aggaattgac	ctgaataata	gaactaacag	103200
cactcagaat	cacttgctgc	tttccagga	atgtgacagt	gccattctc	tcctgtctga	103260
aatggccaga	gcaggaactc	accaagtctt	catggaaacc	caagaatctt	cctctact	103320
tacagttagc	agtagaata	gtcccgcttc	tcactaaaa	gaattgtcag	gaaaactaat	103380
gaaaagttag	tatgtgattt	tcctgtgtgt	acatatgtgt	ctcactttct	ttttttaatt	103440
tactaagcag	aaactcagat	gaggaaataa	atgattggaa	tatttttttt	ctcctctaac	103500
tacttgtaaa	tttggggagaa	tttggagagt	gtagtagagt	cagatcagtg	tatggaaaag	103560
gagcaggagt	gactggacct	ctcaagaagt	gtgttatcag	aattagtaaa	tgaagggtca	103620
aatgtctctc	ttttcccttc	cactgatttt	gacatcaaac	cattatccac	atagccttat	103680
ttctctccct	ggtcttaatt	ttattaatat	tttaotgcac	tttgcagata	aaatttttaa	103740
aaaattttta	aaaattgcca	ataagtgaac	tttattaagt	tcagtgttta	gtgtatatatt	103800
ggatttttatt	tattagtca	aagacctttg	tcagagtagt	aggcatgatt	atcttttttt	103860
ttttgagatg	gagtcttgt	ctgtcgccca	ggctggagtg	caatggcgcg	gtctcggtct	103920
actgcaacct	ccgggttcat	gccattctcc	tgccctcagc	tcaccaaatag	ctgggactac	103980
agggcgctgc	caccacaccc	ggctaatttt	tttgtatttt	tagtagagac	ggggtttcac	104040
catgttcgcc	aggatgggtc	cgatctctgc	actttgtgat	ccgcctgcct	cggtctccca	104100
aagtgtctggg	attacaggca	tgagccaccg	cgcccgagct	gattatctta	tttacacatg	104160
agaaaaaccag	ggcttagaaa	ggttaggtaa	cttctcttag	gtttgacagt	aaatgtggac	104220
ctagaagcat	tttgacaaga	gcacctgttt	ttttttcttc	tctattagtt	tagaaattat	104280
atactcttaa	ttatcaacct	ggattttgat	tagacagcct	tcagtgtctt	tttcatctta	104340
aatgtttcttt	gtgtcttaaa	gggctaagtg	atttcttcag	atctttttagt	tcactacttc	104400
tcagtgaact	aaaatgaggt	ctaactcgtc	actgaatcaa	gttttcagca	tggtatttcc	104460
ttctctccct	cctccctcct	tccttccctc	aaccaggctc	ccgaggagct	gggattacag	104520
gggcgcgcga	ccactcctgg	ctaattttta	tatttttagta	gagacggggt	ttcaccatgt	104580
tggtcaggct	gatcttgaac	tcctgacctc	aagtgaacca	cctgcctcgg	cctcccaaag	104640
tgctgggatt	acaggcatga	atcaccacac	ctgaaggcat	gttattttca	tcgcaaggtt	104700
actgtaagct	gggagaagtg	gcacacacct	gtactccag	ctactcagga	agcttaaggt	104760
gagaagattg	cttgagccca	ggagttttga	gaccaacctg	ggcaacacag	caagacccca	104820
gctcaaacaa	agaaaaaaag	ttattgaatt	ttttatttct	atggatcatt	ttttgtagtt	104880
tcttattcct	ttcaccttcc	attcccaott	ttgatcccat	cttttattta	tttagtttta	104940
ttaaatgtat	attttgtctga	taattctgct	atctacagtt	ttttgtggac	ctgactcagc	105000
attttctttgt	ttcttcggat	tcagactggt	gggtggctgt	gatttttagtg	atttttggcc	105060
gtgaacatgt	ttcttggact	tttgtctgtg	ggaattctct	gtgtactctg	tataaattaa	105120
gttacttcag	gtgttttgca	ttttcttttg	ccatgcacct	ggggcctggg	tcactaccct	105180
tctggatcca	cttaaaaactg	aatttttgtc	ttgggtgtct	gtactgatcc	tgtagagta	105240
cagggtttata	cttactgttag	aaatatgggt	tttgattatg	gggtattgtc	ccagatgggt	105300
ctggagttat	aatatgctct	ctgttaaact	taatgtgttg	tcctgtgtaa	actccaaaat	105360
tctgaattcc	agaatactac	tgcccccaaa	tgtttaagat	aagggcactg	cctgtatttg	105420
ttctgtcctc	ccactatttt	ccttagttta	acacaaactc	acctttttta	aaaacatttt	105480
gagagaattc	agtattggga	agagtttcta	acctgtttct	ggaaatggaa	gtccaaagtc	105540
tgtttctgta	attgtttttt	ttttgagatg	gagtcctact	ctgtcaccca	ggctggagtg	105600
caatgacgta	ctctcagctc	actgcaacct	ccacctcccg	ggttcaagcg	attctcttgc	105660
ctcagccccc	tgagttagctg	ggattacagg	tgccccccac	catgctgtgc	tgattttttgt	105720
atttttagaa	gagatggggt	ttcgccatgt	tgcccgagct	ggtcttgaa	tcctgacttt	105780
gtgatctgcc	ccctcagcc	tcccaagtg	ctaggattat	gtttctgtaa	ttgtaataca	105840
tttattgttt	ttagaactcg	tctttgtctt	agtggttaatt	ttcaataaaa	atagaaatag	105900

cagtggagtt	attaaaaagag	cattagttac	atthtttccct	ttttcattat	cttcaaatat	105960
tatatatagt	aagtttgacc	tttttaaaat	gtatacttgt	atcagtttta	acacatacat	106020
agattccctgt	aactgtcacc	actataaggg	taaaagaacag	ttagttccct	cacctttgaa	106080
gtcaagcccc	acctctatcc	caacacttgg	caacogctga	tctttctccg	tctcaatagc	106140
tttgccctttt	ctcttttttt	ttcttatttt	tttttttgag	acagcgtctt	gctctgtcgc	106200
ccgagctgga	gtgcagtgag	gcaatctcgg	ctcactgcaa	cctccgcctc	ctgggttcaa	106260
gcagttctcc	tgccttagcc	tccctagtag	ctgggattat	aggcagcgac	caccacaccc	106320
ggctgatttt	tttgattttt	tagtagaaat	gggggtttcac	catgttgccc	aggctggtct	106380
caactctctg	acctcaagtg	atccacctgc	ctcggcctcc	caaagtgtgt	ggattacagg	106440
cgtgagccac	tgtgcccacat	caggactttt	tttttttaaa	tttacattca	acttgtcatt	106500
ttttctctgt	atggatttgtg	ccttcagagt	cacacctaag	agccctttgc	ctaagcaaa	106560
gtcabgaaga	ttttctcata	tgtttccctt	taaaagtatt	gtgggttgcc	agggtgccatg	106620
gcttatgcct	gtaatctcag	cactttgaga	agctgaggtg	ggcagattac	gaggtcagga	106680
gatcgagacc	atccctggcta	atgcggtgaa	acccatctc	tactaaaaat	acaaaaaaa	106740
aaaaaaatta	gcggggcgtg	gtggggggca	cctgtagtcc	cagctacttg	agaggttgag	106800
gcaggagaaat	agtggtgaacc	ggggaggtgg	agcttgcaat	gagccgagat	cgccgcactg	106860
cactccagcc	tgggcaacac	agtgagactc	catctcaaaa	aaaaaaataa	agtattatgg	106920
ttttacactt	taogtttaga	tatatatctt	ttttgagtta	atgtcgtata	agtatgaggg	106980
ttacgtcaga	ttttttgttt	ttttgtttat	tttacatatg	gatgtctagt	tgttcttaata	107040
ccattttgtt	aaaagacaac	ctttactcca	ttgaattgcc	tttgtacttt	tgccatattt	107100
gtctaggcct	gtttttggac	tcctttttct	gtttcatgat	gtgtgtgtct	attcctttgt	107160
taataccaca	tggtcttaat	tactgtatag	taagtcttaa	aattgggtga	tgtctggcct	107220
ataaaaacgaa	ttgggaagtt	tttattttta	ctcttatttc	cattttctag	aagagattgt	107280
gtagaattgg	tgtcattttct	tctttagata	tttggttgaa	ttgggaagtg	atgccatctg	107340
ggcctagggt	ttttgttttt	gtgtgtgaga	cagagtctca	cttctgtcac	ccaggttgga	107400
gtgcagtggt	gagatcttgg	cttactgcac	cctctgctcc	ccaggttcaa	gttatcctcc	107460
tgcctcagcc	tcccaaatag	ctgggattac	aagcgtgtgc	caccatgccc	gactaatttt	107520
tgtattttta	atgcagacag	ggtttccacca	tgttagccaa	gctggtctcg	aacttctgac	107580
ctcaagtgat	tagccacact	tggcctccca	aagtgttagg	attatagatg	tgagccaccg	107640
tgcctggcag	gggcctaggg	ttttcttttt	cagagtattt	taaactatga	attcagatta	107700
tttaatatgat	ataggactat	ttaagttatc	tgtttcttct	tgagtgaatt	tttactgtag	107760
tttatggcct	ttgagttaatt	aattgtattg	aattgtcaaa	tttatgagcg	tgtaatctatt	107820
tatagcattt	ogggtttgta	gtgggtatcc	tcttttatcc	ctgggtgttg	caattgtgtc	107880
ttgtttttct	ttgtcagatt	gtatagggat	ttattagtct	tttcaagaa	ctagcttttg	107940
ttttgatttt	tctgttgttt	tgttttcaat	tttattgatt	ttctgctctt	tattttttct	108000
tttctatttat	ttctgcttgc	tttggtttta	ttttactctt	ttttttttct	ccaagtctgc	108060
taaagtagaa	acttagattt	ctgggttgag	acctttcttt	tctaagataa	gcatttaata	108120
ctgtaaaattt	ccttctaacc	actgctttag	ttacacccc	acaaattctg	gtattttgaa	108180
ctgagcacaa	atgaaatggt	ctaatttccc	ttgaatttta	ttcttttacc	aatgaattat	108240
ttagaatat	gttattttagt	ttgcaagcaa	ttggagactt	ttttctgtgt	attttttctac	108300
caatttatttt	tcatttcaatt	atattatggt	cagagaatat	attttgaatg	atttcattta	108360
tttaattttta	aaaataaact	taaaaaat	tttaaaatgt	gaatatacca	catacagtat	108420
aaagattgta	cattctgttt	ttggacagtt	ttctataaat	gtcaagttga	tttagttgtg	108480
taatgatggg	gttcagtttt	tctttattct	tgtgataact	ttgtatgcag	ttatatcact	108540
ttattactca	gaagagtgtt	gaactttcca	actacaattt	ttttttccaa	ttttactttc	108600
agctctatct	ggttttgctt	catgtatttt	gaggctctgt	tgttaggtgt	gtacacattc	108660
aggatgat	cttctgggtg	aattgcctgt	tttatcatta	tgtaatctcc	tctttatggt	108720
aattttccct	gttctaagat	cagaaatctc	tgttgtccaa	tttatataga	cactgcagct	108780
ttcatttgat	tagtgcttgc	atggcaatcc	tttttccatt	tttttacttt	tgatctacct	108840
ttataattct	atttaaaggg	ggcttcttgt	aggcagcata	tagttgggta	gtgttatatta	108900
tttattttatt	tatttattta	tttttttatt	tattgagaca	gagttttgct	cttgttgccc	108960
aagctggagt	gcagtggtgc	aatcctggct	taccacaacc	tccacctcct	gggttgccgt	109020
gattctcctg	cctcagcctc	ccaagtacct	gggattacag	gcacgcgcac	catgctcggc	109080
tgatttttttg	tatttttagt	agaaaacggat	tttcaccatg	ttagccaggg	togtcttgaa	109140
ctcctgacct	caggtgatcc	acctgctttg	gcttcccaaa	gtgctgggat	tacaggcgtg	109200
agccactgca	cccggtctgag	tcatgttatt	tttaattcttt	tctcacataa	cagggttttt	109260
ggttggttaaat	ttaattattt	taatatataat	tttagtatata	ttattttacat	taaatgtaac	109320
tgttgccactg	gggtattttat	aatgtgtaaa	tataatttatt	gggtattata	taatttatatt	109380
actcataata	atattaatat	ctttggattt	agattacacg	tttagtatat	gtttttctgt	109440
ttctccctct	ttgatttccc	cttttttgtct	tttttttttt	ttttaattct	tatttttttt	109500

tagtattttgt	tgatcattct	tgggtgtttc	ttggagaggg	ggatttggca	gggtcatagg	109560
acaatagttg	aggggaaggtc	agcagataaa	catgtgaaca	aggtctctgg	ttttcctaga	109620
cagaggaccc	tggggccttc	tgcagtggtt	gtgtccctgg	gtacttgaga	ttaggagtg	109680
gtgatgactc	ttaacgagca	tgtgctcttc	aagcatctgt	ttacaaagc	acatcttgca	109740
ccacccttaa	tccatttaac	cctgagtggt	aatagcacat	gtttcagaga	gcagggggtt	109800
gggggttaagg	ttatagatta	acagcatccc	aaggcagaag	aatttttctt	agtacagaac	109860
aaaatggagt	ctcccatgtc	tacttctttc	tacacagaca	cagtaaccaat	ctgatctctc	109920
tttctttttc	ccacatttcc	cccttttcta	ttcgacaaaa	ctgccatcgt	catcatggcc	109980
cgttctcaat	gagctgttgg	gtacacctcc	cagacggggt	ggcagctggg	cagaggggct	110040
cctcacttcc	cagatggggc	agcggggcag	agggcggccc	cacctcccag	acggggcagt	110100
ggcgggggcg	agggcgcccc	cacctccctc	ccggatgggg	cggctggccg	ggcgggggct	110160
gacccccccac	ctccctcccc	gacggggcgg	ctggcggggc	gggggctgac	cccccaacct	110220
cctcccagat	ggggcgggctg	gcggggcggg	ggctgcccc	cacctccctc	ccggacgggg	110280
cggctgcggg	gctgaggggc	tcctcacttc	gcagaccggg	cggctgccc	gcggagggcg	110340
tcctcacttc	tcagacgggg	cgggcgggga	gagacgctcc	tcacctccca	gatgggggtg	110400
cggctcgggca	gagacactcc	tcagtcccca	gacggggctc	cgggcgggca	gaggcgctcc	110460
tcctcatcca	gacggggcgg	cggggcagag	gtgttcccca	catctcagac	gatgggtcgc	110520
cgggcagaga	cactcctcac	ttcctagaag	ggatggcagc	cgggaagagg	tgctcctcac	110580
ttcccagacg	ggggcgggcg	tcagaggggc	tcctcacatc	ccagacgatg	ggcggtctag	110640
cagagacgct	cctcacttcc	cggacggggg	ggcgggcggg	cagagggctg	aatctcggca	110700
ctttggggagg	ccaaggcagg	cggctgggaa	gtggagggtg	tagggagctg	agatcacgac	110760
actgcactcc	agcctgggca	acattgagca	ttgagtggag	gagactcogt	ctgcaactcc	110820
ggcactccgg	gagggcgagg	caggcagatc	actcggcggt	aggagctgga	gaccagcccg	110880
gccaacacag	cgaaaccccc	tcctccacaa	aaaatgcaaa	aaccagtcag	gtgtggcggc	110940
gtgcccctgc	aatcccaggc	actctgcagg	ctgagggcag	agaatccagg	agggaggttg	111000
cagtgagccg	agatggcggc	agcctcggct	ttcacaaact	ttcacaaact	tggtggcatc	111060
agagggagag	cggggagagg	gagagggaga	cgagggagag	cccccttttt	gctttctttt	111120
ggattatttg	aatttttctc	taaattttatt	tatcttactt	attttatttat	tttttttgat	111180
gattctcctg	ccacagctcc	caagttagctg	ggactgcagg	catgtgccac	tacaccagc	111240
taattttttt	gtattttttag	tagagacagg	gtttcaccat	attggccagg	ctggctctga	111300
actcttgacc	tcaagtgtac	cactgcctcc	ggcctcccaa	agtgtcggga	ttacaggcgt	111360
fatgtaggct	tttttagtggc	ttctctagga	attacaatat	acatactttt	cacagtgtac	111420
tcacatttaa	tattttgttaa	cttcaagtgg	aatgtagaaa	acttaaccac	cataaaaaata	111480
gaactagggg	tgaggttaaa	aaagagagag	aaaagaaatg	taataaagat	ttaataaac	111540
cgtttttttt	tttttttctc	tttttttttt	gagacagagt	ctctctttct	gttacagggc	111600
tggagtgcag	tggcggtgatc	ttggctcact	gcaacctccg	cctcctgggt	tcaagtgttt	111660
ctcctgcctc	agcctactga	gtagctggga	ttacagggtg	ggcgaacat	gccaagctaa	111720
tttttgattt	tttagtagag	aoggtttcac	tgtgttggcc	aggatgggtc	cgnattctctg	111780
accttggtgat	tcgctctcct	cagcctccca	aagtgtcggg	attacaggcg	tgagccaccg	111840
cgcggggtta	agtccttaaa	tatttttttg	acattgcact	ttttctcttt	tccttctagg	111900
atttttagtaa	cccaaatggt	agttttgtta	ttgtttggca	ggttcctgag	gctttcctta	111960
cttcttttaa	tttttttttc	ctgttggtta	gcttcgaaaa	tttctattca	ctgtcttca	112020
aattcactgg	ttctttcccg	ttatttccat	tctgttattg	agtcttttga	gtgaatttta	112080
aattttgttt	attatgtttt	ttagtcttaa	aattttcttt	ttttgtgtat	gtcttatact	112140
ttgctcctga	aaactcttatt	tgtttcagga	gtgatcttat	ttcttagagc	atgggtttat	112200
tagctactta	aaatttggtt	tatcatccca	gcatagtgt	cctcttgatt	gtcttttctc	112260
ttgtgagata	atgggatttt	ctgggtcttt	atatgacaa	taatttttga	ttgtatcttg	112320
gacagtttga	cttacgtttac	atgattctga	atcttggtta	aatcctgtgg	aaaatattga	112380
agtttttgtt	ttaaacaagca	gttgacctag	ttaggttcag	tcacaaaatt	ctaagcagca	112440
ttctgtcggc	tctggttcca	tcacagttc	agttttgtat	cttatctgct	tatgtgcctt	112500
tctgtgtcca	gtctgggacc	tggccaatgg	tcagggtccca	aagcctttgt	acacttttag	112560
aagcagggcc	atgcacaccc	agctcacgag	tggccccggg	agtgacacata	caactcgacg	112620
ttttcatggg	ctccttcttt	tctgtgatgt	ccctgacacg	ttctgacctc	taagaacctc	112680
cctttatccc	tttctgtttg	tctggctaga	aagtcagggo	tttagattcc	ctataactta	112740
gcacacttcc	tgtagctatg	tcaacctctg	tggccacgac	ttcttctttc	tgggactgca	112800
gtttctcttg	tcagaaagta	ggattctctg	agctgctgtc	attgctgctg	tggctgtctc	112860
gatgctgcct	gggagtcgaa	ggagagaaa	gaacaaaaca	aaacaaccca	ggggatttcc	112920
tccactctct	ttgatccgtg	agagccccc	ttctgttctc	tcagaccaga	aatagagggc	112980
ctgtcttgga	acttcttctt	tgtgcatctg	gtgtgcagtt	tcagcttttg	agtcaggcc	113040

aggaggtgct	ggacaaactt	gtcaggagta	eggaggtact	gcaagttctg	attacttttc	113160
tcagttccacc	tgcttccaag	tccttggatg	catttgtcca	ttgttttgag	ttgcattcca	113220
tgggagagac	agaagagtgt	gcttatttca	tcttgacata	cttatttaga	tttcatatca	113280
aatcaacgga	tgatattctc	tatatataat	tgctgttttc	ccttttagca	gcacattagg	113340
aaaataacac	tttaacaccc	gcctttggtg	gtttctgtca	taattattaa	tacttgactt	113400
tttttttttt	tttgagacgg	agttccactc	tgctccttga	ggcattgtcc	ccataaaact	113460
ttggtaaagc	atcaataaatt	ttatccttca	tcacacacag	ccttaccata	aattttgatgt	113520
ttattcttcc	attttagcag	aattcatgtt	gctccaatag	ggcgtgtctt	caaacgtgatg	113580
ttttctcctt	ccttagtgct	cagagtagat	cctgttcaga	tacgttataa	cegggttaata	113640
tgagtttatt	ttggtgtaaa	agtactttga	aattcatgca	tagttttttc	atcatatgca	113700
ctttccatag	ctttgaacac	cccatgttaa	ctctctctct	ccacaaacca	aacaatgaaa	113760
aagcaccttt	gtgatggaag	tttattttgc	aatagggaact	cacagtgatc	taagcctctgc	113820
tatttcagaa	tataattcat	tactggagtc	caagttgctt	tttggttttt	gaagttctct	113880
tcttcccttg	caggtataga	acaagatgca	gtgaataact	ttaccaataa	tatatctcca	113940
gatgctgcta	aaccaatacc	aattacagaa	gcaatgagaa	atgacatcat	aggtaagcag	114000
tgcttgaaac	tatggcaaaa	aaaaaatgac	aaaaaatgca	cagaaactgac	aattttcgtt	114060
atttgactaag	ataatttttt	cttaacatgg	aatttagcag	ttccttctct	aatttggttt	114120
ctgagtatatt	tttatatcgg	attatagctc	actttaaaag	tttctcggct	gcattcgggtg	114180
cgagggctct	tgctcgggct	agatgggctg	cagtgtagcg	gggtgctcagg	cctgcccctg	114240
gctgagcagc	cgggcgggct	ggcgctacg	ctaacgggca	cagaccacgg	gatggagctg	114300
ccggcagccc	cgcaccagtg	cacgaagtgg	gcgggacaga	aacttctggg	gttgggaagtc	114360
cagtgaggtt	aaaagccggg	accaaagtct	ctaggcatca	gggctgcagc	ccaagagttt	114420
caacgaacgt	gggcaactgg	atggccagac	agggtgtctc	gtggtggcct	ctccgtctca	114480
gggcttctac	ccacttctca	gtgggcctga	cgctccctgg	caccctggat	gtctacctgc	114540
attagccaga	gccatcacat	ggcctgtgac	ttgccttttt	ttgccagttg	attgtgccac	114600
acacagtgct	atctctgtgt	catttggcac	agctggaggt	gcaaggagga	gggcagcctc	114660
atgtccagtc	ccagtttcac	gtaactttat	tcttctgaat	aaagacaatt	tgctaacctt	114720
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	agtttttctt	atatgttgga	cccaaattct	taggttttaa	114780
cctgaataac	aatgcacgca	agatcaataa	atagtacaca	tttattaaac	actcactgtg	114840
tcccagacaa	tattccaagc	actttttatg	gatagactca	ttttaacttc	taaaagaactt	114900
tgtgggataa	atacagttat	tttatagatg	aagaaactga	agcacagaga	agttaagtgc	114960
tttgtccagg	gtaacagctc	agatabggca	gagtcaggat	ttgaaactag	accctcacat	115020
accttaactg	ctgtgctgtg	gcagtgtttt	tcatactgta	gggtgggacc	agccttctct	115080
tatgcctcca	ccccctgcca	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaatatatat	atatatatat	115140
atatatatat	atatatatat	aatatatata	tatatataat	atatatatat	ataaaatata	115200
tgtattagta	tatatgcata	tatagtatat	attatatatt	agtatatata	ctaatatata	115260
atatacatat	tagtgtgtgt	atataatat	atactagaat	aaaaaaatca	aagtatctca	115320
gagtagtaag	gacaaacatt	tcagaaaaat	gttttcattta	tatatacatg	tatgtatgtg	115380
tatgctgatt	caacaaatat	atctcttata	ggttatagca	aaatagtttg	aaagctttta	115440
ctgtgtttta	tcagggaagc	ccttaggtgaa	cgtatatcca	cagataaaag	agggtattta	115500
ttcattcaat	aaatattaca	ttctcataag	tcctaataat	atgtattttt	attcttcaaa	115560
aaagtttagta	tttgtgattt	atgaaataag	acatgttctt	gcacttttag	cagatctgtc	115620
ccgatgttgg	gcttctttaa	tccttagtgt	gggtgtcttg	cactcactca	ctgctgggga	115680
cagcaagacc	cctgttagtc	tcagctgtgt	ttcttaaat	ggccactctg	accttccagt	115740
tagctattct	ggggtccatg	tcagtgtggc	tcacatttcc	tttctcttct	cccacacaga	115800
tacctataac	ggctataaca	taggcctggg	ggctgttggg	ggcttatccc	tatctgcttg	115860
tatttaaggg	gtactgtttc	actgagtttt	gctgacagat	gttgtcatga	gatttgaggt	115920
tttctgtgtt	gttgctctat	ttttatgtgg	gaatttgcta	ctatcatcat	ccctagacca	115980
gcttttccca	gtaatacaac	agggatgttc	tgactgattta	gagtttgctt	gtttgaagaa	116040
ttgggtggct	agtgtatttt	ttttgagggg	agctgttacc	agttaatagc	ctgactggcg	116100
tgtggataaa	aagggaagcag	tttcaagtca	aataaaacac	ttaaaatgaa	accacactgc	116160
aaactctctt	cttttactta	agcttaaatca	aattaatgat	gatgtaatcc	catgaaggaa	116220
aagtcttctg	aaggatcaag	tttgataacat	tttgtgatca	aagaatttga	gaaaacctct	116280
atcccagtgt	ctatcattat	atatttttagg	atgttaattta	cctgtgtggc	tttagggcaag	116340
tcatttttcc	tccttgagcc	ccattctttaa	tcctgtccaa	attatttctc	tcctcttgca	116400
gttggactat	tttaatatag	ctgtccttca	agtgagtttt	gttcaaaagga	gccttcaact	116460
tagctcttcc	tgtgtaccca	ccttgcatag	tcctgtttta	aatgtaatcc	ttggattttt	116520
gggtgttgcta	actaattact	gtttttatgt	gaggattttag	agtgatccag	aactataact	116580
ggcactacct	ccttcatctt	ccacaaatgt	ttgaagtggg	agaattttta	aaaactttga	116640
agggtacagct	gacagaattt	gctgatgggt	tgggaagtgg	tggtatgaga	gggaaaaaaa	116700

ggaataaagc	atgactgcac	tttttgtttg	tttgtttgtt	tgtttttgag	acggagtcct	116760
actctcgcca	ggctggagtg	cagtggcggtg	atcttggctc	acggcaacct	cggcctcctg	116820
gggttcaagc	attccctcgc	ctcagcctcc	caagtagctg	ggactacagg	cgctcggcac	116880
caagcctggc	taattttttt	ttttgtatct	tagtagaacc	ggggtttcac	cgtgttggcc	116940
aggatggctc	ccatctcctg	acctcatgat	ctactcaact	tggcctccca	aagtgcctgag	117000
gttacaggca	tatatataag	catataaagt	gtgttatagc	atacaaacag	gtatatatat	117060
aaacatggcag	tccacacagc	tgatagggaat	gaggcagtag	tgaaggagaa	gttgatgtag	117120
gagaggggac	agttgtttaca	ggaaagaagt	ctggaggcag	aagggatgaa	ttccagtgct	117180
cacatagaag	attgctttaga	tgggagcaag	gacaatttat	ctagagtcac	aggaaagaat	117240
gcagtacacg	ggtagagatg	caggtgagtt	gaaagatgtg	agagatgatg	gaaataattt	117300
tctgatttgt	tctatattct	caaggagca	ggaagcacaag	tctcagcaa	agagaataga	117360
agagggtgta	aataatttgag	aaaggagatg	tactgtagaa	aaaaaaaaa	ctcagtttct	117420
ccttctgaac	tctcacaana	cagaacctct	ccatgactct	agttgtgtgg	ggttttttcc	117480
ctgtcagcta	ccaattctgc	agatgattgt	tcagtgaaca	ccaactgggt	gtcctctaa	117540
tcagttcagt	tctcacactg	tttacctgga	gatagcatca	gatccacacg	attgaggact	117600
ctgtccacac	agactgcctc	cacttcagat	gccagtcctc	agtacaagtt	gtggcctgtg	117660
cttctgactg	accttctata	aattggagtt	cccacagtcc	cctccttggg	ttcaataaat	117720
ttgctagagc	agctctcaga	actcagggaa	atgctttaca	tatatattacc	catttattat	117780
aaaggatatt	acaaaggata	cagatttgaac	aggcagatgg	aagagatgca	tgggcaaggt	117840
atgggagagg	ggcacagagc	ttccatgcac	tctccaggte	atgccacct	ccaagaacct	117900
ctacagattt	agctattcag	aagccccct	ccccattctg	tcccttttgg	ttttttgtgg	117960
agacttcatt	atataggcat	gattgatcat	tggctatttg	tgatcagctc	aaccttcctc	118020
ccccctcatc	cgggaggttg	glgggtaggg	clgaaagtcc	caaacgtgta	attctgcctt	118080
gggtctttctg	gtgattagcc	ctcatcctaa	agctctttag	aggccacagc	cacaagtcat	118140
ctcattagcc	ttcacaagaa	tccagagatt	ccatgaattt	taggcgctgt	atgctaagaa	118200
actggctaaa	ggccagttgc	aatgtctcag	gcctgtaate	ccagcacttt	gggaggtga	118260
ggcaggaggga	togtttcagg	ccatgagatc	aaaaccagcc	tggccaacat	agtgagacc	118320
ccttacaaaa	aattttaaaaa	ttggccaggc	gtaatagctc	ttgtctgtag	tctcagctac	118380
tcagaaggct	gaggatcact	gagccctgga	gttgaaaggca	gcagttagcc	atgatcgtgc	118440
cactgactcc	ggcctgggtg	acaaagttag	accttgtctc	agaagaaaaa	ggaaaaaaa	118500
aaaactgggc	aaagactaaa	taacatattt	cacagtatca	cagatttgta	ttgtctagga	118560
aagtgaatgt	aaacagacca	ggacactagt	atgatccctt	ggtttcatga	aggtccact	118620
aaagtcatga	acacaaagtg	agactaggca	tcattgtata	tgggttttcc	agccatgttt	118680
aacagctagc	taaatagcta	attgtttcgc	tgcagtttat	tttagcagtt	ccttatttta	118740
gcacatttca	tggttttaaaa	tttctaccaa	taacatttta	ataaaccttt	ttacagataa	118800
ottcacaaat	ccataatttt	ttaagttaca	atccagaaaa	tagaattgct	cattgaaagg	118860
gtatgttcat	tttttaagtt	atgctagaaa	ctgcccattt	gccttcagaa	aaagggtgtt	118920
gtatccccac	taacactagt	gttagttttc	ttgtgccctt	getcaagtat	acataattat	118980
aaaaacaatg	ttgggcccagt	ttactagata	aaagtgtag	tgcctcctta	ttctaatcta	119040
tttgattact	agtgagtag	tatgtctttt	cacgttggte	attttatgtt	tgttcctttg	119100
tggattgtca	tgtcctttgc	tcatttttct	tttggaaacat	ttcttagtag	tttataagag	119160
ctcttggtat	tttaattgata	gtaacctttt	aactgtcatg	catgctgcaa	atcttttttc	119220
tgtttgtttg	cctttgtatt	ttgttttttg	agggtttcta	tgtataggaa	ttaaatttta	119280
tgttgttaaa	tcttttgatt	tctgcttttg	catatgtact	tcaaaagact	ttctatttta	119340
agatcaagtg	ttacctgtat	tttcttttag	ttctatttta	aacctcttaa	tttatatgct	119400
tgtgctgtta	actoccaagt	tgattcacia	gtgtgtatag	atagtttgaa	tttagtgga	119460
atttaattat	ttacaacttc	ttttgcagca	aggattttgt	gagaagatgg	acagggtgat	119520
cccaactggt	togtttttggc	acagtcacata	gtcttttagtg	caatggagca	agagtaagtt	119580
agttcatatt	ttcacattgt	gcattcctagg	gaatttgggt	tcattgttag	gaatgggctt	119640
cactcagcta	aaaacaaagt	atttttgaga	atttaaatat	tttggatatt	tacaagatca	119700
tataaagcat	actctatctt	gggttaacagt	ttcttttaaa	tataaattat	gtgaactcct	119760
aaaattttca	ttttcatttt	caatgttaat	atttcttaag	ttaaaataat	ttgttttttag	119820
ttctgaaata	atttggggag	tgattgagtc	tgtagtgtat	atgactatta	gaattgggtt	119880
attttattaa	ataatgcag	tcttcagatg	gtctctcctaa	tttgttagtt	aggctttaag	119940
ctaaatggat	gctatataac	taaatccaca	tagattttgt	gaaatggctc	cagaggtttt	120000
ttagatttat	tactgctatg	tgcccttaaa	aaaaatctat	tcattctttc	acttaacatt	120060
tatcagaaga	gtgctctgtg	taagacgtgg	ttaggcatag	tgcagctctt	gaagggaagt	120120
acagccta	aaaagacata	gggcatgtt	tttggttact	gtaatatgaa	gtggcatgtg	120180
ttaaatgtca	ggggagaact	acaaagtcat	aaaaaggtgg	gagagattac	atacaggtaa	120240
aggaatcagg	aatgacacca	tggggagtaa	ggtagtgttg	acctaggcct	ttagatata	120300

atagggacag	tatggaaaga	gtatatTTTT	cccacttaaa	ctctttccct	ggtcgttccc	120360
tcaaatTTTC	ccTTTTgtcc	atgtgcaggc	acttttagtga	gtttctgcga	agtcaccatt	120420
tctgtaaata	ccagattgaa	gtgctgacca	gtggaaactgt	ttacctggct	gacattctct	120480
tctgtgagtc	agccctcttt	tatttctctg	aggtaaagtc	tgcattttct	ttcacactct	120540
attcgagcat	tccagcctct	aactatcaat	gctggggccc	tgtctatagg	aaataacaca	120600
gaagagccaa	gtcattttcca	aaaagatgta	tcattgtttc	aagttgtttc	tgatggcgaag	120660
agtaattttaa	taatatatta	gagagaacat	gaaaattcaa	tgtattaaat	aaactctaatt	120720
ttgagaanaac	taattaaact	actgcattgta	agagagtgca	tgtttttaat	tatttggagc	120780
tattttaaaa	ccacagaatt	tgaaacttgc	ttccagtgc	taaatgtcag	accagacttc	120840
agaagagaaa	aaaagtagta	aattttttct	tatgctcatc	atttttactt	tagtcacttg	120900
ataggatttc	ccagtgaaga	agcatttgca	acagacaatg	agtatattaa	tccttttgag	120960
gcattacagtt	tagtataatg	ctctttgtta	ggcttcaaca	agtgaatta	ttttgttgg	121020
aagcaaatga	ctattaagta	gaaagaggat	tccacagtctc	acaaagcagt	aatctagaca	121080
ctcgattctg	cctctttaca	agaatacagg	tactcagttg	atttgttttc	tcactccctt	121140
tctttgctat	aagttttaa	caacaatttg	tttaggttaa	tatgtctca	tggaatgggtg	121200
gaaatgatca	gatataaaat	atttggtttg	gttagtttac	tccttatatg	tttgcctggca	121260
agggaaccaca	aatccagttt	agtataattt	ttactctagt	tcactaaaag	tttgatcca	121320
gctgtgtagg	tagtgtttgt	ttcttgttaa	cttttttttc	gtctaaaaga	atactttaaa	121380
acttttcaat	ctcaaatgac	tgtaacttgc	tgacaggtgt	taacagaaga	agtagatctt	121440
tttgtttttt	gottatgacc	tgatatttaa	tatttgagct	tatagattag	agatttggag	121500
agaaatctgt	ttatagttct	attttccctt	gtgtatttt	tccttctagt	acatggaaaa	121560
agaggaatgca	gtgaatatct	tacaattctg	gttgccagca	gataacttcc	agtcctcagt	121620
tgctgccaac	aagggcaca	atgatggaca	ggagggcaca	aatgatgcca	tgattttata	121680
tgacaagtga	gttatattga	tagatggatt	cagcagatac	ttattgaaca	tttgatatgt	121740
tttgtggaaa	taaaagatga	taaaactcagt	ctctgttgtc	aaggagctca	caggaggcca	121800
cataaaagct	gcttttatat	gggtgtttgt	aagcttttgg	ggttctttaga	acaaaagttt	121860
ctgctgggaa	aggggaggtg	tatgtgggtg	aaacaggatg	gcaatgggtg	tgttcaaggga	121920
gtgtttccca	gaagagagat	tttgttttgg	tcccaaagaa	agaaggggaat	tttgcctacc	121980
agagaaggca	gaaaacaaca	ttctaggcaa	aggcatttgg	ccagaagcca	tggaacgta	122040
ggggaaaagt	gcactttcaa	gaaacttgag	tttagataat	caaaggagtg	gggaataaat	122100
atgagagatg	tggtactaat	tggaatagat	tgtaagggac	cttgaatgcc	tatttatggg	122160
tatatattac	tttctgtata	aatctgctca	ggcacgttgt	taattagttt	tttattagtt	122220
ttcactgaaa	atgagaggat	ggaaacatca	tacagttaac	aaaattgaaa	atatctggct	122280
aggcagatga	tgagcttgtg	gccagctctg	taacgtatgg	tattcttttc	atttaacttt	122340
tcttactctg	taaaaaaagt	aattcgttgt	cgggcacggg	ggctcactcc	tgtaatcaca	122400
acacttttag	aggcagaggg	aggtgaatcg	cttgagccca	ggaatttgag	accagcctgg	122460
gcaacatggc	aaaaccggcc	tttactaaaa	atacaaaaat	tagctgagcg	tgatggcggt	122520
cgctgttgt	cctagctact	taggggctgt	aggcagaagg	atcacctgag	ccttgggagg	122580
tcgaggctgc	agtgaagctg	gatccactgt	actccaccc	gggcagggca	gtagagtgag	122640
accctgtctc	caaaaaaa	aaaaacaaca	aaggtaattt	gttatttgta	tccttaagca	122700
aatgotaaaag	gggttaacttg	gggatagaga	aaagtccaca	gatgttaggg	tttgaagaca	122760
ctaatagtat	ctaggccagt	ggttcctgaa	cattagttctg	tgggctcttg	ctgggctgtc	122820
tgcataggaa	tcacctgaga	gcttattaaa	aataggtttt	caggctgggt	gcgggtggct	122880
acgctatata	tcccagcact	ttgggaggtc	gaggcaggcg	gattacttga	ggtcaggcgt	122940
tcaagaccag	cctggccaac	atggtaaaac	cccgtctcta	ctaaaaatac	aagaatttagc	123000
caggcatgat	ggcacacacc	tgtaatccca	gctactcagg	aggctgagga	aggagaattg	123060
ctcgagcccg	ggaggtggag	gttgcagtga	ggcgagatca	tgccactgca	ctccaggctg	123120
gctgacagag	ggagactctg	tctcagaaaa	aaaaaaaaaa	ataggttttc	agtcctgggt	123180
ccgggtggctc	acacctgtaa	tcccagcact	ttgggaggcc	aaggcaggca	gatcacttga	123240
ggtcaggaggt	ttgagaactg	ctgggccaac	atagtgaaac	cttgtctcta	ctagaaacta	123300
caaaaaatta	actgggcatt	ttgacgggtg	cctataatcc	cagctactag	ggaggctgag	123360
gcaggagaat	tgcttgaacc	cgggaggcag	aggactgcat	ctcaaaaaaa	aaaaaaaaaa	123420
aaagggtttcc	agtcctccctg	tctcagaaat	tctgattctg	caggtttgag	gtgtgaccag	123480
gaatctttat	ttttagaaga	cataccagat	aattctgata	aatagccagt	ttagggtatgt	123540
agtcctaattt	tccatTTTT	caagtaaggga	aaataaggcc	cagagaggta	atgattttct	123600
caaaagtcaca	gaacaagtta	gtggcagaat	ttggactgga	atgcagttct	taatgtttctg	123660
tccagtggtt	attctgggtac	agtatgtttg	tagaagggtat	tacgttaagaa	acattgttat	123720
atagatgttg	agatagggaag	agtttacatt	tgaanaatttg	gtctaaaatg	cctgaacatt	123780
caagtcgttg	aggagtattg	accaacttac	tcaatacaac	ataggagatt	cacattttgt	123840
tacaaaaatg	ctgattttaa	aggagagttt	tctttttttt	cttctttttt	atttttttag	123900

