

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 630**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2001 E 01991929 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **14.01.2004 EP 1379686**

54 Título: **Método de determinación de la expresión génica del receptor del factor de crecimiento epidérmico y HER2-NEU y niveles de correlación de la misma con las tasas de supervivencia**

30 Prioridad:

**01.12.2000 US 250122 P**  
**04.12.2000 US 250469 P**  
**11.06.2001 US 877177**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.02.2013**

73 Titular/es:

**RESPONSE GENETICS, INC. (100.0%)**  
**1640 MARENGO STREET, 6TH FLOOR**  
**LOS ANGELES, CA 90033, US**

72 Inventor/es:

**DANENBERG, KATHLEEN, D.**

74 Agente/Representante:

**PERAL CERDÁ, David**

**ES 2 394 630 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método de determinación de la expresión génica del receptor del factor de crecimiento epidérmico y her2-neu y niveles de correlación de la misma con las tasas de supervivencia

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos de pronóstico que son útiles en medicina, particularmente en quimioterapia del cáncer. Más particularmente, la invención se refiere a la evaluación de la capacidad de supervivencia de un paciente en el que se analiza la expresión génica de células tumorales. Adicionalmente, se somete a ensayo la sensibilidad de células tumorales a un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa examinando la expresión de ARNm de los genes de *EGFR* y *Her2-neu* en seres humanos.

10 Antecedentes de la invención

El cáncer de pulmón es la principal causa de muertes relacionadas con cáncer entre tanto hombres como mujeres en países occidentales. En los Estados Unidos, se diagnostican aproximadamente 171.000 nuevos casos de cáncer de pulmón y 160.000 individuos mueren de esta enfermedad cada año. A pesar de las mejoras en la detección y el tratamiento del cáncer de pulmón en las últimas dos décadas, la supervivencia a 5 años global sigue siendo inferior al 15%. Ginsberg, *et al.*, en: DeVita, *et al.*, Cancer. Principles in Practice of Oncology, ed. 5, págs. 858-910. Filadelfia: Lipincott-Raven Publishers, 1997. Para mejorar adicionalmente la tasa de supervivencia en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), su clasificación de pronóstico basado en alteraciones moleculares es crucial. Tal clasificación proporcionará herramientas de diagnóstico más exactas y útiles y, finalmente, opciones terapéuticas más eficaces.

El cáncer surge cuando una célula normal experimenta transformación neoplásica y se convierte en una célula maligna. Las células transformadas (malignas) escapan de los controles fisiológicos normales que especifican el fenotipo celular y restringen la proliferación celular. Por tanto, las células transformadas en el cuerpo de un individuo proliferan, formando un tumor. Cuando se encuentra un tumor, el objetivo clínico es destruir las células malignas selectivamente mientras que se mitiga cualquier daño provocado a células normales en el individuo que se somete a tratamiento.

La quimioterapia se basa en el uso de fármacos que son selectivamente tóxicos (citotóxicos) para células cancerosas. Se han desarrollado varias clases generales de fármacos quimioterápicos, incluyendo fármacos que interfieren con la síntesis de ácido nucleico, la síntesis de proteínas y otros procesos metabólicos vitales. Estos se denominan generalmente fármacos antimetabolitos. Otras clases de fármacos quimioterápicos infligen daño sobre el ADN celular. Los fármacos de estas clases se denominan generalmente genotóxicos. Adicionalmente, una clase de agentes quimioterápicos inhiben específicamente la señalización mitogénica a través de receptores tirosina cinasa (RTK), en células en las que los RTK están sobreactivados. (Drugs of the Future, 1992, 17, 119).

La susceptibilidad de un neoplasma individual a un fármaco quimioterápico deseado o una combinación de fármacos, sin embargo, puede evaluarse de manera exacta sólo tras un periodo de tratamiento de ensayo. El tiempo invertido en un periodo de ensayo insatisfactorio representa un riesgo significativo en el manejo clínico de tumores malignos agresivos. Por tanto, es de importancia evaluar el estado de expresión de determinantes genéticos seleccionados como diana por agentes quimioterápicos específicos. Por ejemplo, si un tumor expresa altos niveles de genes de reparación del ADN, es probable que el tumor no responda bien a dosis bajas de agentes genotóxicos que dañan el ADN. Por tanto, el estado de expresión de determinantes genéticos de un tumor ayudará al médico a desarrollar un régimen quimioterápico apropiado específico para el repertorio genético del tumor.

Los receptores tirosina cinasa (RTK) son importantes en la transducción de señales mitogénicas. Los RTK son proteínas grandes que abarcan la membrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular para factores de crecimiento tales como factor de crecimiento epidérmico (EGF) y una parte intracelular que funciona como cinasa para fosforilar residuos de aminoácido tirosina en proteínas del citosol mediando de ese modo la proliferación celular. Se conocen diversas clases de receptores tirosina cinasa basándose en las familias de factores de crecimiento que se unen a diferentes receptores tirosina cinasa. (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73)

Las cinasas de clase I tales como la familia EGF-R de receptores tirosina cinasa incluyen los receptores de EGF, HER2-neu, erbB, Xmrk, DER y let23. Estos receptores están presentes frecuentemente en cánceres humanos comunes tales como cáncer de mama (Sainsbury *et al.*, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin *et al.*, Oncogene Res., 1988, 3, 21), cáncer de células escamosas del pulmón (Hendler *et al.*, Cancer Cells, 1989, 7, 347), cáncer de vejiga (Neal *et al.*, Lancet, 1985, 366), cáncer de esófago (Mukaida *et al.*, Cancer, 1991, 68, 142), cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago (Bolen *et al.*, Oncogene Res., 1987, 1, 149), leucemia (Konaka *et al.*, Cell, 1984, 37, 1035) y cáncer de ovarios, bronquial o pancreático (memoria descriptiva de la patente europea n.º 0400586). A medida que se someten a prueba tejidos tumorales humanos adicionales para detectar la familia de EGF de receptores tirosina cinasa, se espera que su prevalencia extendida se establezca en otros cánceres tales como cáncer de tiroides y uterino.

Específicamente, la actividad EGFR tirosina cinasa raramente se detecta en células normales, mientras que puede detectarse más frecuentemente en células malignas (Hunter, Cell, 1987, 50, 823). Se ha mostrado más recientemente que

5 *EGFR* se sobreexpresa en muchos cánceres humanos tales como tumores de cerebro, de células escamosas del pulmón, de vejiga, gástrico, de mama, de cabeza y cuello, esofágico, ginecológico y de tiroides. (W J Gullick, Brit. Med. Bull., 1991, 47, 87). Los receptores tirosina cinasa también son importantes en otras enfermedades de proliferación celular tales como psoriasis. Los trastornos de *EGFR* son los caracterizados por expresión de *EGFR* por células que normalmente no expresan *EGFR*, o aumento de la activación de *EGFR* que conduce a proliferación celular no deseada, y/o la existencia de niveles de *EGFR* inapropiados. Se sabe que el *EGFR* se activa mediante su ligando EGF así como factor de crecimiento transformante-alfa (TGF- $\alpha$ ).

10 La proteína Her2-neu es también un miembro de la familia de receptores tirosina cinasa (RTK) de clase I. Yarden y Ullrich, Annu. Rev. Biochem. 57:443, 1988; Ullrich y Schlessinger, Cell 61:203, 1990. La proteína Her2-neu está estructuralmente relacionada con *EGFR*. Carraway, *et al.*, Cell 78:5, 1994; Carraway, *et al.*, J. Biol. Chem. 269:14303, 1994. Estos receptores comparten una arquitectura molecular común y contienen dos regiones ricas en cisteína dentro de sus dominios citoplasmáticos y regiones enzimáticas estructuralmente relacionadas dentro de sus dominios citoplasmáticos.

15 Se cree que la activación dependiente de ligando de la proteína Her2-neu está mediada por el factor de activación de neu (NAF) que puede unirse directamente a p165(Her2-neu) y estimular la actividad enzimática. Dougall *et al.*, Oncogene 9:2109, 1994; Samata *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:1711, 1994. La homodimerización independiente de ligando de la proteína Her2-neu y la activación del receptor resultante se ve facilitada por la sobreexpresión de la proteína Her2-neu. Un complejo de Her2-neu activado actúa como fosfocinasa y fosforila diferentes proteínas citoplasmáticas. Los trastornos de HER2-neu que se caracterizan por una actividad inapropiada o sobreactividad de HER2-neu tienen una expresión de HER2-neu aumentada que conduce a proliferación celular no deseada tal como cáncer.

20 Se emplean inhibidores de receptores tirosina cinasa *EGFR* y HER2-neu como inhibidores selectivos del crecimiento de células cancerosas de mamífero (Yaish *et al.* Science, 1988, 242, 933). Por ejemplo, la erbstatina, un inhibidor del receptor tirosina cinasa de EGF, redujo el crecimiento de células de carcinoma mamario humano que expresan *EGFR* inyectadas en ratones desnudos atímicos, aunque no tuvo efecto sobre el crecimiento de tumores que no expresaban *EGFR* (Toi *et al.*, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1990, 26, 722). También se establece que diversos derivados de estireno tienen propiedades inhibitorias de tirosina cinasas (solicitudes de patente europea n.ºs 0211363, 0304493 y 0322738) y que son de uso como agentes antitumorales. Dos derivados de estireno de este tipo son inhibidores de RTK de clase I cuya eficacia se ha demostrado al atenuar el crecimiento de carcinoma de células escamosas humano inyectado en ratones desnudos (Yoneda *et al.*, Cancer Research, 1991, 51, 4430). También se sabe de las solicitudes de patente europea n.ºs 0520722 y 0566226 que determinados derivados de 4-anilinoquinazolina son útiles como inhibidores de receptores tirosina cinasa. Las relaciones de estructura-actividad muy estrechas mostradas por estos compuestos sugieren un modo de unión claramente definido, en el que el anillo de quinazolina se une en el bolsillo de adenina y el anillo de anilino se une en un bolsillo lipófilo único, adyacente. Se han evaluado clínicamente tres análogos de 4-anilinoquinazolina (dos inhibidores reversibles y uno irreversible) como fármacos anticancerígenos. Denny, Farmaco enero-febrero de 2001; 56(1-2):51-6. Recientemente, la FDA de los EE.UU. aprobó el uso de anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin®) para el tratamiento de cánceres de mama metastásicos que sobreexpresan HER2-neu. Scheurle, *et al.*, Anticancer Res 20:2091-2096, 2000.

40 Debido a que una quimioterapia eficaz contra tumores requiere a menudo una combinación de agentes, la identificación y cuantificación de determinantes de resistencia o sensibilidad a cada fármaco individual se ha convertido en una importante herramienta para diseñar la quimioterapia de combinación individual. Diversos estudios han intentado insatisfactoriamente correlacionar de manera fiable los niveles relativos de expresión de *EGFR* y/o *HER2-neu* en células malignas de pacientes con cáncer con la capacidad de supervivencia.

45 La importancia para el pronóstico de *EGFR* en NSCLC sigue siendo controvertida hasta la fecha. Estudios usando ensayos de unión correlacionaron el aumento de la expresión de *EGFR* con NSCLC en estadio avanzado y supervivencia global acortada, mientras que estudios usando técnicas semicuantitativas para medir la expresión de proteína o ARNm de *EGFR* no pudieron mostrar una correlación constante con el desenlace clínico. Veale *et al.*, Br. J. Cancer 68:162-165, 1993; Fujino *et al.*, Eur. Cancer 32:2070-2074, 1996; Rusch, *et al.*, Cancer Res 53:2379-2385, 1993; Pfeiffer, *et al.*, Br J Cancer 74:86-91, 1996; Pastorino, *et al.*, J Clin Oncol 15:2858-2865, 1997. Estudios de expresión de *EGFR* en tumores de NSCLC usando métodos inmunohistoquímicos han mostrado frecuencias para la sobreexpresión de *EGFR* de entre el 32% y el 47% en tumores de NSCLC. Veale *et al.*, Br. J. Cancer 55:513-516, 1987; Veale *et al.*, Br. J. Cancer 68:162-165, 1993; Fujino *et al.*, Eur. Cancer 32:2070-2074, 1996; Rusch, *et al.*, Cancer Res 53:2379-2385, 1993; Pastorino *et al.*, J. Clin. Onc. 15:2858-2865, 1997; Tateishi, *et al.*, Eur J Cancer 27:1372-75, 1991; Rachwal, *et al.*, Br J Cancer 72:56-64, 1995; Rusch, *et al.*, Cancer Res 15:2379-85, 1993; Pfeiffer, *et al.*, Br J Cancer 78:96-9, 1998; Ohsaki, *et al.*, Oncol Rep 7:603-7, 2000. Además, se han notificado diferencias significativas en la expresión de *EGFR* entre subtipos histológicos, generalmente con expresión de *EGFR* superior en SCC en comparación con AC y LC. Fujino *et al.*, Eur. Cancer 32:2070-2074, 1996; Veale *et al.*, Br. J. Cancer 55:513-516, 1987; Pastorino *et al.*, J. Clin. Onc. 15:2858-2865, 1997; Pfeiffer, *et al.*, Br J Cancer 78:96-9, 1998; Ohsaki *et al.*, Oncol. Rep. &:603-7, 2000. Sin embargo, estos estudios no notificaron ninguna correlación constante de la sobreexpresión de *EGFR* con la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón.

60 Se hicieron observaciones de una supuesta correlación de la sobreexpresión de *EGFR* con una disminución de la supervivencia de los pacientes en algunos estudios no concluyentes. Veale *et al.*, 1987; Ohsaki *et al.*, 2000. Sin embargo, Veale *et al.* analizaron una población de sólo diecinueve pacientes con NSCLC. Ohsaki *et al.* correlacionaron la expresión de proteína *EGFR* con un mal pronóstico en pacientes con NSCLC con sobreexpresión de p53 (P=0,024).

Como con EGFR, la importancia para el pronóstico de *HER2-neu* en NSCLC sigue siendo controvertida hasta la fecha. Se ha demostrado la sobreexpresión de proteína HER2-neu en NSCLC, incluyendo carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. Veale *et al.*, 1987; Schneider, *et al.*, Cancer Res 49:4968-4971, 1989; Kern *et al.*, Cancer Res. 50:5184-5191, 1990; Weiner, *et al.*, Cancer Res 50:421-425, 1990; Scheurle, *et al.*, Anticancer Res. 20: 2091-2096, 2000. Estudios anteriores, usando ensayos de proteínas, notificaron una asociación de la sobreexpresión de proteína HER2-neu y una supervivencia global inferior en adenocarcinomas pulmonares (AC). Kern, *et al.*, Cancer Res 50:5184-5191, 1990; Kern *et al.*, J Clin Invest 93:516-20, 1994. Sin embargo, estudios contradictorios no notificaron ninguna correlación de la sobreexpresión de proteína HER2-neu con una supervivencia global inferior en adenocarcinomas pulmonares (AC). Pfeiffer *et al.*, Br. J. Cancer 74:86-91, 1996.

Otra cuestión crítica es la evaluación de las interrelaciones entre la sobreexpresión conjunta de HER2-neu y EGFR como factores de pronóstico de cáncer. Tateishi *et al.*, (Eur. J. Cancer 27:1372-75, 1991), midieron la coexpresión de proteína EGFR y HER2-neu, en el 13% de los AC analizados, y encontraron que la sobreexpresión conjunta de estos dos genes se correlacionaba con una supervivencia a 5 años inferior. Sin embargo, como con la sobreexpresión de HER2-neu sola, no se ha notificado asociación entre la coexpresión de HER2-neu y EGFR y la supervivencia en carcinoma de células escamosas (SCC) y carcinoma de células grandes (LCC) del pulmón.