atggagtcctt	gctctgtcac	ccaggctaga	gtgcagtgac	acgatctcag	ctcactgcaa	123960
cctccacctc	ctgggttcaa	gogggtctcc	tgccctcagcc	tcctgagtag	ctgggattac	124020
agggtggggc	caccacgccc	agctaatttt	tgtattttta	gtagagacag	gggtttcacc	124080
tgtttggccag	gocggtcttg	aactcctgac	ctcaagtgat	ccaccaccca	ctgcctccca	124140
aagtgtctggg	attatagggc	tgagccactg	tgcccagcct	gcttgttttt	gtatcatata	124200
tatgcacat	cataatcatg	cattatcaac	ctttgtattt	ctgtcaggac	atagaaacca	124260
ttagagtgct	tggaagagag	cctttttttt	tttctcgcat	ttaatgcttt	ttttggtatt	124320
catttcataa	toagottacc	aaaacattac	ctgcattata	cccatcaag	gtagaaatct	124380
ttgtgttatc	aatstttggt	actccotttc	ccacccgagt	catcagtaag	tcctgtttct	124440
tccaaatagg	tcatatgcac	ctagctcacc	cctcagtgct	gttttgtttt	gaatttgtac	124500
atgttttaac	ctgatgcctt	gtagtattga	tgatgtgttc	ttattttatt	ctgtgcatac	124560
aagtctctcag	ctgccttttt	agggaaaatg	accatgtctt	ccttttctat	aaattccttt	124620
ctatctatca	agtcttcaac	agagaaatagg	taccataaaa	tatgtgattg	ttagtctctt	124680
tgccctcagtg	gtagtctgat	ccttacagct	tttaaacac	agtagagttc	accgtcaaga	124740
actaaggatg	gttggcaggg	agatagaaag	gtagcaagtt	gacccaacta	tcctctgggga	124800
agtgggaaca	aagaagggtt	acatcagcac	tgctcatcaca	tagctctata	gttctaggcc	124860
tgccaggtca	atcaagtagc	cttgtataag	attctctgga	ggaggtgctg	aaagttgctt	124920
atacttgcta	tggaatttga	ttttactctg	gatatctttt	taccataggt	acttctccct	124980
ccaagccaca	catcctcttg	gatttgatga	tggtgtacga	ttagaaattg	aatccaatat	125040
ctgcagggaa	ggtgggccc	tcccacaact	tttcacaact	ccattacgtc	aggcctggac	125100
aacctgggag	aaggtaacct	agaacttcaa	acgtatcaaa	ctacaagaag	ttttatttgt	125160
agaactcata	aaatataagg	tgggaaaacc	aagcagaata	gcacagtgga	aattgaagca	125220
gtccagcaaa	gtgatttaaga	gcagaggcct	tgagtctggc	ctggtatgta	cagtcacgtg	125280
ccacataaca	ttttagtcaa	cagtggactg	cgtgtacgat	ggtcctgtac	gattataatg	125340
gatcaaaagt	ggtagtgcac	taataacaaa	agttagaaaa	aataaatttt	aataagtaaa	125400
aaagaaaaaa	gaaaaactaa	aaagataaaa	gaataaccaa	gaacaaaaaa	aaaaaaatta	125460
taatggagct	gaaaaatctc	tggtgcctca	tatttactgt	actatacttt	taatcattat	125520
tttagagtg	tccttctact	tactaagaaa	acagttaact	gtaaaacagc	ttcagacagg	125580
tccttcagga	ggtttccaga	aggagycatt	gttatcaaa	gagatgacgg	ctccatgcgt	125640
gttactgccc	ctgaagacct	tccagtggga	caagatgttg	aggtgaaaga	aagtgttatt	125700
gatgatcctg	accctgtgta	ggcttaggct	aatgtgggtg	tttgtcttag	tttttaacaa	125760
acaaatttta	aaagaaaaaa	aaaattaaaa	atagaaaaaa	gcttataaaa	taaggatata	125820
atgaaaaat	ttttgtacag	ctgtatatgt	tttgttttta	agctgttatg	acaaagagat	125880
caaaaaagcta	aaaaaaagtaa	aacagttaaa	aagttacagt	aagctaattt	attattaaag	125940
aaaaaaatttt	taaataaatt	tagtgtagct	taagtgtaga	gtgtaagtct	acagttaggt	126000
acaataatgt	gctagggcct	cacattcaact	taccactcac	tcgctgactc	acccagagca	126060
acttccagtc	ttgcaagctc	cattcatggg	aagtgcctta	tacagatgta	ccatttttta	126120
tcttttatata	tgtattttta	ctgtgccttt	tctgtatttg	tgtttaaata	cacaaattct	126180
taccattgca	atagtggcct	acgatattca	ttatagtaac	atgtgatata	ggttttagag	126240
ccaaaagcaa	taggttgtac	catatagcca	aggggtgttag	taggccatac	catctagggt	126300
tgtataagta	caactctgtga	tgttagcaca	atggcaagca	gcctaaccga	aattctgttt	126360
attgattgat	tgattgatgg	attgattgag	acagagtttc	actccattgt	ccagggtgga	126420
gtgcagttgc	acagtcttgg	cacactgcaa	cttctgcctc	ccagggtcaa	ccaattatcc	126480
tgccctcatcc	tcccaagtag	ctgggattac	aggcaggcac	caccataacct	ggctaatttt	126540
tgtatttttag	tagagacagg	gtttcaccat	tttgccagg	ctgttctcga	actcctgacc	126600
ttaagtgate	tgctgtcttt	ggcctccgaa	agtyctggga	ttacagggcat	gagctaccat	126660
gocctgggag	taactgaaat	tctctaattg	cattttcctt	atctgtaaa	tgacgataat	126720
atgacggttt	acctcaaagt	tactttgatg	attaaagtaa	ggtaattgat	ataaaaatac	126780
tattaaacata	gtacctgaca	catggtaagc	atcaaaaaat	gttaactact	tttattacta	126840
ttattattac	gtatttttaa	ataattagag	agcagtatca	aaaatttagct	gggcgttagtg	126900
gcattgcaoct	atagttccag	ctactcagga	ggctgaagct	ggaggattgc	atgagcctgg	126960
gaattaaagg	ctgcagtgg	cogtgttcat	gcccctgcac	tcagccttg	gtgacagagc	127020
aagaccctgt	cttgaacaat	ttaaagaagg	attatgcgcg	aacgttagct	tagaaatgat	127080
ccacatataat	caccagtaac	tgtcaacagg	attggaaccc	tagttttggg	tattatgatc	127140
acaaggtatt	attaatagct	tattaataat	aaagcgttgg	ctaggcaccg	cgactccatc	127200
ctgtaattccc	agtaactttg	gaggccgagg	tgggtggatc	acctgaggtc	aggagtttga	127260
gaccagcctg	accaacatgg	agaaaaccca	tctctactaa	aaatacaaaa	ttagccgggc	127320
gtgggtggg	atgcctgtaa	tcccagctac	ttaggaggct	gaggcaggaa	aatctottga	127380
acccgggagg	cagagggttg	agtgaagctg	gatcgaccca	ttgcaactca	gcctgggcaa	127440
caagagcaaa	actccgtctc	aaaaatataa	ttataataaa	taataaaaag	taaaagtattg	127500

atgtttgtga	atgatttatt	cttctaata	actagaggag	atthttccag	gaatttcaga	127560
gccagtggag	ttatgttget	tgtatgtgtc	atgtgtatcc	aggtgaaaaa	acttaattaa	127620
acgctattat	ataataccat	acataaaaa	tgaatttttag	gaataactgaa	gaatgacata	127680
tagaagtcaa	atcattaaat	agctagtagt	aaacagaata	gagtgtcagc	tgttaaccaa	127740
tgatgataat	atthttcaca	ttaaaattaa	accttttctg	atthttaaag	aaaagttcag	127800
atctgtatca	tataaagaat	gtaaattttc	agggtaataa	aattaaaaatg	cagagagaaa	127860
aatgcaaaaa	tagttctttac	tagatgtgtg	tatgttaagg	acttagacta	atthttaaaga	127920
cactgtcaag	accctggtag	ttaggttaga	aaaaagacat	gaatgattca	ttcaacaaaa	127980
actttgagta	ttttctgtgt	agatggtagt	gttacagtgg	ttaacaaaaat	aaatgtgttt	128040
ctgctatcct	ggagcttagt	ctacaaaaaa	ggtacatat	ggcggggcac	ggtggtctac	128100
gcctgtaatc	ctagcacttt	ggaagatcga	ggcgggtgga	tcactcgagg	tcaggagttc	128160
aagaccagct	tggcacaacat	ggcgaacccc	cgtctctact	aaaaatacaa	aaatttaactg	128220
ggtgtgtgtg	oggacacctg	taatcccagc	tactcgggag	gctgaggcag	gagaaatcact	128280
tgaacctggg	agacagaggt	tcagtgtagt	cgagatcatg	ccactgcatt	ccagcccggg	128340
ggacaaaagc	gaaaaatcgt	ctcaaaaaaa	caaaaacaaa	caacaaaggc	acgtattataa	128400
tacgaacata	aataatttaca	aattatactg	aataagttct	catgttttat	atthtcttgt	128460
ccagttacaa	acttttctct	cgtagaatta	gaaatataaa	taataaacat	gagaactcat	128520
tcagtataat	taataattat	taaatgtaaa	taaaaacatc	tatgtacaat	taggcattta	128580
tttaagaatt	atthtgaataa	aaaacaatgt	ggaaacagat	atthttgat	atthtctagt	128640
attgaaattg	ataatgtttc	tttgaagagt	aaagtgaaca	tatatattaa	agttaaaatt	128700
taactcagca	atcacacgoc	tgggtgagta	tcttaaggaa	atcagtttga	aagtaaaatc	128760
aatatatgga	caaagacttt	aacattttatc	ataaacagga	aaaatcgagt	ttcaaaattat	128820
atcctatgga	ctattttctg	ctaaaaagta	ttaatatcaa	ctttatgtaa	tactttctgt	128880
acaaatattt	tggggggagaa	aacccaacaa	aattacatgc	attgtaat	tttttttttt	128940
ttttttttta	gacagttctg	ctccagcgtc	caggctggag	tgcagttggt	caatctcggc	129000
tcactgcaac	ctccatctcc	caggttcaag	caattctcct	gcctcaggcc	tcccagtag	129060
ctgggattac	agggcgtcac	caccatgcct	agctaat	tatagtttt	agtagagatg	129120
gggtttcatc	atgtttggca	ggctgtgtct	gaactcctgg	tctcaagtga	tccgtctgpc	129180
tgggctcct	agagtgtgga	gattacaggt	gtaagccact	gcacccagcc	ttatgcat	129240
taattttaat	ttgtaaactg	tacaaaggga	taatacttgt	agtacaacaa	gaagtaaaaa	129300
catthtttat	aggtagttaa	catttgtaac	cagtagaatt	ataggtaaaa	tttattttat	129360
taaaaacagtt	ttagttggat	ttgatttcaa	ctttaaaaata	atgcttttca	tctctatcag	129420
gtctttttgc	ctggcttttt	gtccagcaat	ctttattata	aatatttgaa	tgatctcatc	129480
catctgggtc	gaggagatga	atthttctggc	gggaacgtgt	cgctgactgc	tctgtggtct	129540
gttggccctc	ctgatgagtc	tcacccaggg	agttctgaca	gctctgcgtc	tcagggtattg	129600
actgatttgc	tctgcatata	gggagaaaa	catacacatc	ctttctctca	catcccagta	129660
acagatccta	ttattttgtaa	atthtttaagt	gtggaaaaaa	aagataaaa	ccaggccacag	129720
tggcctgtgc	ctgtaatccc	agcacttttg	gaggctgcgg	tgggaggatc	acacgaggtc	129780
aggaattoga	gaccagcctg	gocgaacatg	tgaaccccca	tctctactaa	aaatacaaaa	129840
attagccggg	catggtggca	ggcacctgta	atcctagcta	cttgggaggc	tgaggccagga	129900
gaatcgcttg	aacccaggag	gcagaggttg	caatgaacca	aaatcacgcc	actgcactcc	129960
agcctgggtg	acaaagttag	actgtgtctc	aaaaaaaaaa	aaaaaagaga	gaataaaaa	130020
tagcctactt	actatcttct	aatcaaaagca	tttgttgtaa	cttaaaatat	actgtattgt	130080
aaagtatcat	gctgtttcat	ttaggccatt	attctatttg	aatctgtggc	tgtttctctt	130140
aataaatcaa	gtaatatgga	atataatcat	agcctctgaa	gagctcttta	tgtaggtatt	130200
tatttaggat	actttttgta	aaataagtgta	atgaattctt	aggtctcctt	tttttttctt	130260
ttcttgagac	agggtctcct	cgtgcaacc	tggaaattct	gggtctaaa	aatccaccca	130320
ccacagcctc	ctgaatagct	gggactagag	gcattgcacca	ccacgcctgg	ctaatttgaa	130380
atthtttttt	ggccaggcat	gatggttcac	gcctgtaatc	ccagcacttt	gggagaccga	130440
ggcaggcaga	tcacgaggtc	gggagatgga	gaccagcctg	gccaacgtgg	tgaaccccg	130500
tctctactaa	aaatacaaaa	attagctggt	tatggtggct	catgcctgta	atcccagcta	130560
cttggggaggc	tgaggcagga	gaatggcttc	aaccaggagg	tgggaggttg	cagttagccg	130620
agatcacgcc	actgcactcc	tgcattggtga	cagagtggaga	ctccatctca	aaaaaaattt	130680
ttttttttaa	tgtatggagt	ttgctgtgtt	gctcaggctg	gtcttgaaac	cctgacctca	130740
aatgcgcctc	gcttcagcct	aagtttcttt	tttttttgta	aagagacagg	gtcttgctat	130800
gttggccagg	gtagtctcaa	actcctggct	tcaagcagtc	ctcccacctt	ggcctctcaa	130860
agtgtcggga	ttacaggcgt	gaacccactac	ctataatgtt	gtgtttcaact	caaggccttt	130920
tgttttctgt	ttgcattacc	gtgccacatt	gtgcatttcc	ttgacctttt	ttgggttttt	130980
tggagtgcct	tcatatgtta	aaccatacct	gattctcctc	aaaatcacac	aaagttagaat	131040
atcctaagac	aagaaatcta	aggaggcata	aagaagttaa	ctggttttat	ttaactcaaca	131100

cagtaaatga	tagagccaga	aatattcccc	ttctagtgtt	cttcaccatc	agcttaatgt	131160
agcataataa	ttttctaatt	actgttgaca	aataaataac	cctttgaatt	ttcaatactg	131220
ggccttggat	aaattttcct	aatttgttaag	agagtattat	cgtattggca	tttcaaaaagc	131280
tctcctgagt	atctttttct	tctgttaagt	ttacctagga	gataaaotgc	tgagtatggt	131340
tgccattttg	gttttttgat	ataggttaga	atgtottggg	tttttttttt	tttttttttt	131400
gtttttgttg	ttgtcattgt	ttgagacagc	atcttgctct	gtcgccagg	ctggagtga	131460
atggcacgat	cgtggctcac	tgcaacctcc	acctccggg	ttcaagcaat	tctcctgcct	131520
cagcttcctg	agtactggg	attacaggca	tgtgcaacca	caactggcta	atttttgtgt	131580
tttttagtaga	gaagggttt	cacctgttg	gtcaggctgg	tattgaactg	ctgacctcat	131640
gatccacctg	cctcgccctc	ccaaagtgt	gggatggcag	gcattgagcca	ctgcacctgg	131700
ctgaatgtct	tgtttttgat	taggcaacta	agaaaggcct	aggtactaac	cataaaaatat	131760
atttttatatac	cctttgttga	tactatatat	atagaaaact	gcacttatca	taaccttaga	131820
caccttgaag	aatgttcaca	agcagaacta	acctatgtga	cccagcatcc	agatcaaaaa	131880
cagcattatc	agccctctca	gaagccctct	tgggccccct	ccattcaactg	tccttcttgt	131940
caccaggggtg	gctactatcc	tgacttttga	tggcatagat	tagcattaac	tgttcttgtc	132000
atttttataaa	taaaaccata	ctgtgtattc	ttttcttgta	cagctttatt	gtgctaattc	132060
acattttacat	catacaattc	agtggttttt	atatgggtcac	agagttaggt	aacctattcc	132120
acatcgattt	tagaacattt	ttttcactcc	agatagaaaac	cccccttact	taaactccaa	132180
atccccoact	ccaccagccc	taggcagcca	ctagtctact	ttttatctct	atagagacaa	132240
tagatttggc	tattctggac	atttcataaa	catggaaaccg	tatatattgt	ggtcttttgt	132300
tgccaaactgt	ctttcactta	gcattcatgtg	ttcaaaagag	catcatgtta	tccatgtttg	132360
gcattgtatca	gaattttatt	cctcattatg	gccaatatatc	ccattgcaag	gattttatgac	132420
cattttatttg	aatgttaacc	tctttctctg	catttatcaa	taatgctact	gtgacctatt	132480
gtgtacaagt	ttttgtgtgg	atacagggtt	tcttttttgt	tttaaatltg	aggttgagtc	132540
ttgctctgtc	gcccaggctg	gagtgcagtg	gcacaatctc	ggctcaactgc	aacctctctg	132600
tctcgggttc	aagcagttct	cctgcctcag	cctcccgagt	atctgggact	ataggcacgc	132660
accaccacgc	ccagctaatt	tttttagtaga	gatgggggtt	cacctgttg	gccagctctg	132720
tctcgaactc	ttgacctcaa	gtgatccacc	catctcggcc	tcccaaaagt	ctgggattac	132780
aggggtgagc	cactatgccc	ggctgttggt	ttcatttctt	ttgttgtata	tacataggag	132840
tagaattgct	gagtcaagag	gtaactctta	aacttattga	aaaactgcc	gattgttttc	132900
cgaaaaggct	gcaccatttt	gcaatcccac	cagcagtgta	tgagttttac	agcttctcca	132960
caatttcattg	gaacttatta	tctgttttgg	tgtttttaaa	aatgatagtc	attccaataa	133020
gtttctaactc	agtgtgggtt	ttgcacttct	ctgatgagta	atgatgttga	gcattctttc	133080
atttgccttat	tggcctttgt	tctagctttg	gaaaaatggt	tattcaaatc	ctttggccat	133140
ttttatttttt	atttttattt	tttttgagacc	tttttgagacc	aagtctcaact	ctgtcagcca	133200
ggctggagta	caatgggtgtg	gtctcagctc	actgcacact	cgcctcctg	tgttcaagtg	133260
attctcctgc	ctcagcctcc	cgagtactgt	ggattacatt	tcaggcacc	gccagcatgc	133320
cgggtctgatt	tttgtatttt	tactagtgc	agggtttcac	catgttagcc	aggctgggtc	133380
caaaactcctg	acctcagggtg	atctgcctgc	ctaggcttcc	caaatgtctg	ggattacagg	133440
cgtgagccat	tgggcccagc	ctagattttc	ttttttcttt	ttttttttga	gaaggagtct	133500
tgctcttggt	gcccaggctg	gagtgcattg	gcacaatctt	ggctcactgc	aacctctgcc	133560
tcttgggttc	aagcgatttt	cctgcctcag	cctcccaggt	agctgggatt	acaggtgcct	133620
accaccacac	ccagctaact	tttgtatttt	tttttagagac	aggggtttcac	catgttgccc	133680
aggctggctct	caactcctga	cctcagggtga	tcacactgcc	ttggcctccc	gaagtgtctg	133740
gattaccggc	atgagctacc	aggcccagcc	aattttctca	ttatatgtcc	caggctgggtc	133800
tcaaaactcct	gggttcaagt	gatcctcctg	ccttggcctc	ccaaagtgtg	gggagtacag	133860
gcgtgagcca	ccttgctcag	cccccttgcc	catttttaaa	ttagattgoc	tttttatatt	133920
gagtttcagg	agtcctttat	atattctaga	taaatgtccc	ttatcaaat	atattatttc	133980
caggatatttt	cttcattctg	tgagttgtct	ttcctctacc	ttttaaaaaa	ggtgggtttt	134040
tggtttgttg	ttgtttgtgt	tttttaagat	aaggtctcat	tctgctgccc	aggctggagt	134100
gcagtggcac	aatcacagct	cactgcccac	tcaacttcc	gggcccgaagt	gatcctotta	134160
cttcagcctc	ctgaatagct	agggccatag	atacacacta	tcacacccag	cttttttttt	134220
ctgtttgttag	agacagatct	tactgtgttg	cccaagtgtg	tctcaaacctc	taggctcaaaa	134280
gtgattctcc	cacctctgcc	tcccagagtg	ctgggatttac	agggtgtgagc	cacacgcaac	134340
ctgtcttttc	actattaata	gtgtcttctc	gcttcagcct	cccgagttagc	tgggattaca	134400
ggcaccaccc	accatgcctg	gctaattttt	ttgcattttt	agtagagaca	gtgtttccac	134460
atgtttccccc	ggctggctct	gaactcctga	cctcaggtga	ttcacctgccc	atggcctccc	134520
aaagtgtctg	gattacaggg	gtgagccact	gcacccggcc	aaaatattgc	cttcttaaca	134580
gtattgtctt	ctaatttgtg	aacatggatg	tatcttcatg	tatttatgtg	ttctttccatt	134640
tcagcagaat	tttgtagttt	tcagagtaga	agcctttcac	ctcctgggtt	catttatctc	134700

tatgtttttaa	gtttttttt	attocattat	aaatagaatt	gtttttttaa	tttcattttt	134760
agattgtttg	atgagagagc	atagaaatac	aagtgttttt	tacatgttga	tcttgcaact	134820
tcaactttga	taaatctgat	tgttagctct	aatagttttt	ttgtggattc	tttaggattt	134880
tcaatatata	agatcatgtc	atttatggat	agagatagtt	ttttttctgg	ctagaaotta	134940
cagagcaatg	atgagtagaa	gtggcagaag	caaaaatctt	tgtcttggtt	octatctgac	135000
agggaaaagc	ttcagtttca	tcatttaata	tgatgttagg	tgtgggtttt	caataaatgc	135060
ctttttttcag	attcaggaat	ttccctatca	ttcttgattt	tttaaggctt	tttttttttt	135120
ttaaatcatg	aaagggtgtt	gaatatgttc	atgtttcttt	tgtatcagta	taaatgatcc	135180
tatgtgattt	gggtttttatt	ctgttgatgt	gaaatattaa	ttgattttca	gatgttaaac	135240
caaccttgca	tacctgagat	gaatctcact	tggtcatggg	gtataaatctt	ttcaatatgc	135300
tgtctggatt	catttactgg	tattttgttg	aagattttgt	atctgaacgc	tttaagataac	135360
atttacactc	tatcagaaat	gaattgacca	taaatgtgag	agtgtatttg	tgggttcttg	135420
attctcttcc	attccaaaaga	tagacataca	tcogtctgta	tgtctgtctt	tatgccaagta	135480
ccatactctc	ttgtactacta	ttgctttgta	ataagttttg	aaatcagaaa	gtataaatga	135540
gatttttggt	tctgagtaac	agtcctcata	gaattagttg	ggaaatatct	cctctttatt	135600
ctgggtccctc	tttctttttt	gttttaactgt	gtatcttgga	gattgttccct	tctcaacaca	135660
tgagagccgc	tttccctacc	ctcccaacc	tgtctatagag	aggtctataa	gtgtctgttc	135720
aattatttta	tttacttaac	ctattactta	gtcggggaca	tttaagcttg	ttatgtcttt	135780
tatttttaaac	aatgctgcag	tgaataatct	tgatatabaag	tcattttcca	tcaatatag	135840
tctctctgt	actgaatttt	tagaagtggg	atttctagg	caacctatgg	ctctgtattt	135900
cacaaaaata	ccaattctgg	tttttcttgt	ggaggtgggg	agttaggggt	agaatgctgg	135960
aggagaactt	gctgtactca	gctggctagt	cattttagaa	aggtttccct	agcttctttt	136020
tgtcatatgg	cctcaccag	aalcaaaaac	attcctattt	acctgtataa	catggggctt	136080
tactacccaa	gatacatatt	tctggatgta	tgacagcttt	tcatattgaa	gaaataatgc	136140
tgtgagtaca	gcacatttgt	tgggaacttag	gtcgttaaga	atgtcttata	aattcataca	136200
ttatacattt	tatttttttt	tatttttttag	tttttgatac	agagtcttcc	tctgtcggcc	136260
aggccagcgt	gcagtgggtac	aatcttggt	cactgcgacc	tccatctcct	gggtccaagt	136320
gattctcatg	tctcagcctc	cagagttagct	atgggttacag	gcacgcacca	ccatgcccgg	136380
ctaatttttt	tatttttttag	agaaaactggg	tttccaccata	ttgaccatgc	tggcctcgaa	136440
ctcttggcct	caagtgatcg	gcctgcctca	gcctcccaaa	gtgctgggat	ccttgtattg	136500
ggtaaaagat	gaatattgag	ggctgcactgg	tggtccatac	ctgtaatccc	agcactttct	136560
gagactgagg	tgggaggagt	ectggagccc	aggagggtga	ggctgcagtg	agttgtgac	136620
ggcccatgtc	acttcaacct	aggaattata	ggcttcagtc	actgtgccc	gcattgtac	136680
tttaatatgt	tgtcttctct	tttttagctat	agtatgaggt	tacattttcag	agtcatttgt	136740
gttaagcatc	tttaagtga	tgaggttgag	tgaaaagttac	tctctatttca	aacactgaag	136800
aaaattttgt	acaaatctgt	cacattccaa	gcccaggact	gattgtttca	tatactctca	136860
attttacaat	ttctattgta	gtccagtgtg	aaaaaaggcca	gtattaaaaat	actgaaaaat	136920
tttgatgaag	cgataattgt	ggatgcggca	agtcctggatc	cagaatcttt	atatcaacgg	136980
acatattgoc	ggtaagctta	gctcatgccc	agaattttta	caagtgtata	taactttgca	137040
tcttttaaat	tttttaatta	aattttacat	ttttttctaa	tctattatta	tatgcccaga	137100
actttcactt	agagtgtgca	gtataatgtg	gtgggttaagt	ataaaggctc	tggagtgtat	137160
tcctgggttt	taatcttggc	tctgccattt	attggcagcc	gctaacctct	tggatctcca	137220
gtttcttcat	ctgtaaaaatg	agaataataa	agtgaataa	tgccaacatc	atttactctg	137280
ggctgcataa	ctgatacttg	gaaaaagtat	tcctttgagt	tttaagaatta	agttggttat	137340
tcatttttagc	ttgtaataaa	aagatagtga	ttcataggat	atgccactta	ctgaaattta	137400
ccacagatcc	aatcataaaa	tcactttctc	ttccctaaag	atagcttgat	taacatgtaa	137460
agggtgtgta	aggcttgatt	acactaccc	gatacgtacc	ccagttccca	gcagcaccat	137520
gaaaaaggga	tttcaacata	tttaattact	ttcagtagaa	agtaaacagt	gtaggccagg	137580
cgcagtggct	cacacctgta	atcccagcac	tttgggaggc	cgaggtgggc	ggatcacgag	137640
gtcaggagat	tgagaccatc	ctggctaaca	cgatgaaacc	ccgtctctac	taaaaatata	137700
aaaaatttagc	cgggcacgtg	ggcaggcaac	tgtagtccca	gctacttggg	aggctgagac	137760
aggagaatgg	ogtgagcccg	ggaggcggag	cttgcaagtga	gcttagattg	tgccaactgca	137820
ctccagcctg	cgcagtggag	cgagactctt	gtctcaaaaa	aaaagaaagt	aacagtggta	137880
ttgggagact	gaggagccta	gaaagtactt	gaaggaaagta	aaaggtttgt	ttgacccact	137940
tgtatttgga	aagccagctt	tttcagctgt	gtcagctttg	tgtagtgtat	tttagttctt	138000
cttttagaaa	ataacggaca	aggccgggca	cgggtggctca	cgctgtaat	cccaccactt	138060
tggggggcgg	agacggggcg	attacctgat	ctcaggagtt	cgagaccagc	ctgggcaaca	138120
tggtgaaaac	ccgtctctac	taaaatacaa	aaagttagcc	gggcgtgggtg	gggtgtgctt	138180
gtagtcccag	ctactccgga	ggctgaggca	ggagaattgc	ttgaaccggg	gaggccgagg	138240
ttgcagtggag	ccaagatcac	accattgcac	tgcagcctgc	gagacagagt	aagactctgt	138300

ctcaaaaaat	aataataaaaa	taaaaaagaa	tggaacagtaa	acctaataatga	gttcattccc	138360
aaagatgatg	ttattcttaa	gggatgggtc	atttatttaa	gaccttacat	aaagtctatc	138420
aattggcgtga	tttttcaott	ctgtaattgt	gtgtatgtat	aatgtaaaata	tatatgtttt	138480
tgttttgttt	tgggtttttg	agacggagtc	tgcctctgtt	gctcaggctg	gaatgcagtg	138540
gtgcaatctc	agctctctgc	aacctctgtc	tcccagggtc	aagcgtttct	tctgactcat	138600
cctcccaagt	agctgggact	acaggcacgt	gccacacgc	cgggctaatt	ttttgtattt	138660
ttagtagaga	tgggggtttca	cogtgttagc	caggatgggc	tcaatctcct	gacctcgtga	138720
tccaccgcgc	tiggcttccc	aaagtgttgc	tattacaggc	atgagccacc	acaccagca	138780
tgtatttttt	aaatgtataa	aatgaagcag	aaaagagaaa	tgataatttt	tcttcattct	138840
gaaagattat	cttcaccagg	cgagtggtct	cacacttgta	atcccagcac	tttgggaggc	138900
ctcggcaggc	ggctcacttg	agttcgaac	cagcctggcc	gacatgggtga	aactccgtct	138960
ctactaaaaa	taataaaata	aagatgggtt	taatatatgt	tttagtttta	tgatttttagc	139020
atctttctga	aatttttctc	aaggcaagta	aatttctatc	agttgggtata	ttgggtaccca	139080
tctatgaaat	aactttattag	gaagatatct	ctaaaaataag	atcactttgc	ctaaaaataa	139140
ctgatatatt	gatgttcaca	gaatttttct	tttaaccgac	ttgataaatg	cattattctt	139200
gacgtcaagt	gattccacott	cctcagcctc	ccaaaagtgt	gggattacac	acatgagcca	139260
cgcacactgg	cattattctt	ataaaagggt	aaatttctag	ttaaagttta	tgctctcttt	139320
gttcattgtac	cattgtcttat	tttcttccct	tcctactcac	agtaatcatt	cttatgggtat	139380
gcacttttgt	ttgtctattt	ttatgttaatt	gatatttacgc	tccattctgt	acgttgtact	139440
ttcattcaca	gtgagttttg	gacatctcta	tgttctatcta	tacagactta	cttcaatttta	139500
actacactgt	agtattccgt	atgtaaatatt	tactataact	catcactgta	gcagagcatc	139560
tcatagtgtta	tgtattactc	ttttgccatt	ttgggtatcaa	tgagtatttta	agtcattttgc	139620
agtttttccc	ttttataccc	agttattacag	aggatctctt	tttatatgct	tcctttgtacc	139680
aagaggcaga	ttaaaaaatt	tttttttgaa	aaaatttttg	aaaaaaaatg	aaatgaagtc	139740
tcactatggt	gcccgagctg	gtctcaaaact	cctaggtctca	agcaatcctt	ccatctctggc	139800
ctoccaaagt	gctgggttta	caggcatgag	ccaccatgct	tggcctacat	tttaaatttt	139860
gatagctctt	acaatttact	ttgtaaaagta	tctgcactcat	tttatgttct	caccagtctt	139920
taataagaat	acttcatact	tttggctgga	cacagtggct	cacgcctgta	atcccagcac	139980
tttgggaggc	cgaggcgggc	agatcaagag	atcgagacca	ccctggccaa	tatggtgaaa	140040
ccctgtctct	actaaaaata	caaaaattag	ctgggcgttg	tgggcacccc	gtagtcccag	140100
ctactcgaga	ggctgagaca	ggagaatcac	ttgaacccgg	gaggtggagg	ttgcagtga	140160
cttagatcac	accactgcac	tcagccttag	caacagagtg	agactctgtc	tcaaaaaaaa	140220
aaaagaatac	ttcagactta	attttttttc	cagtcttaag	tgtttgctaa	tgagattgag	140280
tttcttttgg	tatgtctctt	gattgttctag	gttttttctt	ttatgaattg	actgttctatc	140340
tcttttccac	atttattctg	ttgggtgatt	ttatttagtga	cttggttaaaa	ttctgtatat	140400
tttttccagca	tgacacttca	ttattcaaaa	aaaaaaaag	attctctatg	ttctctgata	140460
ctaactcattg	gttggtaata	cottaaaaat	aagacccctta	ctgtattttt	tgcttttttt	140520
tttttttttt	tttttttttt	tttgagatag	agtcttgcctc	tgttgcccag	gctggagtgc	140580
aatgggtatga	tctcggctct	cagctcactg	oaactgcac	ctctacctcc	ctgtttccag	140640
caattctcct	gccttagcct	cccaagtagc	tgggattaca	ggcatccacc	accacaccca	140700
gctaattttt	gtatttttag	tagagacag	gtttcaccat	gttggccagg	ctggtctcaa	140760
actactggcc	tcaagtgatc	cgcttgcctc	ggcatcccaa	agtactggga	ttacaggcat	140820
gagccacagt	gcctagccac	tttttgcttt	ttactttgt	tttatagtac	tatagtttta	140880
gtataaacag	atgtatgtat	acacacaact	atggctttat	aatatgtttc	agtcattgtt	140940
agagcaaggc	ctaccttttg	ggtgtctctt	ttacaaaatt	gtcttggcta	ttcttgtgct	141000
ttttttctta	tttgtgaatt	ttagaattgt	gaattacctg	ttgactcacc	atgttttgtta	141060
aactgaggat	tttgaatgga	attgcactca	attaaagatt	atcttgcctt	ctgtgcagca	141120
atgttttatt	tcaaaataat	cctactttta	attacttagg	atagctataa	atttgtgttt	141180
tggctttcta	gatttagatg	aaacgcttta	aattgattgt	tttctcctaa	atttaaaact	141240
gattgttaga	agttaaagtc	ttctgttcat	tcttatttag	gaagatgaca	tttgggaagc	141300
tcagtgaact	ggggcaattc	atccgagaat	ctgagcctga	acctgatgta	aggaatcaa	141360
aagggttgtg	gtgtttttat	aagcctttac	tcacattagt	tcacattagt	gattgactgt	141420
aagtcaaaga	ccacttaagg	tttaaaactgt	ttatttttga	aagtaaccac	tgtatctttc	141480
accttgtgtt	tatagtccaga	agtaagtaca	agggcttctt	gtagtccacat	ctttatgcaa	141540
tctcctctga	atcaaaagtt	agtgaacttg	ctttgcacat	ccagaaggca	catgaatatg	141600
aaaaagcatt	gtctattttc	ttattttaatg	gcataaatcc	cgacctaaagt	tggaacttaat	141660
gtttgagacc	gtttattttta	ttaaattata	ttttttctct	tttctttttt	ttttttgaga	141720
cagttcttgc	tctgtcacc	agaccggagt	gcagtggtct	gaccgcacct	cactgcaacc	141780
tctgtctcct	aggttcaagc	gattttctctg	cctcactctc	ctgagttagct	gggactacaa	141840
gtgcgcacca	ccacacctgg	ctaattttttg	tatttttagc	agagatgag	tttcaccacg	141900

ttggctaggc	tggtctcata	ctoctgacct	caagcaatcc	atccgccttg	gcttcccaaa	141960
gtgctgggag	tacaagtgtg	agccaccatg	cctggcctta	ttaaatttat	tttattataa	142020
ttcctcaaga	ttgatgaaag	taatgaaata	taaaagtaat	gaaatatatg	tggaaaaatg	142080
actggattaa	gaaaatgtgg	cacatataca	ccatggatac	tatgcagcca	taaaaaagga	142140
tgagttcatg	tcctttgtag	ggacatggat	gaagctggaa	accatcatte	tgagcaaat	142200
gtctcaaggga	tagaaaacca	aacacccgat	gctctcactc	ataggtggga	attgaacaat	142260
gagaaacact	ggacacaggg	tgggggaacat	ccacagctgg	ggcctgtcgt	gggggtgggg	142320
gctgggggag	gaatagcatt	aggagatata	cctaataata	atgacgagtt	aatggggcca	142380
gcacaccaac	atggtacatg	tatacatatg	taacaaagct	gcacgttgtg	cacatgtacc	142440
ctagaactta	aagtataata	aatttaaaaa	aaataaataat	atgtggaaaa	tattaatagg	142500
tcaaaattca	aattgttcat	ttaatcagaa	gagtagttta	gtcaaatcca	agggttagac	142560
aacagaaatc	ttttttgtca	agtgcattct	ttgtgactga	tttcattttc	ttcctgggtt	142620
acacaggaag	atttcagaaa	caaagtgtgga	tcogtgacag	atggtatcta	gaagttttta	142680
gtttggttga	attgacagta	ttttattgag	taaaagatac	taatttttgt	aagaagaaaa	142740
attcaatttt	gataagtatg	tttaagatta	agagctattg	gccaggcgct	gtggctcatg	142800
cctgtaatcc	tagcactttt	gggaagctgga	gcaggtgggt	cacgaggtca	agagatttgag	142860
accatccctg	ccaacatggc	gaaacccctgt	ctctactaaa	ttagccaggc	gtgggtggca	142920
atgcctgtgc	acccgcctcc	gggtttaagc	gatcctactg	cctcaggctc	ctgagtagct	142980
gggattacag	gcgccatggc	taattttttgc	attttttagta	gagacagggg	ttcactacat	143040
tggaagagct	tggtctggct	caaacctcctg	acctcagggtg	atctgccccg	cttagacctc	143100
caaaagtgtg	ggattacagg	catgatccac	catgtctggc	catcttatctt	atcttctttt	143160
tttttttttt	ttttgtttga	gaacggagct	tgctgtgtcg	cccagagctg	gagtgcaatg	143220
gttgcgagtc	agctcaactg	aaactctgoc	tcctgggttc	aagcaattct	cctgctcagc	143280
tcttccaagt	agctgggatt	acaggcgctg	gccaccacat	ctagctaatt	tttgtatttt	143340
tagtagagac	aggggtttcac	catgtttggc	aggtctggct	cggaaactcct	gacctcgtaa	143400
tctgcccacc	tcggcctccc	aaagtgtctga	gattacaagt	gtgagccaact	gtgcccagcc	143460
atcttatttt	ctttcttttt	ttttgtcggg	tgggaggggg	acagagtcct	gctctgtcgc	143520
caggcttggc	tcactgcaac	ctctgcccc	caggttctag	caattattct	gcctcagcct	143580
cccaagtagc	tgggattata	ggcacctgoc	accacgcctg	gctaattttt	tggtattttt	143640
agtagagatg	gggttttgc	atgttgacca	tgctggcctc	aagtgatccg	cccaccttgg	143700
cctcccaaa	tactgggctt	acaggcgtga	gcttgtattg	ggtaaaagaa	caatattggg	143760
ggctgcattg	gggttcatac	ctgtaactctg	agcactttgt	gagactgaga	tggaaaggag	143820
ggtggagccc	aggaggggtga	ggctgcggct	gcagtgaatt	gtgatcacgc	cattgcactt	143880
ccacctaggt	aatggagcaa	gacctgtct	ctaaaaaaca	aaacacaatt	tttttaagga	143940
atactgggaa	gaggtcagtg	gtggttttag	aacagaggaa	gtgccagatg	acctttgtga	144000
ggcatctggc	aggaagaact	ctacagtgct	tttaggtagc	ttctgtccat	aaggataatg	144060
gggtctcctc	cccagtatta	atagaaaaac	cttgagctgt	tttttttgt	ttgttttgtt	144120
tggttttttt	tcctgagatg	gagctctctc	ctgtcggcca	ggctggagtg	ctgtggcgcg	144180
atcttggctc	actgcaagct	ctgctcccca	gggtccacac	attctcctgc	ctcagcctcc	144240
caagttagctg	ggactacagg	tgteccacc	cccgccagc	taattttttg	ttatttttag	144300
tagagatggg	gtttccacc	gtcagccagg	atggtctcga	tcctctgacc	tcgtgatccg	144360
ctcgcctctg	ccttgcaaa	tgctggagtt	acaggcgtga	gccacccgtg	ctggcctggg	144420
ttttttgttg	ttgttattta	tttatttatt	tattttattt	ttgagacaga	ctctcgctct	144480
gtcgcgccgg	ctggagtgtg	gtggcacgat	gtcggctcac	tgcaagctct	gcctgcccag	144540
ttcaagccat	tcctctgcct	cagcctcctg	agtagcaggg	accacaggcg	ctcgccacca	144600
cgcccggtca	attttttgtg	tttttagaag	agacgggggt	tcaccgcatt	agccaggatg	144660
gtctcgatct	cctgatgtcg	tgatccgcct	acctcggcct	cccaagtgcc	tgggattaca	144720
gggtgtgagcc	accgtgcctg	gcctgatttt	tttttttttt	taactcggtc	tcatacctct	144780
gacagctcat	gaagaagtgc	tcctgcttca	tatgtatatg	tggttagcata	gtgttaacat	144840
agcatagggtg	ttcgggtgtt	gcagtttctg	tttgttttat	atgaattcaag	gtgtattatg	144900
agcagttgaa	gatatatagg	aaattttttc	ccaaaccact	atctctgctc	gttctattca	144960
ttcagctctg	ttatgttatt	ccttcattca	ttcattttat	agaacagtg	agtgccctact	145020
gtatgcatct	attgtttctg	gtcctggggg	agaaaaaaaa	gttccctgctt	tcattggaa	145080
tacatttatat	tggcggagac	agtaacagac	aaacaaatgt	agcctgtgta	catgtgttac	145140
atgaaaaagca	gggtaggggg	ctgggagaga	gtagtaggga	gtgctatttt	cagaggtggtt	145200
gtcaggaaaag	gcctcactga	ggaggtggca	tttttagtag	acctgagcgc	agcggggggc	145260
taagcccagg	cagcatgtgg	aggaagagtg	ttcttgggtg	aaggaaacaag	gatagaggcc	145320
cgaagctaga	gagctcagca	tgatcaaggga	acagcaagcc	cogtctggct	ggaatggagt	145380
gagcaaaagga	atgagcagta	gaaggtgagt	gagttgggag	gtcaccagag	accatggcaa	145440
ggacttgaaa	gtgtcaggga	cacattggaa	gttggagcag	ggaaatgatg	ggattttatg	145500

tttgtttttg	ttttatgitt	agtgttttta	agggattgct	ctatcagcta	tttggaaaat	145560
ttagtgtagg	gcttcaagaa	gagaagcaga	gaaacaacat	tcttgccata	gtcatagtct	145620
aagttaaggga	tgatggtagg	gtggattagg	ctggtagtgg	aagaccagtc	cagttcgggt	145680
tgtattttgaa	ggtagaggca	aaaagattat	atttctacca	gcaagcccat	ctatgaagtt	145740
acttgtatta	ttatfttaaf	tgagacatgc	ccacataaac	taataaa tag	gaattctctgc	145800
agtttgggta	aacacccctg	tatatccctg	ttcttctttt	agttgtccag	atgtctcttt	145860
aagtcaagta	ttttttgggtg	gtgtaggagc	ctagagattg	aattttat tca	cccaaaaggc	145920
atttgagtgca	ttactatgtg	ccaggcacta	tgttgaatgc	caaggatgta	aataagaggc	145980
cgtatcttca	gtctgtttta	ctccagcttg	gttccctttt	aatgaccttg	acttgtttaag	146040
catatcagtt	atcctacaga	atgttttaatc	ttctgtactt	tcctgggtgt	gttatttttag	146100
ttatttctct	ttccttgaca	tttcttgtaa	actggaagtt	acacctatag	tcctgatgat	146160
tcgtgttaca	catttttagat	tagaacacat	catgtgttgt	atatgggtgt	tttgaaaagg	146220
tctctgtata	ttggtctgtg	cattaaaaatg	ttgcttgaat	ggatcacacat	aaaattttaac	146280
agtgattaca	ttagagatga	gaagaaagag	gtgcttttta	cttttcaata	taccttttcc	146340
tctgtctttt	gaactttctt	gacctatgca	tacgtttattg	cttaatcatc	cacctcatct	146400
cttccctgt	ggctttctgt	tgcatttgga	atgaaatcta	gcctctttgc	tggtacctgt	146460
ggatgtccct	ttctggccctc	tatcacctta	ctttgaacca	ctcctttcat	ggactgagct	146520
ctcattggac	tatcttttat	tcttttgcgt	aagtttcttc	actttgagtg	ccctctgcagt	146580
tgctatttca	tggctgtggc	aagccctgcc	atggctttca	tgcaaggatg	gttccctcctt	146640
ctcatctcaa	tattatctct	tcagagaggg	accttcccaa	ctccgatgat	ctaaaaatcct	146700
ttgtatatac	cactcactac	cacttctttc	ttttcttttc	cttttatctt	tttttttttt	146760
tttttttttt	gagatagggt	cttgcctctg	tgcccaggct	ggaatcacga	ctcactgacg	146820
octcatctct	ttgggtccaa	atgatctctc	caacctcagc	tctcgagtag	ctgggaactgc	146880
aggcacacac	caaccatactt	ggcttattat	tttaactttt	gtagagacag	ggtttcaacca	146940
aggctggctc	caagctcctg	cgcgaagcaa	tcacacatct	tcagcctccc	aaagtattgg	147000
gattatagga	gtgagccact	actcctggcc	tattttctta	ttcactgtct	aaaatttatct	147060
tgttcattta	tttatactac	tgtttatagc	ttatttctca	gctggacatg	gtgcctcaca	147120
cctgttaact	caatactttg	ggaggctggg	ttggagaatt	gggtgagccc	aggacttcaa	147180
gaccagccctg	ggcaacaaag	tgagaccctg	tctataaaaa	attgtttaaa	aattagctgg	147240
gcctgggtggc	acatgcctgt	ggctccagct	acttgggagg	cagaggtggg	agaatcgctt	147300
ggggccaggga	gggttgaggcg	acgggtgagc	atgattgtgc	cactgcactc	tagcctagtg	147360
acagagtgag	accatgtgtc	taaaaagttaa	ataaaaaatag	tttctcttct	atgactagaa	147420
tattacctct	atgtgggcag	ggagtgtgtc	tatactatct	ggcactatat	ttcctgattc	147480
tgaatttatg	cctagcacat	ggtaagtact	ccttaaatat	ttattgactg	aattatttta	147540
tacttaagaa	tttcatttgg	gattatctga	gtggtaagat	taaggatttat	atttatgtaa	147600
gaaaaaatca	ttttttaaac	ttgggtggcc	tttgccacac	tgacatagac	actaagtttt	147660
cttagccaga	ttacttccga	ggatactcac	agaggccatt	ctcttctcaa	tcoccaaata	147720
attgatattt	cttagcactt	tcaagctaat	gcaattctta	gatgatgtat	ctgtgtatat	147780
catatcctca	ttctacaaat	gtagaaattg	aagtctgggc	acagtggctc	tcacctgtaa	147840
tctcagcagt	ttggggaggcc	aaggcgagcg	gatcaotgag	gacaagagtt	aagaccagcc	147900
tgcccaacat	ggtaaaagcct	tgccctotatt	aaaaatacaa	caattagggc	cggggcgtgg	147960
ggctcacgcc	tataatccca	gcacgttggg	aggccaaggc	aggcagatca	cagaggtcagg	148020
agttcgagac	catcctggct	aacacagtga	aaccccatct	ctactaaaaa	tacaaaaaat	148080
tagccaggca	tgggtggcacg	cgcttgtagt	cccagctatc	gggaggctga	ggcaggtgaa	148140
tcccttgaa	ccgggaggcg	gaggttgcaa	tgagctgaga	ttgcaccgct	gaactccagc	148200
ctgggtcaaca	gaggggagact	ctgtctcaaa	aaaaaaaaaa	aaaaacaatt	agccaggcgt	148260
gggtggcgggt	acgagtacct	gtaatccacg	ctactaggga	ggctgaggga	ggagaatcac	148320
ttaaacccag	gaggtggagt	ttgcagcggg	ctgataatgc	accactacat	tcacagcctg	148380
gcaacagagt	gagactctgt	cttaaaaaaa	aaaaaaagaa	agaaagaaat	tgaggaaatg	148440
ggagattgtg	gtctgtgatt	tgtaggaat	cacacagcag	gttagtagca	actacagggc	148500
tttgggttcag	aataccacct	tgacaatggt	ttgtttacag	ttcggtccc	cttccctctg	148560
ctttctctcc	ttccttattg	agggcagctg	gaaagaattt	tcactat tta	ctagcctata	148620
gcttttaattt	gagttttgaa	accttgataa	tagagcacag	aggaaaagac	tgagttttct	148680
tttttttgaga	cagtcttctg	ctatggccca	ggctggagtg	cagtgaacac	atctcagctg	148740
gttgcaacct	ctgcctccca	gggttcaagca	attctgcctc	agcctctcga	gtagctgaga	148800
ttacaggcac	gtgtcacccac	gcccagctaa	ttttctgttt	ttgtttcggt	ttgttttttt	148860
ctgagatgga	gtcttctctc	gtcacccagg	ctggagtgca	gtgggtcgat	gttggctcac	148920
tcaaacctct	gtctcctggg	ttcaagcaat	tcttctgctt	cagcctcccc	agtagctggg	148980
actacaggta	cgtgccacca	tccttagttc	atttttctat	gttttagtaga	gatgggggtt	149040
cactatgttg	accaggtctg	tctcgaaatc	ctgatctcag	gtgatctact	cgtctcagtt	149100

tcccaaagtg	ctgggattat	tggcacacgc	ctatTTTTgt	atttttagta	gagacggggt	149160
ttccacatgt	tgggttagact	gggtctcaaac	ttctgacctc	aagtgatttg	cccgccccag	149220
cctcccaaag	tgctgggatt	acaggcgtga	gccacccgtg	ccagccaaga	ttgagttttg	149280
aaaagagcct	tctgagatta	tgagaagggc	aagcaagata	acttaagaag	ttacattaaa	149340
atcatctaag	agacagtgtg	acaagaagga	attgtaaaa	gatgttatga	gcacgtgccc	149400
aatgttagtg	caatcccttg	tgcttcgata	cattggtggg	agacaaaact	gtactttaat	149460
tgataaatcc	cttaccatgtc	atTTtaagga	gcttagactg	actcccatca	tgtagacatc	149520
agagattttc	TTTTTTTTtt	TTTTTTTTtt	TTTTTTTTtt	tttgtgacag	agTTTTgtc	149580
ttgttgccga	ggctggagtg	caatggcgtg	atctcggtc	accacaaact	ccacctccca	149640
gggttcaagca	attctcctgc	ctcagcctcc	cgagttagctg	ggattacacg	catgcaaccac	149700
cacgcctggc	taatttttga	TTTTtagtag	agaagggggt	tctccatggt	gtggtgggtc	149760
tcgaactcct	gacctcaggt	gatccctccc	cctcagccac	ccaaagtctc	geaattacag	149820
gcgtgagcca	ccgcgcccag	cccagagatt	tctaaccaga	gttctaacca	gatgcttttc	149880
cctgtcagta	gaattgagaat	gaattggagg	tgggagagac	tggcatgagg	gacaccagt	149940
agccagttga	attagctggg	aatgttgata	ggagaagaaa	aagattcaaa	gttaggtagt	150000
ggtagcaaga	atttagaggga	aggctcgatt	tatgatattg	ccaagggtga	attctaaggt	150060
gaaatttggt	ggcagatttc	atgtgtaaat	tgggaaggta	gattgagttt	ttttaacatg	150120
ggTTTTctaa	catgtcaata	gagtgactct	gcaggggggc	ctgacgagag	aacagtgcac	150180
gggggtgattc	aacagccagt	tgagccttca	tgacagagcat	ttaaacactgt	gactctgtag	150240
actctgggtt	gcagtataat	ttcattaaac	caatatttaa	acccttaggt	aataataaaa	150300
attgagggaa	aaggatccag	gttttgtatt	TTTTatgaat	tcagttattg	aattaaacag	150360
gaccttgccct	caagaataaa	tctaccaaca	attaacttgt	tttaaagcaa	agttaggaag	150420
tgagcatggt	caaattatta	aaataaaaaa	taagctgtgt	atttcattca	tagaaataga	150480
ggctggccca	cttcggatga	ttctcagcat	gtgattacag	atgtgggctt	atacatccta	150540
gggagttbaa	gcgtactctg	gcttggtatag	agtagagctc	tttgaaactc	ttctctcacc	150600
cagctagttt	atatagacta	gagaactaga	atgtagcagc	atactctgtc	ttagaagccc	150660
ttttatatag	gagctggctc	ggaagggttg	aaaacataac	aaatgtgttg	gtgtctccca	150720
atgtatttgt	agattcttac	ccaagagcat	tatcctgggt	agggttttgt	ttgggtttgt	150780
tttgTTTTtt	aatgtttggc	acaaactaac	actagatggt	agttcttttc	tcaagtggag	150840
agagtagaag	aaaagtccag	aactctgaaa	caccttttca	aaagttttbc	aagccatgat	150900
gttttgcaagt	taaagtctct	gttatgtlaag	caatataatc	agttttttatt	aatgtaacat	150960
ctcttagtgt	tttggggtat	cacacaaaaa	agaatatcca	tatctggaag	caacagcttt	151020
taaataagag	cattgtgggtg	gtggtgggtga	tagtggtttt	TTTTTTTTtt	tttgagttgg	151080
agtctcgctc	tggtgcccag	gttgaggtgc	agtggcacga	tctcagctcg	cttcaacctc	151140
tgctcccagg	ttcaagcaat	tcttctgcct	cagcctcctg	agtagctggg	attatagcca	151200
cctgctacca	tgctggctg	atTTttatta	TTTTtagtag	gacaggtttc	accatgttgg	151260
ccaggctgggt	cttgaactct	taacctcagg	tgaatcaccc	acctcgccct	cccaaagtgc	151320
tgggaattaca	ggcatgaacc	accatggcca	gccaaataag	agcattttta	atgtaaaaatt	151380
atgcataaaa	tgtacattca	atTTttgtct	tgtttactag	gatccatggt	ctcacaaagct	151440
atgaagaaat	gggtgcaagg	aaatactgat	gaggtaaatc	ctacottttag	gataaaaaaga	151500
tttctgttta	taagtgcac	cctcatgtaa	gtgagggtta	aaattttcct	tttcttttagg	151560
tcccatgttt	aagcagcatg	gcacatttat	gttctcttca	ccagaatgta	ccaaagaaagg	151620
gtggtccctt	cttaacatct	aacaattgoc	tggttagtagc	agtgaaggta	tcttcagtca	151680
gaggctagga	ccactgaagg	atatacatgc	attcaagttt	ccatcagcca	gcaggcatca	151740
gtaatcagtg	tgtagatcaa	aagctcaaat	gtttccttcc	ccactggcag	ttttacttca	151800
agtagtgag	gcttgccttt	ttaatagtta	attaagtaca	ttgagagatg	ggaggtgaaa	151860
aaaggaaaaa	gttttatTTT	gaccatctaa	tatgaaagta	gttcgggtgt	aggtatccag	151920
tagttgacac	tgggaagacag	ggaatgacat	gttaatatcc	atagccagag	ggtggcccag	151980
gttttttctg	acatgggaat	gaaattctta	tccaaataag	tagaaattat	gtgcgtaaag	152040
catTTgttaa	gagcactgag	tatgtgcac	tcgatccatc	taattgaataa	ccattatcac	152100
cagttttaa	tattttcttt	aggcccagga	agagctagct	tggaaagattg	ctaaaatgat	152160
agtcagtgac	attatgcagc	aggctcagta	tgatcaaccg	ttagagaaat	ctacaaaggt	152220
aaagatgact	tcgtttttgtg	taaaactaaa	agtattattt	tccaggtgta	aaaaataaaaa	152280
agaacataag	gggttttcttt	gcctttgaa	gattaaactgc	tgtggggatt	accttcttat	152340
cataagcaac	tagaaaattg	acaaactaaa	tgaacaactc	gtttgcata	attggacaat	152400
gggcaataca	gggaaaccat	ggaaaccaaa	cagagcccag	tagtcttgct	gaacgaaaga	152460
gttaaatatc	aaagttcagg	ccaggtgcag	tggtcaccgc	ctgtaatccc	agcactttgg	152520
gaggccaaag	cggttgaaac	acttgaggtc	aggagttcaa	gaccagcctg	gccaaacatg	152580
tgaaccctg	tcttagccgg	gtgtgggtgc	aggcaacctg	aatcccaact	atttgggagg	152640
ctgaggccag	agaatcgctt	gaaccaggga	ggcggagggt	gcagtgaacc	gagatcacac	152700

cactgcactc	cagcctgggc	gacgagcgaa	accccatctt	aaaaaaaaa	tcaaagtcca	152760
gagagctcaa	tttgagtaga	agtgtgtaga	taaggtagca	gaaaagagga	agctgcccag	152820
aaagaaagcc	gtagagatat	tttagagagat	tcccatggat	ccttggccta	ggagtgatct	152880
gtatatgtgt	ggggtgaaaa	cgcattgtgtc	caggttagaga	accccccaga	aattagtagg	152940
ctgaatgatt	gctggaacat	agggctaaga	aaagttcatg	gccagaagga	tctggccaga	153000
gtagagagac	ttagtataac	acaaggcatt	gggtagtgtc	ttcacagagg	ttatgcttta	153060
ctactgaaga	taaattagtc	ctagagtaca	agcacctgaa	ccaagtttca	aagcaaatct	153120
ttaaagggtc	aaattaccta	acaaactgcat	gccaaaaaaa	aggcctaacc	ctctttacag	153180
taacacaaca	aaattcagca	cttcacagtgt	taaagttaga	atgtctgacg	tccaggctgg	153240
ggcgagtggt	tcatgacctgt	aatccagaca	ctttgggagg	cggaggcagg	tagatgaacct	153300
gaggtcagga	gttcaagacc	agcctggcta	acatgggtgca	accccgctct	tattaaaaat	153360
acaaaaactt	agccaggcat	gggtggccggc	acctgtgac	ccggctactt	gggaggctga	153420
ggcaggagaa	ttgcctgaac	ccaggagggtg	aaagttgcag	tgagccgaga	tcgcaccact	153480
gcaactctgt	ctgggcacaaa	agagcaaaaac	tcaggctcaa	aaaaaaaaaa	gaatgtctga	153540
cgtcaatcac	aaattaccaa	gcattgacatg	aaagttgacct	ataaccagga	gaaaactcaa	153600
tctatagaaa	cagacccaga	tgtgagaaag	atgatgaatt	tagcagacaa	agaccatcaa	153660
gtggctattt	taaatatttaa	aaatattgttc	aaagtgccag	gtgcagtggc	tcatgctctg	153720
aatcccagca	ctttgggagg	ccaaggtggg	taggagttca	agaccagctt	ggccaatatg	153780
gtgaaacccc	ttctctacta	aaaatacaaaa	aaaatttagct	gggcatgggt	gcaggtgctc	153840
atagtcccag	ctatatggga	ggctgaggca	caagaatcac	ttgaaccccg	gaggtggagg	153900
ttgaggttgc	agtaagccga	gattgtgcca	cttgtactcc	agcctggaca	acagagttag	153960
actctgtctc	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaag	taagaaaaac	aagagtataa	tgagaaaaat	154020
gcaaaataga	tttcaaaagaa	ccaaatggaa	tttcttaaaa	taaaaaatac	cagaaatggg	154080
ggccggggcgt	ggtagctcac	gtctataate	ccagcacttt	gtgggggctg	aggcaggcag	154140
atcaccttag	atcggtagtt	caaggccagc	ctgacaaaca	tgagaaaaac	tcatctctac	154200
taaaaaataga	aaatttagctg	ggcgtgggtg	ggcattgctc	gtaatcccag	ctacttggga	154260
ggctgaggca	ggagaattgc	ttgaaccccg	gaggcagagg	ttgocgtgag	ctgagattgc	154320
accagtgcac	tccagcttgg	gccacaagag	tgaaactccg	tctcaaaaaa	aaaaacaaaa	154380
aaaacagtag	actcgaagaa	ctagctgagt	ttttctttac	tttaggcagt	aagtgtagcc	154440
ttttgcaggt	gactacttta	gttctctcatg	tctctattag	tagatcagag	aaattcgaca	154500
ccaaaacccc	aaaagaaaaa	ccccttctaa	tctctattcc	atgattttat	gaatgcattg	154560
agtcctaggt	ctgcgaagga	atactcattc	tctttatcct	gtgttgatag	ctctctgctt	154620
caacctccaa	ctcgacattt	gcctatagga	tgtacttggg	cattcagcat	aaactacctc	154680
acaccattac	tgaattgctt	catgtgcaca	tgtcccatgc	cacaataaccg	gggaccttgt	154740
cttccgtgat	atltgtccgc	agtgcctgta	ctacaggagg	gagtcagtga	atgtctgcat	154800
gtgtgtctct	accatccctc	ttgaatatgc	tctagggtta	attcctagaa	gtagaattac	154860
tctattgaaa	attggcaata	tttttctatt	taatatctat	tgccaacatg	ggaaagcaag	154920
tctggatgcc	agtccttggt	atatgcccc	tgggtaaagt	acgtaacctc	tttaagcttc	154980
tgttcaactca	tatttttaaca	aggaaaaatta	caatatttta	cctcacaaaa	ttgtagttag	155040
cttctggctg	tcttaaaactc	tggatattag	taaacactaa	gtgttggtgt	ccatctttaa	155100
tttttaataa	taggtcactt	gttagagaaa	tgcaccttac	cattttcttt	tcttttcttt	155160
tttcagttat	gactcaaaac	ttgagataaa	ggaaatctgc	ttgtgaaaaa	taagagaact	155220
tttttccctt	gggtgggatte	ttcaacacag	ccaatgaaaa	cagcactata	tttctgatct	155280
gtcactggtt	tttcaggag	agaatgggag	acaatcctag	acttccacca	taatgcaggt	155340
acctgtaggg	ataatttgatg	cacatgatgt	tcacacagtg	agagtcctaa	agatacaaaa	155400
tggatttggt	tacattacta	gaaaattatt	agttttccaa	tggcaataac	ccattttatg	155460
gagtgtttta	gcctactgga	atagacaggg	accacatcct	ctgggaagca	gataagcata	155520
gaactgatac	ttgatgcaca	ctcgtagtgg	taactcatcc	ctaactagca	ttgtaaagca	155580
gggtgocagag	gtgggttgct	ttgtccttcc	aaagcagggtg	agtcagcccc	accgagagcc	155640
aggcagcttt	gagtgggcagc	gtggtgctag	cagcttcagc	ggaaacaggg	gagagttaat	155700
tatgcagctc	tcttgacagc	ggcatttaatt	tggaaggaaa	ctgacaagtc	atgggtcaag	155760
tttcagtgaac	ttcctccttc	ctctgatggc	agtatatagt	tttcacattt	taattcctcc	155820
tctgtagatg	cactatactt	aaaaccattc	tctcccttgc	taacagaagg	gtgtgaattc	155880
ggtttacttt	gagcatttagg	atlttgcccc	ttgggaattct	gcactccagt	tacttaactt	155940
tcctttcaga	atacatgtgg	aaagaaagaa	agaaatagcg	atgaactccac	ttttgcccc	156000
gtggcaccct	gaacaaagca	gttcttccca	aattatactt	tttttttttt	taataaaggt	156060
gagcaggatg	actggggaga	gagaaacatt	tgaactttgac	tgcctccccc	attctttgct	156120
gtgagctgga	aagtgtgcag	ttgggtcgtct	ttcttctcct	ttcttttagga	tagtaagaga	156180
ctcactcaet	gcacttctgc	tcagttgggt	tctgcatcgg	gatcacacag	ccatcagcag	156240
gactgcccag	ttggtgagca	cactccattg	accacggggc	gccagcgctt	cctcaatgca	156300

catgattgag	aggaaagaaa	gttctcttag	atgttactgc	ttttgctcag	actttgcaaa	156360
aaaaaaaaata	tatatatata	tgtataaata	tataattatt	aatcactttt	gtccttgaga	156420
aagtctctgaa	tgaacagaga	atttattcca	ttgcaatatt	tgattgtata	gaggcacact	156480
gttttcatcga	cagaagaagc	aaaaaggcct	tgtgtaagtt	tttgggtacta	tgtaccacct	156540
ctgttattct	tttaaagctg	aagttattcat	gtacttaaac	catattatat	ttaatttgtt	156600
ttgatttttaa	aatatatata	tatgaattct	atttaaaaat	gtgtcaactt	tctgtcttca	156660
gggcattttat	ggctcttctg	ttgaaatata	ttgatctttc	caaatatttt	caatttgctt	156720
ctaaaaaccc	agaacatgag	ccactactgg	actttgcctt	gtgtttgaag	tgtatggcat	156780
aaacccaagg	tttttattag	toatctatgc	tgtgattaat	tcattttgtt	cttttaacaa	156840
aattatttcca	tccacttcac	attgcttcaa	tctttaacag	aaaagcaata	taaaggttat	156900
agaataaaat	gtgggttttg	gcaactcttg	ctgcctctgc	atgttttga	ataacaattt	156960
ctacaagact	ctaggctgtt	taaaactagt	ctttcagtta	agataaattc	taatcatttc	157020
tttgtatata	cattttgtgc	ttctgagcta	gagatgccaa	gtagttgtaa	actgcttata	157080
aagagaatat	cagcaaat	gagactcggc	tacttttttc	tgccccacct	gctttgagac	157140
acagaagcgg	agtgtggccc	gaaattatta	gccagattta	atatttgcac	taaagtaggt	157200
ccttgtactc	attttaaagt	tggaaattga	ttcctccaac	attgagcacc	caccatgttc	157260
caggctctgt	gcattgtgcc	cacaaaaata	gattccctgg	tggagttttt	atgggttcaa	157320
ataatcagtt	gaacacccct	catctttatc	atgttgttga	cattgacaca	aattgtttta	157380
aaagaaaaga	tatttagagag	aaagtggtag	ctttgttaact	tgatgtgtct	tcatcattcg	157440
gtaagatttg	atgaaagtaa	aaagcaaatc	tcagccaaat	ccagtgaaca	gcaataaaac	157500
agggagtaac	tttttataac	tttttctact	tggatttcaa	cattcagtag	agcttttcca	157560
aatgttaagta	gtttacagta	ctggagggtt	gactagttca	gtaggaattt	ggaggggaag	157620
gtcattctga	attttaacaa	agtaacaaat	tctttgtcgt	tttattttaa	tactggagac	157680
taagcaacct	atgaagtgc	tgacctctct	ccagtgcacg	tgtttgggta	cctgcctgac	157740
tccaggagtg	gggtttatgt	ttctacacag	tgaccttttc	tctcgccctc	tccctccctc	157800
tgcccacaca	ccagtgtgat	ggacctcctg	tgaactcctg	atccagacag	gcccaagaca	157860
gttcttaagt	ttaagaattt	tggggccggg	cacgggtggc	catgcctgta	attgcaacac	157920
tttgggaggg	cgagacaggg	ggatcacttg	aggtcagggg	ttcgaggcca	gcctggccaa	157980
catgggtgaaa	ccctgtcttt	actaaaaata	ctgggcatgg	ctgggcatgg	tggcgcaagg	158040
ctgtaatccc	agctacgtgg	gtggctgaga	cagggggaatc	gcttgaacct	ggaggcggag	158100
gttgtgcaat	gagccgagac	cgtgtcactg	cattccagcc	tgggtgacag	aggggagactc	158160
tgtctccaaa	aataaaaaata	agaaaaagaa	ttttgggcta	gggtgcagtg	ctcacgctcg	158220
taattacagc	attttgaag	gccccagatg	ggcagatcac	ttgaggacag	gagttcgaga	158280
ccagcctgga	caacatgggtg	aaactccatc	tctactaaaa	agacaaaagt	tagccagatg	158340
tgggtgatggg	cacctataat	octagctcct	cgggaggctg	gggcaggaga	atcacttgaa	158400
cccagggaagc	agagattgca	gtgagccaag	atcacatctc	tgcactccag	cctgggcaac	158460
agagcaagac	tctgtctcaa	aaaaaaaaga	atttggccag	ggcagtggt	tcacgcctgt	158520
aatcccagca	ctttgggagg	ccaaggcagg	cagatcacga	ggtcaggaga	tccagattgt	158580
cctggctaac	atgggtgaaac	cctgtctcta	ctaaaaatac	aaaacattag	ccgggtgtgg	158640
tgggtggcac	ctgtagtccc	agctactagg	gaggctgagg	cagagggaagg	atgtgaaccc	158700
agggaggcga	gcttgcagta	agccaagatc	gtgccactgc	actacagtct	gggcgacaga	158760
gtgagactcc	gtctcaaaaa	aaaaaagaat	tttggccggg	tgcggtggca	catgcctgta	158820
gtcccagcac	tttgggagac	caaagtgggc	ggattacctg	aggtcaggag	ttcaagacca	158880
gtccggccaa	talggcgaaa	ccctgtctct	tactaaaaaa	aatacaaaaa	ttagccaggt	158940
gtggtggcgg	gcacdtgggg	aggctgaggg	agggagaaat	gcttgaaccc	gggagggcaga	159000
gggtgcagta	agccaagatc	gtgccactgc	actccagagc	aagactcttt	ctcaaaaaaa	159060
aaaaaaaaaag	aattttgcat	gggggaaggag	agatactgtt	caccatctgg	aatgggtgctt	159120
ggatgtggca	cttacaaaaat	caggagccag	cactgcattg	acaaacagaa	gcattgtggc	159180
ctgagatagc	aggtagcttg	ataaccctga	agacatcctt	ggtttctgca	tctattcctg	159240
catccttgca	ttggactaca	ttaatctgtc	agttatcctt	ataatgattt	ttgatttttt	159300
ttttttgaga	tggagtcttc	ctctgtgttc	ccaggctgga	gtgcaatggc	acgatctcgg	159360
ctcaccacaa	cctccacctc	ccaggttcaa	gtgattctgc	tgcctcagcc	tccctgagtaa	159420
ctgggatttac	aggcatgcgc	caccacacct	ggctaatttt	gtatttttag	tagagacggg	159480
gtttctccat	gttggtcagg	ctggctcoga	actcccaacc	tcaggtgatc	accctgtctc	159540
ggcctcccaa	agtgtcggga	ttacaggcgt	aagccatggc	accgggtctg	ttttttgatt	159600
ttttgaaacc	agctctgaagt	gagttttttt	aattacgtga	aaggagtttg	gctaaaaaac	159660
tgcatactcg	ccctaattg	taatgattat	gtattctcag	catgtctgca	aagtactgtc	159720
gattttctgga	gaataatttt	tctttagtaa	acttcactta	agtcgtcatg	tgtattctct	159780
caaaaatggta	tccaaacctc	atggagctaa	aagacacccc	ttgtttttat	aacaagcagt	159840
tactgagggc	cagggaagggg	agaagtcctc	ggcttgtgag	atgatcacca	ttagaactca	159900

```

ggcctggggc agtgccctttt catgcttctc agatccttcc aaagaataat gaagattata 159960
accgcttttta gcaattgttaa taaacccaga aatagaaagc tttttgggta gactactggg 160020
agaagtttgg cgggagagat aattttttaca aaatttgtaa atacctgcca attctatata 160080
ctaggcaagg tctctggcct tgtaaaaccc ctcaagggtta caactttggg ggccacact 160140
aatagttacc cactgaggcc ctctccgggt gaacattgag cactagagga agccctctcg 160200
cttgggcagg actgggcgtg gtgcagagta ggagcgggta tactgtggat tctgggcagg 160260
tggagatggc cagtgatgtc caataaagga cactggaggg agcagtgtga gtaaggccc 160320
tgagggcatt catgttcagg gaggggtgct gccactggc ttgcttggca cacaggagag 160380
tgggtattcc tgccttagta actttatgta aacaagtatt tctcagtc gttctctca 160440
aactgcctgc tctggcacat tcagaatgtc acagaactca cctggatgca ttcagccct 160500
tgcctaaagg tgacagtga tctctctccc caccacccc ctcataccac tgaagcacc 160560
gtcagactgg ccagctctgt gggcaaggag cctagagagg gcttagtttc agcttgaaag 160620
gagctgggat ttaccaagaa gcaaatgaga gacgaggatt gcaacaactg tgccatttcc 160680
ccagcttcag ctgactcctg tatattgact gtgccttcag actcatccgt aagtgcacc 160740
aggctggcct ctcccacatc acagtaagaa ttccacacac catacaactt ggaaagaggc 160800
tccagctgaa ggaagcccca cacttctttc aagtttttct tagtcttctc ttcttggcaa 160860
agagtacctt ttgtttcttc taattatgta actattgggt tagtaaatat tcaccatttc 160920
agtcaccctg taagtggcag gcaactgtta cagggacaca ggaaggaata aaaacttgca 160980
ggcacttgg agcttgcat ctattgaaga ggtaatggaa gttgggatag cagctaaact 161040
atgctgggat tggccaggcg cagtggctca cactgtaat ccagcactt tggaggccaa 161100
gggtgggcaga tcatgaagtc aggagatcga gaccatcctg gctaacatgg tgaacccc 161160
tctctactaa aagtaaaaaa aaaaatttagc caggtgtggg ggcggggccc tgtagtcca 161220
gctacttggg aggtgaggc aggagaatgg tbtgaaccca ggaggcgaag attgcagtga 161280
gcagagatgg caccactgca ctccagcctg ggtgacagag cgagactctg tctcagaaa 161340
aaaaaatatg ctggtagttt tgattcaaga tggcctttgg agcccatgat ttaggtctcg 161400
taccacccaa ggtctactgg aaaacatcag gctctcctgc tatagacca tagggagagc 161460
tgcagccgag agggggagct gaagagaagt gcccttctg tgtctgtca gctcactct 161520
tccgcaagga ccagttgctg tgcactcca ttcacttgct gcaagactgg aggttttcc 161580
tcaggtgttg agcacctggt ttacaagatg tcagcatctt gatgcctgag accatcaagg 161640
caagtctctg aacagggtct accttagagt aaggcttaga agaggccgta aagtcagtc 161700
cagctccgtg gctctgcaga gctttgggac atgtgaattc ttaaaaacaa gactattgta 161760
cagttactat atgcatgcag tataaaatta taaccttggg aaatcctagc tagctgttga 161820
gctaattcca taaagtaatc agctcctgag ttctgcagtg gtaataataa tcagcataat 161880
gagtaaacac tgtgtgtgcc aggcagcgtc tcatctgata cttgtgataa tcttgtaagt 161940
actgattttc tccctctttt aaacaaagtt tttttttttt ttttagagag ggtctcacta 162000
tgttgcccgag gctagtcttg aattc 162025

```

<210> 37

<211> 1350

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<220>

<221> CDS

<222> (213) ... (920)

<300>

<308> GenBank AJ242973

<309> 1999-10-26

<400> 37

```

gcggcgcggt cgacgtgaca gccggtagcg ccgggtttgg gcaacctcga ttacggggcg 60
cctccaggcc cgccagcagc gcccggcgcc gcccgccgc gccctgcgg ccccgcggt 120
ccggcgcgcg accccactct ctgcccgttc ggctgcgggt ccgctgcgg tagcgccgtc 180
ccccgggacc acccttcggc tggcgccctc cc atg ctc tgc gcc acc cgg agg 233
Met Leu Ser Ala Thr Arg Arg
1 5

```

```

get tgc cag ctc ctc ctc ctc cac agc etc ttt ccc gtc ccg agg atg 281
Ala Cys Gln Leu Leu Leu Leu His Ser Leu Phe Pro Val Pro Arg Met

```

10	15	20	
ggc aac tcg gcc tcg aac atc gtc agc ccc cag gag gcc ttg ccg ggc Gly Asn Ser Ala Ser Asn Ile Val Ser Pro Gln Glu Ala Leu Pro Gly 25 30 35			329
ccg aag gaa cag acc cct gta gcg gcc aaa cat cat gtc aat ggc aac Arg Lys Glu Gln Thr Pro Val Ala Ala Lys His His Val Asn Gly Asn 40 45 50 55			377
aga aca gtc gaa cct ttc cca gag gga aca cag atg gct gta ttt gga Arg Thr Val Glu Pro Phe Pro Glu Gly Thr Gln Met Ala Val Phe Gly 60 65 70			425
atg gga tgt ttc tgg gga gct gaa agg aaa ttc tgg gtc ttg aaa gga Met Gly Cys Phe Trp Gly Ala Glu Arg Lys Phe Trp Val Leu Lys Gly 75 80 85			473
gtg tat tca act caa gtt ggt ttt gca gga ggc tat act tca aat cct Val Tyr Ser Thr Gln Val Gly Phe Ala Gly Gly Tyr Thr Ser Asn Pro 90 95 100			521
act tat aaa gaa gtc tgc tca gaa aaa act ggc cat gca gaa gtc gtc Thr Tyr Lys Glu Val Cys Ser Glu Lys Thr Gly His Ala Glu Val Val 105 110 115			569
cga gtg gtg tac cag cca gaa cac atg agt ttt gag gaa ctg ctc aag Arg Val Val Tyr Gln Pro Glu His Met Ser Phe Glu Glu Leu Leu Lys 120 125 130 135			617
gtc ttc tgg gag aat cac gac ccg acc caa ggt atg cgc cag ggg aac Val Phe Trp Glu Asn His Asp Pro Thr Gln Gly Met Arg Gln Gly Asn 140 145 150			665
gac cat ggc act cag tac cgc tcg gcc atc tac ccg acc tct gcc aag Asp His Gly Thr Gln Tyr Arg Ser Ala Ile Tyr Pro Thr Ser Ala Lys 155 160 165			713
caa atg gag gca gcc ctg agc tcc aaa gag aac tac caa aag gtt ctt Gln Met Glu Ala Ala Leu Ser Ser Lys Glu Asn Tyr Gln Lys Val Leu 170 175 180			761
tca gag cac ggc ttc ggc ccc atc act acc gac atc cgg gag gga cag Ser Glu His Gly Phe Gly Pro Ile Thr Thr Asp Ile Arg Glu Gly Gln 185 190 195			809
act ttc tac tat gcg gaa gac tac cac cag cag tac ctg agc aag aac Thr Phe Tyr Tyr Ala Glu Asp Tyr His Gln Gln Tyr Leu Ser Lys Asn 200 205 210 215			857
ccc aat ggc tac tgc ggc ctt ggg ggc acc ggc gtg tcc tgc cca gtg Pro Asn Gly Tyr Cys Gly Leu Gly Gly Thr Gly Val Ser Cys Pro Val 220 225 230			905
ggg att aaa aaa taa ttgctcccca catggtgggc ctttgagggt ccagtaaaaa Gly Ile Lys Lys * 235			960
tgctttcaac aaattgggca atgcttggtg gattcacaat cgtggcattt aaagtgcaca aagtacaaag gaatttatac agattgggtt taccgaagta taatctatag gagggcggat			1020 1080

```

ggcaagtga taaaatgtga cttatctcct aataagttat ggtgggagtg gagctgtgcy 1140
gtttcctgtg tcttctgggg tctgagtga gatagcaggg atgctgtgtt cacccttctt 1200
ggtagaagct aaggtgtgag ctgggaggtt gctggacagg atgggggacc ccagaagtcc 1260
tttatctgtg ctctctgccc gccagtgcct tacaatttgc aaacgtgtat agcctcagtg 1320
actcattcgc tgaaatcctt cgtttacca 1350

```

<210> 38
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

```

<400> 38
Met Leu Ser Ala Thr Arg Arg Ala Cys Gln Leu Leu Leu His Ser
1 5 10 15
Leu Phe Pro Val Pro Arg Met Gly Asn Ser Ala Ser Asn Ile Val Ser
20 25 30
Pro Gln Glu Ala Leu Pro Gly Arg Lys Glu Gln Thr Pro Val Ala Ala
35 40 45
Lys His His Val Asn Gly Asn Arg Thr Val Glu Pro Phe Pro Glu Gly
50 55 60
Thr Gln Met Ala Val Phe Gly Met Gly Cys Phe Trp Gly Ala Glu Arg
65 70 75 80
Lys Phe Trp Val Leu Lys Gly Val Tyr Ser Thr Gln Val Gly Phe Ala
85 90 95
Gly Gly Tyr Thr Ser Asn Pro Thr Tyr Lys Glu Val Cys Ser Glu Lys
100 105 110
Thr Gly His Ala Glu Val Val Arg Val Val Tyr Gln Pro Glu His Met
115 120 125
Ser Phe Glu Glu Leu Leu Lys Val Phe Trp Glu Asn His Asp Pro Thr
130 135 140
Gln Gly Met Arg Gln Gly Asn Asp His Gly Thr Gln Tyr Arg Ser Ala
145 150 155 160
Ile Tyr Pro Thr Ser Ala Lys Gln Met Glu Ala Ala Leu Ser Ser Lys
165 170 175
Glu Asn Tyr Gln Lys Val Leu Ser Glu His Gly Phe Gly Pro Ile Thr
180 185 190
Thr Asp Ile Arg Glu Gly Gln Thr Phe Tyr Tyr Ala Glu Asp Tyr His
195 200 205
Gln Gln Tyr Leu Ser Lys Asn Pro Asn Gly Tyr Cys Gly Leu Gly Gly
210 215 220
Thr Gly Val Ser Cys Pro Val Gly Ile Lys Lys
225 230 235

```

<210> 39
 <211> 481
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<300>
 <308> GenBank AW195104
 <309> 1999-11-29

```

<400> 39
ggcattattg gactgtaggt ttttattaaa acaaacattt ctcatagctc taagcaaagc 60
attagaattc atcaagcgga ctcacatctt ttctctgcac agagaggggc tgaaaaggga 120
gagaaagtcc cttatgtatg tctagatttg gtaaagcgaa ggatttcagc gaatgagtca 180
ctgaggctat acacgtttgc aaattgtaag gcaactggcgg gcagagagca cagataaagg 240
acttctgggg tcccccatcc tgtccagcaa cctcccagct cacacottag cttctaccaa 300
gaagggtgaa cacagcatcc ctgctatctt cactcagacc ccagaaaacc cagggaacc 360
cgacagctcc actcccacca taacttatta ggagataagt cacattttat caacttgcca 420

```

tcgcgcctcc tatagattat acttcggtaa acccaatctg tataaattcc tttgtacttt 480
g 481

<210> 40
<211> 390
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<300>
<308> GenBank AW874187
<309> 2000-05-22

<400> 40
ttttttttat tggactgtag gtttttatta aaacaaacat ttctcatagc tctaagcaaa 60
gcattagaat tcatcaagcg gactcacatc ttttctctgc acagagaggg ctgaaaaggg 120
agagaaagcc ctttatgtat gtctagattt ggtaaagcga aggatttcag cgaatgagtc 180
actgaggcta tacacgittg caaattgtaa ggcactggcg ggcagagagc acagataaag 240
gacttttggg ggtcccccat tctgtccag caacctccca gctcacacct tagcttctac 300
caagaagggg tgaacacagc atccctgcta tcttcaactc gaccccca gaacacagga 360
aaccgcacag ctccactccc accataactt 390

<210> 41
<211> 43
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Oligonucleotide Primer

<400> 41
agcggataac aatttcacac agggagctag cttggaagat tgc 43

<210> 42
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Oligonucleotide Primer

<400> 42
gtccaatata tgcaaacagt tg 22

<210> 43
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Oligonucleotide Primer

<400> 43
agcggataac aatttcacac agg 23

<210> 44
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide Primer
 <400> 44
 actgagcctg ctgcataa 18
 <210> 45
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide Primer
 <400> 45
 tctcaatcat gtgcattgag g 21
 <210> 46
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide Primer
 <400> 46
 agcggataac aatttcacac agggatcaca cagccatcag cag 43
 <210> 47
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> oligonucleotide primer
 <400> 47
 agcggataac aatttcacac agg 23
 <210> 48
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Oligonucleotide primer
 <400> 48
 ctggcgccac gtggtcaa 18
 <210> 49
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide Primer
 <400> 49
 tttctctgca cagagagggc 20
 <210> 50
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Oligonucleotide Primer
 <400> 50
 agcggataac aatttcacac agggctgaaa tccttcgctt tacc 44
 <210> 51
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide Primer
 <400> 51
 agcggataac aatttcacac agg 23
 <210> 52
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide Primer
 <400> 52
 ctgaaaaggg agagaaag 18
 <210> 53
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide Primer
 <400> 53
 tcccaaagtg ctggaattac 20
 <210> 54
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide Primer
 <400> 54
 gtccaatata tgcaaacagt tg 22
 <210> 55
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide Primer
 <400> 55
 cccacagcag ttaatccttc 20

<210> 56
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 56
 gcgcctcctgt cggtgcca 18

 <210> 57
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 57
 gcctgactgg tggggccc 18

 <210> 58
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 58
 catgcatgca cggtc 15

 <210> 59
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 59
 cagagagtac ccctcgaccg tgcatgcatg 30

 <210> 60
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 60
 catgcatgca cggtt 15

 <210> 61
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>		
<223> Oligonucleotide primer		
<400> 61		
gtacgtacgt gccaaactccc catgagagac		30
<210> 62		
<211> 14		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Oligonucleotide primer		
<400> 62		
catgcatgca cggc		14
<210> 63		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Oligonucleotide primer		
<400> 63		
gcctgactgg tggggccc		18
<210> 64		
<211> 26		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Oligonucleotide primer		
<400> 64		
gtgctgcagg tgtaaacttg taccag		26
<210> 65		
<211> 28		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Oligonucleotide primer		
<400> 65		
cacggatccg gtagcagcgg tagagttg		28
<210> 66		
<211> 19		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Oligonucleotide primer		
<400> 66		
actgggcatg tggagacag		19

<210> 67
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 67
 gcactttcctt gccatgag 18

 <210> 68
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 68
 tcagtcacga cggt 14

 <210> 69
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 69
 cggataacaa ttct 14

 <210> 70
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 70
 caatttcacg gctggatgca atctgggcta tgagatc 37

 <210> 71
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 71
 caatttcaca cagcggatgc ttcttttggc tctgact 37

 <210> 72
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Oligonucleotide primer
 <400> 72
 tcagtcacga cgttggatgc caataaaagt gactctcagc 40
 <210> 73
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide primer
 <400> 73
 cggataacaa ttctggatgc actgggagca ttgaggc 37
 <210> 74
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide primer
 <400> 74
 tcagtcacga cgttggatga gcagatccct ggacaggc 38
 <210> 75
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide primer
 <400> 75
 cggataacaa ttctggatgg acaaaatacc tgtattcc 38
 <210> 76
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide primer
 <400> 76
 tcagtcacga cgttggatgc agagcagctc cgagtc 36
 <210> 77
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Oligonucleotide primer
 <400> 77
 cagcggatgat cattggatgc aggaagctct gg 32

<210> 78
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 78
 tcagtcacga cggtggatgc ccacatgcc cccactac 38

 <210> 79
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 79
 cggataacaa ttctggatgc ccgtcaggta ccacg 35

 <210> 80
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 80
 tcagtcacga cggtggatgc ccacagtga gcttcag 37

 <210> 81
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 81
 ggtcatacct tgcaggatga cg 22