Metodologías inconstantes para la determinación de los niveles de expresión de *EGFR* y *HER2-neu* han estado en la raíz del problema en la determinación de hasta qué grado la expresión de estos genes puede usarse para pronosticar la capacidad de supervivencia de pacientes con cáncer. Hasta la fecha, las investigaciones de la expresión de *HER2-neu* y *EGFR* en NSCLC han dado como resultado enormes variaciones en las frecuencias de tumores de NSCLC con puntuación positiva para la expresión de tanto *EGFR* como *HER2-neu*. Se notificó sobreexpresión de *HER2-neu*, definida como tinción positiva para la proteína en adenocarcinomas (AC), en el 13-80%, en el 2-45% en carcinomas de células escamosas (SCC) y en el 0-20% en carcinomas de células grandes (LC) usando un tejido incrustado en parafina en portaobjetos para microscopio óptico y antisuero frente a HER2-neu. Pfeiffer *et al.*, 1996; Kern *et al.*, 1990; Kern *et al.*, 1994; Tateishi *et al.*, 1991; Shi, *et al.*, Mol Carcing 5:213-8, 1992; Bongiorno, *et al.*, J Thorac Cardiovasc Surg 107:590-5, 1994; Harpole, *et al.*, Clin Cancer Res 1:659-64, 1995; Volm *et al.*, Anticancer Res 12:11-20, 1992. Además, un reciente informe ilustra la no especificidad de los protocolos actuales diseñados para evaluar los niveles de expresión de HER2-neu. Se mostró que el HercepTest® para la medición de la expresión de HER2-neu en cánceres de mama invasivos tenía una falsa positividad muy alta. Jacobs *et al.*, J Clin Oncol 17: 1983-1987, 1999.

Si existiese un método preciso, exacto y constante para determinar los niveles de expresión de *EGFR* y *HER2-neu*, podría determinarse qué niveles de expresión se correlacionan con la capacidad de supervivencia de los pacientes y si una quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa es apropiada o no. Es deseable una demostración constante de la sobreexpresión de *EGFR* y/o *HER2-neu* en NSCLC, usando un método normalizado, en el establecimiento de ensayos clínicos para quimioterapias dirigidas a receptores tirosina cinasa actuales y futuras, por ejemplo, agentes quimioterápicos, fármacos a base de anticuerpos, para tratar cánceres que sobreexpresan estos receptores.

Los protocolos actuales para medir la expresión génica de *EGFR* y/o *HER2-neu*, además de ser insuficientemente exactos para el pronóstico del tumor, padecen una segunda limitación porque requieren una cantidad significativa de tejido fresco que contenga ARNm no degradado. La mayoría de las muestras patológicas derivadas de pacientes se fijan y se incrustan en parafina (FPE) rutinariamente para permitir su análisis histológico y su posterior almacenamiento en archivo. Por tanto, la mayoría de las muestras de tejido de biopsia no son útiles para el análisis de la expresión génica porque tales estudios requieren una alta integridad del ARN para que pueda hacerse una medición exacta de la expresión génica. Actualmente, los niveles de expresión génica pueden monitorizarse sólo cuantitativamente en tales muestras fijadas e incrustadas usando tinción inmunohistoquímica para monitorizar los niveles de expresión de proteína.

El uso de tejido congelado por profesionales sanitarios representa inconvenientes sustanciales. Una rápida entrega de la biopsia para evitar la degradación del tejido y el ARN posterior es el problema primario cuando se planea cualquier ensayo de marcadores genéticos cuantitativo basado en ARN. El profesional sanitario que realiza la biopsia debe entregar apresuradamente la muestra de tejido a una instalación equipada para realizar un protocolo de extracción de ARN inmediatamente tras la recepción de la muestra de tejido. Si no está disponible tal instalación, el médico debe congelar inmediatamente la muestra con el fin de prevenir la degradación del ARNm. Con el fin de que la instalación de diagnóstico realice un protocolo de extracción de ARN útil antes de la degradación del tejido y el ARN, la muestra de tejido debe permanecer congelada hasta que llegue a la instalación de diagnóstico, esté lo lejos que esté. El mantenimiento de la integridad del tejido congelado durante el transporte usando mensajeros especializados equipados con nitrógeno líquido y nieve carbónica se logra sólo con un gran gasto.

Las biopsias rutinarias comprenden generalmente una mezcla heterogénea de tejido estromal y tumoral. A diferencia del tejido fresco o congelado, las muestras de tejido de biopsias FPE se microdisecionan y separan fácilmente en tejido estromal y tumoral y, por tanto, ofrecen una ventaja con respecto al uso de tejido fresco o congelado. Sin embargo, el aislamiento de ARN a partir de tejido fijado, y especialmente tejido fijado e incrustado en parafina, da como resultado ARN altamente degradado, que se cree generalmente que no puede aplicarse a estudios de expresión génica.

Existen varias técnicas para la purificación de ARN a partir de muestras biológicas, pero ninguna es fiable para el aislamiento de ARN a partir de muestras FPE. Por ejemplo, Chomczynski (patente estadounidense n.º 5.346.994) describe

5 un método para purificar ARN a partir de tejidos basado en una separación en fase líquida usando fenol e isotiocianato de guanidina. Se homogeneiza una muestra biológica en una disolución acuosa de fenol e isotiocianato de guanidina y después de eso el homogenado se mezcla con cloroformo. Tras la centrifugación, el homogenado se separa en una fase orgánica, una interfase y una fase acuosa. Se secuestran las proteínas en la fase orgánica, el ADN en la interfase y el ARN en la fase acuosa. El ARN puede precipitarse de la fase acuosa. Desafortunadamente, este método no puede aplicarse a muestras de tejido fijadas e incrustadas en parafina (FPE).

10 Otras técnicas conocidas para aislar ARN utilizan normalmente o bien sales de guanidina o bien extracción con fenol, tal como se describe por ejemplo en Sambrook, J. *et al.*, (1989) en las págs. 7.3-7.24, y en Ausubel, F. M. *et al.*, (1994) en las págs. 4.0.3-4.4.7. Koopmans *et al.* describen métodos para aislar ARN a partir de una muestra de tejido incrustado en parafina que requieren mucho tiempo o que usan proteinasa K. De nuevo, ninguno de los métodos conocidos proporciona resultados cuantitativos reproducibles en el aislamiento de ARN a partir de muestras de tejido incrustadas en parafina.

15 Por tanto, se necesitan particularmente técnicas para el aislamiento de ARN a partir de tejidos incrustados en parafina para el estudio de la expresión génica en tejidos tumorales, puesto que los niveles de expresión de determinados receptores o enzimas pueden usarse entonces para determinar la probabilidad de éxito o conveniencia de un tratamiento particular.

20 Se notifica en el presente documento una asociación significativa entre altos niveles del ARNm de EGFR intratumoral y altos niveles del ARNm de *HER2-neu* intratumoral con una capacidad de supervivencia inferior. Por consiguiente, el objeto de la invención es proporcionar un método de cuantificación de ARNm de *EGFR* y/o *HER2-neu* a partir de tejido tumoral con el fin de proporcionar un pronóstico temprano para quimioterapias dirigidas a receptores tirosina cinasa. El objetivo de la invención es también proporcionar un método para evaluar los niveles de *EGFR* y/o *HER2-neu* en tejidos fijados e incrustados en parafina (FPE) y predecir la probable sensibilidad del tumor de un paciente al tratamiento con quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa examinando la cantidad de ARNm de *EGFR* y/o *HER2-neu* en células tumorales de un paciente y comparándola con un nivel de expresión umbral predeterminado.

30 Sumario de la invención

En un aspecto de la invención, se proporciona un método para evaluar los niveles de expresión de ARNm de *EGFR* obtenido a partir de células tumorales frescas, congeladas, fijadas o fijadas e incrustadas en parafina (FPE).

35 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para evaluar los niveles de expresión de ARNm de *HER2-neu* obtenido a partir de células tumorales frescas, congeladas, fijadas o fijadas e incrustadas en parafina (FPE).

40 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de cuantificación de la cantidad de expresión de ARNm de *EGFR* en relación con un control interno a partir de una muestra de tejido fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina (FPE). Este método incluye el aislamiento de ARNm total a partir de dicha muestra y la determinación de la cantidad de ARNm de *EGFR* en relación con la cantidad de ARNm de un gen de control interno.

45 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de cuantificación de la cantidad de expresión de ARNm de *HER2-neu* en relación con un control interno a partir de una muestra de tejido fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina (FPE). Este método incluye el aislamiento de ARNm total a partir de dicha muestra y la determinación de la cantidad de ARNm de *HER2-neu* en relación con la cantidad de ARNm de un gen de control interno.

Además, se proporcionan cebadores oligonucleotídicos que tienen la secuencia de EGFR-1753F (SEQ ID NO:1) o EGFR-1823R (SEQ ID NO:2) y secuencias sustancialmente idénticas a las mismas.

50 Se proporcionan cebadores oligonucleotídicos que tienen una secuencia que se hibrida con SEQ ID NO:1 o SEQ ID NO:2 o sus complementos en condiciones rigurosas.

Además, se proporcionan cebadores oligonucleotídicos que tienen la secuencia de HER2-neu 267-1F (SEQ ID NO:4) o HER2-neu 2699R (SEQ ID NO:5) y secuencias sustancialmente idénticas a las mismas.

55 Se proporcionan cebadores oligonucleotídicos que tienen una secuencia que se hibrida con SEQ ID NO:4 o SEQ ID NO:5 o sus complementos en condiciones rigurosas.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona un método para determinar un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa para un paciente, que comprende aislar ARN a partir de una muestra de tumor fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina (FPE); aislar ARN a partir de una muestra de tejido no maligno coincidente fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina (FPE); determinar un nivel de expresión génica de *EGFR* en ambas muestras; dividir el nivel de expresión de *EGFR* en la muestra de tumor entre el nivel de expresión de *EGFR* en la muestra de tejido no maligno coincidente para determinar un nivel de expresión diferencial; comparar el nivel de expresión génica de *EGFR* diferencial con un nivel umbral predeterminado para el gen *EGFR*; y determinar un régimen quimioterápico basándose en los resultados de la comparación del nivel de expresión génica de *EGFR* diferencial con el nivel umbral predeterminado.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona un método para determinar un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa para un paciente, que comprende aislar ARN a partir de una muestra de tumor fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina (FPE); aislar ARN a partir de una muestra de tejido no maligno coincidente fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina (FPE); determinar un nivel de expresión génica de *HER2-neu* en ambas muestras; dividir el nivel de expresión de *HER2-neu* en la muestra de tumor entre el nivel de expresión de *HER2-neu* en la muestra de tejido no maligno coincidente para determinar un nivel de expresión diferencial; comparar los niveles de expresión génica de *HER2-neu* diferencial con un nivel umbral predeterminado para el gen *HER2-neu*; y determinar un régimen quimioterápico basándose en los resultados de la comparación del nivel de expresión génica de *HER2-neu* diferencial con el nivel umbral predeterminado.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona un método para determinar un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa para un paciente, que comprende aislar ARN a partir de una muestra de tumor fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina (FPE); aislar ARN a partir de una muestra de tejido no maligno coincidente fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina; determinar los niveles de expresión génica de *HER2-neu* y *EGFR* en ambas muestras; dividir el nivel de expresión de *EGFR* en la muestra de tumor entre el nivel de expresión de *EGFR* en la muestra de tejido no maligno coincidente para determinar un nivel de expresión diferencial de *EGFR*; dividir el nivel de expresión de *HER2-neu* en la muestra de tumor entre el nivel de expresión de *HER2-neu* en la muestra de tejido no maligno coincidente para determinar un nivel de expresión de *HER2-neu* diferencial; comparar los niveles de expresión génica de *HER2-neu* y *EGFR* diferencial con un nivel umbral predeterminado para cada uno de los genes *HER2-neu* y *EGFR*; y determinar un régimen quimioterápico basándose en los resultados de la comparación de los niveles de expresión génica de *HER2-neu* y *EGFR* diferencial con los niveles umbral predeterminados.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona un método para determinar la capacidad de supervivencia de un paciente, que comprende aislar ARN a partir de una muestra de tumor fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina (FPE); aislar ARN a partir de una muestra de tejido no maligno coincidente fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina; determinar un nivel de expresión génica de *EGFR* en ambas muestras; dividir el nivel de expresión de *EGFR* en la muestra de tumor entre el nivel de expresión de *EGFR* en la muestra de tejido no maligno coincidente para determinar un nivel de expresión diferencial; comparar el nivel de expresión génica de *EGFR* diferencial con un nivel umbral predeterminado para el gen *EGFR*; y determinar la capacidad de supervivencia de un paciente basándose en los resultados de la comparación de los niveles de expresión génica de *EGFR* diferencial con el nivel umbral predeterminado.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona un método para determinar la capacidad de supervivencia de un paciente, que comprende aislar ARN a partir de una muestra de tumor fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina (FPE); aislar ARN a partir de una muestra de tejido no maligno coincidente fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina; determinar un nivel de expresión génica de *HER2-neu* en ambas muestras; dividir el nivel de expresión de *HER2-neu* en la muestra de tumor entre el nivel de expresión de *EGFR* en la muestra de tejido no maligno coincidente para determinar un nivel de expresión diferencial; comparar los niveles de expresión génica de *HER2-neu* diferencial con un nivel umbral predeterminado para el gen *HER2-neu*; y determinar la capacidad de supervivencia de un paciente basándose en el resultado de la comparación del nivel de expresión génica de *HER2-neu* diferencial con el nivel umbral predeterminado.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona un método para determinar la capacidad de supervivencia de un paciente, que comprende aislar ARN a partir de una muestra de tumor fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina (FPE); aislar ARN a partir de una muestra de tejido no maligno coincidente fresca, congelada, fijada o fijada e incrustada en parafina; determinar los niveles de expresión génica de *HER2-neu* y *EGFR* en ambas muestras; dividir el nivel de expresión de *EGFR* en la muestra de tumor entre el nivel de expresión de *EGFR* en la muestra de tejido no maligno coincidente para determinar un nivel de expresión diferencial de *EGFR*; dividir el nivel de expresión de *HER2-neu* en la muestra de tumor entre el nivel de expresión de *HER2-neu* en la muestra de tejido no maligno coincidente para determinar un nivel de expresión diferencial de *HER2-neu*; comparar los niveles de expresión génica de *HER2-neu* y *EGFR* diferencial con un nivel umbral predeterminado para cada uno de los genes *HER2-neu* y *EGFR*; y determinar la capacidad de supervivencia de un paciente basándose en los resultados de la comparación de los niveles de expresión génica de *EGFR* y *HER2-neu* con los niveles umbral predeterminados.

Se describe un método de normalización de la expresión génica no corregida (UGE) de *EGFR* y *HER2-neu* en relación con un gen de control interno en una muestra de tejido analizada usando tecnología TaqMan® para saber los niveles de expresión de *EGFR* y *HER2-neu* en relación con un control interno a partir de muestras analizadas mediante tecnología anterior a TaqMan®.

5

Descripción de los dibujos

Figura 1. Probabilidad de supervivencia estimada de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas resecado de manera curativa frente al estado de expresión de ARNm de *HER2-neu*. No se alcanzó la mediana de la supervivencia en el grupo de baja expresión de *HER2-neu* en comparación con 31,1 meses (I.C. del 95%: 21,96-40,24) en el grupo de alta expresión de *HER2-neu* (P=0,004).

Figura 2. Probabilidad de supervivencia estimada de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas resecado de manera curativa frente al estado de expresión de ARNm de *EGFR*. Podía observarse una tendencia hacia una supervivencia global inferior para el grupo de alta expresión de *EGFR*, pero no alcanzó significación estadística. No se alcanzó la mediana de la supervivencia en el grupo de baja expresión de *EGFR* en comparación con 32,37 meses (I.C. del 95%: 8,43-56,31) en el grupo de alta expresión de *EGFR* (P=0,176).

Figura 3. Probabilidad de supervivencia estimada de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas resecado de manera curativa frente a patrones combinados de coexpresión de *EGFR* y *HER2-neu* en NSCLC. No se alcanzó la mediana de la supervivencia en el grupo que mostró baja expresión de *HER2-neu* y *EGFR*, en comparación con 45,47 meses en el grupo de alta expresión de *EGFR*, 31,10 meses (I.C. del 95%: 14,77-47,43) en el grupo de alta expresión de *HER2-neu* y 22,03 meses (I.C. del 95%: 2,30-41,76; P=0,003) en el grupo de alta expresión de *HER2-neu* y *EGFR*.

Figura 4. Tabla que muestra alta y baja expresión de *EGFR* y *HER2-neu* en pacientes y tumores.

Figura 5. Tabla que muestra la supervivencia de pacientes basándose en parámetros clínicos y moleculares.

Figura 6. Tabla que muestra modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Doble marcador se refiere a expresión de tanto *EGFR* como *HER2-neu*.