 <210> 82
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 82
 tcagtcacga cggtggatga ccagctgttc gtgttc 36

 <210> 83
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 83
 tacatggagt tcgggatgc acacggcgac tctc 34

 <210> 84
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 84
 tcagtcacga cggttgatgg ggaagagcag agatatacgt 40

 <210> 85
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 85
 gaggggctga tccaggatgg gtgctccac 29

 <210> 86
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 86
 tgaagcactt gaaggatgag ggtgtctgcg 30

 <210> 87
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 87
 cggataacaa ttccggatgc tgcgtgatga tgaaatcg 38

 <210> 88
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 88
 gatgaagctc ccaggatgcc agaggc 26

<210> 89
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 89
 gccgccggtg taggatgctg ctggtgc 27

 <210> 90
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide Template

 <400> 90
 cgcagggttt cctcgtcgca ctgggcatgt g 31

 <210> 91
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Biotinylated primer

 <400> 91
 tgcttatccc tgtagctacc ctgtcttggc cttgcagatc caa 43

 <210> 92
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 92
 agcggataac aatttcacac aggccatcac accgcggtac tg 42

 <210> 93
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 93
 cccagtcacg acgttgtaaa acgtcttggc cttgcagatc caag 44

 <210> 94
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 94
 agcggataac aatttcacac aggccatcac accgcggtac tg 42

 <210> 95
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 95
 ctccagctgg gcaggagtgc 20

 <210> 96
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Oligonucleotide primer

 <400> 96
 cacttcagtc gctccct 17

 <210> 97
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Biotinylated primer

 <400> 97
 cccagtcacg acgttgtaaa acg 23

 <210> 98
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

 <400> 98
 cctttgagaa agggctctgc ttgagttgta gaaagaaccg ctgcaacaat ctgggctatg 60
 agatcaataa agtcagagcc aaaagaagca gcaaaatgta 100

 <210> 99
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

 <400> 99
 cctttgagaa agggctctgc ttgagttgta gaaagaaccg ctgcaacaat ctgggctatg 60
 agatcagtaa agtcagagcc aaaagaagca gcaaaatgta 100

 <210> 100
 <211> 100
 <212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 100

gaattatattt tgtgttttcta aaactatggg tcccaataaa agtgactctc agcgagcctc 60
aatgctccca gtgctattca tgggcagctc tctgggctca 100

<210> 101

<211> 100

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 101

gaattatattt tgtgttttcta aaactatggg tcccaataaa agtgactctc agcaagcctc 60
aatgctccca gtgctattca tgggcagctc tctgggctca 100

<210> 102

<211> 84

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 102

taataggact acttctaatac tgtaagagca gatccctgga caggcgagga atacaggat 60
tttgtccttg aagtaacott tcag 84

<210> 103

<211> 84

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 103

taataggact acttctaatac tgtaagagca gatccctgga caggcaagga atacaggat 60
tttgtccttg aagtaacott tcag 84

<210> 104

<211> 100

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 104

ctcaccatgg gcatttgatt gcagagcagc tccgagtcag tccagagctt cctgcagtca 60
atgatcacag ctgtgggcat ccctgaggtc atgtctcgta 100

<210> 105

<211> 100

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 105

ctcaccatgg gcatttgatt gcagagcagc tccgagtcga tccagagctt cctgcagtca 60
atgatcacag ctgtgggcat ccctgaggtc atgtctcgta 100

<210> 106

<211> 100

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 106

agcaaggact cctgcaaggg ggacagtgga ggccacatg ccacccacta ccagggcacg 60
tggtacctga cgggcatcgt cagctggggc cagggctgag 100

<210> 107
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 107
 agcaaggact cctgcaaggg ggacagtgga ggcccacatg ccacccacta cgggggcacg 60
 tggtagctga cgggcatcgt cagctggggc cagggtctgg 100

<210> 108
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 108
 caataactct aatgcagcgg aagatgacct gccacagtg gagcttcagg gcgtgggtgcc 60
 cgggggcgtc aacctgcaag gtatgagcat accccccttc 100

<210> 109
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 109
 caataactct aatgcagcgg aagatgacct gccacagtg gagcttcagg gcgtgggtgcc 60
 cgggggcgtc aacctgcaag gtatgagcat accccccttc 100

<210> 110
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 110
 ttgaagcttt gggctacgtg gatgaccagc tgttcgtgtt ctatgatcat gagagtcgcc 60
 gtgtggagcc ccgaactcca tgggtttcca gtagaatttc 100

<210> 111
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 111
 ttgaagcttt gggctacgtg gatgaccagc tgttcgtgtt ctatgatcat gagagtcgcc 60
 gtgtggagcc ccgaactcca tgggtttcca gtagaatttc 100

<210> 112
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 112
 ggataaccctt ggtgtaccc cctggggaag agcagagata tacgtgccag gtggagcacc 60
 caggcctgga tcagcccttc attgtgatct gggagccctc 100

<210> 113
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 113

```

ggataacatt ggctgtacc cctggggaag agcagagata tacgtaccag gtggagcacc 60
caggcctgga tcagccctc attgtgatct gggagccctc 100

<210> 114
<211> 80
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 114
tgaagcactt gaaggagaag gtgtctgcgg gagccgattt catcatcacg cagcttttct 60
ttgaggctga cacattcttc 80

<210> 115
<211> 80
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 115
tgaagcactt gaaggagaag gtgtctgcgg gagtcgattt catcatcacg cagcttttct 60
ttgaggctga cacattcttc 80

<210> 116
<211> 80
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 116
tccagatgaa gctcccagaa tgccagaggg tgcctcccgc gtggcccttg caccagcagc 60
tcctacaccg ggggcccctg 80

<210> 117
<211> 80
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 117
tccagatgaa gctcccagaa tgccagaggg tgcctccccc gtggcccttg caccagcagc 60
tcctacaccg ggggcccctg 80

<210> 118
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Hair pin structure

<400> 118
cagagagtac cctcaaccg tgcattgatg aaacatgatg gcacgggtt 48

```

【図面の簡単な説明】

【図1A】 図1は、例示的なサンプルバンクを示す。図1Aは、性別および人種の関数としてのサンプルを示す。

【図1B】 図1は、例示的なサンプルバンクを示す。図1Bは、年齢の関数として白人を示す。

【図1C】 図1は、例示的なサンプルバンクを示す。図1Cは、年齢の関数としてヒスパニックを示す。

【図2A】 図2Aは、リポタンパク質リパーゼ遺伝子の291S対立遺伝子の年齢および性別分布を示し、全部で436人の男性および589人の女性を調査した。

【図2B】 図2Bは、436人の男性について年齢の分布を示す。

【図2C】 図2Cは、リポタンパク質リパーゼ遺伝子の291S対立遺伝

子の年齢および性別分布を示し、全部で436人の男性および589人の女性を調査した。

【図3】 図3は、集団に基づくサンプルバンキングのための例示的な質問票である。

【図4】 図4は、血液サンプルコンポーネントのプロセッシングおよびトラッキングを示す。

【図5】 図5は、「病気」対立遺伝子および「健康体」対立遺伝子の対立遺伝子頻度を年齢の関数として示す。健康体対立遺伝子の相対的頻度が年齢の増加とともに集団中で増加することが注目される。

【図6】 図6は、ApoE遺伝子型の年齢依存性分布を示す（Schaechter et al. (1994) Nature Genetics 6:29-32参照）。

【図7A】 図7Aは、データベース中の白人集団中のp53（腫瘍サプレッサー）コドン72の年齢依存性および遺伝子型頻度を示す。*R72および*P72はデータベース集団中の対立遺伝子の頻度を表す。R72、R72P、およびP72は集団中の個体の遺伝子型を表す。ホモ接合性P72対立遺伝子の頻度は、年齢とともに6.7%から3.7%に低下する。

【図7B】 図7Bは、データベース中の白人集団中のp53（腫瘍サプレッサー）コドン72の年齢依存性および遺伝子型頻度を示す。*R72および*P72はデータベース集団中の対立遺伝子の頻度を表す。R72、R72P、およびP72は集団中の個体の遺伝子型を表す。ホモ接合性P72対立遺伝子の頻度は、年齢とともに6.7%から3.7%に低下する。

【図7C】 図7Cは、データベース中の白人集団中のp53（腫瘍サプレッサー）コドン72の年齢依存性および遺伝子型頻度を示す。*R72および*P72はデータベース集団中の対立遺伝子の頻度を表す。R72、R72P、およびP72は集団中の個体の遺伝子型を表す。ホモ接合性P72対立遺伝子の頻度は、年齢とともに6.7%から3.7%に低下する。

【図7D】 図7Dは、データベース中の白人集団中のp53（腫瘍サプレッサー）コドン72の年齢依存性および遺伝子型頻度を示す。*R72および*P72はデータベース集団中の対立遺伝子の頻度を表す。R72、R72P、お

よびP72は集団中の個体の遺伝子型を表す。ホモ接合性P72対立遺伝子の頻度は、年齢とともに6.7%から3.7%に低下する。

【図8】 図8は、年齢の関数として、p21 S31R対立遺伝子の対立遺伝子および遺伝子型頻度を示す。

【図9】 図9は、個体サンプルに対してプールされたFV11対立遺伝子353Qの頻度を示す。

【図10】 図10は、個体サンプルに対してプールされた、CETP（コレステロールエステル輸送タンパク質）対立遺伝子の頻度を示す。

【図11】 図11は、個体サンプルに対してプールされた、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター-1（PAI-1）5Gの頻度を示す。

【図12】 図12は、PAI-1対立遺伝子のサンプルのマススペクトルおよび人種分布を示す。

【図13】 図13は、CETP405対立遺伝子のサンプルのマススペクトルおよび人種分布を示す。

【図14】 図14は、第V11因子353対立遺伝子のサンプルのマススペクトルおよび人種分布を示す。

【図15】 図15は、プールされたDNAサンプルを使用する、PAI-1、CETPおよび第V11因子の人種分布を示す。

【図16】 図16は、p53-Rb経路およびその経路の種々の因子の間の関連を示す。

【図17】 図17は、ここで記載したプロセスおよびデータベースを提供する、コンピューター構築性のブロックダイアグラムであり、これは、ここで提供するデータベースを蓄積し、そして分類するための、そしてここで提供する方法を実行する、典型的なコンピューターシステムを示す。

【図18】 図18は、多型遺伝的マーカーを同定するためのデータベースへのアクセスを維持し、そして提供するための、図17に示されるコンピューターを使用して実行される、プロセッシングステップを示すフローダイアグラムを示す。

【図19】 図19は、AKAP10-1遺伝子座について、年齢および性

別で層化された、白人集団での対立遺伝子および遺伝子型分布を示すヒストグラムである。明緑色のバーは、40歳より若齢の個体での頻度を示す。暗緑色のバーは、60歳より高齢の個体での頻度を示す。

【図20】 図20は、AKAP10-5遺伝子座について、年齢および性別で層化された、白人集団の対立遺伝子および遺伝子型分布を示すヒストグラムである。明緑色のバーは、40歳より若齢の個体の頻度を示す。暗緑色のバーは、60歳より高齢の個体の頻度を示す。

【図21】 図21は、h-msr-A遺伝子座について、年齢および性別で層化された白人集団の、対立遺伝子および遺伝子型分布を示すヒストグラムである。明緑色のバーは、40歳より若齢の個体での頻度を示す；暗緑色のバーは、60歳より高齢の個体での頻度を示す。

【図22A】 図22Aは、健康体のデータベースのために使用する、サンプルデータ収集質問票である。

【図22B】 図22Bは、健康体のデータベースのために使用する、サンプルデータ収集質問票である。

【図22C】 図22Cは、健康体のデータベースのために使用する、サンプルデータ収集質問票である。

【図22D】 図22Dは、健康体のデータベースのために使用する、サンプルデータ収集質問票である。

【図23】 図23は、アッセイフラグメントからのセンス鎖およびアンチセンス鎖の遺伝子型決定をおこなうときに、図24のコンピューティング装置によって実行されるプロセッシングを示すフローチャートである。

【図24】 図24は、本発明に従うシステムを示すブロックダイアグラムである。

【図25】 図25は、本発明に従う、生物学的サンプルを同定する方法のフローチャートである。

【図26】 図26は、質量分析計からのデータをグラフに表したものである。

【図27】 図27は、質量分析法データのウェーブレット変換のダイヤグ

ラムである。

【図28】 図28は、ウェーブレットステージ0 hi データをグラフに表したものである。

【図29】 図29は、ステージ0 ノイズプロファイルをグラフに表したものである。

【図30】 図30は、ステージノイズ標準偏差の作成をグラフに表したものである。

【図31】 図31は、データステージのスレシヨルド (threshold) の適用をグラフに表したものである。

【図32】 図32は、希薄データセットをグラフに表したものである。

【図33】 図33は、シグナルをシフトさせる式である。

【図34】 図34は、ノイズを除去し、そしてシフトしたシグナルの、ウェーブレット変換をグラフに表したものである。

【図35】 図35は、ノイズを除去し、そしてシフトしたシグナルをグラフに表したものである。

【図36】 図36は、ピークセクションの除去をグラフに表したものである。

【図37】 図37は、ピークフリーシグナルの作成をグラフに表したものである。

【図38】 図38は、ベースライン補正を作成する方法のブロックダイアグラムである。

【図39】 図39は、ベースラインおよびシグナルをグラフに表したものである。

【図40】 図40は、ベースラインを除去したシグナルをグラフに表したものである。

【図41】 図41は、圧縮したデータを示す表である。

【図42】 図42は、データを圧縮する方法のフローチャートである。

【図43】 図43は、マスシフティングをグラフに表したものである。

【図44】 図44は、ピーク幅の決定をグラフに表したものである。

【図45】 図45は、ピークの除去をグラフに表したものである。

【図46】 図46は、ピークを除去したシグナルをグラフに表したものである。

【図47】 図47は、残留ベースラインをグラフに表したものである。

【図48】 図48は、残留ベースラインが除去されたシグナルをグラフに表したものである。

【図49】 図49は、ピーク高の決定をグラフに表したものである。

【図50】 図50は、各ピークについて、シグナル対ノイズ決定をグラフに表したものである。

【図51】 図51は、各ピークについて、残留エラーの決定をグラフに表したものである。

【図52】 図52は、ピーク確率をグラフに表したものである。

【図53】 図53は、ピーク確率に対する対立遺伝子比率の適用をグラフに表したものである。

【図54】 図54は、ピーク確率の決定をグラフに表したものである。

【図55】 図55は、遺伝子型のコールをグラフに表したものである。

【図56】 図56は、遺伝子型をコールするための統計的処理を示すフローチャートである。

【図57】 図57は、標準を欠く遺伝子型決定をおこなうとき、図1のコンピューティング装置によって実行されるプロセッシングを示すフローチャートである。

【図58】 図58は、標準を欠く遺伝子型プロセッシングのための、ピーク確率に対する対立遺伝子比率の適用をグラフに表したものである。

【図1A】

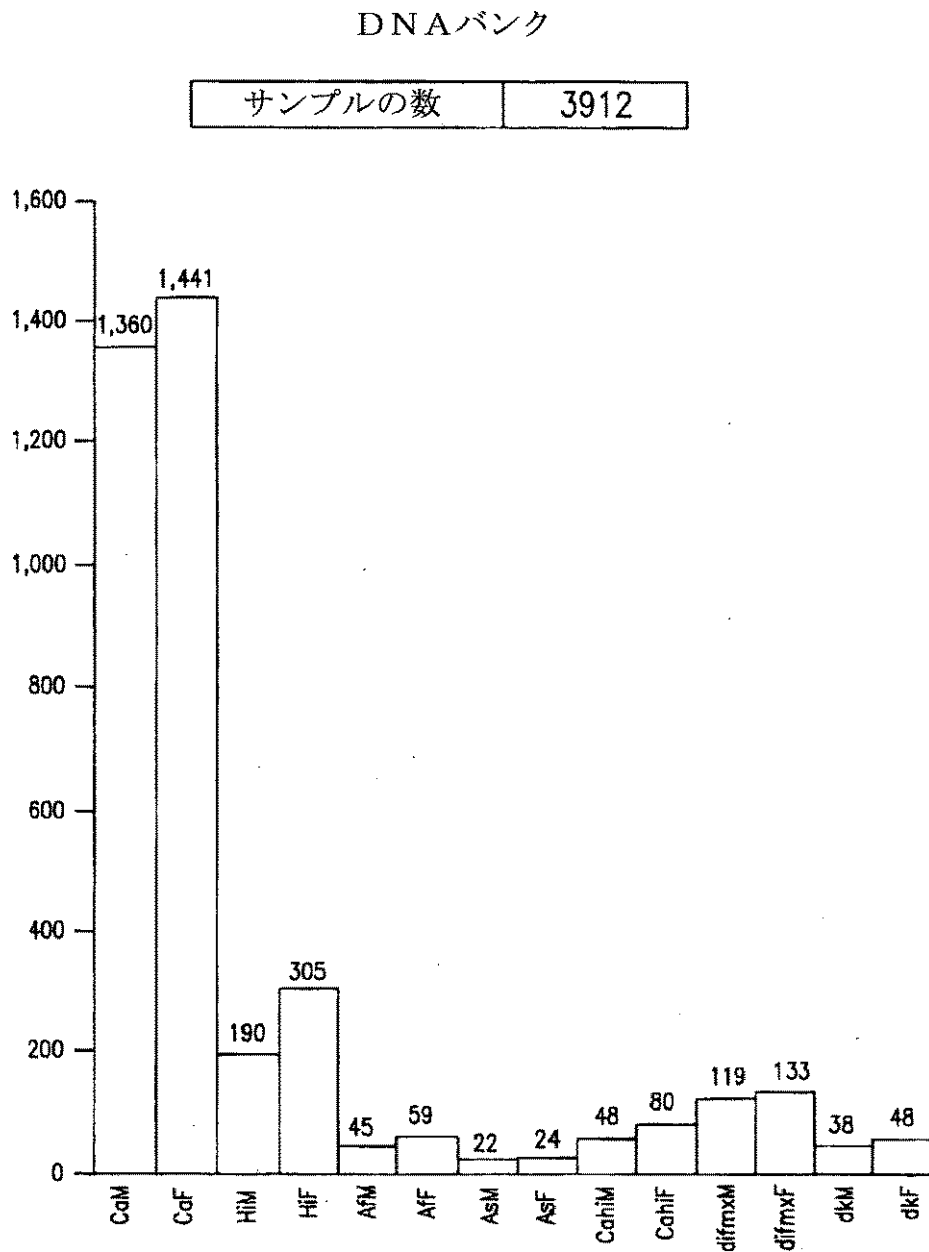


FIG. 1A

【図1B】

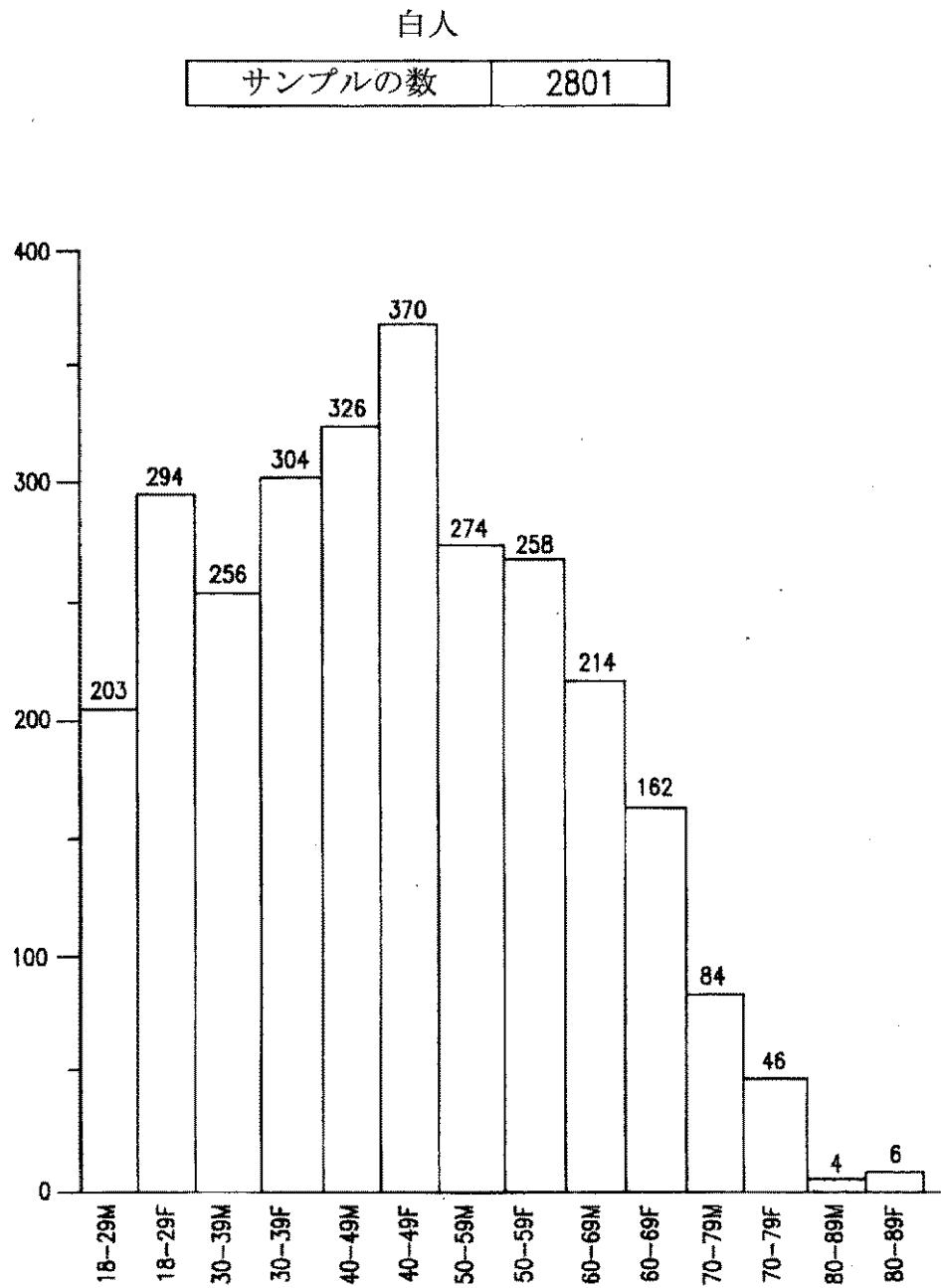


FIG. 1B

【図1C】

ヒスパニック

サンプルの数	495

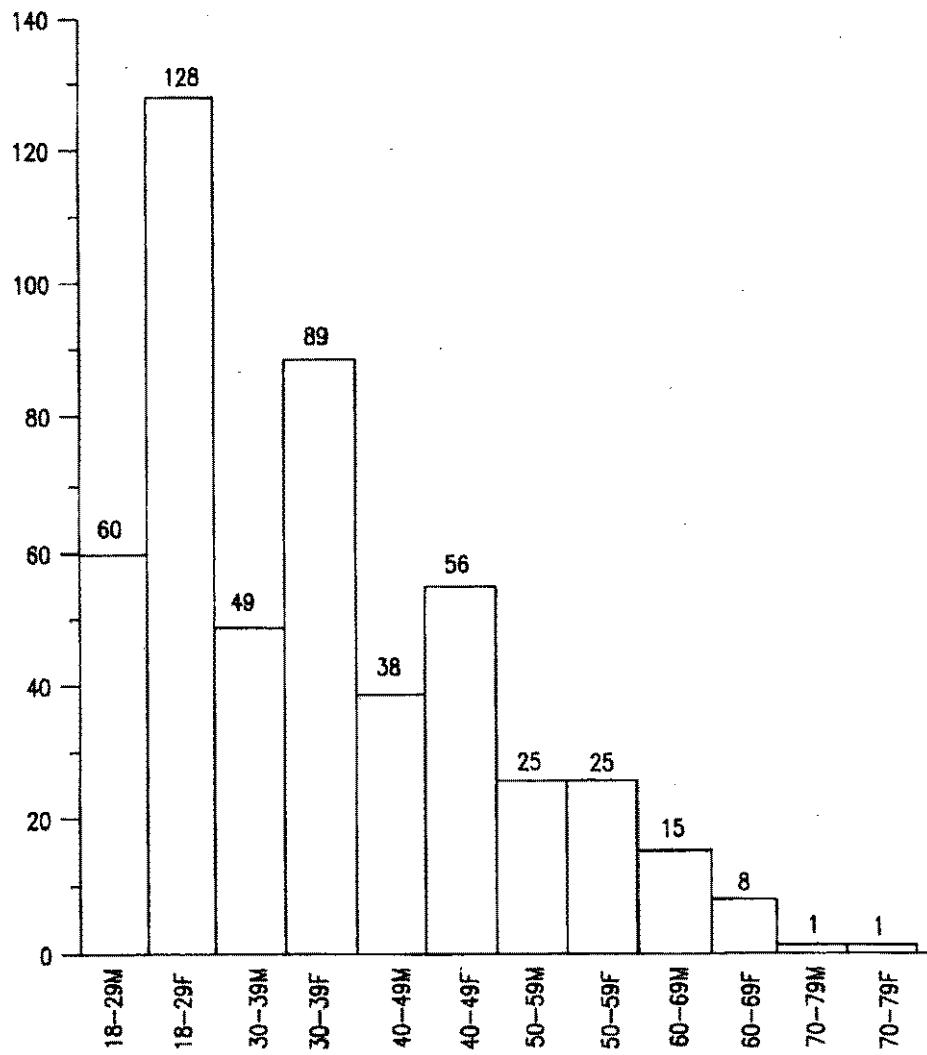


FIG. 1C

【図2A】

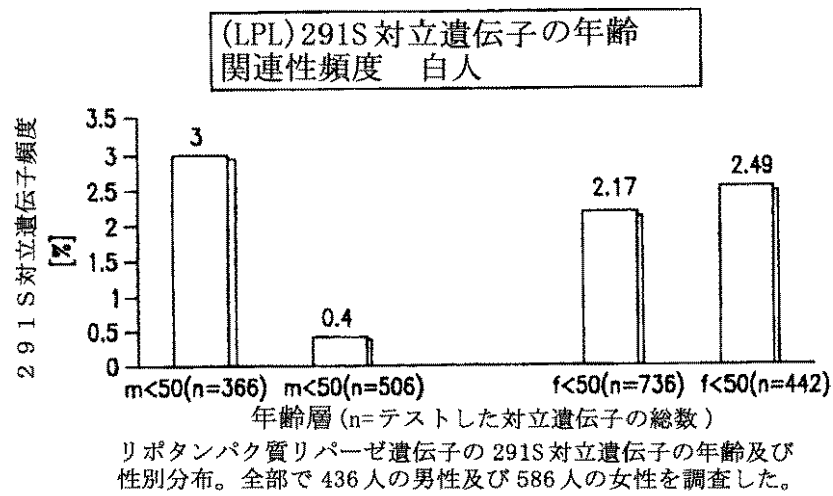


FIG. 2A

【図2B】

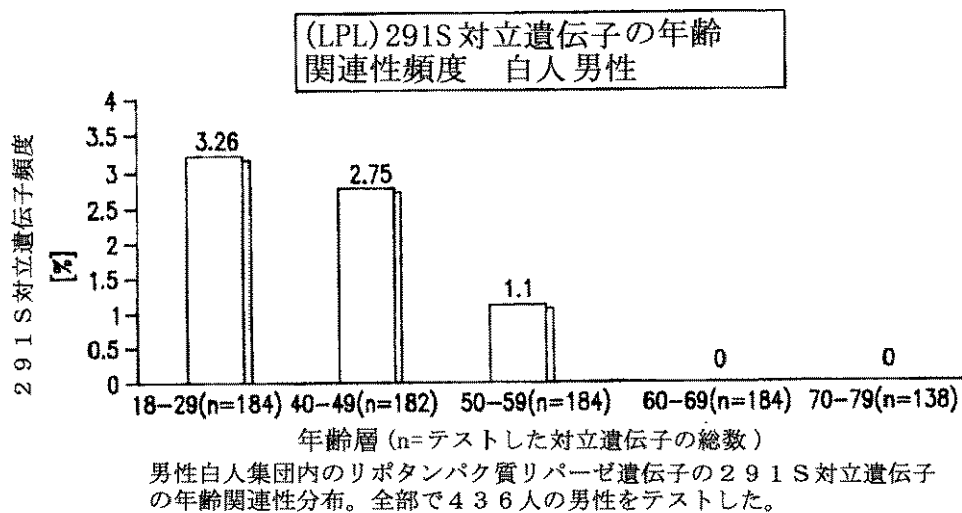


FIG. 2B

【図 2 C】

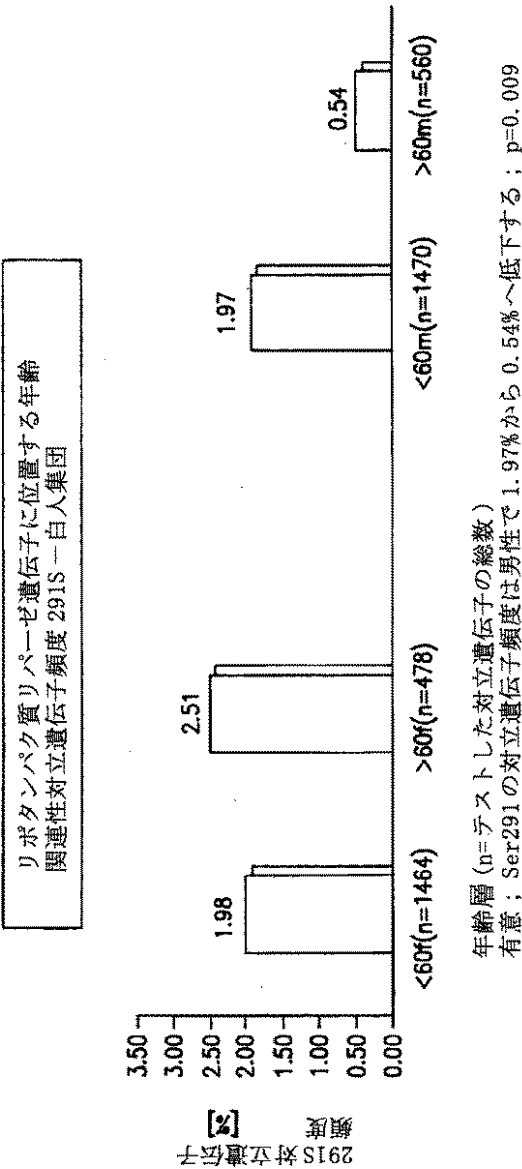


FIG. 2C

【図3】

集団に基づくサ
ンプルバンキン
グのための質問票

データ収集フォーム

収集情報

同意書にサインしたか Yes No
 収集の日付 (MM/DD/YY) ____/____/98
 サンプル収集の時 (24時間時計形式の最近時) ____
 データ収集者のイニシャル ____ 収集エージェンシー ____

(記入してはならない: (データ入力のための) サンプ # ____ 無傷 ____ 喪失 ____ 破壊)

ここにバーコードを貼付けよ

ドナー情報

性別: ☐ 男性 ☐ 女性 (MM/YY) ____/____
 どの国 (state) に住んでいるか? ____ そこにどのくらいの期間住んでいるか? ____ 年
 学校で修了最高程度は何ですか? ____
☐ 第8年より低 ☐ 第8、第9、第10または第11年 ☐ 高等学校卒業または相当
☐ ある種の大学第2年 ☐ 大学卒業第4年 ☐ 卒業後教育または程度

あなた知っている範囲であなたの人種起源は何か

父 母

☐ ☐ 白人 (もしわかれば以下の特定の地理的領域をチェックせよ)
☐ ☐ 北ヨーロッパ (オーストリア、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、オランダ、ノルウェー、スウェーデン、スイス、イギリス)
☐ ☐ 南ヨーロッパ (ギリシア、イタリア、スペイン)
☐ ☐ 東ヨーロッパ (チェコスロバキア、ハンガリー、ポーランド、ロシア、ユーゴスラビア)
☐ ☐ 中央ヨーロッパ (イスラエル、エジプト、イラン、イラク、ヨルダン、シリア、他のアラブ国)
☐ ☐ アフリカ系アメリカ人
☐ ☐ ヒスパニック(もしわかれば特定の地理的領域をチェックせよ)
☐ ☐ メキシコ
☐ ☐ 中央アメリカ、南アメリカ人
☐ ☐ キューバ、プエルトリコ、他のカリブ人
☐ ☐ アジア人(もしわかれば以下の特定の地理的領域をチェックせよ)
☐ ☐ 日本人
☐ ☐ 中国人
☐ ☐ 韓国人
☐ ☐ ベトナム人
☐ ☐ 他のアジア人
☐ ☐ その他 ____
☐ ☐ わからない

健康の情報 : あなたまたは両親が以下のものを有しているか ? (両親、兄弟、姉妹、またはあなたの子供)
 当てはまるもの全てチェックせよ

疾患 : あなた 母 父 姉妹 兄弟 子供

心臓疾患発作またはアテローム性動脈硬化症
痛(もしわかれば型を特定せよ)
アルツハイマー病または痴呆
慢性炎症性または自己免疫性疾患
神経系疾患様多発性硬化症
その他(特定せよ)

更なる詳細な健康の情報をあれば記入:

FIG. 3

【図5】

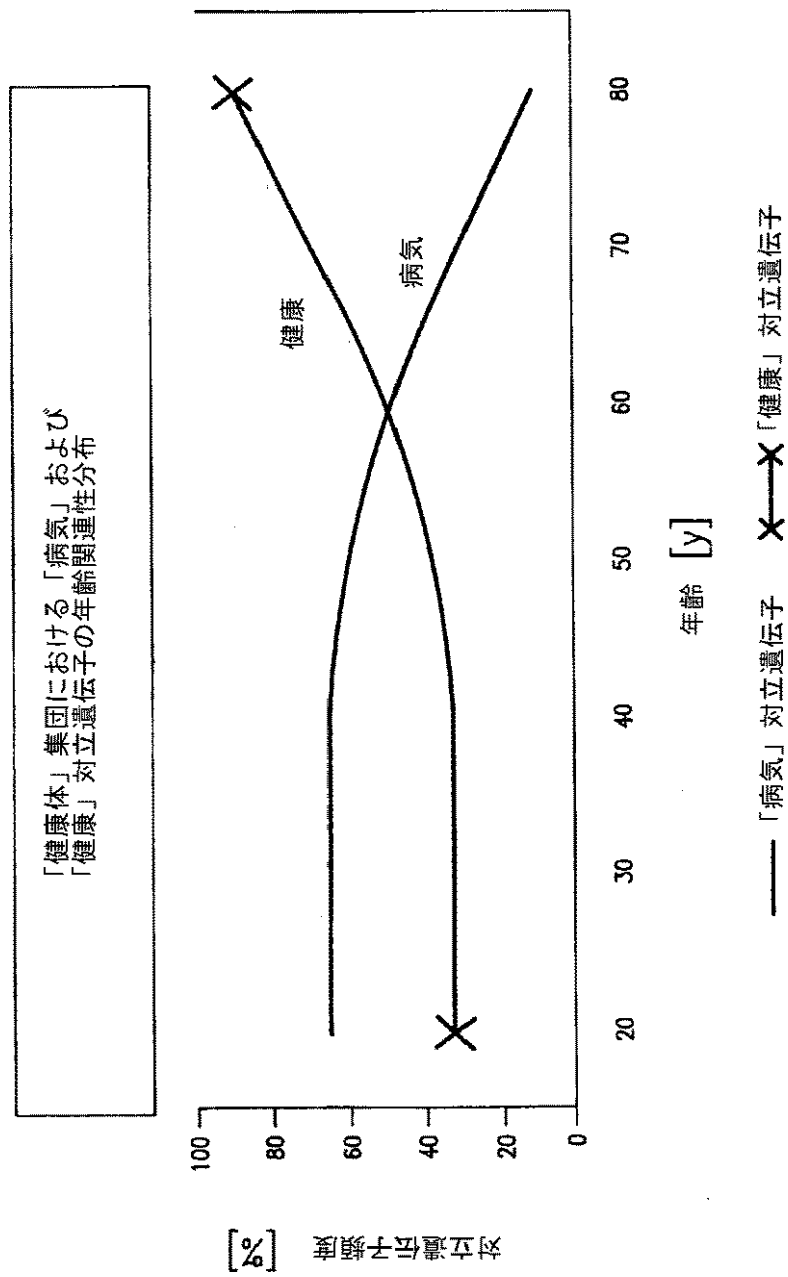


FIG. 5

【図6】

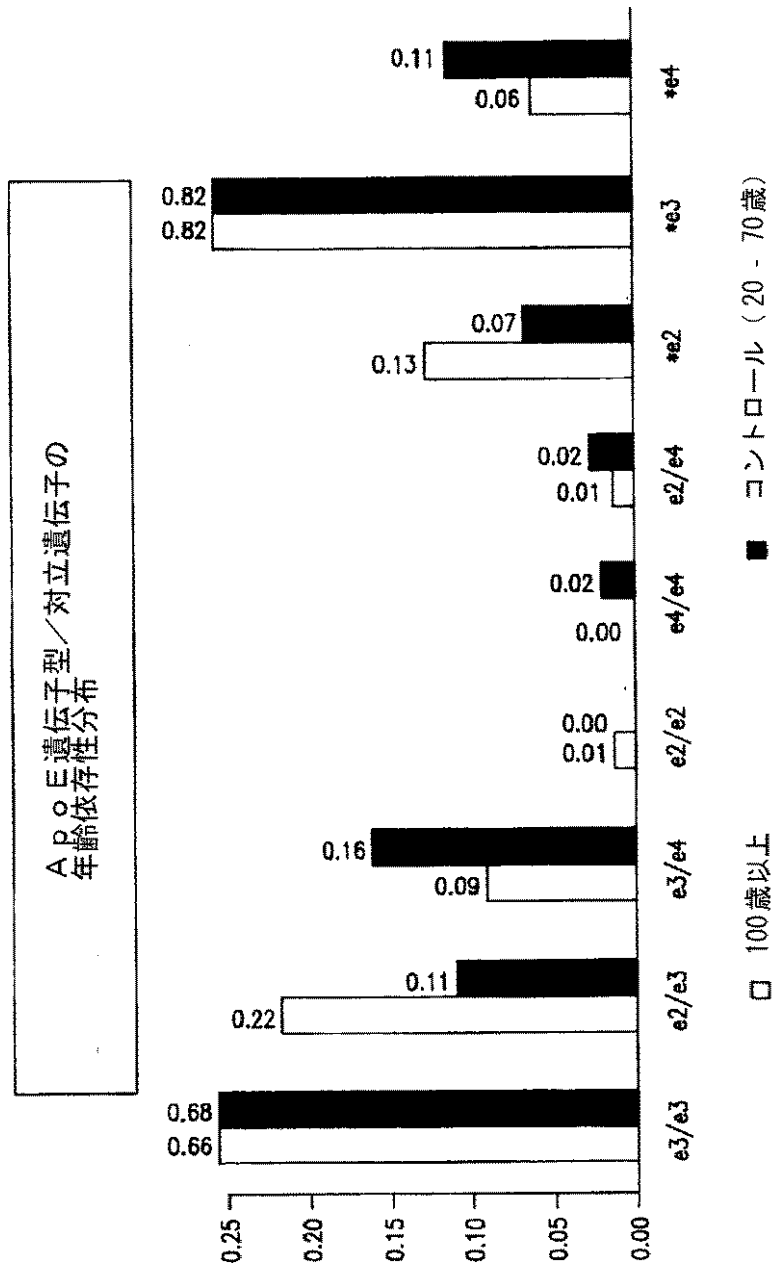


FIG. 6

【図7A】

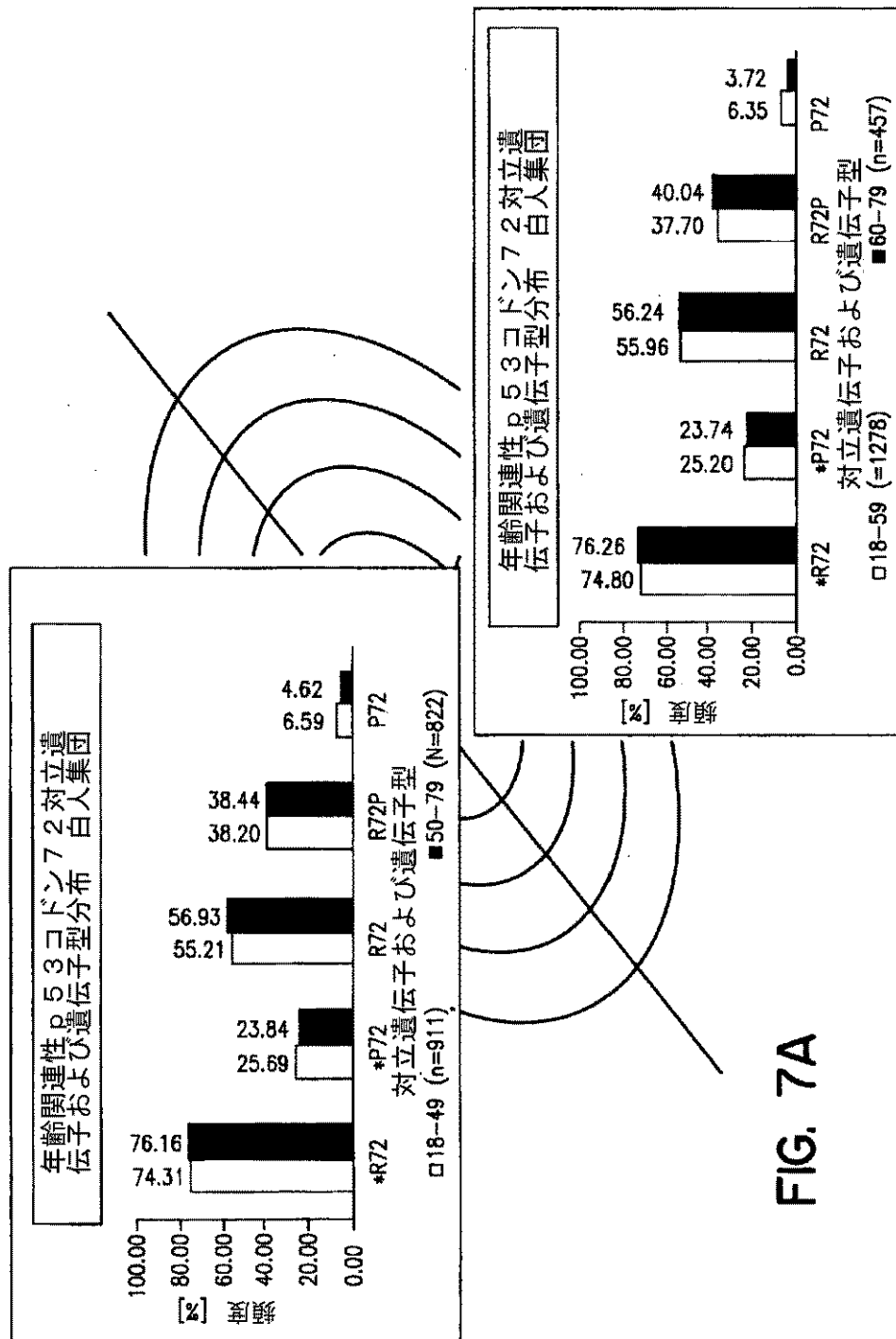


FIG. 7A

【図7B】

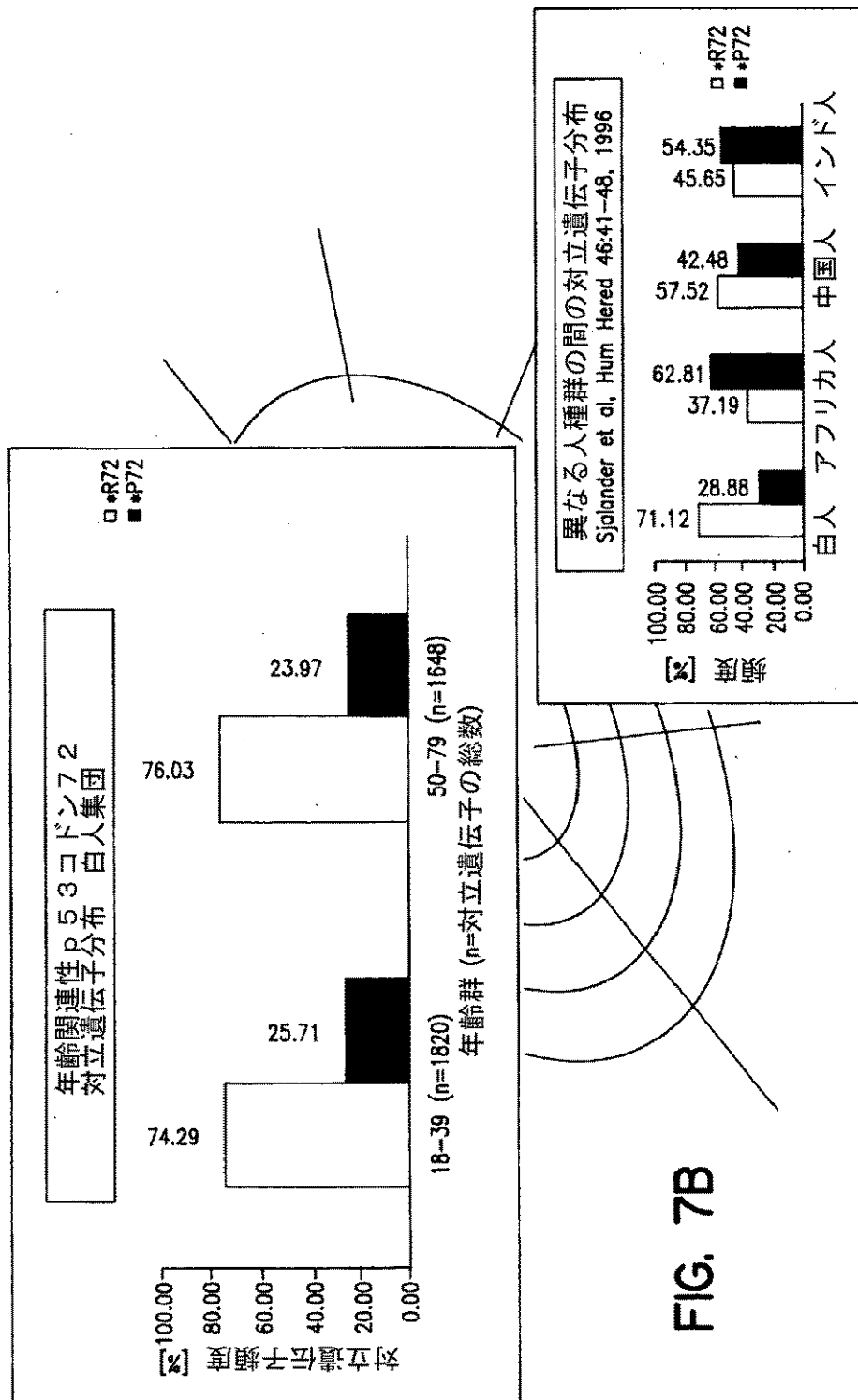
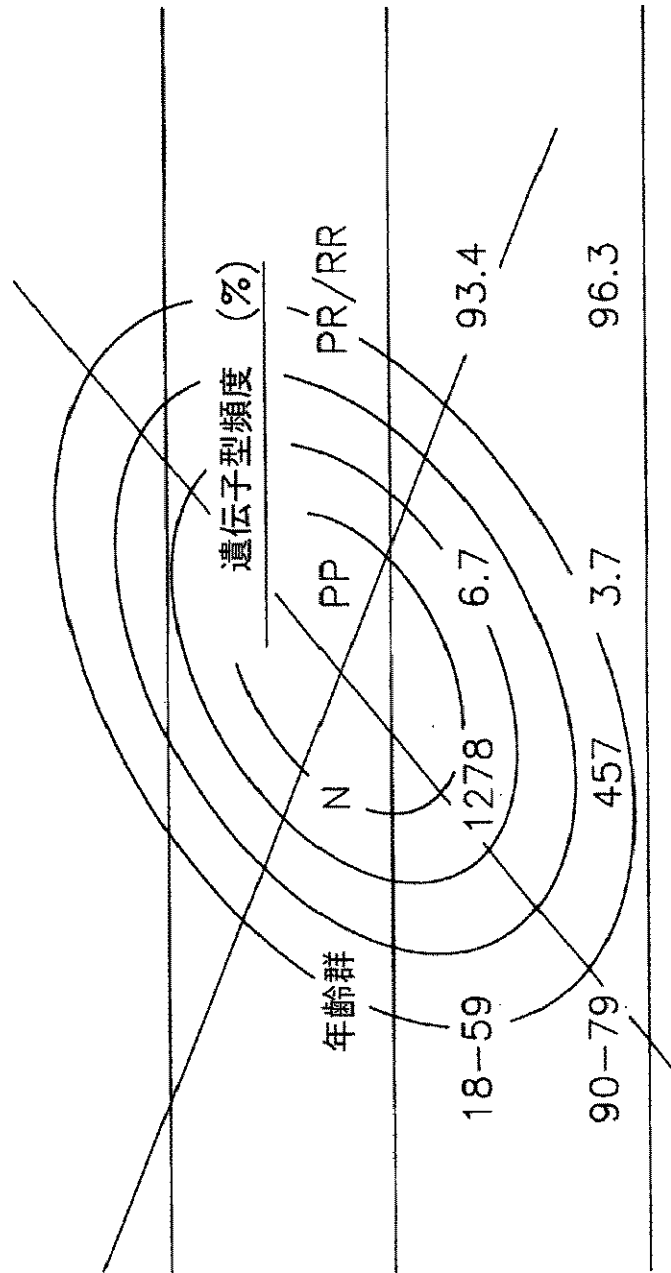


FIG. 7B

【図7C】

FIG. 7C

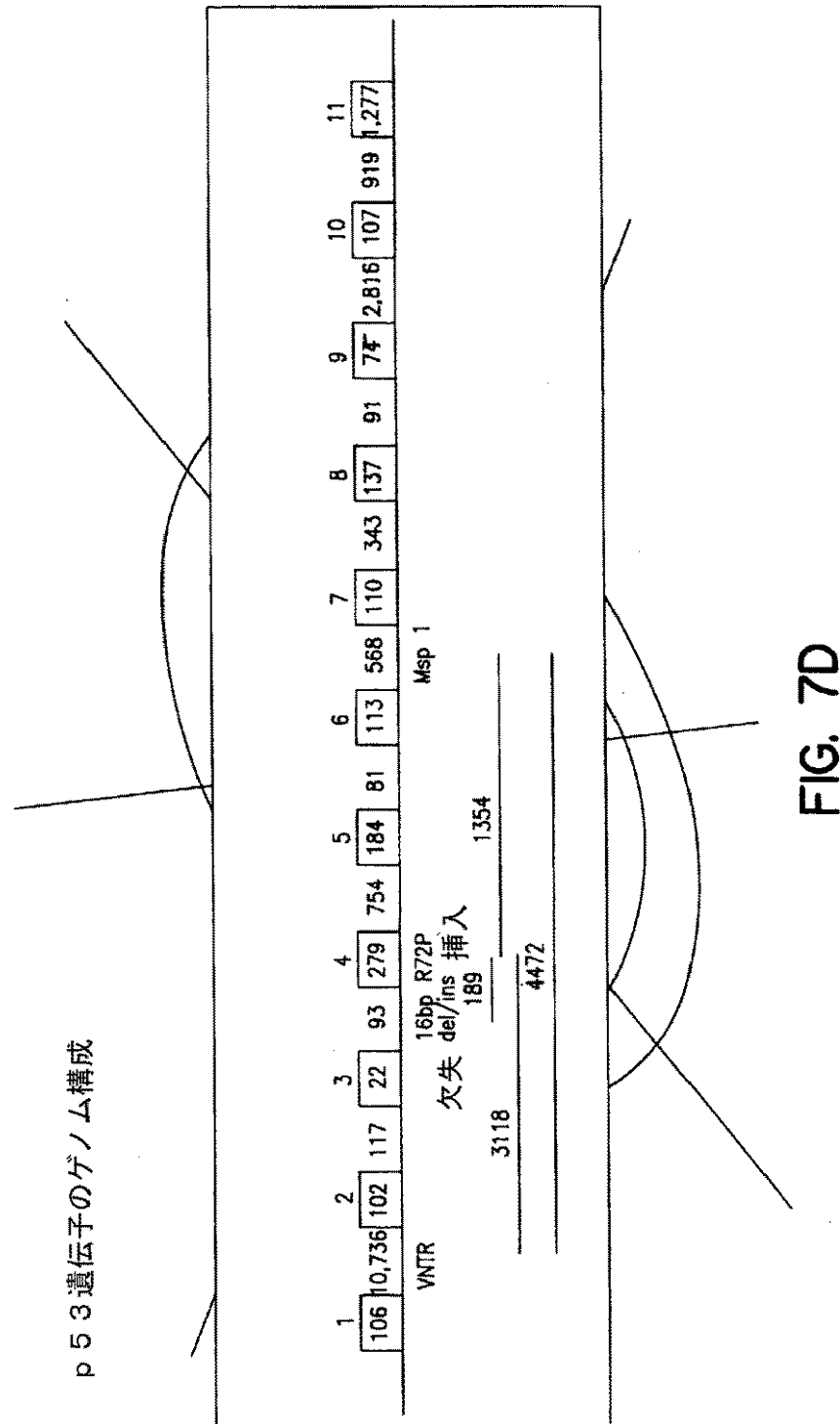
P53 PP 対 PR/RR 遺伝子型分布
 年齢カットポイントによる = 59