La figura 7 es un diagrama que ilustra cómo calcular la expresión de *EGFR* en relación con un gen de control interno. El diagrama contiene datos obtenidos con dos muestras de prueba, (desconocidas 1 y 2), e ilustra cómo determinar los datos de expresión génica no corregida (UGE). El diagrama también ilustra cómo normalizar la UGE generada mediante el instrumento TaqMan® con valores de *EGFR* relativos conocidos determinados mediante tecnología anterior a TaqMan®. Esto se logra multiplicando UGE por un factor de corrección  $K_{EGFR}$ . El gen de control interno en la figura es  $\beta$ -actina y el ARN calibrador es ARN total de hígado humano (Stratagene, n.º de cat. 735017).

La figura 8 es un diagrama que ilustra cómo calcular la expresión de *HER2-neu* en relación con un gen de control interno. El diagrama contiene datos obtenidos con dos muestras de prueba, (desconocidas 1 y 2), e ilustra cómo determinar los datos de expresión génica no corregida (UGE). El diagrama también ilustra cómo normalizar la UGE generada mediante el instrumento TaqMan® con valores de *HER2-neu* publicados previamente. Esto se logra multiplicando UGE por un factor de corrección  $K_{HER2-neu}$ . El gen de control interno en la figura es  $\beta$ -actina y el ARN calibrador es ARN total de hígado humano (Stratagene, n.º de cat. 735017).

La figura 9 es un gráfico que muestra los valores de expresión de *EGFR* corregida de tumores de 5 pacientes con cáncer de colon diferentes. Los pacientes seguían un régimen de tratamiento dirigido a receptores tirosina cinasa CPT-11/C225. Se determinó que el paciente 1 tenía un nivel de expresión de *EGFR* corregida de  $2,08 \times 10^{-3}$  y tenía una respuesta completa (RC). El paciente 2 tenía un nivel de expresión de *EGFR* corregida de  $8,04 \times 10^{-3}$  y tenía una respuesta parcial (RP). El paciente 3 tenía un nivel de expresión de *EGFR* corregida de  $1,47 \times 10^{-3}$  y también mostraba una respuesta parcial (RP). El paciente 4 tenía un nivel de expresión de *EGFR* corregida de  $0,16 \times 10^{-3}$  y tenía enfermedad estable (EE) sin mostrar respuesta. El paciente 5 no tenía expresión de *EGFR* ( $0,0 \times 10^{-3}$ ) y tenía enfermedad progresiva (EP).

Descripción detallada de la invención

Se considera que tumores que expresan altos niveles de ARNm de *HER2-neu* y/o *EGFR* probablemente son sensibles a quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa. A la inversa, los tumores que expresan bajas cantidades de ARNm

de *HER2-neu* y *EGFR* no es probable que sean sensibles a quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa. Se determina un estado de expresión de ARNm de *HER2-neu* y *EGFR* diferencial del paciente comparándolo con un nivel de expresión umbral predeterminado.

5 La invención proporciona un método de cuantificación de la cantidad de expresión de ARNm de *HER2-neu* y/o *EGFR* en tejido fresco, congelado, fijado o fijado e incrustado en parafina (FPE) en relación con la expresión génica de un control interno. Los presentes inventores han desarrollado cebadores oligonucleotídicos que permiten la evaluación exacta de la expresión génica de *HER2-neu* y *EGFR* en tejidos frescos, congelados, fijados o fijados e incrustados en parafina. Los cebadores oligonucleotídicos, EGFR-1753F (SEQ ID NO:1), EGFR-1823R (SEQ ID NO:2), o cebadores oligonucleotídicos sustancialmente idénticos a los mismos, se usan preferiblemente junto con ARN extraído de muestras de tumor frescas, congeladas, fijadas o fijadas e incrustadas en parafina (FPE). Se proporcionan cebadores oligonucleotídicos, *HER2-neu* 2671F (SEQ ID NO:4), *HER2-neu* 2699R (SEQ ID NO:5), o cebadores oligonucleotídicos sustancialmente idénticos a los mismos, se usan preferiblemente junto con ARN extraído de muestras de tumor frescas, congeladas, fijadas o fijadas e incrustadas en parafina (FPE). Esta medición de la expresión génica de *HER2-neu* y/o *EGFR* puede usarse entonces para el pronóstico de la quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa.

Esta realización de la invención implica un método para la extracción fiable de ARN a partir de muestras frescas, congeladas, fijadas o FPE, la determinación del contenido de ARNm de *EGFR* en la muestra usando un par de cebadores oligonucleotídicos, preferiblemente el par de cebadores oligonucleotídicos EGFR-1753F (SEQ ID NO:1) y EGFR-1823R (SEQ ID NO:2), u oligonucleótidos sustancialmente idénticos a los mismos, para llevar a cabo una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Otra realización de la invención implica a método para la extracción fiable de ARN a partir de muestras frescas, congeladas, fijadas o FPE, y la determinación del contenido de ARNm de *HER2-neu* en la muestra usando un par de cebadores oligonucleotídicos, *HER2-neu* 2671F (SEQ ID NO:4), *HER2-neu* 2699R (SEQ ID NO:5), o cebadores oligonucleotídicos sustancialmente idénticos a los mismos.

30 “Sustancialmente idéntico” en el contexto de ácido nucleico tal como se usa en el presente documento significa hibridación con una diana en condiciones rigurosas, y también que los segmentos de ácido nucleico, o sus hebras complementarias, cuando se comparan, son iguales cuando se alinean apropiadamente, con las inserciones y deleciones de nucleótidos apropiadas, en al menos aproximadamente el 60% de los nucleótidos, normalmente, al menos aproximadamente el 70%, más normalmente, al menos aproximadamente el 80%, habitualmente, al menos aproximadamente el 90%, y más habitualmente, al menos, aproximadamente el 95-98% de los nucleótidos. Existe hibridación selectiva cuando la hibridación es más selectiva que la falta total de especificidad. Véase, Kanehisa, *Nucleic Acids Res.*, 12:203-213 (1984).

Los métodos de la presente invención pueden aplicarse sobre una amplia gama de tipos de tumores. Esto permite la preparación de “perfiles de expresión tumoral” individuales mediante los cuales se determinan los niveles de expresión de *HER2-neu* y/o *EGFR* en muestras de pacientes individuales y se predice la respuesta a diversos quimioterápicos. Preferiblemente, los métodos de la invención se aplican a tumores sólidos, lo más preferiblemente tumores de NSCLC.

Un “nivel de expresión diferencial” tal como se define en el presente documento se refiere a la diferencia en el nivel de expresión de o bien *EGFR* o bien *HER2-neu* en un tumor con respecto al nivel de expresión de o bien *EGFR* o bien *HER2-neu* en una muestra de tejido no maligno coincidente, respectivamente. El nivel de expresión diferencial se determina dividiendo la UGE de un gen particular de la muestra de tumor entre la UGE del mismo gen de una muestra de tejido no maligno coincidente.

Un “nivel umbral predeterminado”, tal como se define en el presente documento refiriéndose a la expresión de *EGFR*, es un nivel de expresión de *EGFR* diferencial por encima del cual (es decir, alta), es probable que los tumores sean sensibles a un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa. Un alto nivel de expresión de *EGFR* diferencial es pronóstico de una capacidad de supervivencia inferior del paciente. Tumores con niveles de expresión por debajo de este nivel umbral no es probable que se vean afectados por un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa. Un bajo nivel de expresión de *EGFR* diferencial es pronóstico de una capacidad de supervivencia superior del paciente. Si la expresión diferencial está o no por encima o por debajo de un “nivel umbral predeterminado” se determina mediante el método usado por Mafune *et al.*, que calculó las razones de expresión tumoral/normal (T/N) diferencial individuales en tejidos no malignos coincidentes obtenidos de pacientes con carcinoma de células escamosas del esófago. Mafune *et al.*, *Clin Cancer Res* 5:4073-4078, 1999. Este método de análisis conduce a un valor de expresión preciso para cada paciente, que se basa en la expresión de fondo individual obtenida a partir de tejido no maligno coincidente. La expresión diferencial de *EGFR* se considera “alta” e indicativa de baja capacidad de supervivencia si la UGE de *EGFR*  $\beta$ -actina en una muestra de tumor dividida entre la UGE de *EGFR*:  $\beta$ -actina en una muestra de tejido no maligno coincidente está por encima del valor umbral predeterminado de aproximadamente 1.8. La expresión diferencial de *EGFR* se considera “baja” e indicativa de alta capacidad de supervivencia si la UGE de *EGFR*:  $\beta$ -actina en una muestra

de tumor dividida entre la UGE de *EGFR*:  $\beta$ -actina en una muestra de tejido no maligno coincidente está por debajo del valor umbral predeterminado de aproximadamente 1,8.

Un "nivel umbral predeterminado", tal como se define en el presente documento refiriéndose a la expresión de *HER2-neu*, es un nivel de expresión de *HER2-neu* por encima del cual (es decir, alta), es probable que los tumores sean sensibles a un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa. Un alto nivel de expresión de *HER2-neu* diferencial es pronóstico de una capacidad de supervivencia inferior del paciente. Tumores con niveles de expresión por debajo de este nivel umbral no es probable que se vean afectados por un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa. Un bajo nivel de expresión de *HER2-neu* diferencial es pronóstico de una capacidad de supervivencia superior del paciente. La expresión diferencial de *HER2-neu* se considera "alta" e indicativa de baja capacidad de supervivencia si la UGE de *HER2-neu*: $\beta$ -actina en una muestra de tumor dividida entre la UGE de *HER2-neu*: $\beta$ -actina en una muestra de tejido no maligno coincidente está por encima del valor umbral predeterminado de aproximadamente 1,8. La expresión diferencial de *HER2-neu* se considera "baja" e indicativa de alta capacidad de supervivencia si la UGE de *HER2-neu*: $\beta$ -actina en una muestra de tumor dividida entre la UGE de *HER2-neu*: $\beta$ -actina en una muestra de tejido no maligno coincidente está por debajo del valor umbral predeterminado de aproximadamente 1,8.

Se determinó un "nivel umbral" para *HER2-neu* usando los siguientes resultados y método. La expresión de ARNm de *HER2-neu* corregida, expresada como la razón entre el producto de PCR de *HER2-neu* y  $\beta$ -actina, era de  $4,17 \times 10^{-3}$  (intervalo  $0,28-23,86 \times 10^{-3}$  en pulmón normal y  $4,35 \times 10^{-3}$  (intervalo:  $0,21-68,11 \times 10^{-3}$ ) en tejido tumoral ( $P=0,019$  prueba de Wilcoxon). El método de chi-cuadrado máximo por Miller y Siegmund (Miller *et al.*, Biometrics 38:1011-1016, 1982) y Halpern (Biometrics 38:1017-1023, 1982) determinó un valor umbral de 1,8 para pacientes segregados en pacientes con baja y alta expresión de *HER2-neu* diferencial. Mediante este criterio, 29 (34,9%) pacientes tenían una alta expresión de *HER2-neu* diferencial y 54 (65,1%) tenían una baja expresión de *HER2-neu* diferencial.

Se determinó un "nivel umbral" para *EGFR* usando los siguientes resultados y método. La mediana de la expresión de ARNm de *EGFR* corregida era de  $8,17 \times 10^{-3}$  (intervalo:  $0,31-46,26 \times 10^{-3}$ ) en pulmón normal y  $7,22 \times 10^{-3}$  (intervalo:  $0,27-97,49 \times 10^{-3}$ ) en tejido tumoral ( $P=n.s.$ ). El método de chi-cuadrado máximo (Miller (1982); Halpern (1982)) determinó un valor umbral de 1,8 para pacientes segregados en pacientes con baja y alta expresión de *EGFR* diferencial. Mediante este criterio, 28 (33,7%) pacientes tenían una alta expresión de *EGFR* diferencial y 55 (66,3%) tenían un estado de baja expresión de *EGFR* diferencial.

Al realizar el método de la presente invención, se someten a ensayo o bien los niveles de expresión de *EGFR* diferencial o bien los niveles de expresión de *HER2-neu* diferencial en un paciente para pronosticar la eficacia de un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa. Además, en el método de la presente invención, se someten a ensayo los niveles de expresión de *HER2-neu* diferencial en un paciente para pronosticar la eficacia de un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa. Adicionalmente, en el método de la presente invención, se someten a ensayo los niveles de expresión de *EGFR* diferencial en un paciente para pronosticar la eficacia de un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa. Alternativamente, se someten a ensayo tanto los niveles de expresión de *EGFR* diferencial como los niveles de expresión de *HER2-neu* diferencial en un paciente para pronosticar la eficacia de un régimen quimioterápico dirigido a receptores tirosina cinasa.

"Muestra no maligna coincidente" tal como se define en el presente documento se refiere a una muestra de tejido no canceroso derivada del mismo individuo que la muestra de tumor que va a analizarse para determinar la expresión de *EGFR* diferencial y/o la expresión de *HER2-neu* diferencial. Preferiblemente, una muestra no maligna coincidente se deriva del mismo órgano que el órgano del que se deriva la muestra de tumor. Lo más preferiblemente, la muestra de tumor no maligno coincidente se deriva de la misma capa de tejido orgánico del que se deriva la muestra de tumor. Además, es preferible tomar una muestra de tejido no maligno coincidente al mismo tiempo que se toma una biopsia de una muestra de tumor. En una realización preferida, se analizan tejidos de las siguientes dos ubicaciones: tejido de tumor de pulmón y de pulmón no maligno tomado de la mayor distancia del tumor y tejido de tumor de colon y de colon no maligno tomado de la mayor distancia del tumor tal como sea posible según las circunstancias.

Al realizar el método de esta realización de la presente invención, se aíslan preferiblemente células tumorales del paciente. Se resecan quirúrgicamente del paciente tumores linfoides o sólidos o partes de los mismos o se obtienen mediante biopsia rutinaria. Se extrae de las células ARN aislado de muestras de tumor congeladas o frescas mediante cualquiera de los métodos típicos en la técnica, por ejemplo, Sambrook, Fischer y Maniatis, Molecular Cloning, a laboratory manual, (2ª ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York, (1989). Preferiblemente, se tiene cuidado para evitar la degradación del ARN durante el proceso de extracción.

Sin embargo, el tejido obtenido del paciente tras la biopsia se fija a menudo, habitualmente mediante formalina (formaldehído) o glutaraldehído, por ejemplo, o mediante inmersión en alcohol. Las muestras biológicas fijadas a menudo se deshidratan y se incrustan en parafina u otros soportes sólidos conocidos por los expertos en la técnica. Véase Plenat *et al.*, Ann Pathol enero de 2001; 21(1):29-47. También puede usarse tejido fijado, no incrustado así como tejido fijado e

incrustado en los presentes métodos. Se prevé que los soportes sólidos para incrustar tejido fijado puedan eliminarse mediante disolventes orgánicos por ejemplo, permitiendo la rehidratación posterior del tejido conservado.

5 Se extrae ARN a partir de células de tejido incrustado en parafina (FPE) mediante cualquiera de los métodos descritos en el documento US 6248535, presentado el 20 de diciembre de 1999. Tal como se usa en el presente documento, tejido FPE significa tejido que se ha fijado e incrustado en un soporte sólido eliminable, tal como muestras de tejido de archivo o almacenables. Puede aislarse ARN a partir de una biopsia o muestra patológica de archivo que se desparafiniza en primer lugar. Un método de desparafinización a modo de ejemplo implica lavar la muestra parafinizada con un disolvente orgánico, tal como xileno, por ejemplo. Las muestras desparafinizadas pueden rehidratarse con una disolución acuosa de un alcohol inferior. Los alcoholes inferiores adecuados incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, propanoles y butanoles. Las muestras desparafinizadas pueden rehidratarse con lavados sucesivos con disoluciones alcohólicas inferiores de concentración decreciente, por ejemplo. Alternativamente, la muestra se desparafiniza y rehidrata simultáneamente. Entonces se extrae el ARN de la muestra.

15 Para la extracción de ARN, las muestras fijadas o fijadas y desparafinizadas pueden homogeneizarse usando medios mecánicos, sónicos u otros medios de homogeneización. Pueden homogeneizarse muestras rehidratadas en una disolución que comprende un agente caotrópico, tal como tiocianato de guanidinio (comercializado también como isotiocianato de guanidinio). Las muestras homogeneizadas se calientan hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100°C en una disolución caotrópica, que contiene una cantidad eficaz de un agente caotrópico, tal como un compuesto de guanidinio. Un agente caotrópico preferido es tiocianato de guanidinio.

25 Se elige una "concentración eficaz de agente caotrópico" de manera que se purifica ARN a partir de una muestra incrustada en parafina en una cantidad de más de aproximadamente 10 veces de la aislada en ausencia de un agente caotrópico. Los agentes caotrópicos incluyen, por ejemplo: compuestos de guanidinio, urea, formamida, yoduro de potasio, tiocianato de potasio y compuestos similares. El agente caotrópico preferido para los métodos de la invención es un compuesto de guanidinio, tal como isotiocianato de guanidinio (comercializado también como tiocianato de guanidinio) y clorhidrato de guanidinio. Son útiles muchos contraiones aniónicos, y un experto en la técnica puede preparar muchas sales de guanidinio con tales aniones apropiados. La concentración eficaz de la disolución de guanidinio usada en la invención tiene generalmente una concentración en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 M con un valor preferido de aproximadamente 4 M. Si el ARN está ya en disolución, la disolución de guanidinio puede ser de concentración superior de manera que la concentración final lograda en la muestra está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 M. La disolución de guanidinio se tampona también preferiblemente a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 6, más preferiblemente de aproximadamente 4, con un tampón bioquímico adecuado tal como Tris-Cl. La disolución caotrópica puede contener también agentes reductores, tales como ditiotreitól (DTT) y  $\beta$ -mercaptoetanol (BME). La disolución caotrópica puede contener también inhibidores de ARNasa.

35 Se recupera entonces el ARN a partir de la disolución caotrópica mediante, por ejemplo, extracción con fenol-cloroformo, cromatografía de intercambio iónico o cromatografía de exclusión molecular. El ARN puede purificarse adicionalmente entonces usando las técnicas de extracción, electroforesis, cromatografía, precipitación u otras técnicas adecuadas.

40 La cuantificación de ARNm de *HER2-neu* o *EGFR* a partir de ARNm total purificado a partir de tejido fresco, congelado o fijado se lleva a cabo usando métodos de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) comunes en la técnica, por ejemplo. Otros métodos de cuantificación de ARNm de *HER2-neu* o *EGFR* incluyen, por ejemplo, el uso de balizas moleculares y otras sondas marcadas útiles en PCR múltiplex. Adicionalmente, la presente invención prevé la cuantificación de ARNm de *HER2-neu* y/o *EGFR* mediante el uso de sistemas sin PCR empleando, por ejemplo, sondas marcadas fluorescentemente similares a las del ensayo Invader® (Third Wave Technologies, Inc.). Lo más preferiblemente, la cuantificación de ADNc de *HER2-neu* y/o *EGFR* y un gen de mantenimiento o de control interno (por ejemplo  $\beta$ -actina) se realiza usando un método de detección en tiempo real basado en fluorescencia (sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7700 o 7900 [TaqMan®], Applied Biosystems, Foster City, CA.) o un sistema similar tal como se describe por Heid *et al.*, (Genome Res 1996; 6:986-994) y Gibson *et al.* (Genome Res 1996;6: 995-1001). La salida del ABI 7700 (instrumento TaqMan®) se expresa en Ct o "umbrales de ciclo" ("cycle thresholds"). Con el sistema TaqMan®, un gen altamente expresado que tiene un número superior de moléculas diana en una muestra genera una señal con menos ciclos de PCR (Ct inferior) que un gen de expresión relativa inferior con menos moléculas diana (Ct superior).

55 Tal como se usa en el presente documento, un gen de "mantenimiento" o "control interno" es cualquier gen expresado de manera constitutiva o global cuya presencia permite una evaluación de los niveles de ARNm de *HER2-neu* y/o *EGFR*. Una evaluación de este tipo comprende una determinación del nivel constitutivo global de transcripción génica y un control para variaciones en la recuperación de ARN. Los genes de "mantenimiento" o "controles internos" pueden incluir, pero no se limitan a, el gen de ciclofilina, el gen de  $\beta$ -actina, el gen del receptor de transferrina, el gen de GAPDH y similares. Lo más preferiblemente, el gen de control interno es el gen de  $\beta$ -actina tal como se describe por Eads *et al.*, Cancer Research 1999; 59:2302-2306.

Un control para variaciones en la recuperación de ARN requiere el uso de "ARN calibrador". El "ARN calibrador" pretende ser cualquier fuente adecuada de ARN de control precuantificado de manera exacta. Preferiblemente, se usa ARN total de hígado humano (Stratagene, n.º de cat. 735017).

5

"Expresión génica no corregida (UGE)" tal como se usa en el presente documento se refiere a la salida numérica de la expresión de *HER2-neu* y/o *EGFR* en relación con un gen de control interno generada por el instrumento TaqMan®. La ecuación usada para determinar UGE se muestra en los ejemplos 3 y 4, y se ilustra con cálculos de muestras en las figuras 7 y 8.

10

Estos valores numéricos permiten la determinación de si la expresión génica diferencial (es decir, "UGE" o de una muestra de tumor particular dividida entre la "UGE" de una muestra no tumoral coincidente) se encuentra o no por encima o por debajo del nivel "umbral predeterminado". El nivel umbral predeterminado para *EGFR* y *HER2-neu* es de aproximadamente 1,8.

15

Un aspecto adicional de esta invención proporciona un método para normalizar los valores de expresión génica no corregida (UGE) adquiridos a partir del instrumento TaqMan® con valores de "expresión génica relativa conocidos" derivados de tecnología distinta de TaqMan®. Preferiblemente, se normalizan valores de UGE de *HER2-neu* y/o *EGFR* derivados de TaqMan® con respecto a muestras con valores de expresión de *HER2-neu* y/o *EGFR*: $\beta$ -actina relativa derivados de TaqMan® conocidos.

20

"Expresión de *EGFR* relativa corregida" tal como se usa en el presente documento se refiere a expresión de *EGFR* normalizada mediante lo cual se multiplica UGE por un factor de corrección específico para *EGFR* ( $K_{EGFR}$ ), dando como resultado un valor que puede compararse con un intervalo conocido de niveles de expresión de *EGFR* en relación con un gen de control interno. El ejemplo 3 y la figura 7 ilustran estos cálculos en detalle.  $K_{EGFR}$  específico para *EGFR*, el control interno  $\beta$ -actina y el ARN total de hígado humano calibrador (Stratagene, n.º de cat. 735017), es  $26,95 \times 10^{-3}$ . Estos valores numéricos también permiten la determinación de si la "expresión relativa corregida" de una muestra de tumor particular dividida entre la "expresión relativa corregida" de una muestra no tumoral coincidente (es decir, la expresión diferencial) se encuentra o no por encima o por debajo del nivel "umbral predeterminado". El nivel umbral predeterminado para *HER2-neu* o *EGFR* es de aproximadamente 1,8. Al determinar si la expresión diferencial de o bien *EGFR* o bien *HER2-neu* en una muestra tumoral es 1,8 veces mayor que en una muestra no tumoral coincidente, se reconocerá fácilmente que pueden usarse o bien los valores de UGE o bien los valores de expresión relativa corregida. Por ejemplo, si se divide el nivel de expresión relativa corregida del tumor entre el de la muestra no tumoral coincidente, el factor K se anula y queda la misma razón que si se hubiesen usado valores de UGE.

25

Los valores de "expresión génica relativa conocida" se derivan de muestras de tejido analizadas previamente y se basan en la razón de la señal de RT-PCR de un gen diana con respecto a un gen de control interno expresado de manera constitutiva (por ejemplo  $\beta$ -actina, GAPDH, etc.). Preferiblemente, tales muestras de tejido son muestras fijadas con formalina e incrustadas en parafina (FPE) y se extrae el ARN de las mismas según el protocolo descrito en el ejemplo 1. Para cuantificar la expresión génica en relación con un patrón de control interno, se usa tecnología de RT-PCR cuantitativa conocida en la técnica. Se ejecutan reacciones de PCR de tecnología anterior a TaqMan® durante un número de ciclos fijo (es decir, 30) y se notifican valores de criterios de valoración para cada muestra. Estos valores se notifican entonces como una razón de expresión de *EGFR* con respecto a expresión de  $\beta$ -actina.

30

Puede determinarse  $K_{EGFR}$  para un gen de control interno distinto de  $\beta$ -actina y/o un ARN calibrador diferente de ARN total de hígado humano (Stratagene, n.º de cat. 735017). Para hacer esto, debe calibrarse tanto el gen de control interno como el ARN calibrador con respecto a muestras de tejido para las que los niveles de expresión de *EGFR* en relación con ese gen de control interno particular ya se han determinado (es decir, "expresión génica relativa conocida"). Preferiblemente, tales muestras de tejido son muestras fijadas con formalina e incrustadas en parafina (FPE) y se extrae el ARN de las mismas según el protocolo descrito en el ejemplo 1. Una determinación de este tipo puede realizarse usando técnicas de RT-PCR cuantitativa anteriores a TaqMan® bien conocidas en la técnica. Tras una determinación de este tipo, tales muestras tienen niveles de "expresión génica relativa conocida" de *EGFR* útiles en la determinación de un nuevo  $K_{EGFR}$  específico para el nuevo control interno y/o ARN calibrador tal como se describe en el ejemplo 3.

35

"Expresión de *HER2-neu* relativa corregida" tal como se usa en el presente documento se refiere a expresión de *HER2-neu* normalizada mediante lo cual se multiplica UGE por un factor de corrección específico para *HER2-neu* ( $K_{HER2-neu}$ ), dando como resultado un valor que puede compararse con un intervalo conocido de niveles de expresión de *HER2-neu* en relación con un gen de control interno. El ejemplo 4 y la figura 8 ilustran estos cálculos en detalle.  $K_{HER2-neu}$  específico para *HER2-neu*, el control interno  $\beta$ -actina y el ARN total de hígado humano calibrador (Stratagene, n.º de cat. 735017), es  $13,3 \times 10^{-3}$ .

40

Puede determinarse  $K_{HER2-neu}$  para un gen de control interno distinto de  $\beta$ -actina y/o un ARN calibrador diferente de ARN total de hígado humano (Stratagene, n.º de cat. 735017). Para hacer esto, debe calibrarse tanto el gen de control interno como el ARN calibrador con respecto a muestras de tejido para las que los niveles de expresión de *HER2-neu* en relación con ese gen de control interno particular ya se han determinado (es decir, "expresión génica relativa conocida").  
 5 Preferiblemente, tales muestras de tejido son muestras fijadas con formalina e incrustadas en parafina (FPE) y se extrae el ARN de las mismas según el protocolo descrito en el presente documento. Una determinación de este tipo puede realizarse usando técnicas de RT-PCR cuantitativa anteriores a TaqMan® bien conocidas en la técnica, por ejemplo. Tras una determinación de este tipo, tales muestras tienen niveles de "expresión génica relativa conocida" de *HER2-neu* útiles en la determinación de un nuevo  $K_{HER2-neu}$  específico para el nuevo control interno y/o ARN calibrador tal como se describe en el ejemplo 4.  
 10

Los métodos de la invención pueden aplicarse a una amplia gama de tipos de tejido y tumor y de ese modo pueden usarse para la evaluación del tratamiento clínico de un paciente y como herramienta de diagnóstico o pronóstico para una gama de cánceres incluyendo de mama, de cabeza y cuello, de pulmón, esofágico, colorrectal y otros. En una realización preferida, los presentes métodos se aplican al pronóstico de tumores de NSCLC.  
 15

Las biopsias de tumores antes del tratamiento quimioterápico están disponibles habitualmente sólo como tejidos fijados incrustados en parafina (FPE), que contienen generalmente sólo una cantidad muy pequeña de tejido heterogéneo. Tales muestras FPE pueden someterse fácilmente a microdissección, de modo que puede determinarse la expresión génica de *HER2-neu* y/o *EGFR* en tejido tumoral no contaminado con tejido estromal no maligno. Adicionalmente, pueden hacerse comparaciones entre tejido tumoral y estromal no maligno dentro de una muestra de tejido de biopsia, puesto que tales muestras contienen a menudo ambos tipos de tejidos.  
 20

Generalmente, cualquier par de oligonucleótidos que flanqueen una región del gen *EGFR*, tal como se muestra en SEQ ID NO:10, puede usarse para llevar a cabo los métodos de la invención. Cebadores que se hibridan en condiciones rigurosas con una región del gen *EGFR* para su uso en la presente invención amplificarán un producto de entre 20-1000 pares de bases, preferiblemente de 50-100 pares de bases, lo más preferiblemente de menos de 100 pares de bases.  
 25

Se proporcionan pares de cebadores oligonucleotídicos específicos y cebadores oligonucleotídicos sustancialmente idénticos a los mismos, que permiten una evaluación particularmente exacta de la expresión de *EGFR* usando tejidos frescos, congelados, fijados o FPE. Son preferibles cebadores oligonucleotídicos, EGFR-1753F (SEQ ID NO:1) y EGFR-1823R (SEQ ID NO:2), (también denominados en el presente documento par de cebadores oligonucleotídicos de EGFR) y cebadores oligonucleotídicos sustancialmente idénticos a los mismos. Se ha mostrado que los cebadores oligonucleotídicos EGFR-1753F (SEQ ID NO:1) y EGFR-1823R, (SEQ ID NO:2) son particularmente eficaces para medir los niveles de ARNm de *EGFR* usando ARN extraído de células frescas, congeladas, fijadas o FPE mediante cualquier de los métodos para el aislamiento de ARNm, por ejemplo tal como se describe en el ejemplo 1.  
 30  
 35

Además, cualquier par de oligonucleótidos que flanqueen una región del gen *HER2-neu*, tal como se muestra en SEQ ID NO:11, puede usarse para llevar a cabo los métodos de la invención. Cebadores que se hibridan en condiciones rigurosas con una región del gen *HER2-neu* para su uso en la presente invención amplificarán un producto de entre aproximadamente 20-1000 pares de bases, preferiblemente de aproximadamente 50-100 pares de bases, lo más preferiblemente de menos de aproximadamente 100 pares de bases.  
 40

Se proporcionan pares de cebadores oligonucleotídicos específicos y cebadores oligonucleotídicos sustancialmente idénticos a los mismos, que permiten una evaluación particularmente exacta de la expresión de *HER2-neu* en tejidos frescos, congelados, fijados o FPE. Son preferibles cebadores oligonucleotídicos, HER2-neu 2671F (SEQ ID NO:4) y HER2-neu 2699R (SEQ ID NO:5), (también denominados en el presente documento par de cebadores oligonucleotídicos de HER2-neu) y cebadores oligonucleotídicos sustancialmente idénticos a los mismos. Se ha mostrado que los cebadores oligonucleotídicos HER2-neu 2671F (SEQ ID NO:4) y HER2-neu 2699R (SEQ ID NO:5) son particularmente eficaces para medir los niveles de ARNm de *HER2-neu* usando ARN extraído de células frescas, congeladas, fijadas o FPE mediante cualquiera de los métodos para el aislamiento de ARNm, por ejemplo tal como se describe en el presente documento.  
 45  
 50

Se proporcionan oligonucleótidos idénticos que se hibridan en condiciones rigurosas (tal como se define en el presente documento) con toda o una parte de la secuencia de cebador oligonucleotídico de EGFR-1753F (SEQ ID NO:1), su complemento o EGFR-1823R (SEQ ID NO:2), o su complemento o la secuencia de cebador oligonucleotídico de HER2-neu 2671F (SEQ ID NO:4), su complemento o HER2-neu 2699R (SEQ ID NO:5), o su complemento.  
 55

En condiciones de hibridación rigurosas, sólo se hibridan secuencias altamente complementarias, es decir, secuencias de ácido nucleico sustancialmente similares tal como se define en el presente documento. Preferiblemente, tales condiciones impiden la hibridación de ácidos nucleicos que tienen 4 o más apareamientos erróneos en 20 nucleótidos  
 60

contiguos, más preferiblemente 2 o más apareamientos erróneos en 20 nucleótidos contiguos, lo más preferiblemente uno o más apareamientos erróneos en 20 nucleótidos contiguos.

5 La parte de hibridación de los ácidos nucleicos tiene normalmente al menos aproximadamente 10 (por ejemplo, 15) nucleótidos de longitud. La parte de hibridación del ácido nucleico de hibridación es al menos aproximadamente el 80%, preferiblemente al menos aproximadamente el 95%, o lo más preferiblemente aproximadamente al menos el 98%, idéntica a la secuencia de una parte o todo el cebador oligonucleotídico EGFR-1753F (SEQ ID NO:1), su complemento o EGFR-1823R (SEQ ID NO:2), o su complemento o el cebador oligonucleotídico HER2-neu 2671F (SEQ ID NO:4), su complemento o HER2-neu 2699R (SEQ ID NO:5), o su complemento.