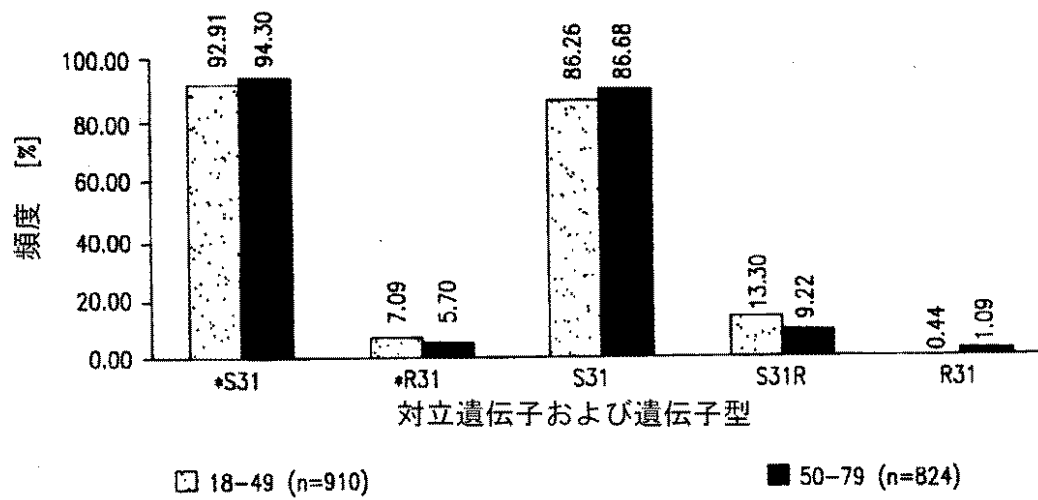
サンプルの大きさ : 1735

χ^2 : 5.2 (1 d.f.), $P = 0.02$

【図7D】



【図8】

年齢関連性 $p = 2.1 \times 10^{-3}$ 対立遺伝子および遺伝子型頻度 白人集団

有意；SRヘテロ接合の遺伝子型頻度は13.3%
から9.2%に低下する； $p = 0.009$

FIG. 8

【図9】

プール性対個体サンプルにおける対立遺伝子頻度
FVI I 対立遺伝子353Q

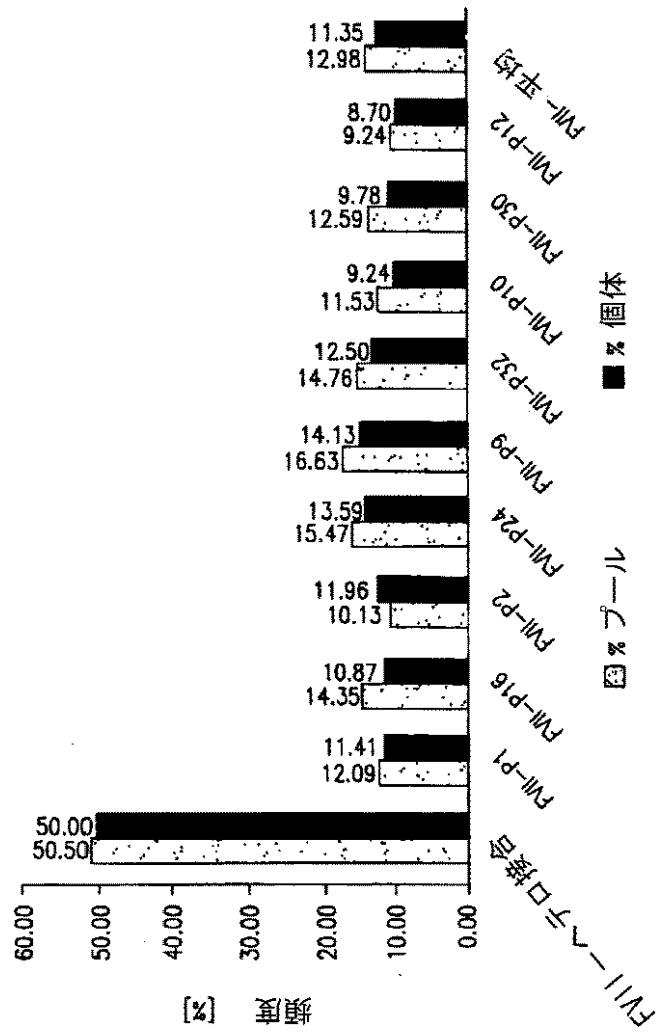


FIG. 9

【図10】

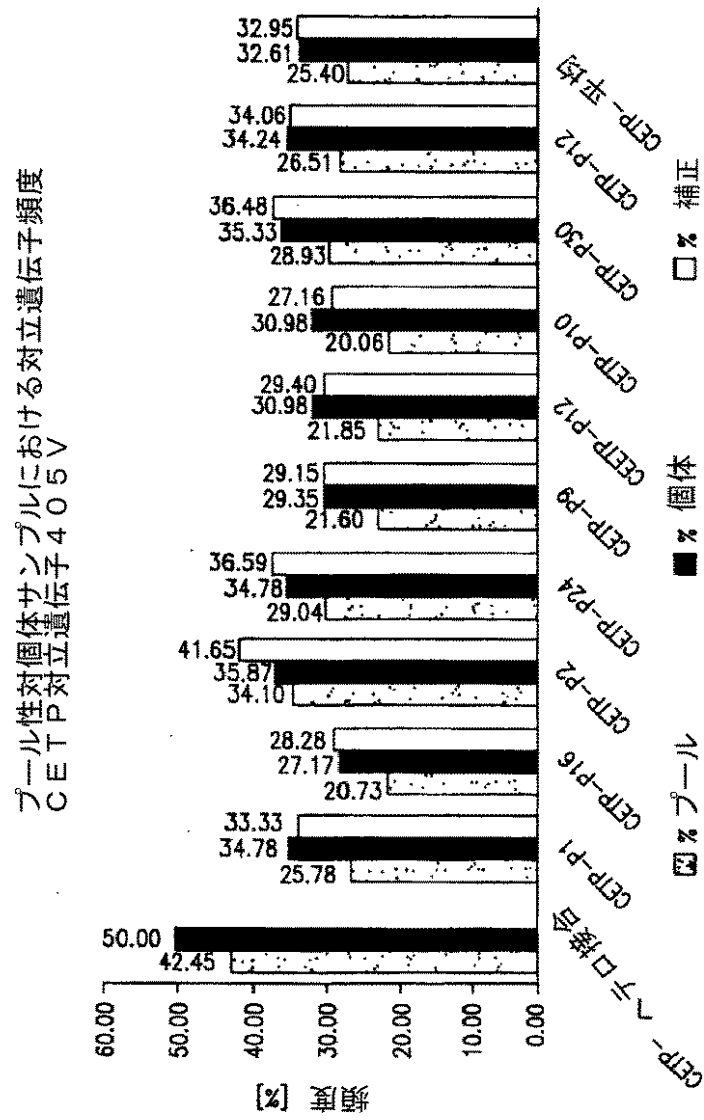


FIG. 10

【図11】

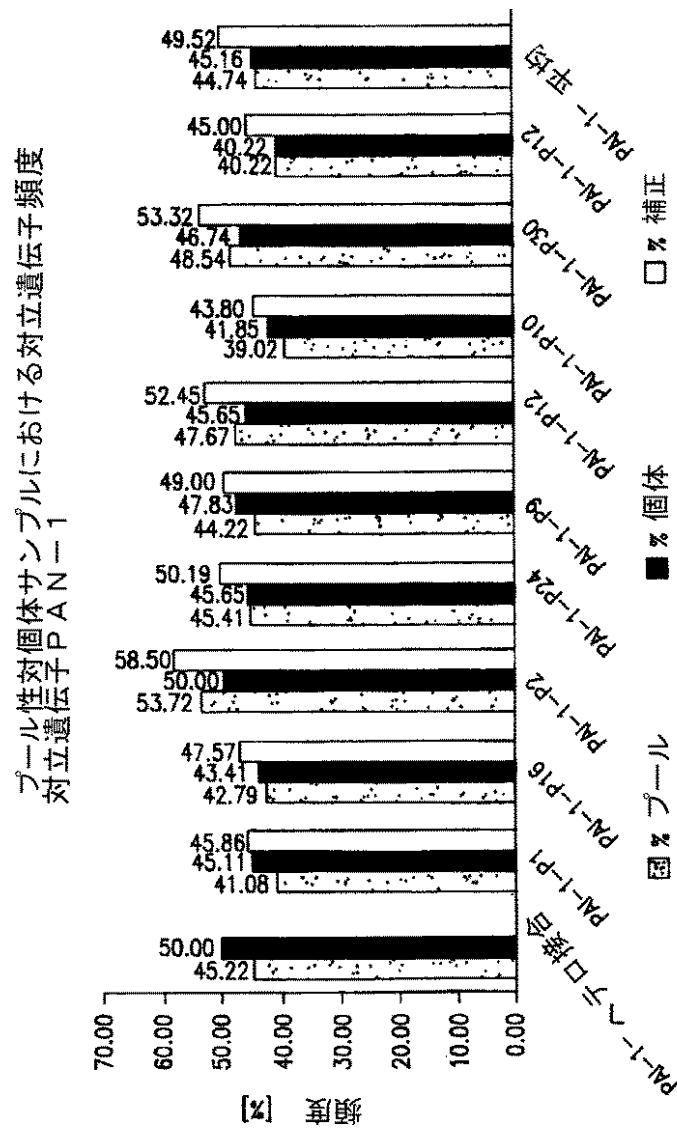


FIG. 11

【図12】



FIG. 12A

アジア人 4G 65.8% 5G 34.2%

FIG. 12B

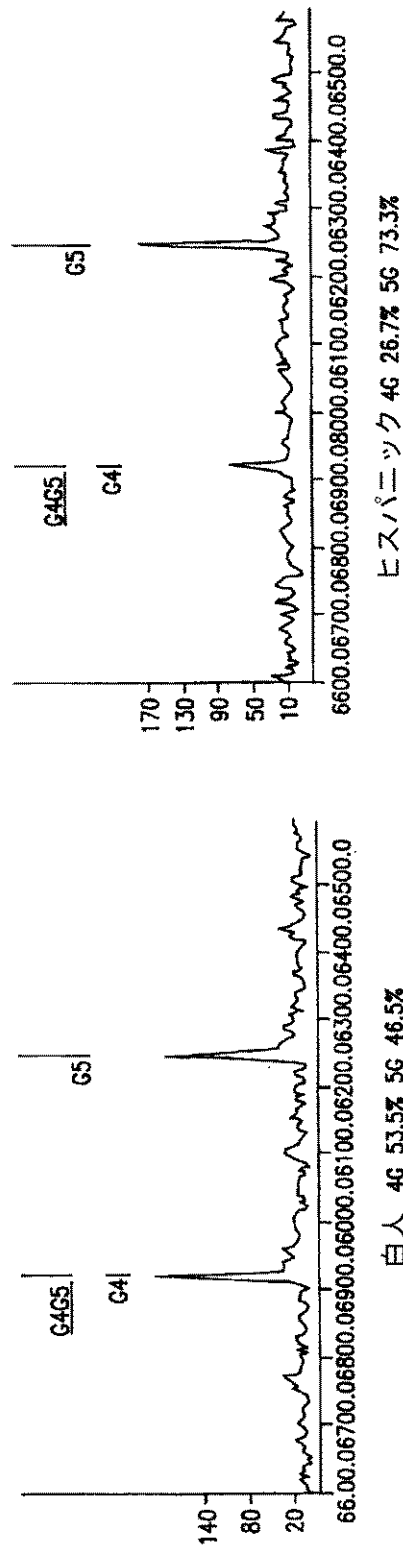


FIG. 12C

ヒスパニック 4G 26.7% 5G 73.3%

FIG. 12D

【図13】

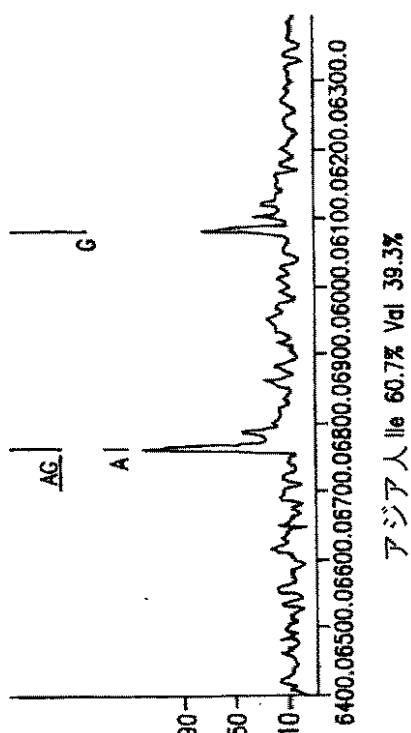


FIG. 13B

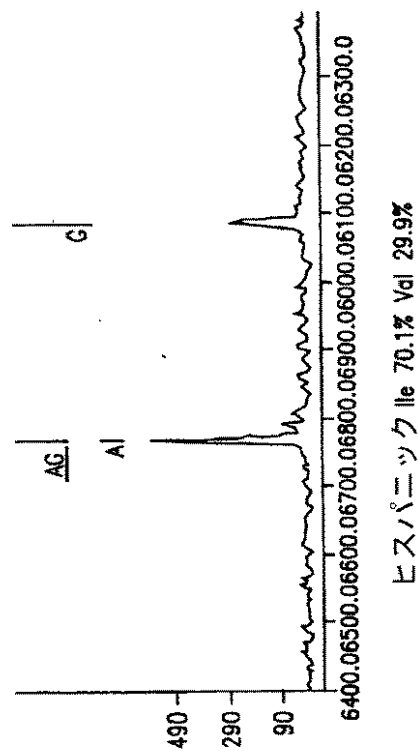


FIG. 13D

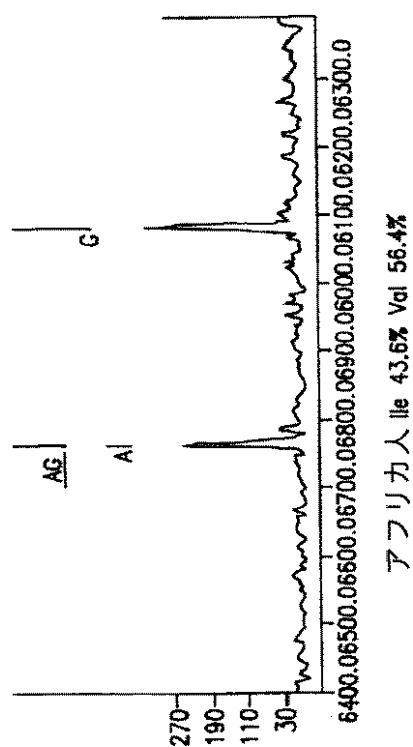


FIG. 13A

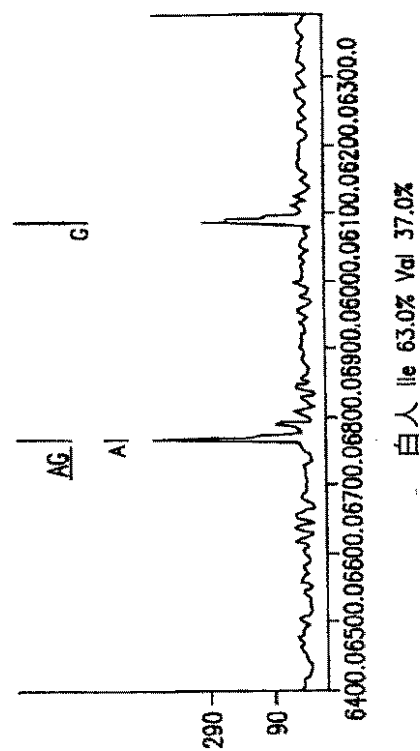


FIG. 13C

【図14】

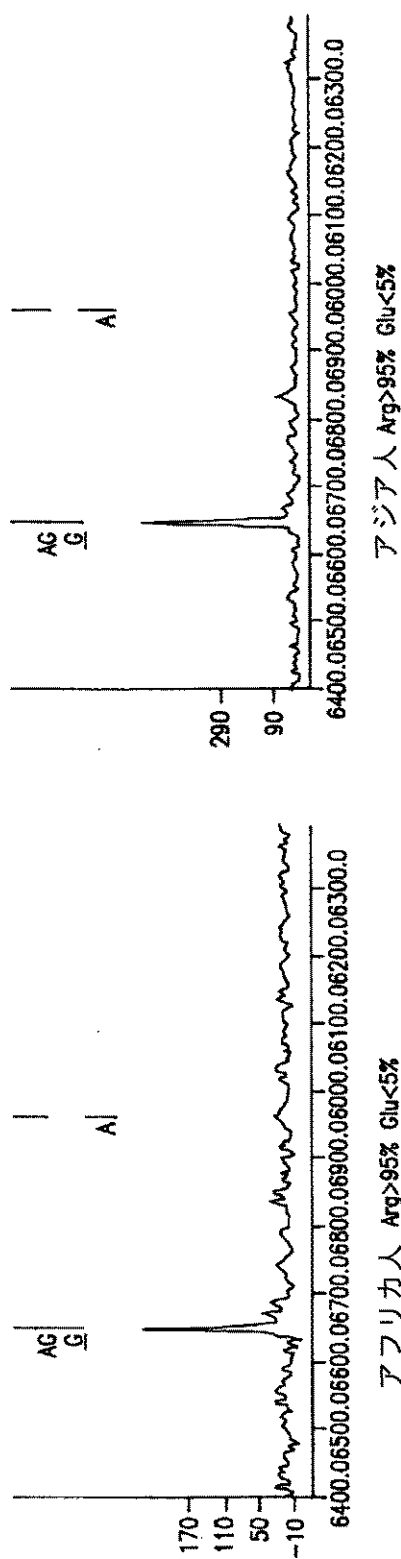


FIG. 14A

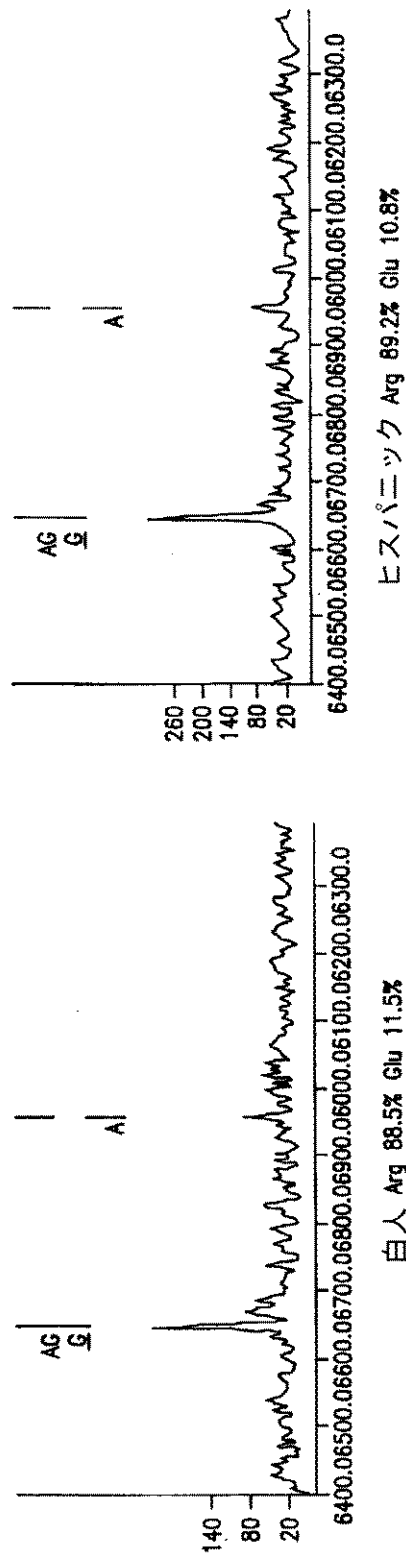


FIG. 14C

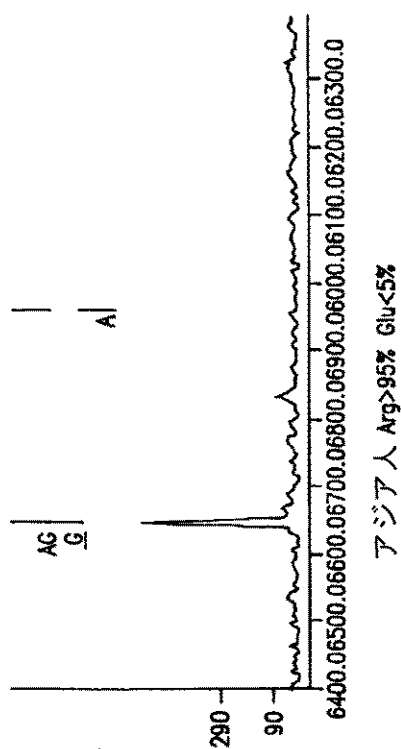


FIG. 14B

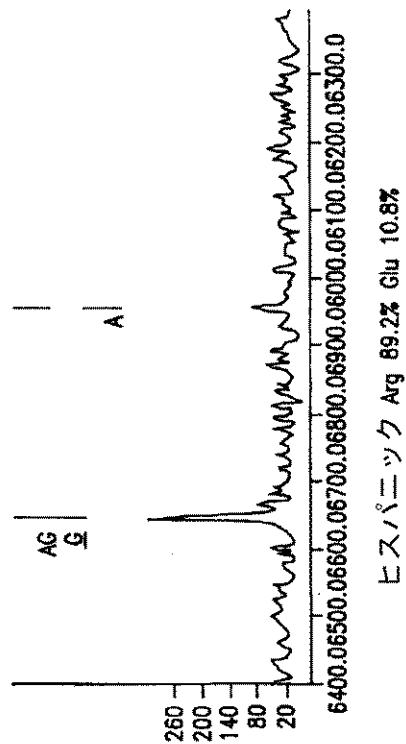


FIG. 14D

【図15】

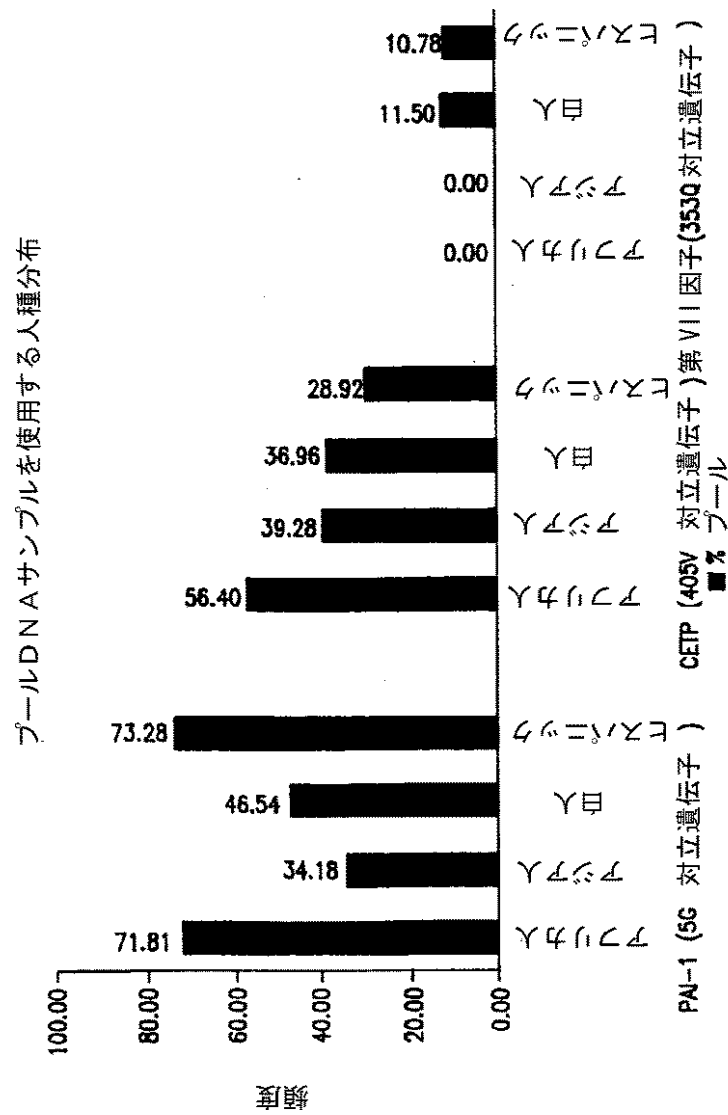


FIG. 15

【図16】

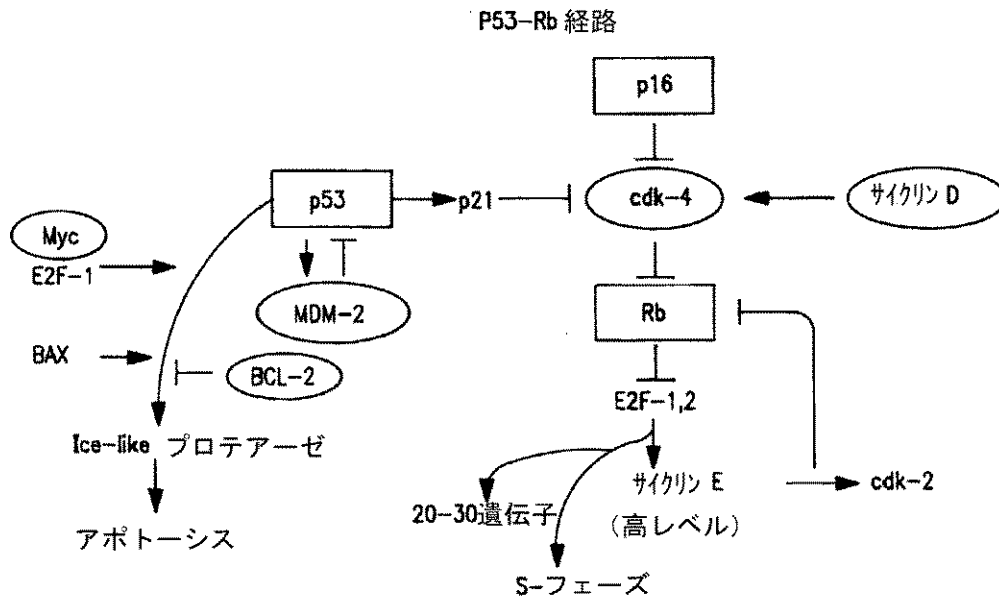


FIG. 16

【図17】

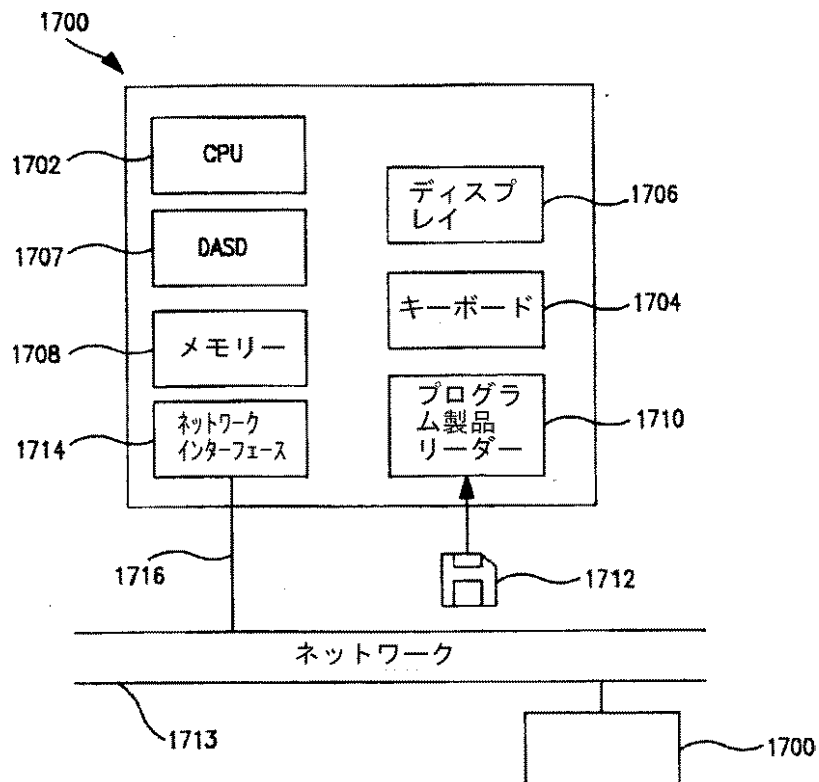


FIG. 17

【図18】

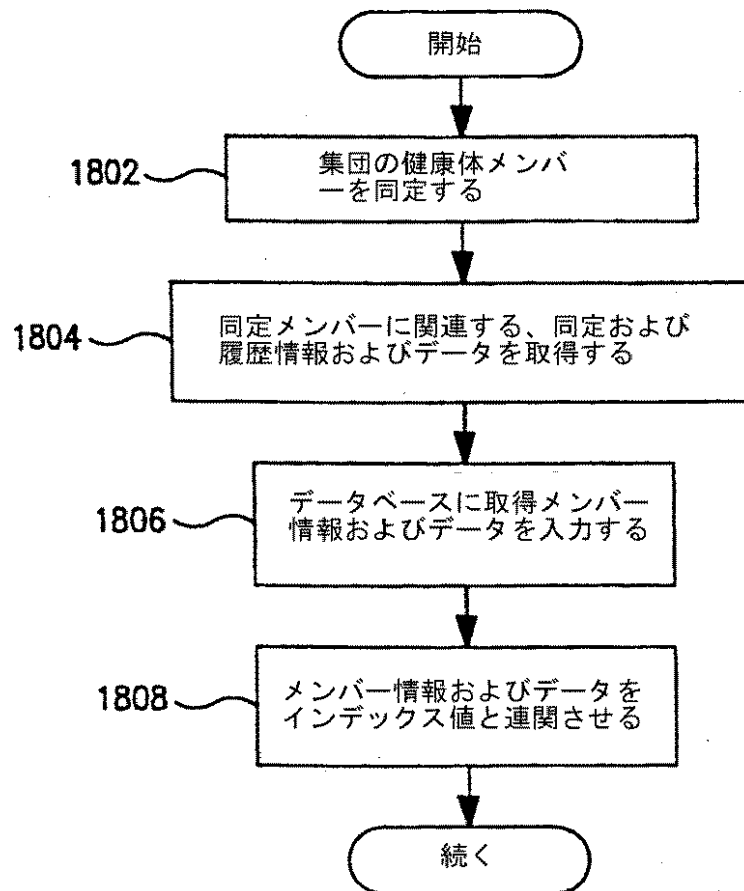


FIG. 18

【図19】

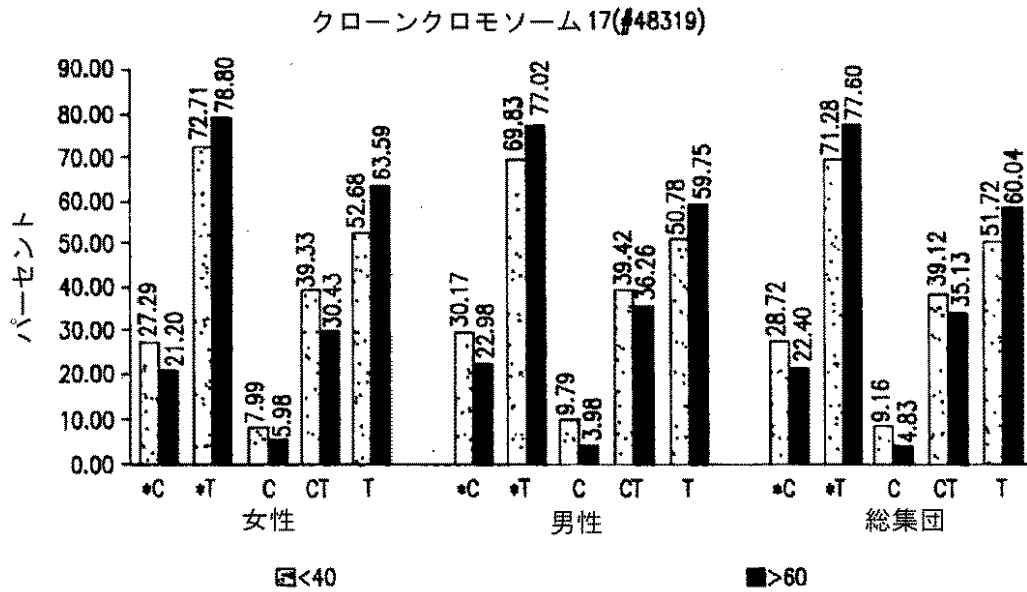


FIG. 19

【図20】

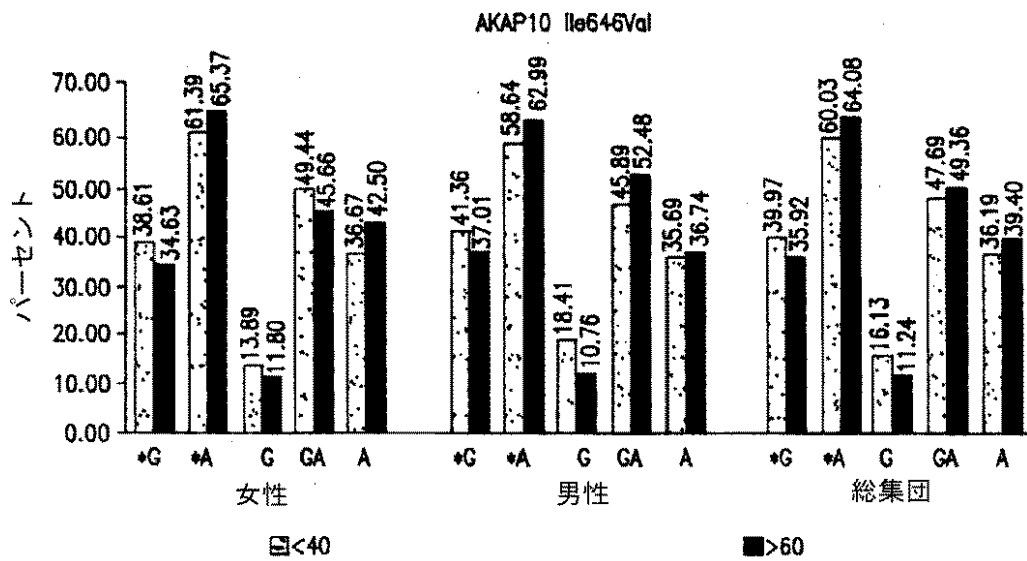


FIG. 20

【図21】

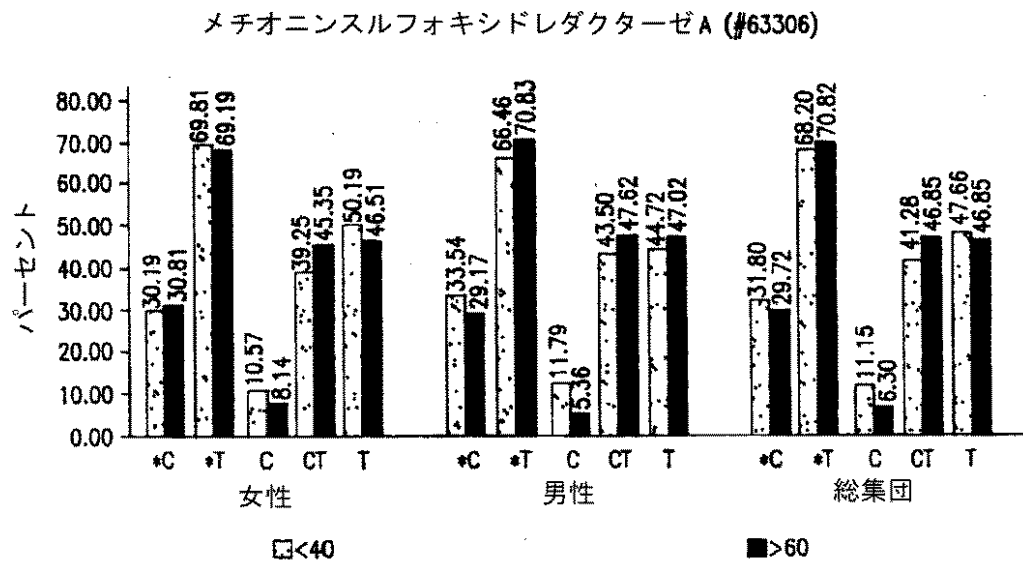


FIG. 21

【図22A】

収集情報										
同意書にサインしたか ☐ Yes ☐ No										
Month			Day		Year		サンプル収集の時 (24時間時計 形式で最近時)		イニシャル	
JAN			01		2000		00:00		A A	
FEB			02		00		00:00		B B	
MAR			03		00		00:00		C C	
APR			04		00		00:00		D D	
MAY			05		00		00:00		E E	
JUN			06		00		00:00		F F	
JUL			07		00		00:00		G G	
AUG			08		00		00:00		H H	
SEP			09		00		00:00		I I	
OCT			10		00		00:00		J J	
NOV			11		00		00:00		K K	
DEC			12		00		00:00		L L	
データ収集者のイニシャル										
記入してはならない データ入力のための										
(記入してはならない データ入力のため) サンプル: のため) ☐ 無傷 ☐ 喪失 ☐ 破壊										
体積 (ml)										
ムーポイント										
ドナー情報										
誕生日			身長		体重		定期的にどんな な身体的活動 をしているか?		ベジタリアンか?	
月 年			Ft インチ		lb				Yes No	
JAN			01 01		150		ランニング		女性なら:	
FEB			02 01		150		水泳		何回妊娠 したか?	
MAR			03 01		150		バレーボール		何回出産 したか?	
APR			04 01		150		体操			
MAY			05 01		150		その他			
JUN			06 01		150		なし			
JUL			07 01		150					
AUG			08 01		150					
SEP			09 01		150					
OCT			10 01		150					
NOV			11 01		150					
DEC			12 01		150					
わかる範囲であなたの人種起源は?										
父 母										
☐ 白人 (わかれば以下の特定の地理的領域をマークせよ)										
☐ 北ヨーロッパ (オーストリア、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、オランダ、ノルウェー、スウェーデン、スイス、イギリス)										
☐ 南ヨーロッパ (ギリシア、イタリア、スペイン、トルコ)										
☐ 東ヨーロッパ (チェコスロバキア、ハンガリー、ポーランド、ロシア、ユーゴスラビア)										
☐ 中央ヨーロッパ (イスラエル、エジプト、イラン、イラク、ヨルダン、シリア、他のアラブ国)										
☐ アフリカ系アメリカ人										
☐ ヒスパニック (わかれば以下の特定の地理的領域をマークせよ)										
☐ メキシコ										
☐ 中央アメリカ、南アメリカ										
☐ キューバ、プエルトリコ、他のカリブ人										
☐ アジア人 (わかれば以下の特定の地理的領域をマークせよ)										
☐ 日本人										
☐ 中国人										
☐ 韓国人										
☐ ベトナム人										
☐ フィリピン人										
☐ ネイティブアメリカ人										
☐ その他										
☐ わからない										
どの国に住んでいるか?										
そこにどのくらいの期間住んでいたか?										
年										
学校で修了した最高学歴は?										
☐ 第8年より低										
☐ 第8、第9、第10、または第11年										
☐ 高等学校卒業または相当										
☐ ある種の大学、2年										
☐ 大学卒業、4年										
☐ 卒業後教育またはその程度										
母は死んだか? 母の死の原因: 父は死んだか? 父の死の原因:										
☐ Yes ☐ No										
Yesならば何歳?										
< 29										
30-39										
40-49										
50-59										
60-69										
70-79										
80-89										
≥ 90										
心臓疾患										
癌										
発作										
事故										
自殺										
その他										

FIG. 22A

【図22B】

喫煙したことがあるか？ ☐ Yes ☐ No 過去5年間一度に6日より多く入院したか？

Yesの場合、どのくらいの期間か？

年 ☐ Yes ☐ No

Yesの場合、何回か？

それぞれの入院について（同じではないならば）どのくらいの期間であり、どういう理由か？

1) 週 ☐ 急性障害、感染症及び血栓を含む慢性障害
事故
その他

2) 週 ☐ 急性障害、感染症及び血栓を含む慢性障害
事故
その他

3) 週 ☐ 急性障害、感染症及び血栓を含む慢性障害
事故
その他

あなたまたは肉親（両親、兄弟、姉妹、または子供）が以下のものを有したか？
当てはまるもの全てにマークせよ

疾患	あなた	母	父	姉妹	兄弟	子供
心臓疾患、アテローム性動脈硬化症を含む	☐	☐	☐	☐	☐	☐
発作	☐	☐	☐	☐	☐	☐
高血圧	☐	☐	☐	☐	☐	☐
血液凝固	☐	☐	☐	☐	☐	☐
糖尿病、インスリン依存性	☐	☐	☐	☐	☐	☐
糖尿病、インスリン依存性でない（食事制御）	☐	☐	☐	☐	☐	☐
癌	☐	☐	☐	☐	☐	☐
肺および気管支	☐	☐	☐	☐	☐	☐
乳房	☐	☐	☐	☐	☐	☐
胆臓	☐	☐	☐	☐	☐	☐
結腸および直腸	☐	☐	☐	☐	☐	☐
皮膚	☐	☐	☐	☐	☐	☐
リンパ腫および白血病	☐	☐	☐	☐	☐	☐
その他、以下に特定せよ	☐	☐	☐	☐	☐	☐
アルツハイマー病	☐	☐	☐	☐	☐	☐
癲癇	☐	☐	☐	☐	☐	☐
精神分裂病	☐	☐	☐	☐	☐	☐
双極性障害（躁うつ病）	☐	☐	☐	☐	☐	☐
主なうつ病	☐	☐	☐	☐	☐	☐
慢性炎症性または自己免疫性疾患	☐	☐	☐	☐	☐	☐
多発性硬化症およびリウマチ様関節炎を含む	☐	☐	☐	☐	☐	☐
気腫	☐	☐	☐	☐	☐	☐
喘息	☐	☐	☐	☐	☐	☐
その他、以下に特定せよ	☐	☐	☐	☐	☐	☐

定期的に処方薬を取得しているか？ ☐ Yes ☐ No

Yesなら、以下に特定せよ

以前献血したことがあるか？ ☐ Yes ☐ No

Yesなら、何回か？

回数

さらなる詳細な健康情報をあれば記入

事務所の使用のための

何らかの種類のアルコール飲料を飲んだか？

☐ 飲まない ☐ ほとんど飲まない

☐ 1週間に3回より少 ☐ 1週間に3回またはより多

☐ 毎日

FIG. 22B

[illegible]

FIG. 22C

【図 2 2 D】

あなたの最高学歴は？

母は死んだか？母の死の原因？父の死の原因

第8年より低
第8、第9、第10、
または第11年
高等学校卒業または相当
ある種の大学、2年制
大学卒業4年制
卒業後教育またはその程度

Yes
No
Yesなら、
それは何
歳か？

< 29
30-39
40-49
50-59
60-69
70-79
80-89
≥ 90

心臓疾患
癌
発作
事故
自殺
その他

Yes
No
Yesなら、
それは
何歳か？

< 29
30-39
40-49
50-59
60-69
70-79
80-89
> 90

心臓疾患
癌
発作
事故
自殺
その他

健康情報

あなたまたは肉親（両親、兄弟、姉妹、または子供）が以下のものを有したか？
当てはまるものを全てにマークせよ

疾患

あなた 母 父 姉妹 兄弟 子供

心臓疾患
発作
高血圧
血液凝固
糖尿病、インスリン依存性
糖尿病、インスリン依存性でない
癌
肺および気管支
乳房
甲状腺
結腸および直腸
皮膚
リンパ腫および白血病
その他、以下に特定せよ

アルツハイマー病
痴呆
精神分裂病

双極性障害（そううつ病）
主要なうつ病
慢性炎症性または自己免疫性疾患
多発性硬化症およびリウマチ様関節炎を含む
気腫
喘息
その他、以下に特定せよ

定期的に処方薬を取得しているか？
Yesなら、以下に特定せよ

過去5年間でかつて
1度に6日より長く
入院したか？
Yes No
Yesなら、何回か？
それぞれの入院について
（もし同じなら）
どのくらいの期間入院し、
どのような理由か？

1) 週
急性障害、感染症および血栓を含む
慢性障害
事故
その他
2)
急性障害、感染症および血栓を含む
慢性障害
事故
その他
3)
急性障害、感染症および血栓を含む
慢性障害
事故
その他

以前献血した
ことがあるか？
Yesなら、
何回か？

回数

事務所の使用
のための

FIG 22D

【図23】

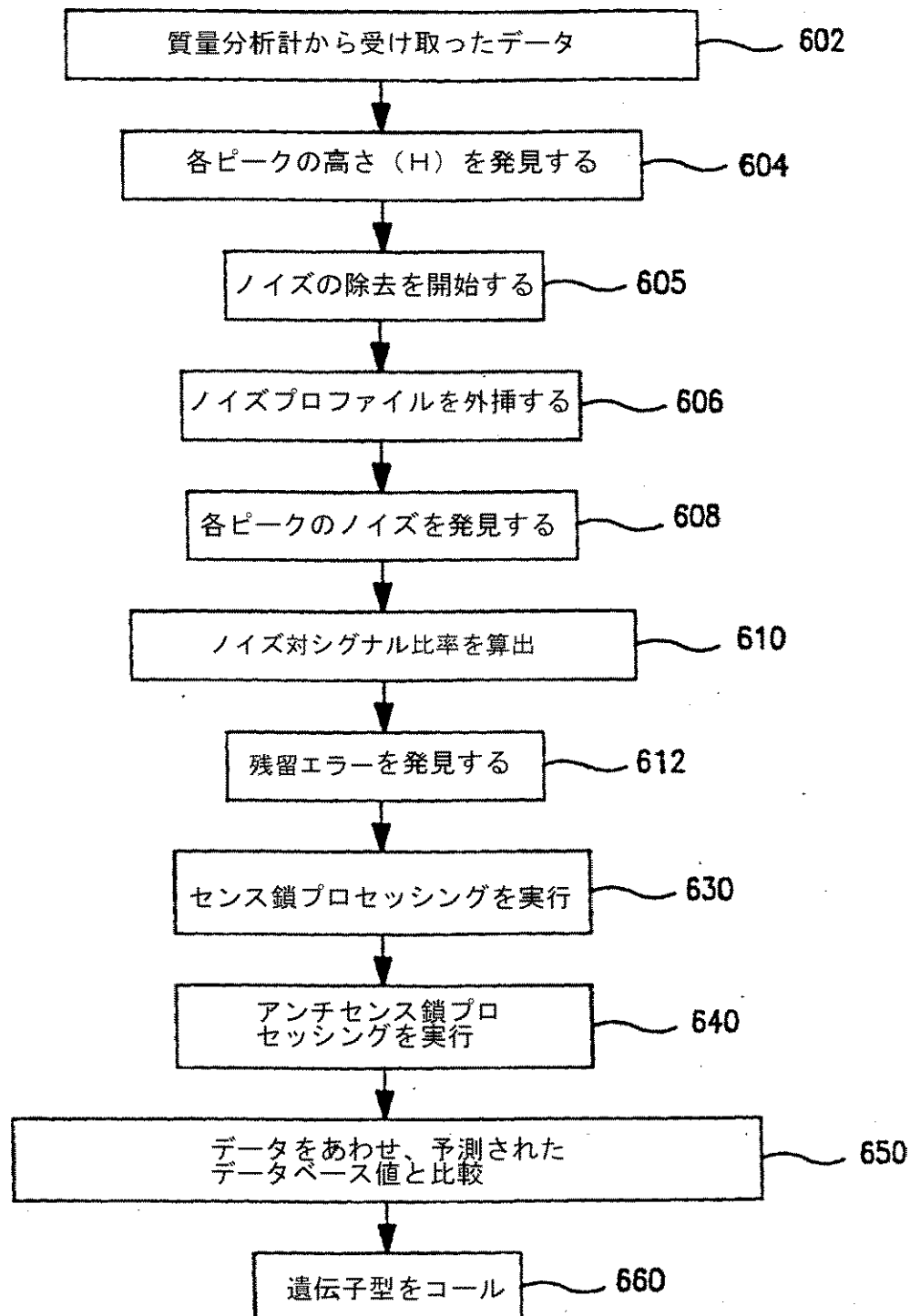
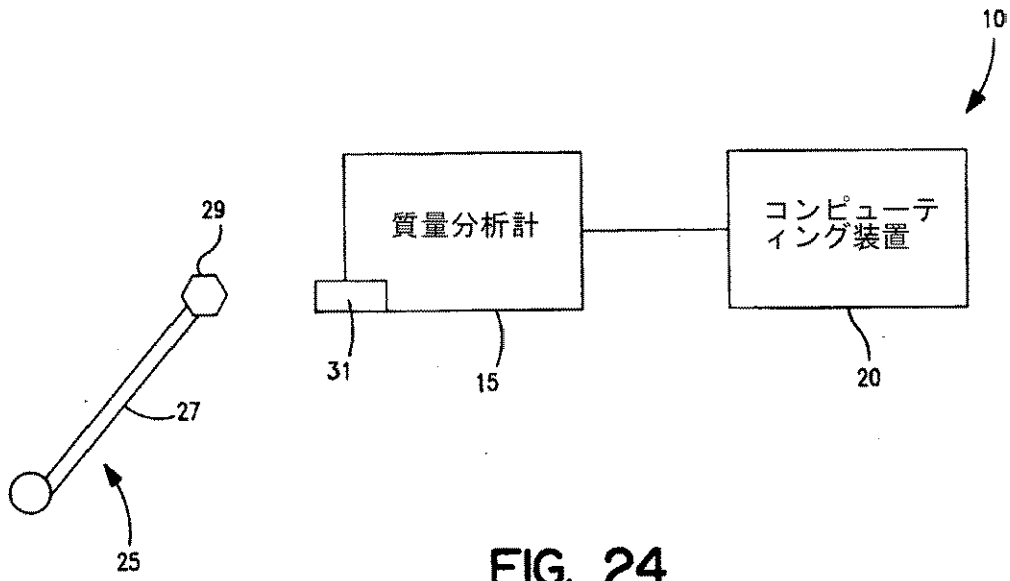


FIG. 23

【図24】



【図25】

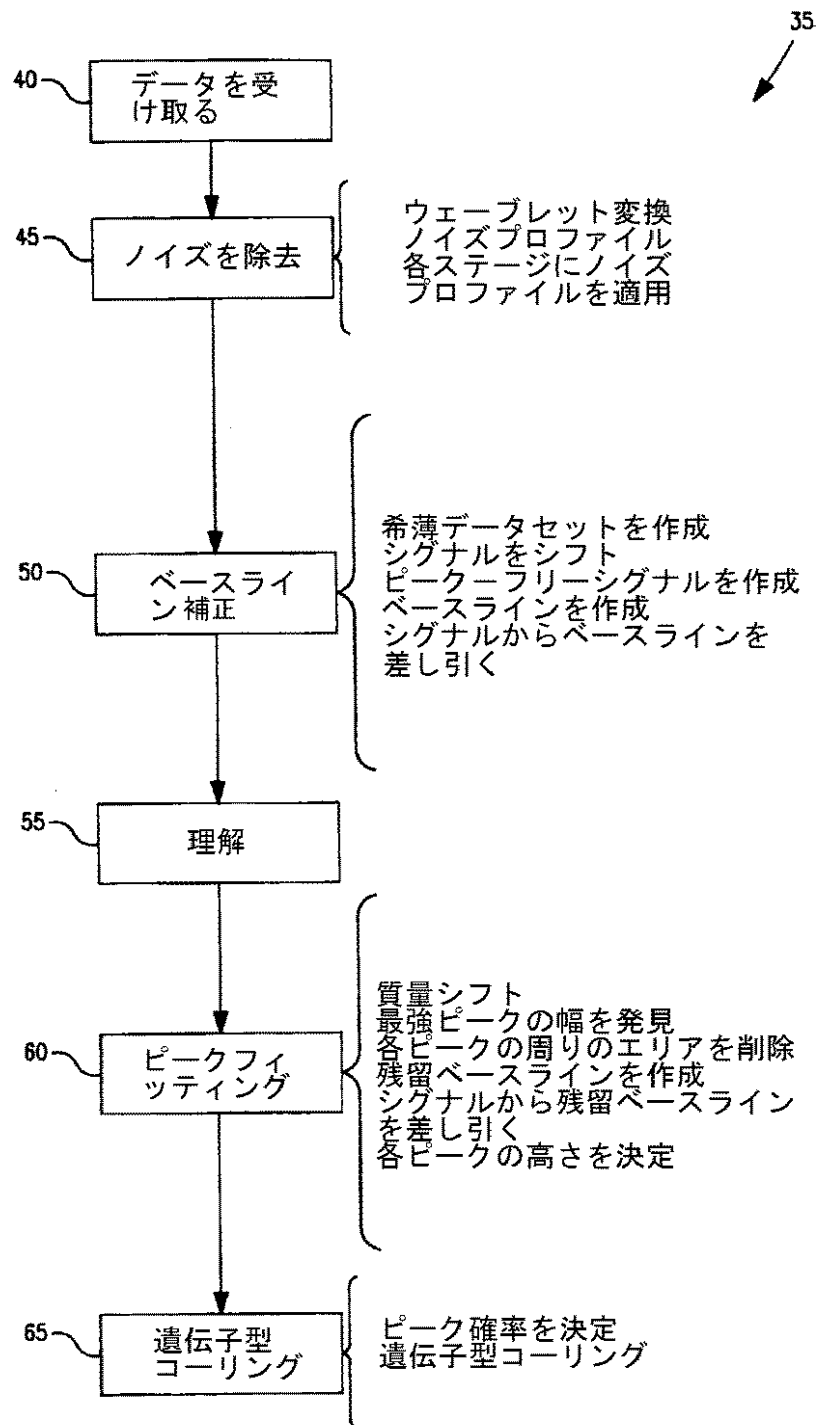


FIG. 25

【図26】

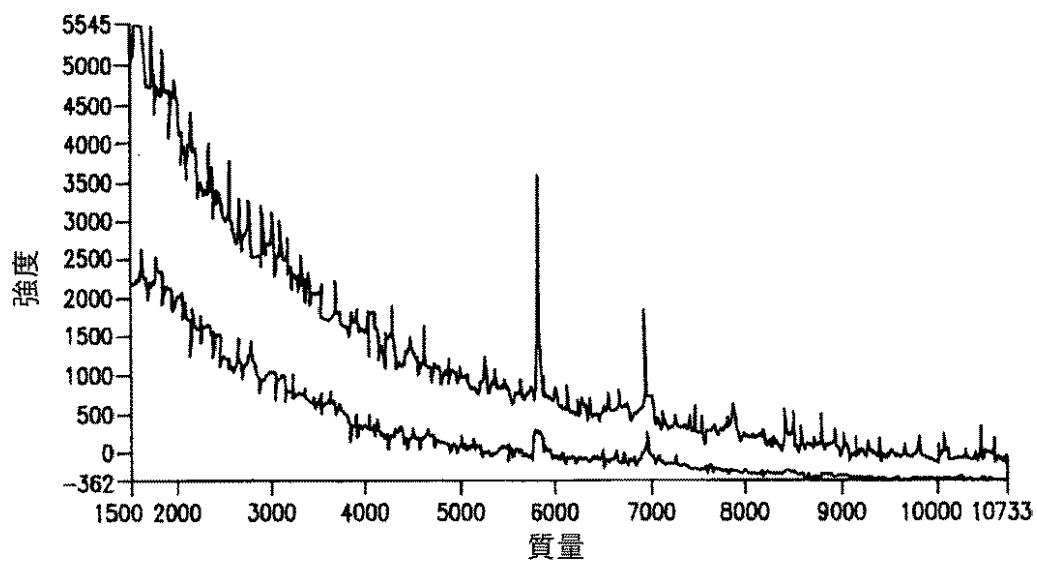


FIG. 26

【図27】

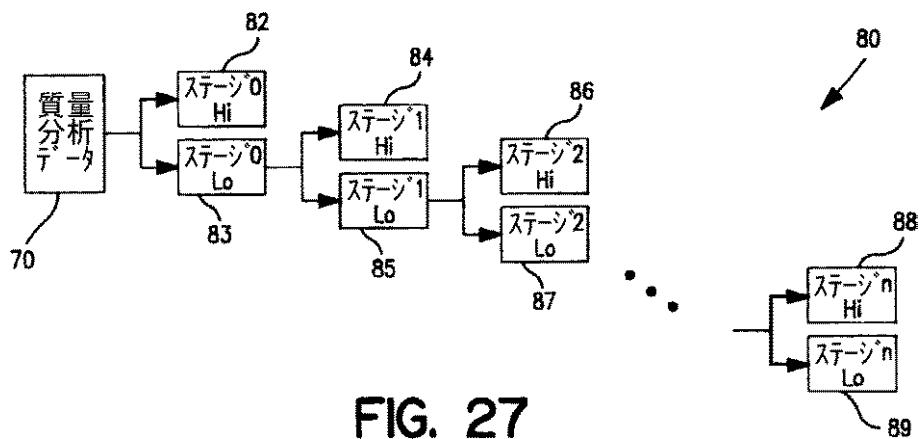


FIG. 27

【図28】

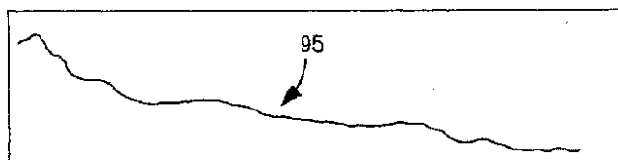


FIG. 28

【図29】

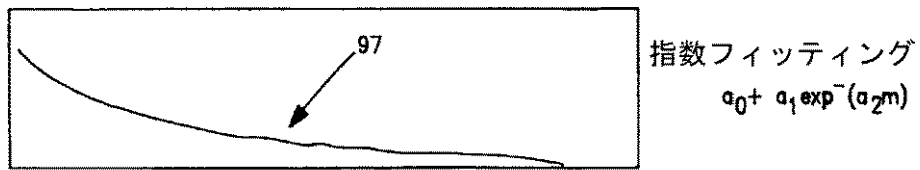


FIG. 29

【図30】

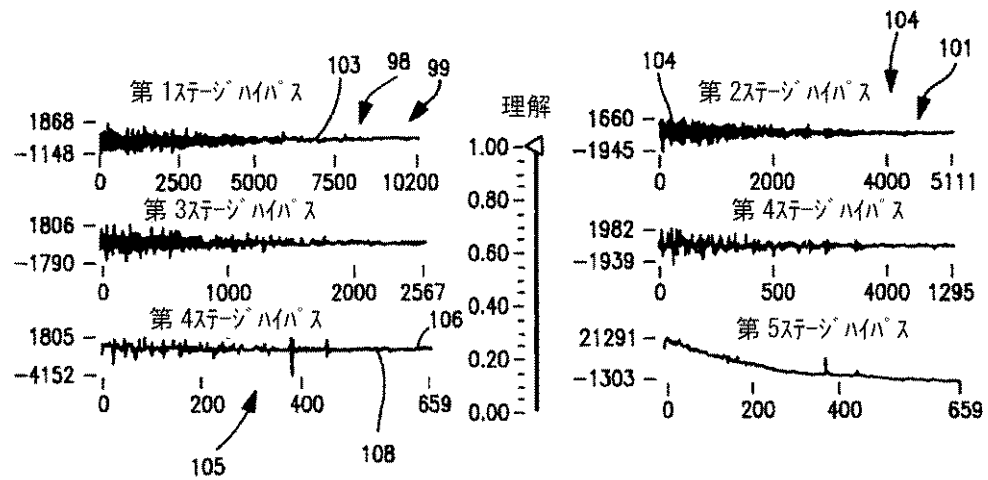


FIG. 30

【図31】

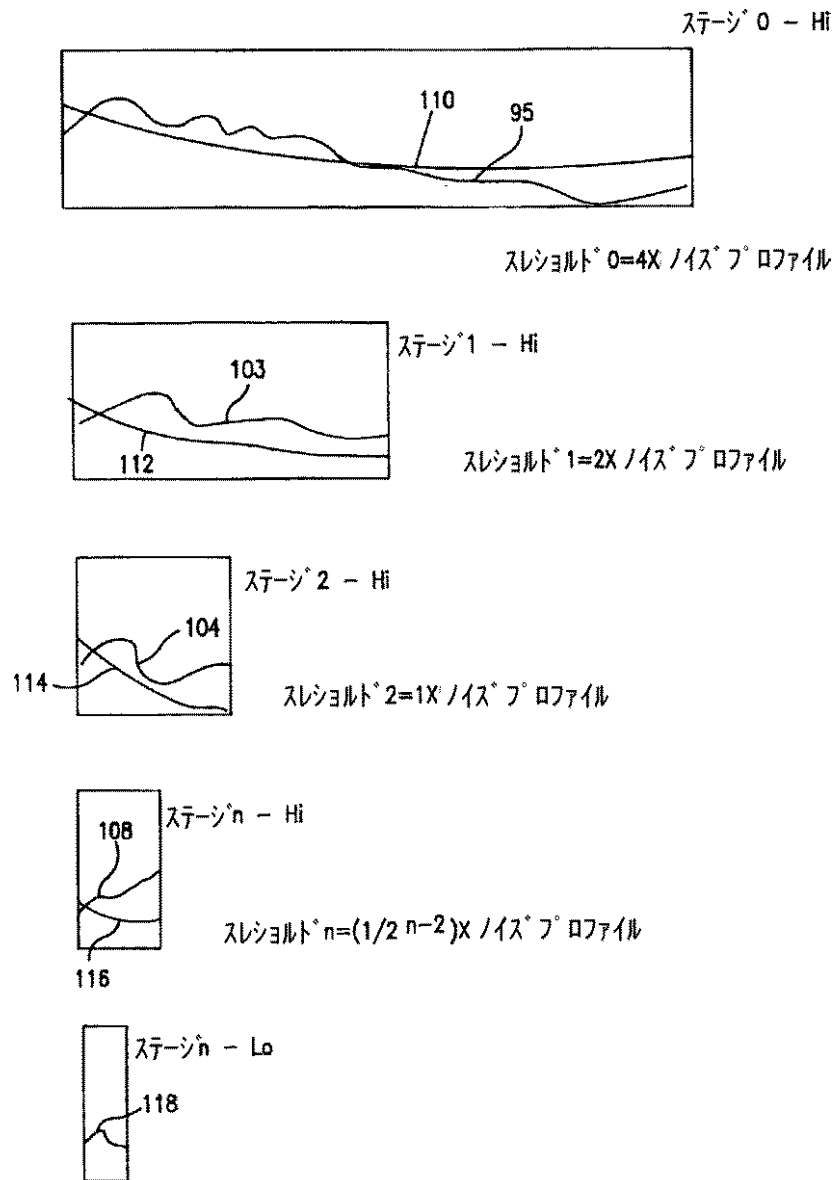


FIG. 31

【図32】

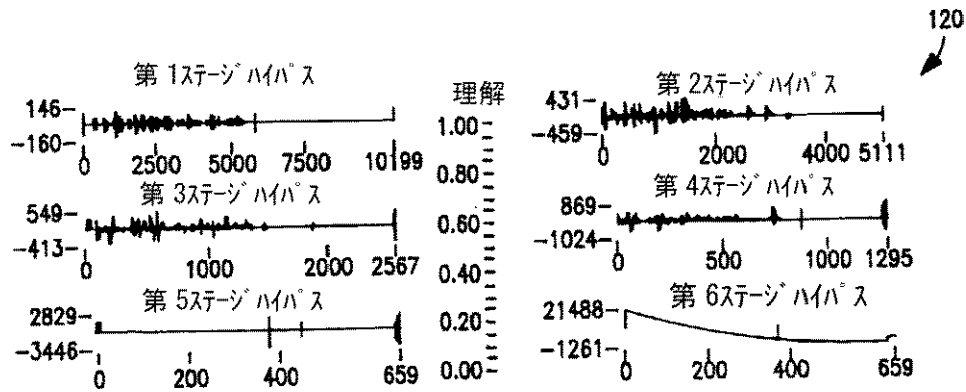


FIG. 32

【図33】

$$\text{シグナル}(t) = \frac{(\text{開始}0(t) + \text{開始}1(t) + \text{開始}2(t) \dots + \text{開始}23(t))}{24}$$

開始点による変異を説明
するためのシフトシグナル

FIG. 33

【図34】

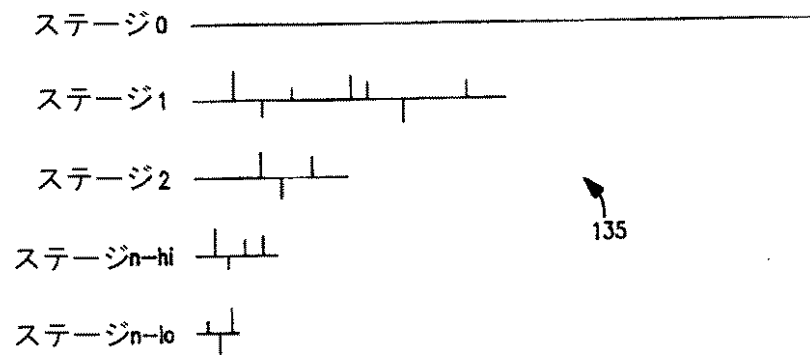


FIG. 34

【図35】

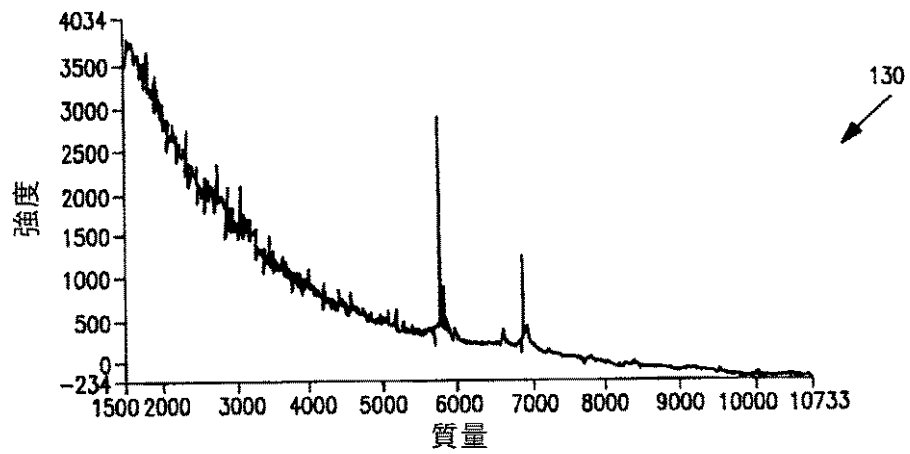


FIG. 35

【図36】

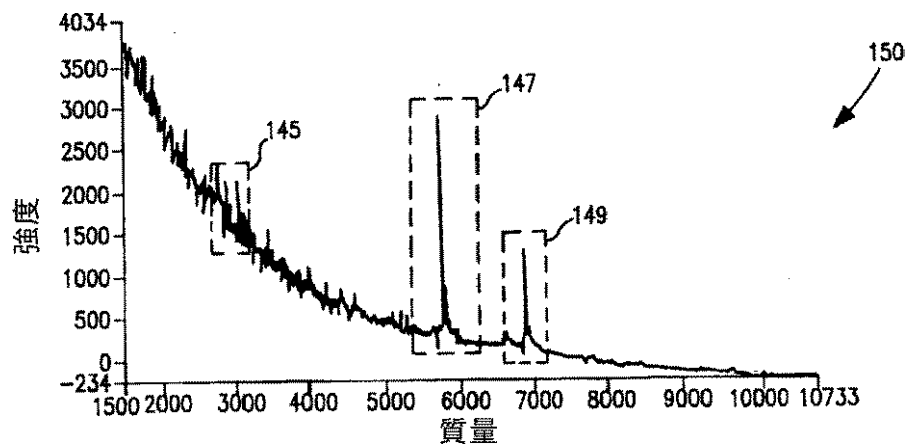


FIG. 13- 移動平均を取得し、スレシヨルドを超えるセクションを
取り除く

FIG. 36

【図37】

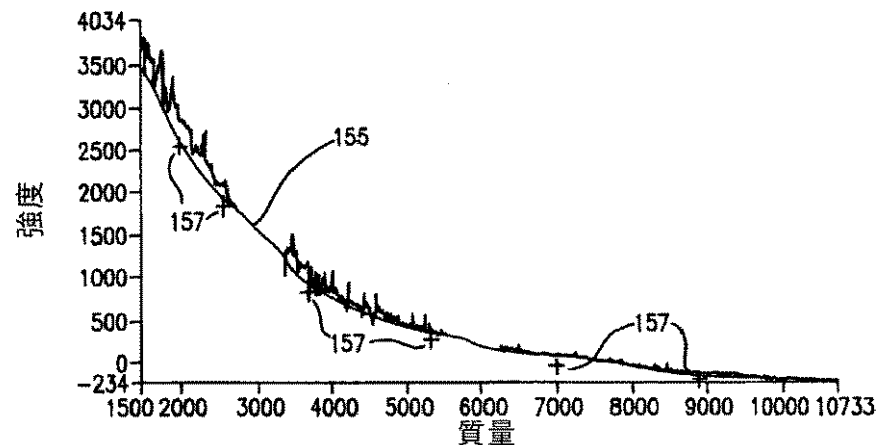


FIG. 37 残存シグナルの最小値を発見し、そしてピークフリーシグナルを形成するために接続する

【図38】

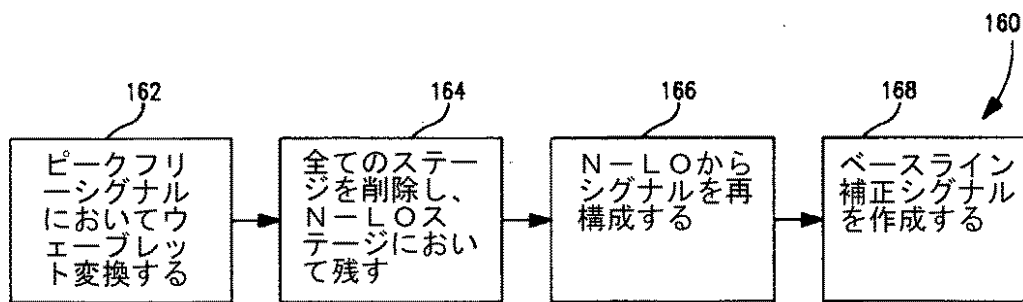


FIG. 38 ベースライン補正を作成する

【図39】

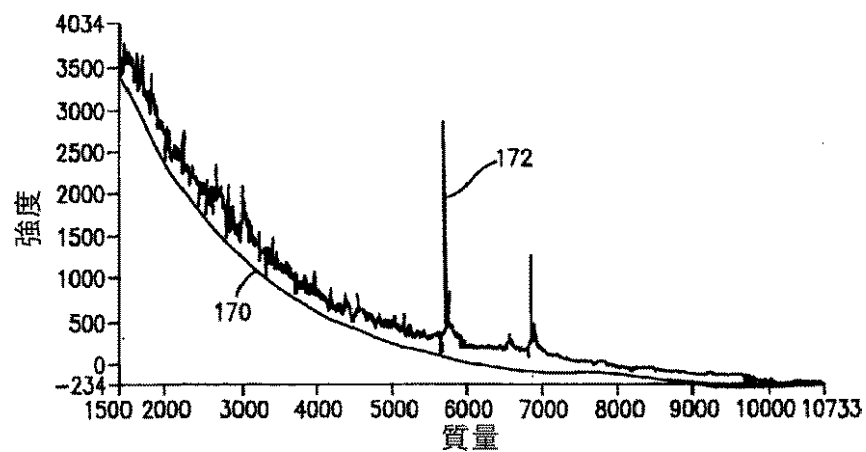


FIG. 39

【図40】

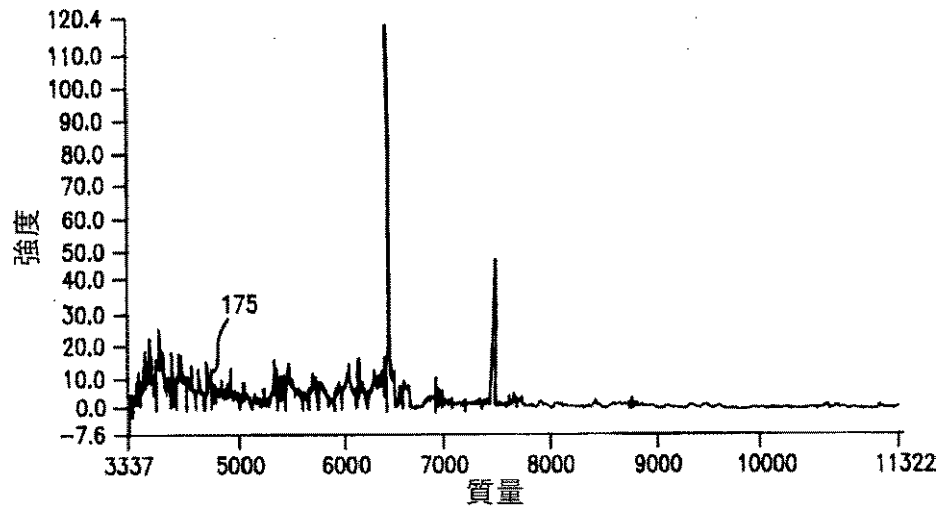


FIG. 40

【図41】

NON-0 係数	182 係数	184 188 中間値	186 190 比較値
183 100 150 500 10,050 10,075 11,125 12,100 13,250	25 220 .1 800 890 910 1000 (最大) 940	100.025 150.220 500.0001 10,050.8 10,075.89 11,125.91 12,100.99999 13,250.94	180 195 100.025 50.220 350.0001 9550.8 25.89 150.91 975.99999 1150.94

FIG. 41

【図42】

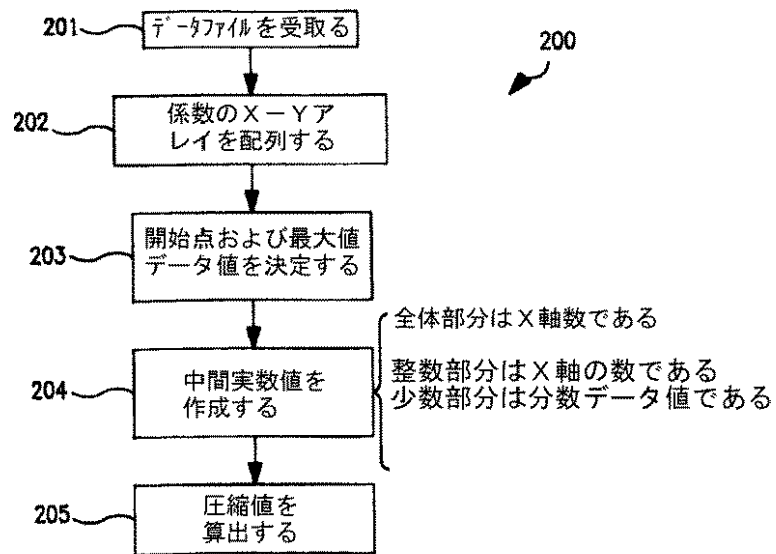


FIG. 42

【図43】

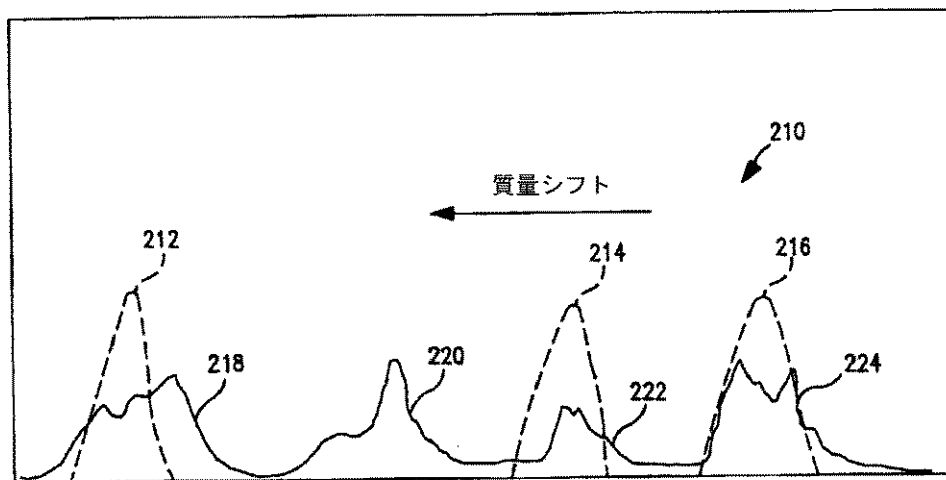


FIG. 43

【図44】

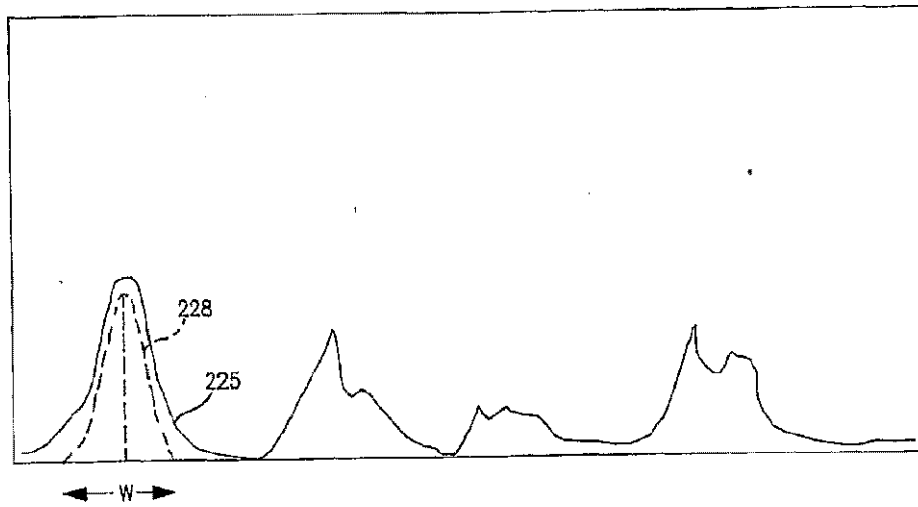


FIG. 44

【図45】

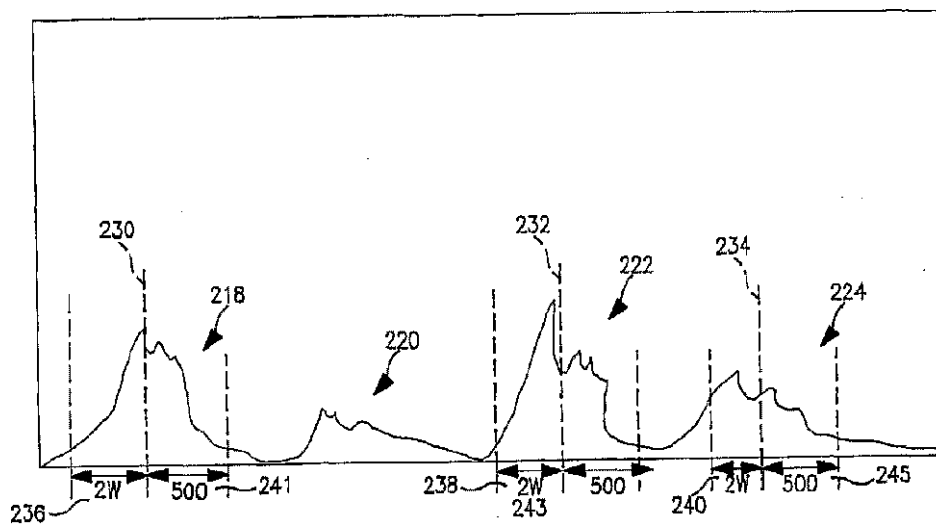


FIG. 45

【図46】

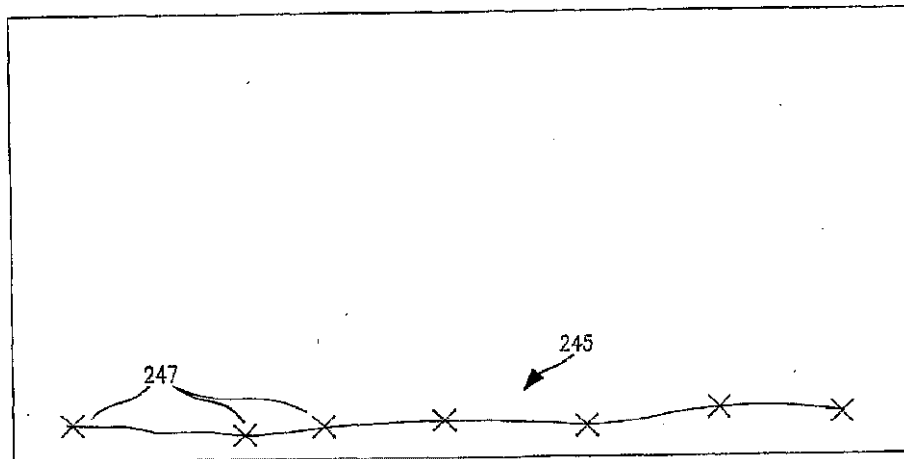


FIG. 46

【図47】

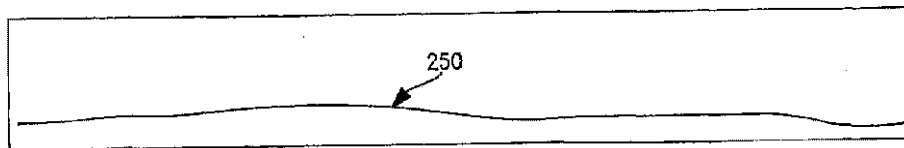


FIG. 47

【図48】

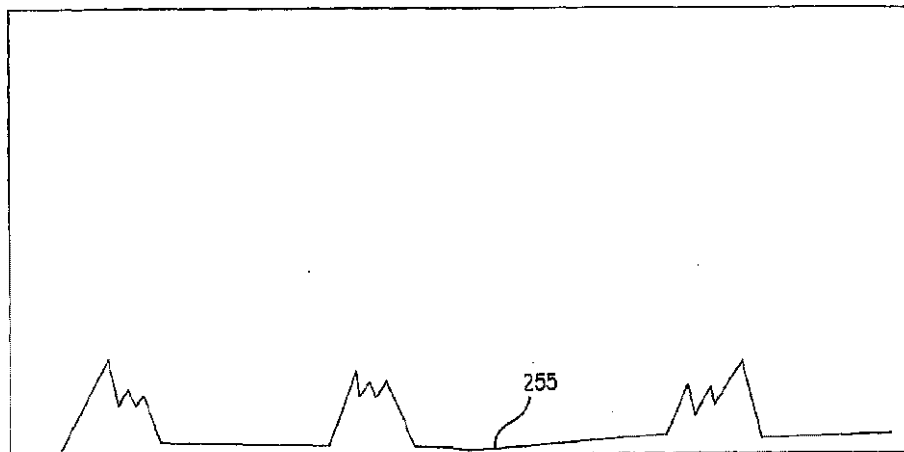


FIG. 48

【図49】

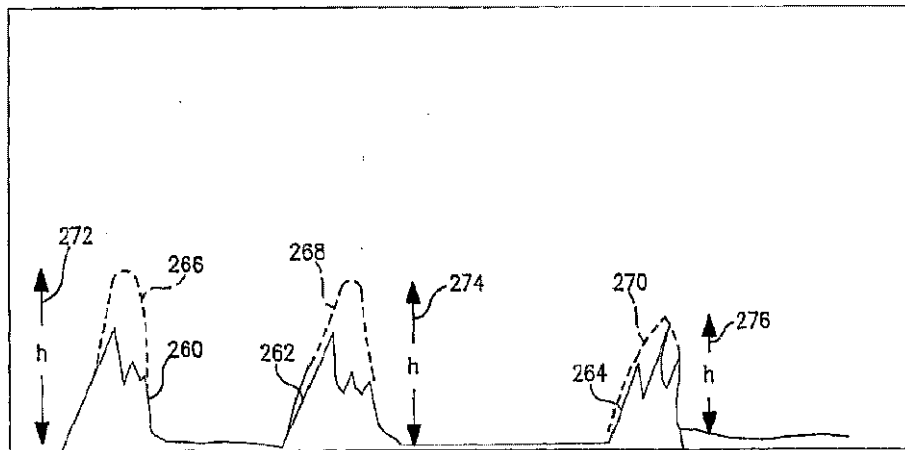


FIG. 49

【図50】

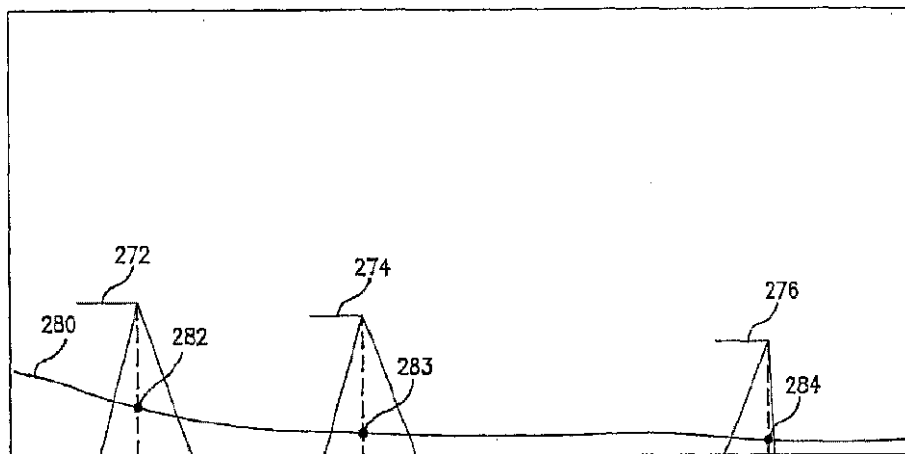


FIG. 50

【図51】

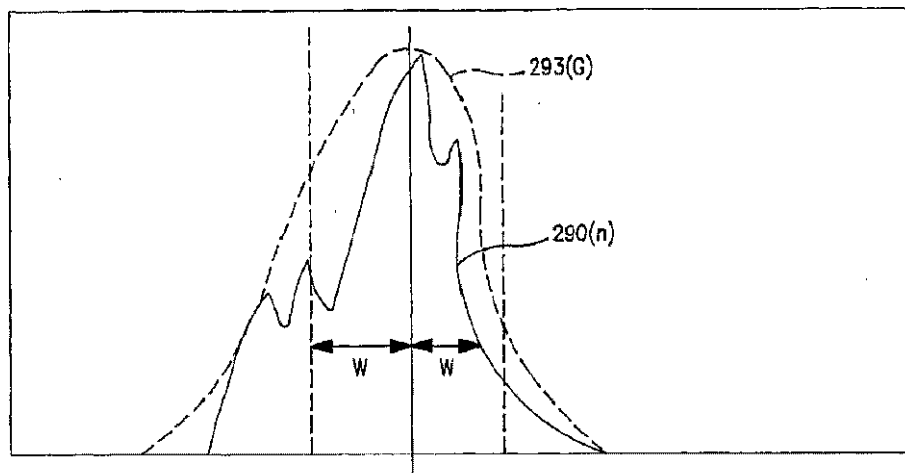


FIG. 51

【図52】

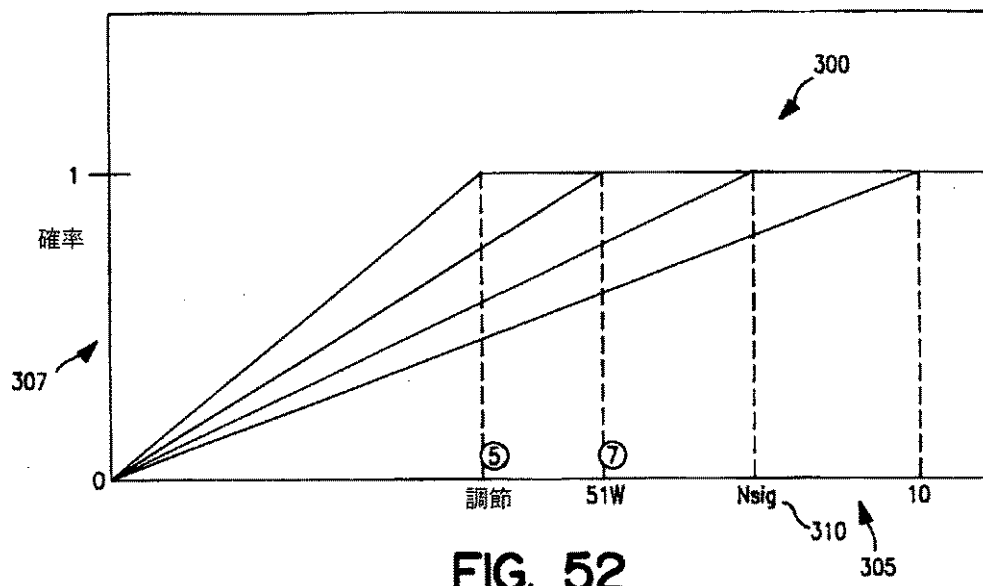
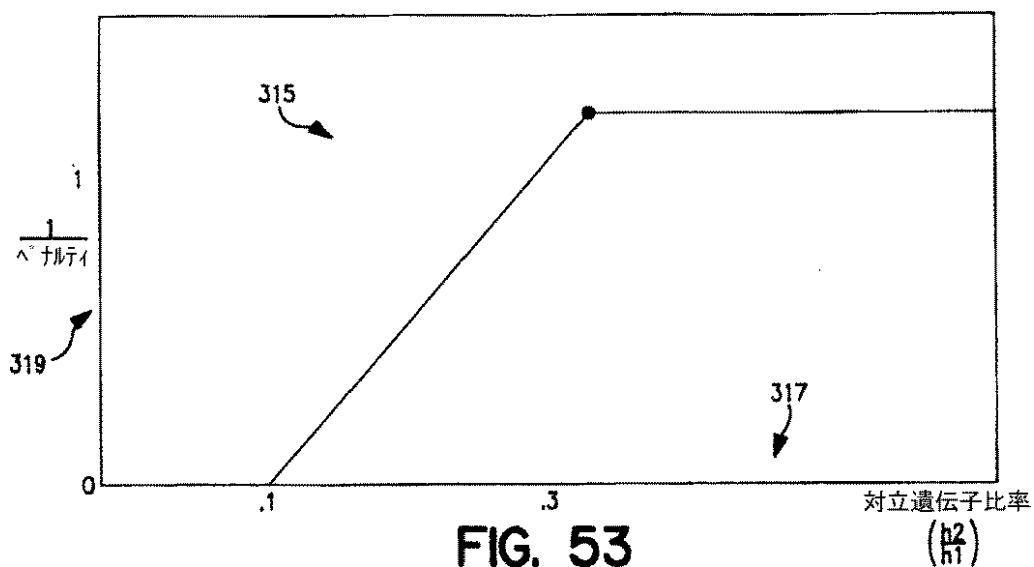
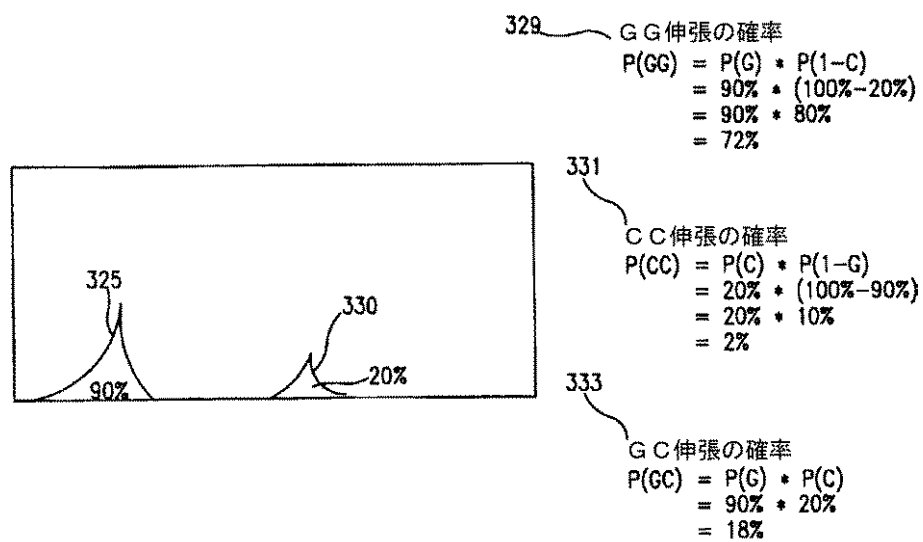


FIG. 52

【図53】



【図54】



【図55】

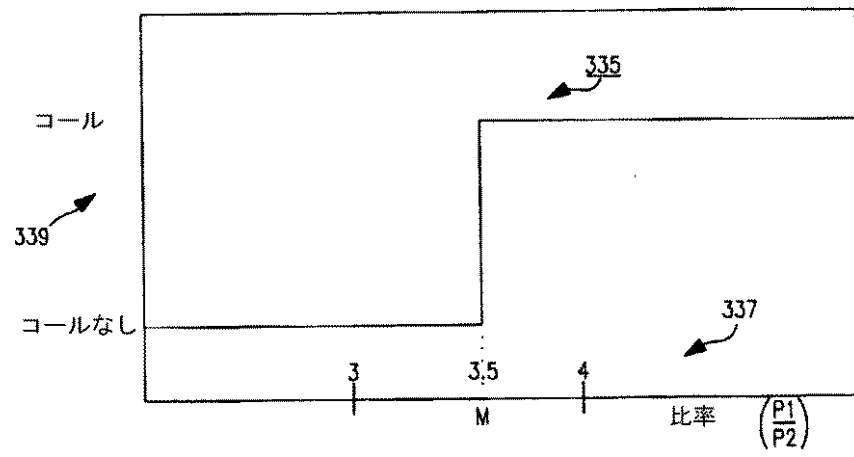


FIG. 55

【図56】

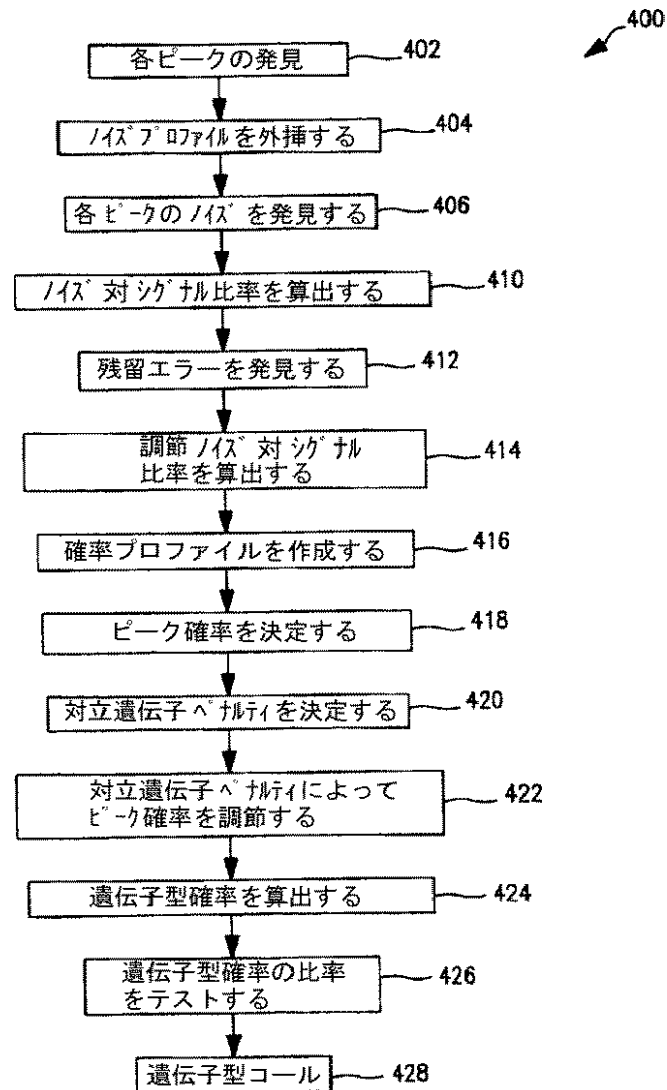


FIG. 56

【図57】

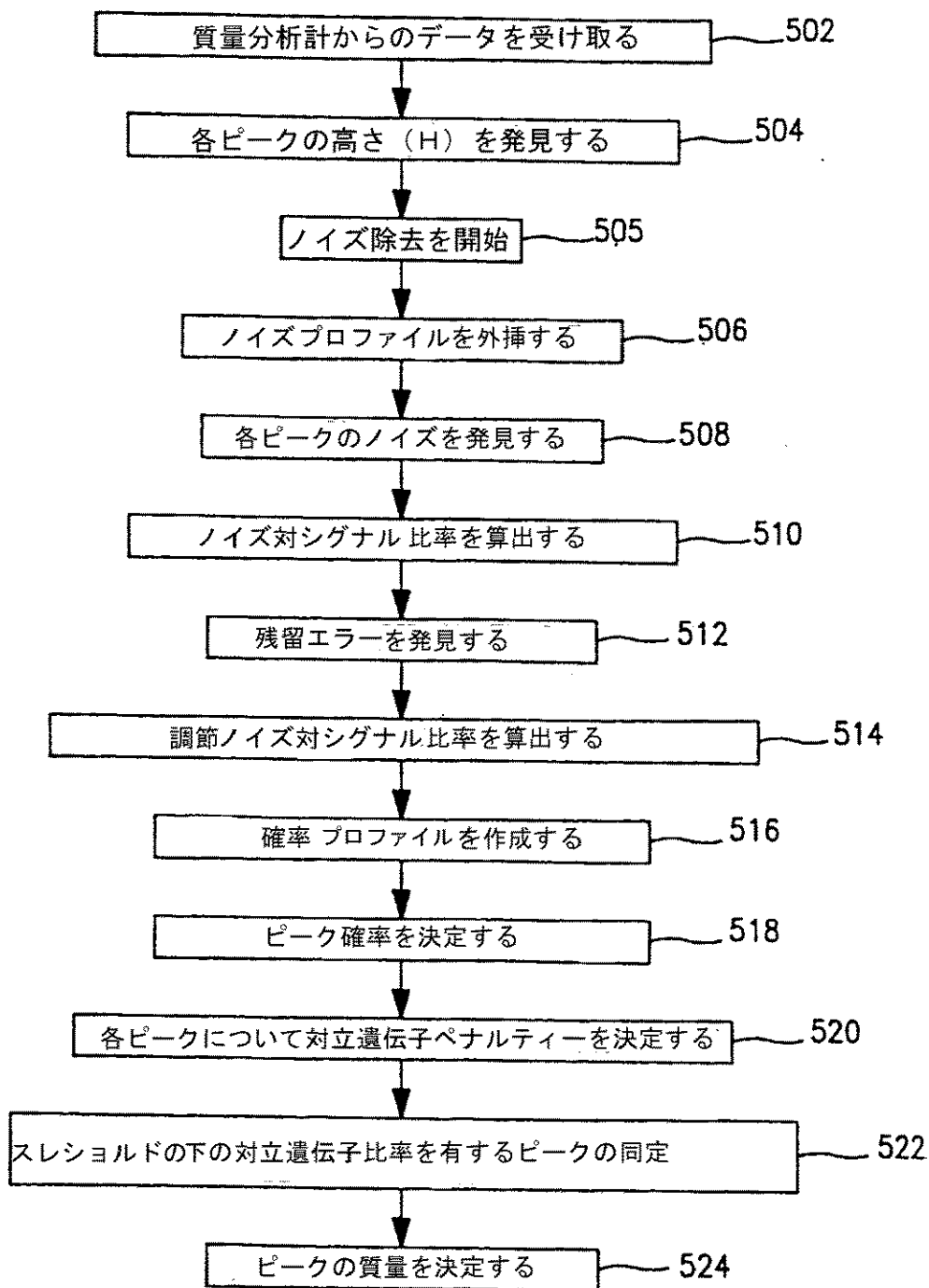


FIG. 57

【図58】

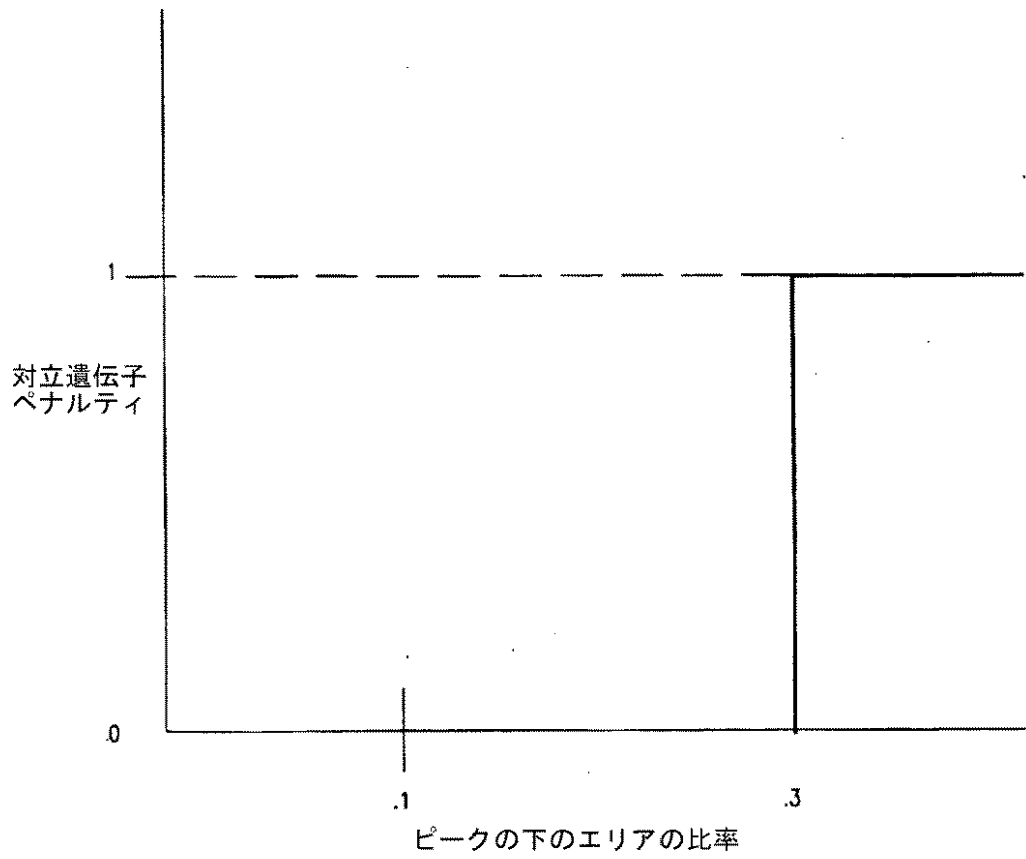


FIG. 58

【手続補正書】**【提出日】** 平成14年4月23日 (2002. 4. 23)**【手続補正1】****【補正対象書類名】** 明細書**【補正対象項目名】** 0056**【補正方法】** 変更**【補正の内容】****【0056】**

ここで使用するように、ハプロタイプは、一本鎖DNAに位置する2またはより多い多型を意味する。ゆえに、ハプロタイピングは、一本鎖DNA上の2またはそれより多い多型の同定を意味する。ハプロタイプは、表現型を示すことができる。幾つかの障害については、単一の多型は、特徴を表すために十分で有り得る。その他の場合には、複数のもの（すなわちハプロタイプ）が必要とされ得る。ハプロタイピングを、核酸を単離し、そして鎖を分離することによって行うことができる。加えて、酵素、例えば、各鎖から異なるサイズのフラグメントを生成する、ある種のヌクレアーゼを使用するとき、鎖分離はハプロタイピングに必要ではない。

【手続補正2】**【補正対象書類名】** 明細書**【補正対象項目名】** 0059**【補正方法】** 変更**【補正の内容】****【0059】**

ここで使用するように、アダプターは、Fenリガーゼを使用するハプロタイピングを引用して使用するとき、所望の多型に特異的にハイブリダイズする核酸を意味する。アダプターは、部分的に二本鎖であることができる。アダプターがその標的にハイブリダイズするとき、アダプター複合体が形成される。

【手続補正3】**【補正対象書類名】** 明細書

【補正対象項目名】 0062

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0062】

ここで使用するように、増幅は、生体高分子、特に核酸の量を増加させる手段を意味する。選択される5'および3'プライマーに基づき、増幅は、そしてまた分析の対象であるゲノムの領域を制限し、そして定義するように役立つ。増幅は、当業界で既知の任意の手段によってなされることができ、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）等の使用を含む。多型の頻度を決定することが要求されるとき、増幅、例えばPCRは、定量的にされなければならない。

【手続補正4】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0174

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0174】

臨床試験

集団内の頻度が年齢とともに減少するマーカーの同定によって、またよりよく設計され、そしてバランスが取れている臨床試験を得ることができる。現在では、臨床試験が研究で重要な指標（endpoint）としてマーカーを利用し、そしてそのマーカーが年齢とともに消失するならば、そのときは研究の結果は不正確かもしれない。ここで提供した方法を使用することによって、マーカーが年齢とともに頻度が減少するかどうか確認することができる。研究を計画するとき、この情報を考慮し、そして管理する（control）ことができる。例えば、年齢に独立的なマーカーは、適当な場合に置換し得る。

【手続補正5】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0229

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0229】

AKAP10-1のドナー集団のBiomass PROBEアッセイ分析(クローン48319)

Biomass PROBEアッセイ法を用いる遺伝子型決定は、26mM Tris-HCl pH9.5、6.5mM MgCl₂および50mM 各dTTPおよび50mM 各ddCTP、ddATP、ddGTP、熱安定性DNAポリメラーゼ2.5U(Amersham)ならびに鋳型特異的オリゴヌクレオチドPROBEプライマー5'-CTGGCGCCACGTGGTCAA-3'(配列番号48)(Operon)にDNA被覆磁性ビーズを再懸濁することにより行った。プライマー伸張は、オリゴヌクレオチドプライマーハイブリダイゼーションおよび伸張の3サイクルで生じる。当該伸張産物は、50mM NH₄Clで鋳型から変性させ、各サンプル150nLを、H3PAマトリックス物質150nLで事前負荷したシリコンチップへ移した後、分析した。当該サンプル物質を結晶化し、MALDI-TOF(Bruker, PerSeptive)で分析した。AKAP10中に存在するSNPは、AKAP10遺伝子(GenBank受け入れ番号AC005730(配列番号36)のゲノムクローンの配列のヌクレオチド番号156277においてTをCに変化する。配列番号35は、ヒトAKAP10遺伝子のゲノムヌクレオチド配列を含むヒトクロモソーム17のヌクレオチド配列を示し、配列番号36は、ヒトAKAP10-1対立遺伝子のゲノムヌクレオチド配列を含むヒトクロモソーム17のヌクレオチド配列を示す。Biomassプローブ反応に使用したプライマーの質量は、5500.6ダルトンであった。SNPの存在下、当該プライマーは、質量5773.8のddCの添加により伸張する。野生型遺伝子は、dTおよびddGをプライマーに添加し、質量6101ダルトンを有する伸張産物を産生する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0287

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0287】

A. ニッカーゼ消化

Tris-HCl (10mM)、KCl (10mM、pH 8.3)、酢酸マグネシウム (25mM)、BSA (1mg/mL)、および6 U Cvi NY2AまたはCvi NYS1 ニッカーゼ (Megabase Research) を、標準的ホスホラミダイト化学を用い合成される配列5'-CGCAGGGTTTCCTCGTCGCACTGGGCATGTG-3' (配列番号90、Operon, Alameda, CA) を有する二本鎖オリゴヌクレオチド鋳型25 pmolに加えた。全体積20 μLを用い、当該反応混合物を37°C 5時間インキュベーションし、当該消化産物を実施例5に記載するようにZipTip (Millipore, Bedford, MA) を用い精製した。当該サンプルを、実施例1に記載するようにMALDI-TOF質量分析法で分析した。ニッカーゼCvi NY2Aは質量4049.76ダルトン、5473.14ダルトンおよび9540.71ダルトンの3つのフラグメントを生じた。Cvi NYS1 ニッカーゼは質量2063.18ダルトン、3056.48ダルトン、6492.81ダルトンおよび7450.14ダルトンのフラグメントを生じた。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0332

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0332】

図51について言及すると、残留エラーは、データシグナルにおけるガウス293と推定ピーク290との間で二乗平均を算出することにより、算出する。当該算出は、ガウスのセンターラインの何れかの側の1つの幅内のデータで行う。残留エラーは、：

【数1】

$$\sqrt{(G-R)^2/N}$$

として算出される。この場合、Gはガウスシグナル値であり、Rは推定ピーク値

であり、そしてNは $-W$ から $+W$ までのポイントの数である。算出残留エラーを用い、下記のような、調節されたノイズ対シグナル比率(adjusted signal to noise ratio)を得る。

【手続補正書】

【提出日】平成14年8月8日(2002. 8. 8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

多型

多型は血液型の同定によって1901以来知られている。1950年代に、これらは大集団の遺伝的研究を使用して、タンパク質のレベルで同定された。1980年代および1990年代に、多くの既知のタンパク質多型が、ゲノムDNAの遺伝子座と相関された。例えば、アポリポタンパク質E4型の対立遺伝子の遺伝子用量(gene dose)が、遅発型ファミリーのアルツハイマー病のリスクと相関され(例えば、Corder et al.(1993)Science 261: 921-923参照)；血液凝固因子の突然変異が活性化タンパク質Cに対する抵抗性と連関され(例えば、Bertina et al. (1994)Nature 369:64-67参照)；HIV-1感染に対する抵抗性がCCR-5ケモカインレセプター遺伝子の突然変異体対立遺伝子を有する白人個体で示され(例えば、Samson et al. (1996)Nature 382:772-725参照)；そして抗原提示細胞(APC、例えばマクロファージ)の高頻度突然変異性トラクトがAshkenziユダヤ人バックグラウンドの個体の家族性結腸直腸癌で同定された(例えば、Laken et al. (1997)Nature Genet. 17:79-83参照)。ヒトゲノムの3百万より多い多型部位が存在し得る。多くは同定されたが、なお特徴を把握され、またはマッピングされ、またはマーカーと連関されていない。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

これらの方法のある使用は、既知の遺伝的マーカーの出現に従うことによって、特定のパラメータと選択されたマーカーを相関させることであり、それからこの相関を作成したら、疾患との相関を決定し、または同定する。この使用の例は、p53およびリポタンパク質リパーゼ多型である。ここで例示のように、既知のマーカーは、ある種の群、例えば、特定の人種または種族またはある性別と特定の相関を有することが示される。次いで、そのような相関によって、よりよい診断テストおよび処置養生法の開発が可能となる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

ここで使用するように、生体高分子は、核酸、タンパク質、多糖類、脂質および他の大分子を含むがこれらに限定されない。核酸は、DNA、RNA、およびそのフラグメントを含む。核酸はゲノムDNA、RNA、ミトコンドリア核酸、クロロプラスト核酸および別の遺伝的物質を有する他のオルガネラに由来し得る。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

ここで使用するように、非選択的対象のセットは、共通の疾患または他の形質を有する予め選択されない対象を意味する。それらは、ここで定義されるように健康であるべきであるように選択することができる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

ここで使用するように、パラメータはデータベースを分類するための基礎として役立つ任意の入力データである。これらのパラメータは、表現型特徴、病歴、家族履歴および対象から引き出され、または対象について観察される任意の他のそのような情報を含む。パラメータは、対象、対象によって経験されるある種の履歴または現在の環境的または社会的影響、または対象に関連する者に及ぼす状態または環境的影響を説明し得る。パラメータは、ここで記載され、そして当業者に既知の任意のものを含むがこれらに限定されない。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0056】

ここで使用するように、ハプロタイプは、単一のDNA鎖に位置する2またはより多い多型を意味する。ゆえに、ハプロタイピングは、単一のDNA鎖上の2またはそれより多い多型の同定を意味する。ハプロタイプは、表現型を示すことができる。幾つかの障害については、単一の多型は、特徴を表すために十分で有り得る。その他の場合には、複数のもの（すなわちハプロタイプ）が必要とされ得る。ハプロタイピングを、核酸を単離し、そして鎖を分離することによって行うことができる。加えて、酵素、例えば、各鎖から異なるサイズのフラグメントを生成する、ある種のヌクレアーゼを使用するとき、鎖分離はハプロタイピングに必要ではない。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0076

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0076】

マーカーの出現および消失の同定およびスコア化は、これらのマーカーが健康体対象のバックグラウンドで測定され、ここで、疾患の開始が多型の存在の変化をマスクしないときのみ、可能であることがここで示される。疾患集団からの情報のデータベースは、サンプルの大きさが小さい点、選択の偏り、および不均質性をこうむっている。健康体集団からここで提供したデータベースは、サンプルバンドが大きい点、簡単な選択方法および不均質性を希釈することによってこれらの問題を解決する。

【手続補正8】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0078

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0078】

ここで健康体データベースと命名したデータベースは、特定の疾患について予め選択された対象から取得されないため、そのように命名する。ゆえに、個々のメンバーは疾患を有しているかもしれないが、個体の収集は特定の疾患を有するように選択されているわけではない。

【手続補正9】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0081

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0081】

対象の収集物を同定し、各対象についての情報を記録し、そしてデータベースとして各対象と関連させる。各対象と関連している情報は、対象の履歴的形質に

関連する情報、表現型的形質およびまた遺伝型形質、医学的形質および任意の他の特徴および決定することのできる対象についての形質を含むがこれらに限定されない。この情報は、データベースを分類するための基礎として役立つ。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0089

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

ひとたびサンプルを取得すると、収集物を好ましい実施態様では貯蔵することができ、各サンプルを識別子、特に機械読み取り可能コード、例えばバーコードでインデックスを付する。分析のために、サンプルまたはサンプルのコンポーネント、特に生体高分子および小分子、例えば核酸および／またはタンパク質およびメタボライトを単離する。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0112

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0112】

ニッカーゼフラグメント化法

DNAニッカーゼ、またはDNアーゼを使用して、DNA二重らせんの1の鎖を認識し、そして切断することができる。多くのニッカーゼが既知である。これらのうちに、例えば、ニッカーゼNY2AニッカーゼおよびNYS1ニッカーゼ(Megabase)があり、以下の切断部位を有する；

NY2A: 5' . . . R AG . . . 3'

3' . . . Y TC . . . 5'、ここで、R=AまたはGおよびY=CまたはT

NYS1: 5' . . . CC [A/G/T] . . . 3'

3' . . . GG [T/C/A] . . . 5'。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0116】

タイプII S酵素フラグメント化法

制限酵素は、特定の認識配列内、またはそれに隣接する特異的部位で二本鎖DNAに特異的に結合し、そして切断する。これらの酵素を、当業者に知られているように2種の群に分類する（例えばタイプI、II、およびIII）。タイプIおよびタイプIII酵素の特性のために、これらは分子生物学的应用に広く使用されていない。したがって、本発明のためにタイプII制限酵素が好ましい。当業界で既知である何千もの制限酵素のうち、179種の異なるタイプII特異性がある。179種の独特のタイプII制限エンドヌクレアーゼのうち、31種が4塩基認識配列を有し、11種が5塩基認識配列を有し、127種が6塩基認識配列を有し、そして10種が6塩基より大きい認識配列を有する（米国特許5604098）。カテゴリータイプIIのうち、タイプII Sが好ましい。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0117

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0117】

タイプII S酵素は、Alw XI、Bbv I、Bce 83、Bpm I、Bsg I、Bsm AI、Bsm FI、Bsa I、Bcc I、Bcg I、Ear I、Eco 571、Esp 31、Fau I、Fok I、Gsu I、Hga I、Mme I、Mbo II、Sap I、等であることができる。好ましいタイプII S酵素はFok Iである。

Fok I酵素エンドヌクレアーゼは、例示的な周知の、タイプII Sクラス

の特徴を把握されたメンバーである（例えば、米国特許5714330、5604098、5436150、6054276および5871911参照；またSzymbalski et al. (1991)Gene 100:13-26、Wilson and Murray(1991)Ann. Rev. Genet. 25:585-627、Sugisaki et al.(1981)Gene 16:73-78、Podhajska and Szalski(1985) Gene 40:175-182参照。Fok Iは配列5'GGATG-3'を認識し、そしてそれによりDNAを切断する。タイプIIS制限部位は、DNA標的を増幅するために使用されるプライマーにタイプIIS制限部位を組み込むことによって、DNA標的に導入することができる。Fok Iでの消化によって生成したフラグメントは、部位特異的であり、そして質量分析法、例えば、MALDI-TOF質量分析法、ESI-TOF質量分析法、および当業者に周知である任意の他のタイプの質量分析法によって分析することができる。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0129

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0129】

こうして、ここにデータベースは以下のための手段を提供する：

集団で、年齢の増加にともなうマーカーの発生または消失を比較することによって、遺伝子的要因の有意に異なる対立遺伝子頻度を同定し、それからそのマーカーと疾患または生化学的経路を連関させること；