10 La hibridación del cebador oligonucleotídico con una muestra de ácido nucleico en condiciones rigurosas se define a continuación. La estabilidad del híbrido o dúplex de ácido nucleico se expresa como una temperatura de fusión ( $T_m$ ), que es la temperatura a la que la sonda se disocia del ADN diana. Esta temperatura de fusión se usa para definir las condiciones de rigurosidad requeridas. Si las secuencias que van a identificarse son sustancialmente idénticas a la sonda, en vez de idénticas, entonces es útil establecer en primer lugar la temperatura más baja a la que sólo se produce hibridación homóloga con una concentración particular de sal (por ejemplo, SSC o SSPE). Entonces, suponiendo que un 1% de apareamientos erróneos da como resultado una disminución de 1°C en la  $T_m$ , la temperatura del lavado final en la reacción de hibridación se reduce por consiguiente (por ejemplo, si se buscan secuencias que tienen >95% de identidad con la sonda, la temperatura de lavado final disminuye en 5°C). En la práctica, el cambio en  $T_m$  puede ser de entre 0,5°C y 1,5°C por un 1% de apareamientos erróneos.

25 Las condiciones rigurosas implican hibridar a aproximadamente 68°C en 5x SSC/5x disolución de Denhart/SDS al 1,0%, y lavar en 0,2x SSC/SDS al 0,1% a temperatura ambiente. Las condiciones moderadamente rigurosas incluyen lavar en 3x SSC a aproximadamente 42°C. Los parámetros de concentración salina y la temperatura se varían para lograr un nivel óptimo de identidad entre el cebador y el ácido nucleico diana. Están fácilmente disponible en la técnica directrices adicionales referentes a tales condiciones, por ejemplo, Sambrook, Fischer y Maniatis, *Molecular Cloning; a laboratory manual*, (2ª ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York, (1989) y F. M. Ausubel *et al* eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley y Sons (1994).

30 Los cebadores oligonucleotídicos dados a conocer en el presente documento pueden permitir una evaluación exacta de la expresión génica de *HER2-neu* y/o *EGFR* en un tejido fijado o fijado e incrustado en parafina, así como tejido congelado o fresco. Esto es a pesar del hecho de que el ARN derivado de muestras FPE está más fragmentado en relación con el de tejido fresco o congelado. Por tanto, los métodos de la invención son adecuados para su uso en el ensayo de los niveles de expresión génica de *HER2-neu* y/o *EGFR* en todos los tejidos en los que anteriormente no existía ningún modo exacto y constante para someter a ensayo el gen *HER2-neu* y/o *EGFR* en tejidos frescos y congelados y ningún modo en absoluto para someter a ensayo la expresión génica de *HER2-neu* y/o *EGFR* usando tejidos fijados.

40 Sobreactividad de *HER2-neu* se refiere a o bien una amplificación del gen que codifica para HER2-neu o bien a la producción de un nivel de actividad de HER2-neu que puede correlacionarse con un trastorno proliferativo celular (es decir, a medida que el nivel de HER2-neu aumenta, la gravedad de uno o más de los síntomas del trastorno proliferativo celular aumenta).

45 Un régimen quimioterápico o quimioterapia dirigida a "receptores tirosina cinasa" en el contexto de la presente invención se refiere a una quimioterapia que comprende agentes que interfieren específicamente con la función de receptores tirosina cinasa de clase I. Preferiblemente, tales agentes inhibirán la actividad de señalización del receptor tirosina cinasa EGFR y/o HER2-neu. Tales agentes incluyen 4-anilinoquinazolininas tales como 6-acrilamido-4-anilinoquinazolina Bonvini *et al.*, *Cancer Res.* 15 de febrero de 2001; 61(4): 1671-7 y derivados, erbastatina (Toi *et al.*, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1990, 26, 722.), geldanamicina, compuestos de bis-arilo monocíclicos, bicíclicos o heterocíclicos (documento PCT WO 92/20642), derivados de vinileno-azaindol (documento PCT WO 94/14808) y 1-ciclopropil-4-piridil-quinolonas (patente estadounidense n.º 5.330.992) que se han descrito generalmente como inhibidores de tirosina cinasas. Además, compuestos de estirilo (patente estadounidense n.º 5.217.999), compuestos de piridilo sustituidos con estirilo (patente estadounidense n.º 5.302.606), determinados derivados de quinazolina (solicitud EP n.º 0 566 266 A1), seleoindoles y selenidas (documento PCT WO 94/03427), compuestos polihidroxiados tricíclicos (documento PCT WO 50 92/21660) y compuestos de ácido bencilfosfónico (documento PCT WO 91/15495) se han descrito como compuestos para su uso como inhibidores de tirosina cinasas para su uso en el tratamiento del cáncer.

60 Otros agentes que seleccionan como diana la actividad de señalización de los receptores tirosina cinasa EGFR y/o HER2-neu incluyen anticuerpos que inhiben la función biológica de receptores de factores de crecimiento indirectamente mediando citotoxicidad mediante una función de direccionamiento.

Los anticuerpos que se complejan con el receptor activan el complemento del suero y/o median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Los anticuerpos que se unen al receptor también pueden conjugarse con una toxina (inmunotoxinas). Ventajosamente, se seleccionan anticuerpos que inhiben enormemente la función del receptor uniéndose en las proximidades estéricas del sitio de unión a ligando del receptor (bloqueando el receptor), y/o que se unen al factor de crecimiento de tal modo que impiden (bloquean) que el ligando se una al receptor. Estos anticuerpos se seleccionan usando ensayos *in vitro* convencionales para seleccionar anticuerpos que neutralizan la función del receptor. Se descartan anticuerpos que actúan como agonistas de ligandos imitando al ligando realizando ensayos adecuados tal como resultará evidente para los expertos en la técnica. Para determinadas células tumorales, los anticuerpos inhiben un ciclo de crecimiento autocrino (es decir, en el que una célula secreta un factor de crecimiento que entonces se une a un receptor de la misma célula). Puesto que algunos ligandos, por ejemplo TGF- $\beta$ , se encuentran alojados en las membranas celulares, los anticuerpos que cumplen una función de direccionamiento se dirigen contra el ligando y/o el receptor.

El resto citotóxico de la inmunotoxina puede ser un fármaco citotóxico o una toxina enzimáticamente activa de origen bacteriano o vegetal, o un fragmento enzimáticamente activo de una toxina de este tipo. Toxinas enzimáticamente activas y fragmentos de las mismas usados son toxina diftérica, fragmentos activos que no se unen de la toxina diftérica, exotoxina (de *Pseudomonas aeruginosa*), ricina, abrina, modeccina, alfa-sarcina, proteínas de *Aleurites fordii*, proteínas diantina, proteínas de *Phytolacca americana* (PAPI, PAPII y PAP-S), inhibidor de *Momordica charantia*, curcina, crotina, inhibidor de *Saponaria officinalis*, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina y enomicina. En otra realización, los anticuerpos se conjugan con fármacos anticancerígenos de molécula pequeña. Se preparan conjugados del anticuerpo monoclonal y tales restos citotóxicos usando una variedad de agentes de acoplamiento de proteínas bifuncionales. Ejemplos de tales reactivos son SPDP, IT, derivados bifuncionales de imidoésteres tales como un adipimidato de dimetilo HCl, ésteres activos tales como suberato de disuccinimidilo, aldehídos tales como glutaraldehído, compuestos de bis-azido tales como bis(p-azidobenzoil)hexanodiamina, derivados de bis-diazonio tales como bis-(p-diazoniobenzoil)-etilendiamina, diisocianatos tales como 2,6-diisocianato de tolieno y compuestos de bis-flúor activos tales como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzeno. La parte de lisis de una toxina puede unirse al fragmento Fab de los anticuerpos.

Pueden prepararse compuestos radiofarmacéuticos citotóxicos para tratar cáncer conjugando isótopos radiactivos con los anticuerpos. El término "resto citotóxico" tal como se usa en el presente documento pretende incluir tales isótopos.

En otra realización, se cargan liposomas con un fármaco citotóxico y se recubren los liposomas con anticuerpos que se unen específicamente a un receptor de factor de crecimiento. Puesto que hay muchos sitios de receptor, este método permite administrar grandes cantidades de fármaco al tipo celular apropiado. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden elegirse por el médico individual en vista del estado del paciente. (Véase por ejemplo Fingl *et al*, en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, cap. 1 pág. 1). Debe indicarse que el médico encargado sabrá cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones orgánicas. A la inversa, el médico encargado sabrá también ajustar el tratamiento a niveles superiores si la respuesta clínica no fuese adecuada (excluyendo toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el manejo del trastorno oncogénico de interés variará con la gravedad del estado que va a tratarse y con la vía de administración. La gravedad del estado puede evaluarse, por ejemplo, en parte, mediante métodos de evaluación de pronóstico convencionales. Además, la dosis y quizá la frecuencia de dosis también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual.

Dependiendo de los estados específicos que están tratándose, tales agentes pueden formularse y administrarse de manera sistémica o local. Pueden encontrarse técnicas para la formulación y administración en Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990). Las vías adecuadas pueden incluir administración oral, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosa o intestinal; administración parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares, por nombrar tan sólo unas cuantas. Para inyección, los agentes de la invención pueden formularse en disoluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hanks, disolución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Para tal administración transmucosa, se usan penetrantes apropiados para la barrera que va a permearse en la formulación. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

Habiéndose descrito por tanto la invención, se ilustra la práctica de la invención mediante los ejemplos experimentales proporcionados a continuación. El experto en la técnica se dará cuenta de que los materiales y métodos usados en los ejemplos ilustrativos pueden modificarse de diversos modos. Tales modificaciones se considera que se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Aislamiento de ARN a partir de tejido FPE

5 Se extrae ARN a partir de tejido incrustado en parafina mediante el siguiente procedimiento general.

A. Desparafinización e hidratación de secciones

- 10 (1) Se coloca una parte de una sección de aproximadamente 10  $\mu\text{M}$  en un tubo de centrifuga de plástico de 1,5 ml.
- (2) Se añaden 600  $\mu\text{l}$  de xileno y se agita la mezcla vigorosamente durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente (de aproximadamente 20 a 25°C).
- 15 (3) Se centrifuga la muestra durante aproximadamente 7 minutos a temperatura ambiente a la velocidad máxima de la centrifuga de mesa (aproximadamente 10-20.000 x g).
- (4) Se repiten las etapas 2 y 3 hasta que se haya disuelto la mayoría de la parafina. Se requieren normalmente dos o más veces dependiendo de la cantidad de parafina incluida en la parte de muestra original.
- 20 (5) Se elimina la disolución de xileno agitando vigorosamente con un alcohol inferior, preferiblemente con etanol al 100% (aproximadamente 600  $\mu\text{l}$ ) durante aproximadamente 3 minutos.
- (6) Se centrifuga el tubo durante aproximadamente 7 minutos como en la etapa (3). Se decanta el sobrenadante y se desecha. El sedimento se vuelve blanco.
- 25 (7) Se repiten las etapas 5 y 6 con disoluciones de etanol sucesivamente más diluidas: en primer lugar con etanol aproximadamente al 95%, luego con aproximadamente al 80% y finalmente con etanol aproximadamente al 70%.
- 30 (8) Se centrifuga la muestra durante 7 minutos a temperatura ambiente como en la etapa.
- (9) Se desecha el sobrenadante y se deja que se seque el sedimento a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.

35 B. Aislamiento de ARN con fenol-cloroformo

- (1) Se añaden 400  $\mu\text{l}$  de disolución de isotiocianato de guanidina que incluye sarcosina al 0,5% y 8  $\mu\text{l}$  de ditiotreitól.
- (2) Se homogeneiza entonces la muestra con un homogeneizador de tejido (Ultra-Turrax, IKA-Works, Inc., Wilmington, NC) durante de aproximadamente de 2 a 3 minutos mientras se aumenta gradualmente la velocidad desde baja velocidad (velocidad 1) hasta alta velocidad (velocidad 5).
- 40 (3) Se calienta entonces la muestra a aproximadamente 95°C durante aproximadamente 5-20 minutos. Es preferible perforar el tapón del tubo que contiene la muestra con una aguja de calibre fino antes de calentar hasta 95°C. Alternativamente, el tapón puede fijarse con una pinza de plástico o con película de laboratorio.
- 45 (4) Se extrae entonces la muestra con 50  $\mu\text{l}$  de acetato de sodio 2 M a pH 4,0 y 600  $\mu\text{l}$  de fenol/cloroformo/alcohol isoamílico (10:1,93:0,036), recién preparado mezclando 18 ml de fenol con 3,6 ml de una disolución de alcohol isoamílico:cloroformo 1:49. Se agita la disolución vigorosamente durante aproximadamente 10 segundos, entonces se enfría en hielo durante aproximadamente 15 minutos.
- 50 (5) Se centrifuga la disolución durante aproximadamente 7 minutos a velocidad máxima. Se transfiere la fase superior (acuosa) a un nuevo tubo.

- (6) Se precipita el ARN con aproximadamente 10  $\mu$ l de glucógeno y con 400  $\mu$ l de isopropanol durante 30 minutos a -20°C.
- 5 (7) Se sedimenta el ARN mediante centrifugación durante aproximadamente 7 minutos en una centrifuga de mesa a velocidad máxima; se decanta el sobrenadante y se desecha; y se lava el sedimento con aproximadamente 500  $\mu$ l de etanol a de aproximadamente el 70 al 75%.
- 10 (8) Se centrifuga la muestra de nuevo durante 7 minutos a velocidad máxima. Se decanta el sobrenadante y se seca el sedimento al aire. Se disuelve entonces el sedimento en un tampón apropiado para experimentos adicionales (por ejemplo, 50  $\mu$ l de Tris cloruro 5 mM, pH 8,0).

### Ejemplo 2

#### 15 Transcripción inversa de ARNm y PCR

##### Transcripción inversa:

20 Se aisló ARN a partir de tejido microdisecionado o no microdisecionado fijado con formalina incrustado en parafina (FPE) tal como se ilustra en el ejemplo 1, o a partir de tejido fresco o congelado mediante un método de isocianato de guanidinio de una única etapa usando el kit de purificación de ARNm QuickPrep™ Micro (Amersham Pharmacia Biotech Inc., Piscataway, N.J.) según las instrucciones del fabricante. Tras la precipitación con etanol y la centrifugación, se disolvió el sedimento de ARN en 50  $\mu$ l de Tris/Cl 5 mM a pH 8,0. La transcriptasa inversa de M-MLV extenderá un cebador oligonucleotídico hibridado con un molde de ADN o ARN monocatenario en presencia de desoxinucleótidos, produciendo una hebra complementaria. Se sometió a transcripción inversa el ARN resultante con hexámeros al azar y transcriptasa inversa de M-MLV de Life Technologies. Se logró la transcripción inversa mezclando 25  $\mu$ l de la disolución de ARN con 25,5  $\mu$ l de "mezcla de transcripción inversa" (véase a continuación). Se colocó la reacción en un termociclador durante 8 min. a 26°C (para la unión de los hexámeros al azar al ARN), 45 min. a 42°C (para la reacción enzimática de transcripción inversa de M-MLV) y 5 min. a 95°C (para la inactivación por calor de la ADNasa).

30 La "mezcla de transcripción inversa" consiste en 10  $\mu$ l de tampón 5X (Tris-HCl 250 mM, pH 8,3, KCl 375 mM, MgCl<sub>2</sub> 15 mM), 0,5  $\mu$ l de hexámeros al azar (50 D.O. disueltos en 550  $\mu$ l de Tris-HCl 10 mM pH 7,5), 5  $\mu$ l de dNTP 10 mM (dATP, dGTP, dCTP y dTTP), 5  $\mu$ l de DTT 0,1 M, 1,25  $\mu$ l de BSA (3 mg/ml en Tris-HCl 10 mM, pH 7,5), 1,25  $\mu$ l de ARN Guard 24.800 U/ml (inhibidor de ARNasa) (porcino n.º 27-0816, Amersham Pharmacia) y 2,5  $\mu$ l de MMLV 200 U/ $\mu$ l (n.º de cat. de Life Tech 28025-02).

Las concentraciones finales de los componentes de la reacción son: Tris-HCl 50 mM, pH 8,3, KCl 75 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, dNTP 1,0 mM, DTT 1,0 mM, BSA 0,00375 mg/ml, ARN Guard 0,62 U/ $\mu$ l y MMLV 10 U/ $\mu$ l.

#### 40 Cuantificación por PCR de la expresión de ARNm.

Se realizó la cuantificación de ADNc de *EGFR* y un ADNc de un gen de mantenimiento o de control interno (por ejemplo,  $\beta$ -actina) usando un método de detección en tiempo real basado en fluorescencia (sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7700 o 7900 [TaqMan®], Applied Biosystems, Foster City, CA.) tal como se describe por Heid *et al.*, (Genome Res 1996; 6:986-994); Gibson *et al.*, (Genome Res 1996; 6:995-1001). En resumen, este método usa una sonda oligonucleotídica TaqMan® fluorogénica doblemente marcada, (EGFR-1773 (SEQ ID NO:3), T<sub>m</sub> = 70°C; HER2-neu 2657 (SEQ ID NO:6),  $\beta$ -Actin-611 (SEQ ID NO:7) que se aparea específicamente dentro de los cebadores directo e inverso. La estimulación con láser dentro de los pocillos tapados que contienen la mezcla de reacción provoca la emisión de un colorante extintor en 3' (TAMRA) hasta que la sonda se escinde mediante la actividad nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa durante la extensión de la PCR, provocando la liberación de un colorante indicador en 5' (6FAM). La producción de un amplicón provoca por tanto la emisión de una señal fluorescente que se detecta mediante la cámara de detección CCD (dispositivo de carga acoplada) de TaqMan®, y la cantidad de señal producida en un ciclo umbral dentro de la fase puramente exponencial de la reacción PCR refleja el número de copias de partida de la secuencia de interés. La comparación del número de copias de partida de la secuencia de interés con el número de copias de partida del gen de control interno proporciona un nivel de expresión génica relativa. El análisis de TaqMan® produce niveles que se expresan como razones entre dos mediciones absolutas (gen de interés/gen de control interno).

La mezcla de reacción PCR consistía en 0,5  $\mu$ l de la reacción de transcripción inversa que contenía el ADNc preparado tal como se describió anteriormente, 600 nM de cada cebador oligonucleotídico EGFR-1753F (SEQ ID NO:1, T<sub>m</sub> = 59°C)

5 y EGFR-1823R (SEQ ID NO:2,  $T_m = 58^\circ\text{C}$ ) o cebadores oligonucleotídicos HER2-neu 2671F (SEQ ID NO:4) y HER2-neu 2699R (SEQ ID NO:5), sonda TaqMan® 200 nM (SEQ ID NO:3 o SEQ ID NO:6), 5 U de polimerasa AmpliTaq Gold, 200  $\mu\text{M}$  de cada dATP, dCTP, dGTP, dTTP 400  $\mu\text{M}$ ,  $\text{MgCl}_2$  5,5 mM y 1 x tampón TaqMan A que contenía un colorante de referencia, hasta un volumen final inferior o igual a 25  $\mu\text{l}$  (todos los reactivos de Applied Biosystems, Foster City, CA). Las condiciones de ciclación fueron  $95^\circ\text{C}$  durante 10 min., seguido por 45 ciclos a  $95^\circ\text{C}$  durante 15 s y  $60^\circ\text{C}$  durante 1 min. Los oligonucleótidos usados para cuantificar el gen de control interno  $\beta$ -actina fueron ( $\beta$ -Actin-592F (SEQ ID NO:8) y  $\beta$ -Actin-651R (SEQ ID NO:9).

Ejemplo 3

10 Determinación de la expresión génica no corregida (UGE) para EGFR

Se llevan a cabo dos pares de reacciones en paralelo. Las reacciones de “prueba” y las reacciones de “calibración”. Figura 7. La reacción de amplificación de EGFR y la reacción de amplificación del control interno de  $\beta$ -actina son las reacciones de prueba. Se realizan reacciones de amplificación de EGFR y  $\beta$ -actina separadas en el molde de ARN calibrador y se denominan reacciones de calibración. El instrumento TaqMan® proporcionará cuatro valores de umbral de ciclo (Ct) diferentes:  $Ct_{EGFR}$  y  $Ct_{\beta\text{-actina}}$  a partir de las reacciones de prueba y  $Ct_{EGFR}$  y  $Ct_{\beta\text{-actina}}$  a partir de las reacciones de calibración. Se determinan las diferencias en los valores de Ct para las dos reacciones según la siguiente ecuación:

20  $\Delta Ct_{\text{prueba}} = Ct_{EGFR} - Ct_{\beta\text{-actina}}$  (a partir de la reacción de “prueba”)  
 $\Delta Ct_{\text{calibrador}} = Ct_{EGFR} - Ct_{\beta\text{-actina}}$  (a partir de la reacción de “calibración”)

A continuación, la etapa implica elevar el número 2 al  $\Delta Ct$  negativo, según las siguientes ecuaciones.

25  $2^{-\Delta Ct_{\text{prueba}}}$  (a partir de la reacción de “prueba”)  
 $2^{-\Delta Ct_{\text{calibrador}}}$  (a partir de la reacción de “calibración”)

Con el fin de obtener entonces una expresión génica no corregida para EGFR a partir del instrumento TaqMan®, se lleva a cabo el siguiente cálculo:

30 Expresión génica no corregida (UGE) para EGFR =  $2^{-\Delta Ct_{\text{prueba}}} / 2^{-\Delta Ct_{\text{calibrador}}}$

Normalización de UGE con niveles de expresión de EGFR relativa conocidos

35 El cálculo de normalización supone una multiplicación de la UGE por un factor de corrección ( $K_{EGFR}$ ) específico para EGFR y un ARN calibrador particular. También puede determinarse un factor de corrección  $K_{EGFR}$  para cualquier gen de control interno y cualquier ARN calibrador precuantificado de manera exacta. Preferiblemente, se usan el gen de control interno  $\beta$ -actina y el ARN calibrador precuantificado de manera exacta, ARN total de hígado humano (Stratagene, n.º de cat. 735017). Dados estos reactivos, el factor de corrección  $K_{EGFR}$  es igual a 1,54.

40 Se logra la normalización usando una modificación del método de  $\Delta Ct$  descrito por Applied Biosystems, el fabricante de TaqMan®, en el boletín de usuario n.º 2 y descrito anteriormente. Para llevar a cabo este procedimiento, se analizó la UGE de 6 tejidos de prueba FPE diferentes para determinar la expresión de EGFR usando la metodología de TaqMan® descrita anteriormente. Se usó el gen de control interno  $\beta$ -actina y el ARN calibrador, ARN total de hígado humano (Stratagene, n.º de cat. 735017).

Se dividió el nivel de expresión de EGFR relativa ya conocido de cada muestra AG221, AG222, AG252, pulmón adulto, PC3, AdCol entre su correspondiente UGE derivada de TaqMan® para proporcionar un factor de corrección K no promediado.

50  $K_{\text{no promediado}} = \text{Valores conocidos} / \text{UGE}$

55 A continuación, se promedian todos los valores de K para determinar un único factor de corrección  $K_{EGFR}$  específico para EGFR, ARN total de hígado humano de Stratagene (Stratagene, n.º de cat. 735017) a partir de ARN calibrador y  $\beta$ -actina.



Se logra la normalización usando una modificación del método de  $\Delta Ct$  descrito por Applied Biosystems, el fabricante de TaqMan®, en el boletín de usuario n.º 2 y descrito anteriormente. Para llevar a cabo este procedimiento, se analizó la UGE de 6 tejidos de prueba FPE diferentes para determinar la expresión de *HER2-neu* usando la metodología de TaqMan® descrita anteriormente. Se usó el gen de control interno  $\beta$ -actina y el ARN calibrador, ARN total de hígado humano (Stratagene, n.º de cat. 735017).

Se dividió el nivel de expresión de *HER2-neu* relativa ya conocido de cada muestra AG221, AG222, AG252, pulmón adulto, PC3, AdCol entre su correspondiente UGE derivada de TaqMan® para proporcionar un factor de corrección K no promediado.

$K_{\text{no promediado}} = \text{Valores conocidos} / \text{UGE}$

A continuación, se promedian todos los valores de K para determinar un único factor de corrección  $K_{EGFR}$  específico para *HER2-neu*, calibrador de ARN total de hígado humano (Stratagene, n.º de cat. 735017) y  $\beta$ -actina.

Por tanto, para determinar la expresión de *HER2-neu* relativa corregida en una muestra de tejido desconocido a una escala que concuerda con estudios de expresión de *HER2-neu* anteriores a TaqMan®, simplemente se multiplican los datos de expresión génica no corregida (UGE) derivados del aparato TaqMan® por el factor de corrección específico  $K_{HER2-neu}$ , dado el uso del mismo gen de control interno y ARN calibrador.

Expresión de *HER2-neu* relativa corregida = UGE por  $K_{HER2-neu}$

Puede determinarse un  $K_{HER2-neu}$  usando cualquier ARN calibrador precuantificado de manera exacta o gen de control interno. Pueden calibrarse fuentes futuras de ARN precuantificado de manera exacta con respecto a muestras con niveles de expresión de *EGFR* relativa conocidos tal como se describe en el método anterior o pueden calibrarse ahora frente a ARN calibrador calibrado previamente tal como ARN total de hígado humano (Stratagene, n.º de cat. 735017) descrito anteriormente.

Por ejemplo, si se determina un  $K_{HER2-neu}$  posterior para un gen de control interno diferente y/o un ARN calibrador diferente, deben calibrarse tanto el gen de control interno como el ARN calibrador con respecto a muestras de tejido para las que los niveles de expresión de *HER2-neu* en relación con los de ese gen de control interno particular ya se han determinado o publicado. Una determinación de este tipo puede realizarse usando técnicas de RT-PCR cuantitativa, anteriores a TaqMan® convencionales bien conocidas en la técnica. Los niveles de expresión conocidos para estas muestras se dividirán entre sus correspondientes niveles de UGE para determinar una K para esa muestra. Se promedian entonces los valores de K dependiendo del número de muestras conocidas para determinar un nuevo  $K_{HER2-neu}$  específico para el gen de control interno y/o ARN calibrador diferente.

#### Ejemplo 5

Población de pacientes y adquisición de tejidos

#### Pacientes

Se estudiaron ochenta y tres pacientes que padecían NSCLC que consistían en sesenta y cinco (78,3%) hombres y 18 (21,7%) mujeres, con una mediana de edad de 63,5 años (intervalo, 34-82). Treinta y nueve (47%) pacientes tenían carcinomas de células escamosas, 32 (38,6%) tenían adenocarcinoma y 12 (14,5%) tenían carcinomas de células grandes. Se clasificaron los tumores primarios histopatológicamente como bien diferenciados (G1, un paciente), moderadamente diferenciados (G2, 18 pacientes) y escasamente diferenciados (G3, 64 pacientes). Se realizó la determinación del estadio del tumor según la clasificación TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer ("*International Union Against Cancer*") (UICC): cuarenta y uno (49,4%) tenían tumores en estadio I, 16 (19,3%) tenían tumores en estadio II y 26 (31,3%) tenían tumores en estadio IIIa. Se reseccionaron completamente todos los tumores (categoría R0), mediante al menos una lobectomía como control de calidad. Los pacientes con tumores en estadio histopatológico IIIa recibieron radioterapia posoperatoria. La mediana del seguimiento fue de 85,9 meses (mín. 63,3; máx. 105,2 meses) y no se perdió ningún paciente durante el seguimiento.

Adquisición de tejidos.

Se obtuvo tejido para el análisis de la expresión génica inmediatamente tras la resección pulmonar antes de comenzar la linfadenectomía mediastinal y se congeló inmediatamente en nitrógeno líquido. Se analizaron tejidos de las siguientes 2 ubicaciones: tejido tumoral y tejido pulmonar no implicado tomado de la mayor distancia al tumor. Se tomaron secciones congeladas de 6  $\mu\text{m}$  de bloques de tejido tumoral y comenzando con la primera sección se tiñó rutinariamente cada quinta con HE y se evaluó histopatológicamente. Se agruparon secciones para su análisis a partir de zonas de un 75% estimado de células malignas. Se aisló el ARN de las muestras de tejido según los métodos del ejemplo 2.

10 Ejemplo 6Análisis estadístico

Los análisis de TaqMan® producen valores que se expresan como UGE. Se usó la razón entre UGE en tejido tumoral y UGE en tejido pulmonar no maligno coincidente para determinar la expresión génica diferencial. Se sometieron a prueba las asociaciones entre las dos variables de UGE usando una prueba de Wilcoxon de rangos con signos. Se usó la prueba de chi-cuadrado para analizar las asociaciones entre las variables clinicopatológicas categóricas. Se usaron razones de riesgos para calcular los riesgos relativos de muerte. Estos cálculos se basaron en la estimación de Pike, con el uso del número observado y esperado de acontecimientos tal como se calcula en el estadístico de prueba de rangos logarítmicos. Pike, J R Stat Soc Series A 135:201-203; 1972. Se adaptó el método de chi-cuadrado máximo de Miller y Sigmund (Miller *et al.*, Biometrics 38:1011-1016, 1982) y Halpern (Biometrics 38: 1017-1023, 1982) para determinar qué valor de expresión segregaba mejor los pacientes en subgrupos de pronóstico bueno y malo (en cuanto a probabilidad de supervivencia), con la prueba de rangos logarítmicos como estadístico para medir la fuerza del agrupamiento. Para determinar un valor de P que se interpretaría como una medida de la fuerza de la asociación basándose en el análisis de chi-cuadrado máximo, se usaron 1000 simulaciones de tipo remuestreo ("*bootstrap*") para estimar la distribución del estadístico de chi-cuadrado máximo bajo la hipótesis de no asociación. Halpern, Biometrics 38:1017-1023, 1982. Se realizó un modelado de riesgos proporcionales de Cox de factores que eran significativos en el análisis univariante para identificar qué factores tendrían una influencia significativa sobre la supervivencia. El nivel de significación se fijó a  $p < 0,05$ .

Pudo detectarse expresión de ARNm de *HER2-neu* mediante RT-PCR en tiempo real cuantitativa en 83 de 83 (100%) muestras de pulmón normal y 83 de 83 (100%) muestras de tumor. La expresión de ARNm de *HER2-neu* corregida, expresada como la razón entre el producto de PCR de *HER2-neu* y  $\beta$ -actina, fue de  $4,17 \times 10^{-3}$  (intervalo de  $0,28-23,86 \times 10^{-3}$ ) en pulmón normal y de  $4,35 \times 10^{-3}$  (intervalo:  $0,21-68,11 \times 10^{-3}$ ) en tejido tumoral ( $P=0,019$ , prueba de Wilcoxon). El método de chi-cuadrado máximo por Miller y Sigmund (Miller *et al.*, Biometrics 38:1011-1016, 1982) y Halpern (Biometrics 38:1017-1023, 1982) determinó un valor umbral de 1,8 para segregar pacientes en pacientes con baja y alta expresión de *HER2-neu* diferencial. Mediante este criterio, 29 (34,9%) pacientes tenían una alta expresión de *HER2-neu* diferencial y 54 (65,1%) tenían una baja expresión de *HER2-neu* diferencial. La figura 4 muestra asociaciones entre datos clinicopatológicos y el estado de expresión génica de *HER2-neu* diferencial. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa detectable. La figura 1 presenta un gráfico de Kaplan Meier de la probabilidad de supervivencia estimada frente al estado de expresión de ARNm de *HER2-neu* diferencial. No se alcanzó la mediana de la supervivencia en el grupo de baja expresión de *HER2-neu* diferencial en comparación con 31,1 meses (I.C. del 95%: 21,96-40,24) en el grupo de alta expresión de *HER2-neu* diferencial. Para determinar un valor de P, se usaron simulaciones de tipo remuestreo para estimar la distribución de un estadístico de chi-cuadrado máximo, puesto que el valor umbral de 1,8 se había elegido tras examinar los datos. El valor de P ajustado resultó fue de 0,004 (prueba de rangos logarítmicos).