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0130

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0130】

男性を女性集団と比較し、または他の選択された層化された集団を比較することによって、疾患を生じる遺伝的要因の有意に異なる対立遺伝子頻度を同定し、そ

してそのマーカーを疾患または生化学的経路と関連させること；

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0131

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0131】

異なる人種群を比較することによって、疾患を生じる遺伝子的要因の有意に異なる対立遺伝子変異を同定し、そしてそのマーカーをその人種群に高頻度で存在すると知られている、疾患または生化学的経路と関連させること；

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0135

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0135】

同定したマーカーおよび既知のマーカーの使用

このデータベースを、また既知マーカーと組み合わせて使用し、任意の相関を同定するために分類し得る。例えば、データベースは、以下のために使用することができる；

医学的に関連のある多型マーカーの存在を、決定および評価すること；

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0150

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0150】

図17は、前記のデータベースを維持する例示的なコンピューター1700のブロック図であり、そしてこの方法および処理を実行する。各コンピューター1

700は、中央プロセッサユニット（CPU）1702、例えば、“ペンティアム”マイクロプロセッサの制御下で作動し、そしてインテルコーポレーション（Santa Clara, California, USA）から入手可能である総合的サーキットチップと関連している。コンピューター使用者は、コマンドおよびデータをキーボードおよびディスプレイマウス1704から入力することができ、そしてディスプレイ1706で入力およびコンピューター出力を見ることができる。ディスプレイは、典型的には、ビデオモニターまたはフラットパネルディスプレイ装置である。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0168

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0168】

これらの経路についてのタンパク質をコードする遺伝子に位置する突然変異／多型は、細胞の適応性を減少させ、そして生物をより感受性にさせ、疾患特異的感受性遺伝子の作用によって生じた、臨床的な表現型を発現させることができる。したがって、これらの病的状態感受性遺伝子は、すべてでないにしても、広範な種々の複合的な疾患に潜在的に関係することができる。疾患特異的感受性遺伝子は、グルコース、脂質、ホルモン代謝、等のような疾患特異的経路として考えることができる経路に関係する。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0178

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0178】

モデル遺伝的マーカー

幾つかのレベルで疾患と関連すると知られている多型の頻度は、データベース

で提示される対象の部分集団において測定された。これら既知多型は、p 2 1、p 5 3およびリポタンパク質リパーゼ遺伝子中で生じる。特に、アミノ酸コドン2 9 1でセリンとアスパラギンとの置換を生じるリポタンパク質リパーゼ遺伝子のN 2 9 1 S多型(N 2 9 1 S)は、男性のアテローム性動脈硬化および特に心筋梗塞の危険性の増加と関連する、高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)のレベルを低下することにつながる(Reymer et al. (1995) Nature Genetics 10: 28-34)。

【手続補正2 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 7 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 7 9】

p 5 3 遺伝子は、DNA損傷を評価する細胞周期制御タンパク質をコードし、細胞増殖、DNA修復およびアポトーシス(プログラム化された細胞死)を制御する転写因子制御遺伝子として作用する。p 5 3 遺伝子中の突然変異は、種々の頻度を有する、種々の型の白血病を含む広く多種の癌で見つかった。通常のp 5 3 機能の喪失は、非制御細胞増殖をゲノム的に不安定とする。p 5 3 遺伝子中で同定された多型、すなわち、R 7 2 P対立遺伝子は、当該遺伝子のアミノ酸コドン7 2でプロリンとアルギニンとの置換を生じる。

【手続補正2 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 0】

p 2 1 遺伝子は、通常細胞のG 1 期進行停止を伴うサイクリン依存キナーゼインヒビターをコードする。p 2 1 遺伝子の発現はアポトーシスを誘発する。p 2 1 遺伝子の多型は、Wilm's腫瘍、小児科腎臓癌と関連する。p 2 1 遺伝子の1つ

の多型、S31R多型は、アミノ酸コドン31においてアルギニンとセリンの置換を生じる。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0197

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0197】

図8は、p21遺伝的マーカーアッセイの結果から、年齢(年齢18-49歳を年齢50-79歳と比較した)の白人のヘテロ接合遺伝子型(S31R)の頻度に統計的に有意な減少(13.3%から9.2%)が見られることを示す。2つの年代群のホモ接合(S31およびR31)遺伝子型の頻度もまた、2つの年代群におけるS31およびR31対立遺伝子(図中、それぞれ*S31および*R31として命名した)の全体的頻度であるため、示される。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0199

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0199】

図2Cは、リポタンパク質リパーゼ遺伝子遺伝的マーカーアッセイの結果は、年齢(またReymer et al. (1995) Nature Genetics 10: 28-34参照)の白人男性の多型対立遺伝子(S291)の頻度に統計的に有意な減少(1.97%から0.54%)が見られることを示す。別の年代群の白人女性のこの対立遺伝子頻度もまた示される。

【手続補正25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0201

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0201】

因子V I I

因子V I I は、外来的血液凝固カスケード中に含まれるセリンプロテアーゼである。この因子はトロンビンにより活性化され、因子Xから因子X aへのプロセッシングにおいて組織因子(因子I I I)と共に働く。因子V I I 遺伝子中の多型間の関連および心筋梗塞を含む虚血性心血管疾患の危険性を増大し得る因子V I I 活性の増加をサポートする証拠がある。本研究で調査する多型は、R 3 5 3 Q である(すなわち、因子V I I 遺伝子のコドン3 5 3においてグルタミン酸残基からアルギニン残基への置換)(表5参照)。

【手続補正26】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0211

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0211】

結論

上記実施例から、一般的な群の遺伝的因子に起因する疾患の頻度を变化させる効果が証明される。これらの結果から、多型遺伝的変化の医学的関連性が予測され得ると解釈される。加えて、結論が、浸透度、診断特異性、陽性適中率、疾患の攻撃、予防ストラテジーの最も適する攻撃、および単離された群を任意交配した群と同定する遺伝的変化の一般的適用可能性を導く。そのため、人種的に同種である、年齢および性別で層化した群に基づくサンプルバンクは、可能性ある医療的有用性に関し、遺伝的因子の迅速な同定および確認のための適当なツールとなる。

【手続補正27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0216

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0216】

AKAPs

候補の病的状態および死亡のマーカーには、シグナルトランスダクションに含まれる遺伝子のようなハウスキーピング遺伝子が含まれる。その遺伝子には、タンパク質リン酸化を含むシグナルトランスダクション経路に関係するAキナーゼアンカータンパク質(AKAP)遺伝子がある。タンパク質リン酸化は、酵素制御、および真核細胞の細胞膜を通過する細胞外シグナルのトランスダクションに重要な機構である。酵素、膜レセプター、イオンチャンネルおよび転写因子を含む広範の種類の細胞性基質は、細胞と相互作用する細胞外シグナルに応答してリン酸化され得る。ホルモンおよび神経伝達物質に応答する細胞性タンパク質のリン酸化において鍵となる酵素は、サイクリックAMP(cAMP)依存タンパク質キナーゼである(PKA)。そのため、cAMPによる活性化において、PKAは、その細胞外シグナルに対する種々の細胞性応答を仲介する。PKAアイソザイムのアレイは、哺乳類細胞中で発現する。PKAは、通常、制御(R)サブユニットダイマーおよび2つの触媒(C)サブユニットを含む不活性テトラマーとして存在する。3つのCサブユニット(C α 、C β およびC γ)および4つのRサブユニット(RI α 、RI β 、RII α およびRII β)をコードする遺伝子を同定した(Takio et al. (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 79: 2544-2548; Lee et al. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 3608-3612; Jahnsen et al. (1996) J. Biol. Chem. 261: 12352-12361; Clegg et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85: 3703-3707;およびScott (1991) Pharmacol. Ther. 50: 123-145参照)。型I(RI) α および型II(RII) α サブユニットは、偏在的に分布し、この場合、RI β およびRII β は主に脳に存在する(例えば、Miki and Eddy (1999) J. Biol. Chem. 274: 29057-29062参照)。型I PKAホロ酵素(RI α およびRI β)は、細胞質中に主に存在し、一方、多数の型II PKA(RII α およびRII β)は細胞性構造および細胞小器官に関係する(Scott (1991) Pharmacol. Ther. 50: 123-145)。多くのホルモンおよび他のシグナルがレセプターを介して作用し、PKAのRサブユニットに結合し、放出し、タンパク質

をリン酸化するCサブユニットを活性化するcAMPを生ずる。タンパク質キナーゼおよびその基質は広く細胞全体に分布するため、異なるシグナルに対するタンパク質キナーゼ仲介応答を局在化させる細胞中に存在する機構がある。その機構の1つには、特定の細胞小器官または細胞骨格コンパートメントにきわめて接近してPKAを位置させ、それによりより特異的なPKA相互作用および局在化応答を提供するAキナーゼアンカータンパク質(AKAP)と呼ばれる、アンカータンパク質の付随を介するPKAの亜細胞性ターゲティングが含まれる(例えば、Scott et al. (1990) J. Biol. Chem. 265: 21561-21566; Bregman et al. (1991) J. Biol. Chem. 266: 7207-7213; およびMiki and Eddy (1999) J. Biol. Chem. 274: 29057-29062参照)。アンカーは好ましい基質に近づけてキナーゼを位置させるばかりでなく、所望により第二メッセンジャーcAMPの揺らぎ(fluctuation)に応答し得る部位にPKAホロ酵素を位置させる(Mochly-Rosen (1995) Science 268: 247-251; Faux and Scott (1996) Trends Biochem. Sci. 21: 312-315; Hubbard and Cohen (1993) Trends Biochem. Sci. 18: 172-177参照)。

【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0227

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0227】

病的状態マーカー1：ヒトタンパク質キナーゼAアンカータンパク質(AKAP10-1)

健康体ドナー集団におけるAKAP10-1のPCR増幅およびBiomass PROBEアッセイ検出

AKAP10のドナー集団のPCR増幅

PCRプライマーは、OPERONにより、ホスホラミダイト化学を用い合成された。AKAP10標的配列の増幅は、PCR反応物50μl中に、プールしたヒトゲノムDNA100ng-1μgを有する単一のPCR反応物50μl中

で行った。プールしたサンプル内の各DNA濃度は、最終濃度1-25 ngの範囲の等濃度で存在した。各反応物は、1×PCR緩衝液(Qiagen, Valencia, CA)、200 μM dNTP、1 U Hotstar Taqポリメラーゼ(Qiagen, Valencia, CA)、4 mM MgCl₂、ならびにユニバーサルプライマー配列および標的特異的配列5'-TCTCAATCATGTGCATTGAGG-3' (配列番号45)を含む25 pmol フォワードプライマー、および2 pmol リバースプライマー5'-AGCGGATAACAATTTCACACGGGATCACACAGCCATCAGCAG-3' (配列番号46)、ならびにPCRアンプリコンの5'末端に相補的なビオチニル化ユニバーサルプライマー10 pmol 5'-AGCGGATAACAATTTTCACACAGG-3' (配列番号47)を含む。特異的フォワードおよびリバースプライマーを用いる最初のラウンドの増幅の後、次いで、5'ビオチニル化ユニバーサルプライマーをハイブリダイズさせ、リバースプライマーとして作用させ、それにより、3'ビオチン捕捉部分を当該分子中に導入した。当該増幅プロトコールは、5'-ビオチニル化二本鎖DNAアンプリコンを生じ、遺伝子型決定(genotyping)に用いる5'ビオチン標識各フォワードプライマーの必要性を除くことによるハイスループット遺伝子型決定の費用を劇的に減少する。サーマルサイクリングは、0.2 mLチューブまたは96ウェルプレート中で、MJ Research Thermal Cycler(算出温度)を用い、以下のパラメーターで行った：94℃ 5分間；45サイクル：94℃ 20秒、56℃ 30秒、72℃ 60秒；72℃ 3分間。

【手続補正29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0230

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0230】

SNPの頻度は、年齢で選択した健康個体の集団で測定した。年齢18-39歳の五百五十二(552)個体(276女性、276男性)および年齢60-79の552個体(年齢60-69では184女性、年齢60-79では368男性)を、AKAP10の非翻訳3'領域中に局在する多型の存在に関し試験した。増加

する年齢の群にともなっているこの多型の頻度における相違が、健康個体で観察された。統計学的な分析により、“より若齢”および“より高齢”の集団の間の対立遺伝子に関する対立遺伝子頻度の相違の有意なレベルは、 $p=0.0009$ および遺伝子型の有意なレベルは $p=0.003$ であることが示された。年齢群の間の相違は、有意である。すべての集団対立遺伝子有意性は、 $p=0.0009$ であり、遺伝子型の有意性は、 $p=0.003$ である。

【手続補正30】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0231

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0231】

最善の有意性を生ずるこのマーカーは、年齢分類集団における対立遺伝子および遺伝子型頻度に関する結果である。図19は、両性および集団全体における対立遺伝子および遺伝子型頻度を示す。対立遺伝子に関する後者の有意性は、 $p=0.0009$ であり、遺伝子型の有意性は、 $p=0.003$ であった。若齢および高齢の集団は、ハーディ-ヴァインベルグ平衡であった。ある特定の遺伝子型の好ましい変化は、見られなかった。

【手続補正31】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0232

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0232】

多型は、ヒトプロテインキナーゼAアンカータンパク質(AKAP10)をコードする遺伝子の非翻訳3'-領域中に局在する。当該遺伝子は、クロモソーム17に局在する。その構造には、15エクソンおよび14介在配列(イントロン)を含む。コードタンパク質は、cAMP依存プロテインキナーゼの垂細胞局在にตอบสนองし、それによって、G-プロテイン仲介レセプターシグナリング経路において

鍵の役割をする(Huang et al. (1007) PNAS 94: 11184-11189)。その局在は、コーディング領域の外側であるため、この多型は、アミノ酸置換およびその後のタンパク質の機能変化を誘引し得る他の非同義性多型と共に、ほぼ連鎖不平衡(LD)であるようである。この遺伝子に関する異なるGenBankデータベースの配列比較により、さらに6つの可能性ある多型が示され、その2つ各アミノ酸の変化が考えられる(表3参照)。

【表1】

表 3

エキソン	コドン	ヌクレオチド	アミノ酸
3	100	GCT>GCC	Ala>Ala
4	177	AGT>GTG	Met>Val
8	424	GGG>GGC	Gly>Gly
10	524	CCG>CTG	Pro>Leu
12	591	GTG>GTC	Val>Val
12	599	CGC>CGA	Arg>Arg

【手続補正32】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0233

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0233】

病的状態マーカー2：ヒトプロテインキナーゼAアンカータンパク質(AKAP10-5)

AKAP10-5対立遺伝子(配列番号33)の発見

ゲノムDNAは、AKAP10-1遺伝子座で遺伝子型CCを有する十七(17)個体および単一のヘテロ接合性個体(CT)(上記のように)の血液(上記のように)から単離された。C末端PKA結合ドメインをコードするAKAP10-1遺伝子中の標的配列は、ポリメラーゼ連鎖反応を用い増幅した。PCRプライマーは、OPERONにより、ホスホラミダイト化学を用い合成した。AKAP1

0-1 標的配列の増幅は、ヒトゲノムDNA 鋳型 25 ng を有する各PCR 反応物 50 μ l で行った。各反応物は、1 $\times$ PCR 緩衝液(Qiagen, Valencia, CA)、200 μ M dNTP、1 U Hotstar Taq ポリメラーゼ(Qiagen, Valencia, CA)、4 mM MgCl₂、ユニバーサルプライマー配列および標的的特異的配列 5'-TCCCAAAGTGCTGGAATTAC-3' (配列番号 53) を含む 25 pmol のフォワードプライマー (Ex 13 F)、および 2 pmol リバースプライマー (Ex 14 R) 5'-GTC CAATATATGCAAACAGTTG-3' (配列番号 54) を含む。サーマルサイクリングは、0.2 mL チューブまたは 96 ウェルプレート中で、MJ Research Thermal Cycler (MJ Research, Waltham, MA) (算出温度) を用い、以下のサイクリングパラメーターで行った：94 $^{\circ}$ C 5 分間；45 サイクル：94 $^{\circ}$ C 20 秒、56 $^{\circ}$ C 30 秒、72 $^{\circ}$ C 60 秒；72 $^{\circ}$ C 3 分間。増幅後、当該アンプリコンは、クロマトグラフィーを用い精製した (Mo Bio Laboratories (Solana Beach, CA))。

【手続補正 33】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0235

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0235】

アンプリコンの AKAP10-1 SNP についてホモ接合性である、17 すべてのアンプリコンの配列は、A と G が置換えられたヌクレオチド 152171 位 (AKAP10 ゲノムクローン (配列番号 35) について GenBank 受け入れ番号 AC005730) の多型を示す。この SNP はまた、野生型 AKAP10 (GenBank 受け入れ番号 AF037439) (配列番号 31) の cDNA クローンのヌクレオチド 2073 位に位置するように設計できる。ヒト AKAP10 タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号 32 として提供する。この単一のヌクレオチド多型は、AKAP10-5 (配列番号 33) として命名され、ヒト AKAP10 タンパク質 (配列番号 32) のアミノ酸配列のアミノ酸 646 位でバリンとイソロイシンとの置換を生じる。

【手続補正 34】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0236

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0236】

健康体ドナー集団におけるAKAP10-5のPCR増幅およびBiomass PROBEアッセイ検出

年齢により層化される健康体集団は、高齢の集団と比べ若齢の集団において対立遺伝子頻度の変化を検出し得ることにより、病的状態随伴遺伝子用の非常に有効でユニバーサルなスクリーニングツールである。この健康体集団ベースの各サンプルは、更にスループットを増加させるためプールすることができる。

【手続補正35】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0241

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0241】

Biomass PROBE (商標)アッセイを用いるAKAP10-5の検出

AKAP10-5 (配列番号33)のドナー集団のプライマー伸張分析(米国特許番号6,043,031)のBiomass PROBE (商標)アッセイを用いた。これらの方法を用いる遺伝子型決定は、26mM Tris-HCl pH9.5、6.5mM MgCl₂、50mM dTTPおよび50mM 各ddCTP、ddATP、ddGTP、2.5U 熱安定性DNAポリメラーゼ(Amersham)ならびに鋳型特異的オリゴヌクレオチドPROBEプライマー5'-ACTGAGCCTGCTGCATAA-3' (配列番号44)(Operon)にDNA被覆磁性ビーズを再懸濁することにより行った。プライマー伸張は、ハイブリダイゼーションおよび伸張を伴うオリゴヌクレオチドプライマーの3サイクルで生じる。当該伸張産物は、50mM NH₄Clで鋳型から変性させ、各サンプル150nLを、H3PAマトリックス物質150nLで事前負荷したシリコンチップへ移した後、分析した。当該サ

サンプル物質を結晶化し、MALDI-TOF (Bruker, PerSeptive)で分析した。当該プライマーは、質量5483.6ダルトンを有する。SNPはプライマーにddCを付加し、質量5756.8ダルトンの伸張産物を得た。当該野生型は、プライマーへTおよびddGを付加し、質量6101ダルトンを得る。

【手続補正36】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0244

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0244】

病的状態マーカー3：ヒトメチオニンスルホキシドレダクターゼA(msrA)

両性および集団全体におけるこのマーカーの年齢関連の対立遺伝子および遺伝子型の頻度を図21に示す。高齢の男性集団におけるホモ接合CC遺伝子型の減少は、高度に有意である。

【手続補正37】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0245

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0245】

メチオニンスルホキシドレダクターゼA(#63306)

ヒト健康体ドナー集団におけるヒトメチオニンスルホキシドレダクターゼA(hmsrA)のPCR増幅およびBiomass PROBEアッセイ検出
hmsrAのドナー集団のPCR増幅

PCRプライマーは、OPERONにより、ホスホラミダイト化学を用い合成した。AKAP10標的配列の増幅は、PCR反応物50μl中に、プールしたヒトゲノムDNA鋳型100ng-1μgを有する単一のPCR反応物50μl中で行った。プールしたサンプル内の各DNA濃度は、最終濃度1-25ngの範囲の等濃度で存在した。各反応物は、1×PCR緩衝液(Qiagen, Valencia, C

A)、200 μ M dNTP、1 U Hotstar Taqポリメラーゼ(Qiagen, Valencia, CA)、4mM $MgCl_2$ 、ならびにユニバーサルプライマー配列および標的的特異的配列5'-TTTCTCTGCACAGAGAGGGC-3' (配列番号49)を含む25 pmolのフォワードプライマー、および2 pmol リバースプライマー5'-AGCGGATAACAATTT CACACAGGGCTGAAATCCTTCGCTTTACC-3' (配列番号50)、ならびにPCRアンプリコンの5'末端に相補的なビオチニル化ユニバーサルプライマー10 pmol 5'-AGCGGATAACAATTT CACACAGG-3' (配列番号51)を含む。特異的フォワードおよびリバースプライマーを用いる標的の最初のラウンドの増幅の後、次いで、5'ビオチニル化ユニバーサルプライマーをハイブリダイズさせ、リバースプライマーとして作用させ、それにより、3'ビオチン捕捉部分を当該分子中に導入した。当該増幅プロトコールは、5'-ビオチニル化二本鎖DNAアンプリコンを生じ、遺伝子型決定に用いる5'ビオチン標識各フォワードプライマーの必要性を除くことによってハイスループット遺伝子型決定の費用を劇的に減少する。サーマルサイクリングは、0.2 mLチューブまたは96ウェルプレート中で、MJ Research Thermal Cycler(算出温度)を用い、以下のサイクリングパラメーターで行った：94℃5分間；45サイクル：94℃20秒、56℃30秒、72℃60秒；72℃3分間。

【手続補正38】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0247

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0247】

hmsr-Aのドナー集団のBiomass PROBEアッセイ分析

Biomass PROBEアッセイ法を用いる遺伝子型決定は、26mM Tris-HCl pH9.5、6.5mM $MgCl_2$ 、50mM dTTPおよび50mM 各ddCTP、ddATP、ddGTP、2.5U 熱安定性DNAポリメラーゼ(Amersham)ならびに20 pmolの鋳型特異的オリゴヌクレオチドPROBEプライマー5'-CTGAAAAGGGAGAGAAAG-3' (Operon) (配列番号52)にDN

A被覆磁性ビーズを再懸濁することにより行った。プライマー伸張は、ハイブリダイゼーションおよび伸張を伴うオリゴヌクレオチドプライマーの3サイクルで生じる。当該伸張産物は、50mM NH_4Cl で鋳型から変性させ、各サンプル150nlを、H3PAマトリックス物質150nlで事前負荷したシリコンチップへ移した後、分析した。当該サンプル物質を結晶化し、MALDI-TOF (Bruker, PerSeptive)で分析した。SNPは、2つのESTの配列におけるTからCへの変化として示される。野生型は、野生型ヒトmsrA遺伝子(配列番号39)の一部であるESTのヌクレオチド配列を示す、GenBank受け入れ番号AW195104の128位にTを有することにより示される。SNPは、ヒトmsrA遺伝子(配列番号40)の対立遺伝子の一部であるESTのヌクレオチド配列を示す、GenBank受け入れ番号AW874187の129位のCとして示される。

【手続補正39】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0251

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0251】

多型は、ヒトメチオニンスルホキシドレダクターゼA(h-msr-A)をコードする遺伝子の非翻訳3'-領域中に局在する。当該正確な局在は、ストップコドン(TAA)の451塩基対下流である。このSNPは、コーディングまたはプロモーターの領域よりも上流の他の多型と共に連鎖不平衡(LD)となるようであり；そのため、直接病的状態の原因とはならない。酵素メチオニンスルホキシドレダクターゼは、複数の生物学的機能を示すことが提唱されている。酸化性タンパク質損傷の修復ばかりでなく、生物学的機能の活性化または不活性化によるタンパク質の制御においてまた重要な役割をする(Moskovitz et al. (1990) PNAS 95: 14071-14075)。その活性が、アルツハイマー患者の脳組織において有意に減少することもまた示された(Gabbita et al. (1999) J. Neurochem 73: 1660-1666)。反応性酸素種の代謝に含まれるタンパク質が疾患に関係すると、科学的に考

えられる。

【手続補正40】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0252

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0252】

結論

健康体集団の使用は、病的状態マーカーの同定を提供する。G-プロテイン結合シグナリング形質導入経路にまたは酸化ストレスの緩和に含まれるタンパク質の同定は、説得力のある結果であると考えられる。ヒトプロテインキナーゼAアンカータンパク質をコードする遺伝子においてin silicoで既に同定されている他の可能性ある多型の更なる確認および検証は、病的状態に強力に付随し、この遺伝子産物は、適当な医薬的または診断的標的であることを証明する。

【手続補正41】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0263

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0263】

B. プールしたDNAサンプルを用いるグリコシラーゼ分析

グリコシラーゼアッセイを、プールしたサンプルを用い構成し、UCP-2遺伝子配座の遺伝的多様性を検出した。既知遺伝子型のDNAを11個体からプールし、固定濃度の5 ng/μLに希釈した。実施例3Aで提供された手順は、配列5'-CCCAGTCACGACGTTGTAAAACGTCTTGGCCTTGCAGATCCAAG-3' (配列番号93)を有するフォワードプライマー2 pmolおよび配列5'-AGCGGATAACAATTTACACAGGCCATCACACCGCGGTACTG-3' (配列番号94)を有するリバースプライマー15 pmolを用いることができた。加えて、配列5'-bioCCCAGTCACGACGTTGTAAAACG-3' (配列番号97)を有するビオチニル化プライマー5 pmolを、約2サイクル後にPCR

反応物に導入し得る。当該フラグメントは、MALDI-TOF質量分析法(実施例4)で分析した。実施例3Aで測定したように、3254ダルトンの特有のフラグメントを生じるT対立遺伝子は、マスペクトルで、4788ダルトンの特有のフラグメントを生じるC対立遺伝子と区別し得る。プールしたサンプルの対立遺伝子頻度は、対立遺伝子フラグメントに相当する各シグナルの下領域を積算することにより定量された。積算は、当業者に既知の等式を用い手計算で行った。11サンプルのプールにおいて、この手順は、40.9%の個体がT対立遺伝子を保有し、59.09%の個体がC対立遺伝子を保有することを提唱した。

【手続補正42】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0265

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0265】

CからTへの変化を有するBKR-2プロモーター領域中のSNPに関し、C対立遺伝子は、質量7342.4ダルトンを有する特有のフラグメントを生じ、T対立遺伝子は、質量7053.2ダルトンを有する特有のフラグメントを生じた。これらフラグメントは、マスペクトルで区別できた。そのため、上記特定した手順は、BKR-2のプロモーター領域中のC対立遺伝子およびT対立遺伝子についてヘテロ接合の個体を遺伝子型決定するため成功的に利用できた。

【手続補正43】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0267

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0267】

加えて、繰り返し領域の数は、BKR-2中に、2つの繰り返し配列を有する個体と3つの繰り返し配列を有する個体とを区別できた。これら個体のDNAは

、各繰り返し配列がSNP遺伝子配座でGを含んでいるため、繰り返し配列中のGからTへの配列変化を保持していなかった。繰り返し領域の数は、質量2771.6ダルトンを有する特有のDNAフラグメントに相当するシグナルの下の面積を算出することにより、個々のサンプルで決定された。2つの繰り返し領域を有する個体から生ずるスペクトルにおけるこのシグナルは、3つの繰り返し領域を有する個体から生ずるスペクトル中の同じシグナルの下の面積の33%未満の領域である、領域を有していた。そのため、上記考察の手順を用い、BKR-2中に存在する繰り返し領域の数について個体の遺伝子型決定することができた。

【手続補正44】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0272

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0272】

実施例7

Fenリガーゼ仲介ハプロタイピング

ハプロタイピング手順により、個体の2つの相同性クロモソームの1つからフラグメントを選択し得、そしてそのフラグメントにおける連鎖したSNPを遺伝子型決定し得る。ハプロタイプの直接決定により、情報コンテンツを増加し、任意の連鎖疾患遺伝子の診断を改善し、またはこれら疾患の関連を同定することができる。従前の研究では、ハプロタイプは、典型的には、系統分析(系統が利用可能である場合)を介して、困難で信頼性のない対立遺伝子特異的PCRを介して、または当分野に既知の単一分子希釈を介して、再構成された。

【手続補正45】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0274

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0274】

短アームアダプターには、標的DNAには見られない特有の配列を含む。短アームアダプターの3'末端ヌクレオチドは、SNP1対立遺伝子の1つと同一であった。更に、長アームアダプターには、2つの領域：短アームに相補的な3'領域およびSNPに隣接する目的のフラグメントに相補的な5'遺伝子特異的領域を含む。アダプターとその相同体の1つとの間にマッチがあれば、Fen酵素は、認識し、オーバーラッピングフラップを切断する。次いで、当該アダプターの短アームを標的フラグメントの残り(SNP部位を除く)にライゲーションした。このライゲーションしたフラグメントを、ライゲーションした相同体のみを増幅する第二のPCR反応のフォワードプライマーとして用いた。次いで、第二のPCR産物(PCR2)を質量分析法で分析した。アダプターと標的DNAとの間にマッチがなければ、Fen-1によるオーバーラップまたは切断はなく、そのため、目的のPCR2は存在しない。

【手続補正46】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0291

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0291】

C. 捕捉プローブの調製

捕捉プローブは、PCR法を介し、GeneAmp 1×PCR緩衝液II、10mM Tris-HCl、pH8.3、50mM KCl、2mM MgCl₂、0.2mM dNTP混合物、各プライマー(フォワードプライマー5'-ACTGGGCATGTGGAGACAG-3'(配列番号66))10pmolおよびビオチニル化リバースプライマー bio5'-GCACTTCTTGCCATGAG-3'(配列番号67)、2U AmpliTaq Gold、およびヒトゲノムDNA200ngを含む全体積50μL中でヒトβ-グロビン遺伝子を増幅することにより、調製する。当該鋳型は94℃8分間で変性させる。サーマルサイクリングは、94℃20秒、64℃30秒、72℃1分間の11サイクルおよび72℃5分間の最終伸張を含むタッチダウンプログラムで続けた。当該アンプリコンは、UltraClean(商標) PCR clean-upキット(

MO Bio Laboratories, Solano Beach, CA)を用い精製する。

【手続補正47】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0296

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0296】

実施例10

健康体データベースの層化のための親病歴パラメーターの典型的使用

健康体データベースを用い、年齢と対立遺伝子、特にホモ接合遺伝子型との間に強力な関係が見られることが判明した特定対立遺伝子(SNP)と疾患状態とを関連させることができる。当該方法は、年齢に依存する関連性の同定に用いられる同じ健康体データベースを用いることを含むが、層化は、両親が患っている通常疾患(ドナーの家族性の病歴)に関するドナーにより提供される情報に基づく。ドナーが両親の健康状態に関し得られる3つの可能性ある答えがある：全く影響はない、一方の影響を受ける、または両方の影響を受ける。ドナーの両親が臨床的疾患の表現型が見られるぐらいにまで加齢していなければならぬため、疾患に依存して、特定の最小年齢を超えるドナーのみを用いる。これらの各群の遺伝子型頻度が決定され、互いに比較される。ドナーのマーカーが疾患と関連すれば、ヘテロ接合遺伝子型の頻度は増大する。ホモ接合遺伝子型の頻度は、健康体集団において表示不足(underrepresented)が有意であるため、増大しない。

【手続補正48】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0307

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0307】

ここで図27について言及すると、未処理質量分析法データのウェーブレット変換を一般的にダイアグラム化する。ウェーブレット変換技術を用い、その後、

質量分析法データ70をステージに変換する。各ステージステップでは、当該データをHiステージおよびLowステージにおいて示し、Lowステージは次のその後のステージへの入力として作用する。例えば、質量分析法データ70を、ステージ0ハイデータ82およびステージ0ローデータ83に変換する。次いで、ステージ0ローデータ83を次のレベルの変換への入力として用い、ステージ1ハイデータ84およびステージ1ローデータ85を得る。同様の方法で、ステージ1ローデータ85を、ステージ2ハイデータ86およびステージ2ローデータ87へ変換する入力として使用する。変換は、より有用な情報が更なるウェーブレット変換により得ることができなくなるまで、続ける。例えば、好ましい実施態様では、24ポイントウェーブレットを用いる。より特に、Daubechies 24として通常言及されるウェーブレットを用い、未処理データを分解する。しかし、他のウェーブレットがウェーブレット変換に使用できることが認識される。ウェーブレット変換の各ステージは前のステージのデータポイントの半分となるため、ウェーブレット変換は、ステージnローデータ89が約50ポイントとなるまで続けることができる。従って、ステージnハイ88は、約100データポイントを含む。好ましいウェーブレットは24ポイント長であるため、小さなデータまたは情報が、約50ポイントのデータセットにおいてウェーブレット変換続けることにより得ることができる。

【手続補正49】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0312

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0312】

図31は、どのようにノイズプロファイルを各ステージのデータに適用するかを示す。一般にノイズプロファイルを用い、各ステージのデータに適用するスレシヨルド(threshold)を得る。ノイズプロファイルを既にスケール化し、各ステージのノイズコンテンツを調製するため、スレシヨルドの算出により、除かれるノイズの量を調節する調製が可能となる。スレシヨルド未満のウェーブレット係

数は無視でき、その一方、スレシヨルドの上のものは維持される。従って、残りデータは、除かれるノイズコンテンツの実質的な一部を有する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 00/28413		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 606F19/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 606F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal		
D. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	
	Relevant to claim No.	
X	WO 99 05323 A (AFFYMETRIX INC) 4 February 1999 (1999-02-04) abstract; claims 1, 4	1-100
X	WO 97 40462 A (SPECTRA BIOMEDICAL INC) 30 October 1997 (1997-10-30) page 4, line 2 - line 22 page 7, line 3 - page 8, line 4	1-100
X	WO 98 24935 A (AN GANG ;HARA MARK O (US); RALPH DAVID (US); VELTRI ROBERT (US); U) 11 June 1998 (1998-06-11) page 4, line 27 - page 5, line 6 page 6, line 14 - line 18	1-100
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 September 2001	Date of mailing of the international search report 28/09/2001	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3015	Authorized officer Fillooy Garcia, E	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: il Application No
PCT/US 00/28413

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COLLINS F S ET AL: "A DNA Polymorphism Discovery Resource for Research on Human Genetic Variation" GENOME RESEARCH, vol. 8, 1998, pages 1229-1231, XP002177106 the whole document	1-100
P,X	WO 00 51053 A (BRYANT STEPHEN PAUL ;GEMINI RESEARCH LTD (GB); KELLY PAUL JAMES (G) 31 August 2000 (2000-08-31) abstract; claims 1-24	1-100
Y	WO 98 35609 A (HELMS RONALD W ;TOMASKO LISA (US); BIOMAR INTERNATIONAL INC (US);) 20 August 1998 (1998-08-20) abstract; claims 1-25	1-100
Y	SARKAR C ET AL: "Human Genetic Bi-allelic Sequences (HGBASE), a Database of Intra-genic Polymorphisms" MEM INST OSWALDO CRUZ, 'Online! vol. 93, no. 5, September 1998 (1998-09) - October 1998 (1998-10), pages 693-694, XP002177107 Rio de Janeiro Retrieved from the Internet: <URL:http://www.cgb.ki.se/cgb/groups/brook es/publications.htm> 'retrieved on 2001-09-05! the whole document	1-100
A	FOSTER M W AND FREEMAN W L: "Naming Names in Human Genetic Variation Research" GENOME RESEARCH, vol. 8, 1998, pages 755-757, XP002177108 the whole document	2,9,27, 55,72

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter al Application No
PCT/US 00/28413

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9905323 A	04-02-1999	EP 1002264 A	24-05-2000
		EP 1009861 A	21-06-2000
		EP 0998697 A	10-05-2000
		EP 1007737 A	14-06-2000
		WO 9905574 A	04-02-1999
		WO 9905324 A	04-02-1999
		WO 9905591 A	04-02-1999
		US 6229911 B	08-05-2001
US 6188783 B	13-02-2001		
WO 9740462 A	30-10-1997	AU 2734197 A	12-11-1997
		EP 0897567 A	24-02-1999
		JP 2000508912 T	18-07-2000
WO 9824935 A	11-06-1998	AU 722819 B	10-08-2000
		AU 5515198 A	29-06-1998
		EP 0960214 A	01-12-1999
		US 6190857 B	20-02-2001
WO 0051053 A	31-08-2000	AU 2815900 A	14-09-2000
WO 9835609 A	20-08-1998	US 6059724 A	09-05-2000
		AU 6151498 A	08-09-1998
		BR 9807366 A	18-04-2000
		CN 1268033 T	27-09-2000
		EP 0973435 A	26-01-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号		F I	テーマコード [*] (参考)	
C 1 2 Q	1/44		C 1 2 Q	1/48	Z
	1/48			1/68	A
	1/68				Z
G 0 1 N	27/62		G 0 1 N	27/62	D
					V
	33/53			33/53	M
	33/566			33/566	
G 0 6 F	17/60	1 2 6	G 0 6 F	17/60	1 2 6 G
	19/00	1 3 0		19/00	1 3 0
			C 1 2 N	15/00	Z N A A
(31)優先権主張番号	6 0 / 2 1 7 , 2 5 1				
(32)優先日	平成12年 7 月10日(2000. 7. 10)				
(33)優先権主張国	米国 (U S)				
(31)優先権主張番号	0 9 / 6 6 3 , 9 6 8				
(32)優先日	平成12年 9 月19日(2000. 9. 19)				
(33)優先権主張国	米国 (U S)				
(81)指定国	E P (A T, B E, C H, C Y, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), O A (B F, B J, C F, C G, C I, C M, G A, G N, G W, M L, M R, N E, S N, T D, T G), A P (G H, G M, K E, L S, M W, M Z, S D, S L, S Z, T Z, U G, Z W), E A (A M, A Z, B Y, K G, K Z, M D, R U, T J, T M), A E, A G, A M, A T, A U, A Z, B A, B B, B G, B R, B Y, B Z, C A, C H, C N, C R, C U, C Z, D E, D K, D M, D Z, E E, E S, F I, G B, G D, G E, G H, G M, H R, H U, I D, I L, I N, I S, J P, K E, K G, K P, K R, K Z, L C, L K, L R, L S, L T, L U, L V, M A, M D, M G, M K, M N, M W, M X, M Z, N O, N Z, P L, P T, R O, R U, S D, S E, S G, S I, S K, S L, T J, T M, T R, T T, T Z, U A, U G, U S, U Z, V N, Y U, Z A, Z W				
(72)発明者	ディルク・バン・デン・ボーム ドイツ連邦共和国デー20253ハンプルク、 エッペンドルファー・ベーク205デー番				
(72)発明者	イップ・ピン アメリカ合衆国92116カリフォルニア州サ ンディエゴ、コプリー・アベニュー3641番				
(72)発明者	チャーリー・ロディ アメリカ合衆国92014カリフォルニア州デ ル・マー、レクエルド・ドライブ13823番				

- (72)発明者 ヘ・リヤン
アメリカ合衆国92128カリフォルニア州サ
ンディエゴ、クリーク・ブリッジ・プレイ
ス10948番
- (72)発明者 ノーマン・チウ
アメリカ合衆国92126カリフォルニア州サ
ンディエゴ、カミニト・アルバレス1128番
- (72)発明者 クリスティアン・ユリンケ
ドイツ連邦共和国デー20255ハンブルク、
ロンベルクシュトラッセ22番
- F ターム(参考) 4B024 AA11 CA01 CA02 DA02 DA03
DA05 DA11 HA11 HA12 HA19
4B029 AA07 AA23 BB01 BB02 BB06
BB11 BB15 BB20 FA01 FA02
FA03 FA04 GB02 HA09
4B063 QA05 QA13 QA17 QA18 QA19
QA20 QQ03 QQ05 QQ06 QQ07
QQ08 QQ42 QQ43 QQ67 QQ70
QQ79 QR06 QR07 QR08 QR13
QR14 QR20 QR32 QR55 QR62
QS02 QS10 QS24 QS25 QS26
QS28 QS32 QS34 QS36 QS39
QX04
5B075 ND20 UU19 UU26

专利名称(译)	创建用于鉴定多态性遗传标记的数据库和数据库的方法		
公开(公告)号	JP2003519829A	公开(公告)日	2003-06-24
申请号	JP2001530799	申请日	2000-10-13
[标]申请(专利权)人(译)	每次海阔喃股份有限公司忘川		
申请(专利权)人(译)	每次Shikuenomu酒店股份有限公司的Rete		
[标]发明人	アンドレアスブラウン フーベルトケスター デイルクバンデンボーム イップピン チャーリーロディ ヘリヤン ノーマンチウ クリスティアンユリンケ		
发明人	アンドレアス・ブラウン フーベルト・ケスター デイルク・バン・デン・ボーム イップ・ピン チャーリー・ロディ ヘ・リヤン ノーマン・チウ クリスティアン・ユリンケ		
IPC分类号	G01N27/62 C12M1/00 C12N15/09 C12Q1/00 C12Q1/34 C12Q1/44 C12Q1/48 C12Q1/68 G01N27/64 G01N33/48 G01N33/483 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566 G06F17/30 G06F19/18 G06F19/22 G06F19/28 G06Q50/00 G06F17/60 G06F19/00		
CPC分类号	C12Q1/6827 G16B20/00 G16B30/00 G16B50/00 C12Q2563/167 C12Q2523/125		
FI分类号	G06F17/30.170.F G06F17/30.220.Z C12M1/00.A C12Q1/00.Z C12Q1/44 C12Q1/48.Z C12Q1/68.A C12Q1/68.Z G01N27/62.D G01N27/62.V G01N33/53.M G01N33/566 G06F17/60.126.G G06F19/00. 130 C12N15/00.ZNA.A		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA02 4B024/DA02 4B024/DA03 4B024/DA05 4B024/DA11 4B024 /HA11 4B024/HA12 4B024/HA19 4B029/AA07 4B029/AA23 4B029/BB01 4B029/BB02 4B029/BB06 4B029/BB11 4B029/BB15 4B029/BB20 4B029/FA01 4B029/FA02 4B029/FA03 4B029/FA04 4B029 /GB02 4B029/HA09 4B063/QA05 4B063/QA13 4B063/QA17 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QA20 4B063/QQ03 4B063/QQ05 4B063/QQ06 4B063/QQ07 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ43 4B063 /QQ67 4B063/QQ70 4B063/QQ79 4B063/QR06 4B063/QR07 4B063/QR08 4B063/QR13 4B063/QR14 4B063/QR20 4B063/QR32 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS02 4B063/QS10 4B063/QS24 4B063 /QS25 4B063/QS26 4B063/QS28 4B063/QS32 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QS39 4B063/QX04 5B075/ND20 5B075/UU19 5B075/UU26		
优先权	60/159176 1999-10-13 US 60/217658 2000-07-10 US 60/217251 2000-07-10 US 09/663968 2000-09-19 US		
外部链接	Espacenet		
摘要(译)			

提供了用于创建来自健康人类供体的基因组样本数据库的过程和方法，
以及使用该数据库识别多态性遗传标记和其他标记以及与疾病和状况相
关的方法。