Se determinó a continuación la exactitud de *HER2-neu* como factor de pronóstico mediante el análisis de modelo de riesgos proporcionales de Cox. En el análisis univariante de posibles factores de pronóstico, alta expresión de *HER2-neu* diferencial así como clasificación pT (estadio de tumor), clasificación pN (estadio de ganglios linfáticos) y estadio de tumor avanzados eran factores de pronóstico desfavorables significativos (figura 5). En un análisis multivariante de factores de pronóstico (figura 6), alta expresión de *HER2-neu* diferencial era un factor de pronóstico desfavorable independiente y significativo, así como estadio de tumor y clasificación pN avanzados.

Pudo detectarse expresión de ARNm de *EGFR* mediante RT-PCR en tiempo real cuantitativa en 83 de 83 (100%) muestras de pulmón normal y 83 de 83 (100%) muestras de tumor. La mediana corregida de expresión de ARNm de *EGFR* fue de  $8,17 \times 10^{-3}$  (intervalo:  $0,31-46,26 \times 10^{-3}$  en pulmón normal y  $7,22 \times 10^{-3}$  (intervalo:  $0,27-97,49 \times 10^{-3}$ ) en tejido tumoral ( $P=n.s.$ ). El método de chi-cuadrado máximo (Miller (1982); Halpern (1982)) determinó un valor umbral de 1,8 para segregar pacientes en pacientes con baja y alta expresión de *EGFR* diferencial. Mediante este criterio, 28 (33,7%) pacientes tenían un estado de alta expresión de *EGFR* diferencial y 55 (66,3%) tenían un estado de baja expresión de *EGFR* diferencial. No hubo ninguna diferencia estadística significativa detectable entre variables

5 clinicopatológicas y el estado de expresión de ARNm de *EGFR* diferencial (figura 4). Podía observarse una tendencia hacia una supervivencia global inferior para el grupo de alta expresión de *EGFR* diferencial, pero no alcanzó significación estadística (figura 2). No se alcanzó la mediana de la supervivencia en el grupo de baja expresión de *EGFR* diferencial en comparación con 32,37 meses (I.C. del 95%: 8,43-56,31) en el grupo de pacientes con alta expresión de *EGFR* diferencial (P=0,176).

10 Se encontraron niveles de alta expresión (por encima de 1,8) de *HER2-neu* y *EGFR* diferencial en 14 de 83 (16,9%) pacientes. Cuarenta de 83 (48,2%) pacientes mostraron un estado de baja expresión diferencial (por debajo de 1,8) para *HER2-neu* y *EGFR*, mientras que 14 de 83 (16,9%) mostraron una alta expresión diferencial para *EGFR* sólo, y 15 de 83 (18,1%) pacientes presentaron una alta expresión diferencial para *HER2-neu*. No se alcanzó la mediana de la supervivencia en el grupo que mostró baja expresión de *HER2-neu* y *EGFR* diferencial, en comparación con 45,47 meses en el grupo de alta expresión de *EGFR* diferencial, 31,10 meses (I.C. del 95%: 14,77-47,43) en el grupo de alta expresión de *HER2-neu* diferencial y 22,03 meses (I.C. del 95%: 2,30; 41,76; P=0,003; prueba de rangos logarítmicos; figuras 3 y 5) en el grupo de alta expresión de *HER2-neu* y *EGFR* diferencial. El análisis univariante presentó alta coexpresión de *HER2-neu* y *EGFR* diferencial como un factor de pronóstico desfavorable significativo (figura 5). En un análisis multivariante de factores de pronóstico (figura 6), alta coexpresión de *HER2-neu* diferencial y alta coexpresión de *EGFR* diferencial fueron un factor de pronóstico desfavorable independiente y significativo, tal como avanzó la clasificación pN y el estadio de tumor.

## 20 Ejemplo 7

### Respuesta del tumor a una quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa

25 Se identificó inicialmente que tumores de cinco pacientes con cáncer de colon expresaban *EGFR* mediante inmunohistoquímica. Se trataron los pacientes con Imclone IMC-C225, dosis de carga de 400 mg/m<sup>2</sup> seguido por 250 mg/m<sup>2</sup> a la semana, más CPT-11 a la misma dosis y programa que había seguido previamente el paciente. Se mantuvieron las atenuaciones de la dosis de CPT-11 previas.

30 Usando la metodología descrita en los ejemplos 1-4, se determinó que el paciente 1 tenía un nivel de expresión de *EGFR* corregida de  $2,08 \times 10^{-3}$  y tenía una respuesta completa (RC) a una quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa que comprendía CPT-11 (7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboxicamptotecina) / C225 (un anticuerpo monoclonal anti-EGFR eficaz en terapia anticancerígena; Mendelsohn, *Endocr Relat Cancer* marzo de 2001; 8(1):3-9). El paciente 2 tenía un nivel de expresión de EGFR corregida de  $8,04 \times 10^{-3}$  y tenía una respuesta parcial (RP) a la quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa. El paciente 3 tenía un nivel de expresión de EGFR corregida de  $1,47 \times 10^{-3}$  y también mostraba una respuesta parcial (RP) a la quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa. El paciente 4 tenía un nivel de expresión de EGFR corregida de  $0,16 \times 10^{-3}$  y tenía enfermedad estable (EE) sin mostrar respuesta a la quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa. El paciente 5 no tenía expresión de EGFR ( $0,0 \times 10^{-3}$ ) y tenía enfermedad progresiva (EP) sin mostrar respuesta a la quimioterapia dirigida a receptores tirosina cinasa. Véase la figura 9.

### 40 Lista de secuencias

<110> K. Danenberg *et al.*

<120> Método de determinación de la expresión génica del receptor del factor de crecimiento epidérmico y HER2-Neu

45

<130> 11220/120

<140> Por asignar

<141> 12-03-2001

50

<160> 11

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

# ES 2 394 630 T3

	<210> 1	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5		
	<220>	
	<223> Cebador	
	<400> 1	
10	tgctctctt gccggaat	18
	<210> 2	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Cebador	
20	<400> 2	
	ggctcacct ccagaagctt	20
	<210> 3	
	<211> 21	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Cebador	
30		
	<400> 3	
	acgcattccc tgctcggt g	21
	<210> 4	
35	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Cebador	
	<400> 4	
	ctgaactggt gtagcagat tgc	23
5		
	<210> 5	
	<211> 17	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10		
	<220>	
	<223> Cebador	
	<400> 5	
15	ttccgagcgg ccaagtc	17
	<210> 6	
	<211> 24	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Cebador	
25	<400> 6	
	tgtgtacgag ccgcacatcc tcca	24
	<210> 7	
	<211> 18	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Cebador	
35		
	<400> 7	
	accaccacgg ccgagcgg	18
	<210> 8	

# ES 2 394 630 T3

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Cebador

<400> 8

tgagcgcggc tacagctt

18

10

<210> 9

<211> 22

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Cebador

<400> 9

20 tccttaatgt cacgcacgat tt

22

<210> 10

<211> 197496

<212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 10

ES 2 394 630 T3

ttcttttag cacagaataa caatccattg tccacatgta ccatggttta tttatccact 60  
catccacatg aagacatctt agttgattct aagttagga agttatgaat aaagctgta 120  
taaataattca tgagcagatt tatgtggaca acagtgttca actcatttgg gtaagtatca 180  
aggagagaaa tcattggatc atatggtaag agtatgtaca cttttatagg aaactgctaa 240

gctgcattcc taagtggctg taccattgtg ccttcccatc agcaatgaat gagacttcc 300  
attgttccac atcctcatca gaatttgggtg ttgtcactga tctgaattht ttccattgta 360  
acagatgtgt agtgggtatct cactgttgtt ttaatttgca atthccta at gacatagat 420  
gttgaacatc tttttataty ettacttgcc atcagtgat cctctgatga ggtgthttgtg 480  
tagggctttg gccattttt aaatcagggtt atthtacctc ttattattaa cttttaagag 540  
tttagttctt tgcataattht ggataacaat cctttatcac atatthcttt tgcaaatttt 600  
tctccagtat atggcttgtc ttcttctctt ggcattgtcc ttctcagagc agaagthttt 660  
aattthtaata aactccagct tataaattat ttatttcatg gattgtgcct ttggthttgt 720  
acttaaaaag tcattgtcat acctaagggtc atctaggtht tctcctacgt tatctcctag 780  
gtgthttata gthttgcatt ttacatttat atgtatgatc agthttgagt taathtttat 840  
gaagtgtgta aggtttgtat ctacattcat tttttgcatg tggatgtcca tttgttccag 900  
caatatttgt tgaagagact atacttgctc tattgtattg tgtttctttt ttgtcaaaga 960  
tcaattgact aaatttatgt gcgtcagtht ctgatctctc tggthccattg atatatttgt 1020  
ctattctttc accaatacca catagtctag actactgtag ttgtatatgt ctggaagtca 1080  
ggtagtcttg atcctccaat ttgtttctcc aatattgagt tggctattgt gggthctttg 1140  
cttgcccata gaataattht gtaataattht acaaaaatac ttgctogaac ttgactggg 1200  
attaatctat aaatcaagtht ggaataagtht gacattttga cattatggag tctttctgac 1260  
catgaacaca aactattgat ccatttattt agthatttga tatctttcac cagagthttt 1320  
ttgtthtttt cttatagatc ttatacatat tttcttatat tcataacctca gtattccatt 1380  
tcagggtgtt aatgtaaatg gtaatgtgtt tthtaatttca aattccctta gthctttgtc 1440  
ggtatatagg aaagtgattg gctthttgtat gthtaacgtg tatctctgctc acttgctata 1500  
actgcttatt agthccagga gctthtttat tgtthctttt ggattthctc agagacaatt 1560  
acattatcag tgaacaaaca cgatttattt cttccctccc aatcagthatt cattthattt 1620  
atthatttgt tgttattgca tttagctagga ctctcaatac aatgthgaaa agcattgggtg 1680  
aaaggaaaca tcttgtcttt gthctctgatt tttagctatag gthttttgtag ctgthcttta 1740  
ttaagthgag gatathcttc tctattctta gthttgtgag aathttttatc atgaaatagg 1800  
gtaggatttt gcctaagtth ttcttctgta tctattgata tgatcatgta atthttcttt 1860  
atctattgat atgatctgth gatgtgatga actacattaa ttgagthttc aatgthtga 1920  
ccagthctgc atathctgga taaatcggag ttggthcatca tgtataactt tgttacaact 1980  
tgttgcaatt gatthttgta tathttcttg agaathttta catctatgth cataaaaagt 2040  
atcgtctac agthttcttt cctthcttgt aatathctctg tctggthttg ctataaagth 2100  
aattctggct tcacaaaatt aattatggag tcttccctct actctagth tctggaagag 2160  
atthtagaga atggatgtaa thtctthctt aatgthttga cgaaaatcag cactgatctc 2220  
atctgggctt ggtgctthct gthttggaag gthattaatt atthattcaa thtctatagth 2280  
ggatataggc ctatattgat tggcaatttc thcttgtatg actthttggta cattctattt 2340  
caaggaaatg gthcatttca tgtaggtht taaatctgtg ggtatagctg thcataatat 2400  
tcatttatta tctthtcaat gthcatgaga tcatgtagta tgttctctct thcattthctg 2460  
atattcataa thtgtgatt ctctctthgt thcttagcct ggtgagagge thataaattt 2520  
tattgatttt ttgaagaatc actthttggth thtctgatt thcttggctgg gattataggc 2580  
gtgagccacc acactcttgc tcatthtttc tathtttght thccacactt thtctgctc 2640  
tgtggatttt acacagcatt ttgtataatt cgatttctc thtttagcat agcaattatt 2700  
ttagthctta actthttaaa atcagthtgc ctgathtttt thtcccaac atthttgggag 2760  
gccaagggga gaggatcact tcaagccagg agthtgagac cagcctgagc aacatagcaa 2820  
ggcactatct atacaaacat aathttaaa agthccaggca tttagctagga ctgtgcctgt 2880  
agthccagct actcaggagg ctgagatgag aagatcaccg gagcctagaa atthgaggct 2940  
gcagthggct gtgatcatgt cacttcactc ctgctagaa gacagthtaga cctgctct 3000  
aaaaaaaca agcaaataaa taaaaagaaa ggaagaaaag aagagcaagg gcagcaata 3060  
gaaaatagta ataaatagg tagctattaa tccaactatg tcaataatta ccttaaatgt 3120  
tagthgtcta aatatactgc aatggactga atgthttatgt ctctcaaaa tgtatatgat 3180  
gaaatgtaag ctcccaaat gatgthtca ggggagagth thtttgggag gggattatgt 3240  
catgaggggtg gaggcttacc aatggggtt agthctataa aagagaccac agagagctgc 3300  
cttggctctt ctgcaatgt agggcactgt gaaattatgg ccatctatga agaagthggc 3360  
ccttattaga catcaaatct gcaaatacct tgatctgaa thtccagcc tccagaacta 3420  
tgggaaataa atthctgttg thtacaagta aatcatttha tgtatthttg thacagaagc 3480  
ccaaaagat gaagacatc accagatcac tccattctct tcttggcttgc atggthtctg 3540  
aggatactgt ggatgtaatt ctaatattct ctataggtht thtctthttag gthctctac 3600  
aggtaaggth thttttccct ttggcttcat ttaagaattt thctgthaac thtgattthc 3660  
tgaagtgtga atathgtatg cctaggtht atthgtthgt thgggthttc thggcatata 3720  
tcttctctgat gthctctgaa ctthccagaat ctgtgattg thgtctgaca thtaatttgg 3780  
ggaathtttg gtattattgc thttaaatt gthctctgctc cthttctct thctthttag 3840  
tacagthatt ccattacatg taattatctc acagthcttg aaagthttgt thtgtthctt 3900  
thgttagctg thttttcttc tgtthttcag thttggcagth thtctgthtac gthctthcaa 3960  
tctcagaaat tctthctca agcatgthtca gthcactaat gthgacttca aaagthattct 4020

acatttcttt tacagtgttt ttgatctcta gaatttttaa attctttctt aaaactttca 4080  
tctctcagga attcaagact agcctgggca acatagttaa actctatctc tacaaaacat 4140  
tagccaggta tggatgagca tgccgttagt cagagctact caggaggcta aggtgggagg 4200  
atcacctgag cctgggaagt tgagggtgca gtgagccaag gtcacgccac tgcactctgg 4260  
attgggcaac agagccagac cctgtctcaa aaaaaagaaa aattccatgg ctctgcttac 4320  
attatccatc tgatcttaca tgttgccat tttttccatt aaaactccta gcctattaat 4380  
catagttttt ttataattaa tactccgatg tgataatgtc ttagtccaat tactgtgggt 4440  
ataacagaat gccacaaact gggatgatta taacaaaag aagctgattt aggctgattt 4500  
agaggctggg gagtccaaga gcttgggtgct agcatctgat gagtgtcttc ttgcttcatc 4560  
ataacatggg agagggcatc acgtgtgaag agagcttact cttataacat agccactccc 4620  
acaagaatta acccaccgcc atgagagcca tgtgaattca tcatgagga cagcgggtta 4680  
agtttccaat atatggactt ttcggggaca cattcaaacc acagcagtta gttgtaacgt 4740  
tcgtgtcatg tctcattctg gttctgatgc ttgtgcagtc tcttcaaact gcgtctttgc 4800  
cttttagtgt gccttgcaat gtggaaatga tatactgggt aagaggagct gtagtaaga 4860  
ggcttctagt gacgtagtga caagctgtgg ggagaggagg tgttgacacag tcctgccgca 4920  
tgtcacagtc ttccagttag cctgtgtccc tggagtgtga acttcatgct tgcttctcag 4980  
cttccccagc cccttagatg gtacagaact gttggagggg ggtggagttg tatatttccc 5040  
ttgctctggg taggtcacc cctgataaaa caccaggtta ggcctctggt gaaataattt 5100  
ctcctgaggg cagaccttct attaataata gaatgttcca acctatttca aaatggttcc 5160  
tcttctcctt cactgcccag aagcataatg agattttccc cctaataatc gtggtaagga 5220  
cctagcagag ctccaggagg taacactctc aagtgtctca tactaccctg caccatgact 5280  
gggctctgct ggagttctta atttgcagaa ctgccacac tgagcctccc gcaatttctc 5340  
aattacaggg caaactttcc cagccggcac tgggtctctg gaggtttctg tctgctgggt 5400  
tcttctctg gaggtgtgct tctgtgttt gctgtctct ccaatttggg gggcagtggt 5460  
ttgcccattg acctcaattc tctgaaagag ctaagaagag gtgttaattt ttcggtttgc 5520  
tcagctttct acttgttctg agaatggagc gccaatagtg cctcctatag tgacatgtaa 5580  
ccctcaactc tagagatgat gaagcactat aatgacaaag gagaaatgct tcagcagttt 5640  
tctgtcagca cattaccctt tgaaaaagct gcttcttcca cattctgcaa gagatgggtc 5700  
tcaactcaga gctcaaggca aatgacttcc ttcaaggaga aggaataaac agtctcagaa 5760  
accatgaag cctgccccca ggagtgtccc tgaacctcag cagggggccac acttaacctg 5820  
cagaaatagc tgaggtcagc tcttggta caaatccaat ggtacagaag gacaaattga 5880  
aaaacaagtc tccctctaaa ccctgacc ctagctacct agttctctc cctagaggga 5940  
aagctgttac cagattcttg tatctcctta acatataatc ttagaagagc tgtcaagtga 6000  
acacatgttt aagtgaaaac ctattttaga agtgcatttt cttaaggaac tttagggtt 6060  
gaaggaacct gtgtcagtc ttaattcaca acctccatta gtacttattg ttcttgaca 6120  
aaaatctttc tcaaaaaagc ccttccact ctgacatagc ttattctact tttacttagc 6180  
tccaataact tataaaacat atttttgaaa gtctaaaatc tgccactatg tttttttttc 6240  
ctaatacaatc tttactttga cctctaagcc agagaaaaa ggtgggtcaa tgccctttgc 6300  
ctaagatgga acttagaata ttgaaagacc tcagatcttc acctgcca ataacgtgtt 6360  
tctcctcccc ttccacagag catttgggtt taggaaatc agagccacat tccttataga 6420  
caagactaaa ctctattca acatactcag aaacttctc taagaggata accactcatc 6480  
agaggaaaaa agtttctcat gtacagctgg caaagggatg gaaccatctg tgttattaaa 6540  
attgacagac gcttatgaga tttattaagg gaaatactag agtcttagta catacttctg 6600  
aatatagcat acatgaaggc tttatctata attttttgg ccaagcagaa attttgggtat 6660  
tactcaccct acaaaatttc caagacatta tgaatatgaa ttttaggtcc tgacatcacc 6720  
atthgtctca ggttttgaag cgttgtctga caagaggggt aaaacacggc tctgccttgg 6780  
attcaaagtt ggctctcat actagcaagt atacctgggt atcctggtea cttctcccgg 6840  
ccacagcatc acattgctat aaaaggcaga tacaagtatt aaccagctca caggttatca 6900  
gataagctta gtctgaccac tgcttaacac agcaactggg ccactattgt cattcctgtg 6960  
gtgggtggcac acacaccag cctctgtccg ggccatggtc taggaccacc ctccacagag 7020  
gctgtgagct agagccctaa ctgtgcaggg ccctaactat gccaggctac ttatctctct 7080  
taagaggact tcattagtgc ctgtcggcc atacagtttt ttacttacca agtaacacag 7140  
ttatcaccac actccaggta ctagccaagg actacaaaat caacgtgat gtcagctttt 7200  
gtatcaaaag ctcaaaggag aaactcaaac ttacataga tgtcccatga agatggtcag 7260  
caaaccatt cttctctggt ccctggaatc catcccagta ttgtgctatg tgtgtgtcta 7320  
gtaattcttt acaaaaagct ctgtttcttg tgatgctatc agatcacatt gaagaatata 7380  
caagccgtac tatgaaggct gttgtctcat atagtcttaa cgtagtgaga actgatgttc 7440  
ttacatgctg tctttttggg cactcaaaag aattcctgta cagtcttaca aatcagttgt 7500  
agcttaaat gatttgtgtt gtgacttcta cacacaggtc acattccctt gacagaaaat 7560  
atagtttaaa accaaatttg cagcccttgt taagtgaatg cacaggactt tattgtattc 7620  
aggtctttta ttgtaagact cactcctgtc ttcattttat gttccactgt tgtgcttccc 7680  
atthgctttt cctagtttt gtttctgtg tttctacgga ctgctctcag cccaggtgtg 7740  
caggaagcac acacatgctt gcagagcctt catggcctct gcattcaggg catgacttca 7800

acgcacagtg gctgtactga tttgttaaaa caaaggaaca gattacttct cctaattcac 7860  
 agggaaagtc caggttgtgc gggcagtgag cagacctgtg tctgtctgcg cttgccctgg 7920  
 tgaaaaaccc caccgttcag gctgcagggt gcgagacca ggcacaaaca ttttgcctga 7980  
 tgaggaggaa agatgtaagg ttgctcccct tcagagacag caaagggcag gtctgtagct 8040  
 tcacttactt caggattgtg atttttgaca gagccgagag atcagggttg ttgaaccagg 8100  
 cctgaaggtc ctagtgaatc tcgtgaagag aggaggggtc tggctgtaac atggacctag 8160  
 aggacattht tactgcagga gaaggaacag tggggatggg gtggacttgc caaaggaata 8220  
 tagctcaagt tcctgcagcc caaaaaagct cagtttcttt tggccaaagc ttccgcgagt 8280  
 ttccctggca tttctcctgc gggagctaca ggggcagtg gacacttagc ctctctaaaa 8340  
 gcacctccac ggctgthtgt gtcaagcctt tattecaaga gcttacttt tgcaagtaa 8400  
 tgtgcttcac acattggctt caaagtaccc atggctgggt gcaataaaca ttaaggaggc 8460  
 ctgtctctgc acccggagtt gggtgccctc atttcagatg atttcgaggg tgcttgacaa 8520  
 gatctgaagg accctcggac tttagagcac cacctcggac gcctggcacc cctgccgcgc 8580  
 gggcacggcg acctcctcag ctgccaggcc agcctctgat ccccgagagg gtcccgtagt 8640  
 gctgcagggg aggtggggag ccgaataaag gagcagtttc cccgtcgggt ccattatccg 8700  
 acgtcggctc taaggctcgg ccagtctgtc taaagctggg acaagtttgc tttgtaaac 8760  
 aaaagaaggg aaaggggaa ggggacctg gcacagattt ggctcgacct ggacataggc 8820  
 tgggcctgca agtccgcggg gaccgggtcc agaggggagc tgctgggaac gcccctctcg 8880  
 gaaattaact cctcagggca cccgtcctcc tcccatgccc cgccccactc ccgccggaga 8940  
 ctaggteccg cgggggcccac cgctgtccac cgcctccggc ggccgctggc cttgggtccc 9000  
 cgctgctggg tctctcctcct cctcctcgca ttctcctcct cctctgctcc tcccgatccc 9060  
 tctcgcgcg cctggctcct cctcctccc cctgctcct ccgcgcctcg gcccgcgcga 9120  
 gctagaagtc cgggcagccc cgggcgagc gggccgagc cagcctccgc cccccgcagc 9180  
 gtgtgagcgc ccgacgcggc cgaggcggcc gtagtcccga gtagccccg cgggcgccc 9240  
 ccgccagac ccgacgacag gccacctcgt cggcgtccgc ccgagteccc gcctcgcgcg 9300  
 caacgccaca accaccgccc acggccccct gactccgtcc agtattgatc gggagagccg 9360  
 gagcgagctc ttcggggagc agcgtgcca ccctccggga cggccggggc agcgtctctg 9420  
 gcgctgctgg ctgcgctctg cccggcagat cgggctctgg aggaaaagaa aggtaaagggc 9480  
 gtgtctcgcc ggctcccgcg ccgcccccg atcgcgccc ggaccccga gcccgccaa 9540  
 ccgcccagcc gcgcaccggc tggcgcggc gggagaaagc gacgtttcgt tctctggctt 9600  
 agatcagctg cggccgcgac agggagagac gcgtgggaca ccgggctgca ggccagggcg 9720  
 ggagagctg gggcggggcg cggcgccccg aaccgctccc aactttcttc cctcactttc 9780  
 cccgccagc tgcgcaggat cggcgtcagt gggcgaaagc cgggtgctgg tgggcgctg 9840  
 gggccggggt cccgcacgtg cgcgccgcg tgtcttcca gggcgcgac gggctctggc 9900  
 ggcaccccga ggggcggggc ctgcccaccc gccgagactg cactgtttag ggaagctgag 9960  
 gaaggaaccc aaaaatacag cctcccctcg gaccccgcgg gacagggggc tttctgagag 10020  
 gacctcccc cctccgccct ccgcgcaggt ctcaaactga agccggcgcc cgcagcctg 10080  
 gcccgggccc ctctccaggt ccccgcgac cacctgcggc tcccggggag ggggtggtgct 10200  
 acctgggagc tgggagaact cgtctaccac gcaggtgggg tccgaccgc cccttggggc 10260  
 ggcggcggtt agtttctctg ttggcaaaag gccctcgtct tgctatcca agagtgcccc 10320  
 cagaccccgg ccgctcgcct cgcgggtgc ggcctcgtct cggcggcgcg ccgaaagccc caggctctcc 10380  
 ccacctccc gggaccccag ctcccctctg ggcgcccgcg tctgtccac ctgcagccct tgggtcgcgc 10440  
 ttgatggcc gcctcgcgga gacgtccggg tctgtccac gtccggccac tgcagggggg gatcgcgga 10500  
 ctgttggcg gaagccccg aagcagagct catcctggcc aacaccatgg tgtttcaaaa 10560  
 tggggctcac agcaaaactt tctcaaaaac ccggagactt tctttcttgg atgtctctt 10620  
 ttgtgtttg aagaatttga gccaaacaaa atattaaacc tgtcttacac acacacacac 10680  
 acacacacac acacacacac cggattgctg tccctgggtc aagtgtgcca agtgtgcaga 10740  
 cagaacatga gcgagtctgg ctctgtgact accgaccata aaccacttg acaggggaaa 10800  
 catgccttgg aaggtttaat tgcacaatte caaccttgag ctgcgcggt tccaagagcc 10860  
 agggccgtac ttgctgttga tgtcattggc ttggggagtt ggggtttggt gccagcgcg 10920  
 gtcgttggg gcattagaaca gcatagaaca gtggttccc gacctgtctg cacattggaa 10980  
 ttacctggga ttaaaaaaaa aaaaatcaaa acaaaaacca gtgtctggct cccgccccca 11040  
 gacattctga tttattggc atggggcaag acctggactt gggatttttt ttaatgctct 11100  
 tcatgtgatc tgttgggcag ccagatttgg ggatcactag acggaagaag gattgttaa 11160  
 gtctccggag atgttacttg ccaatgctaa gagctctttg aggacatctg gaattgttac 11220  
 aatattgcca aatataggaa agagggaaaa ggtagagtgt gattccaata ataaaggatt 11280  
 ccgcttttca ttgaaggaac tgggtggaaag gtttcttctc tgctgagcct gcaggcccgt 11340  
 cctgctgccc tggggtgccc gggagacgcg ggctgctcc ggagactgct gactgcccgt 11400  
 cctgttagtc aggtgtcagc cctgtctctg ccgaagagac tcttctcttt attttaatt 11460  
 aaacctcag aagcaccaca cactatcact ttctcctc cattggtgtt ctactctt 11520  
 gatgttactt gtttgaacac cactattagt agttggagat ttgttctgaa gaaaaatata 11580

aataccactt aatttgctg tttgtcccgc attcaactcaa aacagaatgc tccctgaagac 11640  
aagagagaga gtaggagaac agacgctatt ccattacagt aacataaaag actggatttt 11700  
caggggcaaa ttattaaaat aggagatgag ctcttttaac agaaatttgt ttaaggcctg 11760  
tgtctatcaa attcagtgga ttttattcaa gatgcacttt gtttagtggg agttttgttt 11820  
ggttctggga catgctaact tctagacttg ctgctcttag aggtaatgac tgccagacac 11880  
catttgagca gtocctaacc ccacattaag cataaagagt gcacactctc ctcttagggg 11940  
ggaaactgag gtacgaagaa ctaaagtgac tttcccacag ctgggtgggag gcagacggga 12000  
aattcacacc aggggcttcc aactccagat ccctctctca acttccaac tccactgcct 12060  
tgtccgagtt ctggtttcag gagatccaaa tcaggtgtgt gcaaatgtct aatgtcagag 12120  
ctggcaaggg gaaagggccc agggagccgg ctcatgacga tgagcctgtc tgaagcttca 12180  
acgggggctg tccggcagtc tgcattcctg ccgagttcct cagccctctg ttgggtcacc 12240  
ttccatagag gcagcttagt cctcagttca gtgagcatgg agtggagact gcttgagggg 12300  
tgctgagcaa agcccctgct cttacaggat gaaggtgctc tccagaaggg acactggaaa 12360  
gtattccaag gcgagtgcga tcccactg agggagcttt gtggaaataa gcccgccag 12420  
ccccacttct ggagacgttc ccattcagta ggtccgagct gtcttaaaga gaaaccaaag 12480  
tggggatatt aatggtatcc aaagtgagat ctacccacc ctccctctc aaaggaggtc 12540  
agatcaagaa agcccagcc eggcctggca attgggacct ttcttctcac tccagcccag 12600  
ggtgaaggtg gacaagtac tttgaccctc caggttctg agctgttgtt tctgaattca 12660  
gtgaatattt actgagtcca tagaatatgc tagatattct gggctaaagg ttgaagggg 12720  
ggtgagtttt aagggtttct gctcttgctt ccagattgct ttcaaactctg gaaaggcac 12780  
cagtggtttg tgtgttagac ccacactgcc gtagcacaga atacaagaaa ctggctgaga 12840  
gctccaatag gcttttaaca gtaatttctg gcttcacgta tttagtttca taactcatga 12900  
tttttcaaaa acttctggtt tgaagacacc gattgccgaa agtccattgt gctgcataat 12960  
tacactggg ccacgtgaca gcactaacat gttctgaaat gtttttagaa gtagtctcag 13020  
caaagatgaa ggattcctcc ctgtttgaaa agaaaatatt ctttgttttt tctttgatct 13080  
aagctctaag actagcagct agcatctgaa acttttttga cgagagtgc aaaccaactc 13140  
taatattaaa ggcaattgat gattatgggc actgaagggg aggtaacccc aggctgggtc 13200  
cccggaatag ggatgggtca caatgttgag gacatttctc ctggtgcaga acccacctgc 13260  
aacacagtggt ggcccttgcc atgtgacttg tgtgtgtgcc tgtgtgtctg tgtgtgcgtg 13320  
ttttaatttt gacttcataa gtactctagt tatgagctta tttaacattg ggttttacta 13380  
ataggggtat gtgttgagaa aatttcaaag ttttagaata tggttcaccc acatgttct 13440  
tcccgttaaa tataattttt aaaaccagat tctgggcccgg gcatggtggc tcacctctat 13500  
aatcccaaaa cgttgggagg ccgaggcagg cgaatcatga agccaggagt ttgagaccag 13560  
gctgaccaac acggtgaaac ccagtctcta ctaaaatac aaaaaaatt agctggcgt 13620  
ggtggcaggt gcctgtaatc ccagctactc aggaggtga ggcaggagaa ttgcttgaac 13680  
ccaggagga caggttgac tgagccaaga tgcaccatt gcactccagc ccgcccagca 13740  
gtgtgagact ccatctcaaa aaaaaaataa aaaaaacaga ttctgttctc cagatccatt 13800  
ccatttttgt tttcctttat cacttatgga catttgaaat tatggtaata aacattgtta 13860  
gtctcagtta attattactg gtttattctt gaaccactaa tccatagaga atagagtga 13920  
aatcttaact tgttctctga ggccatcccc attaaacatc atagtgtttt ctcatctgtt 13980  
cttttctggt ttctcctac aggaatgaat tttctaagaa aattccagca gttggctctt 14040  
tggacgacat ctctagattg tctcctattg ggccatagg cacaagctgg ccagtttgaa 14100  
tttgggcaag aatccaggca ttggaactta ttcaataaac tagtttgctt gtaattttca 14160  
cttttctaga gtcactgat aaagctttct tgctacacat ttagatagat acaactcaatc 14220  
cagttgteta gaaagtccc tgagccagct gggagcagga ggggtagtgt gggccaggaa 14280  
tattgggggt gtgtttactg agcccctaga aagtaagtgc tagatttgac atttcaatcc 14340  
ctgaaggccc tgaagttcag tatcaaatga ctggtcctgt ggactgagca tctgtgaatt 14400  
gcatatgctt agagtaaat ttactcctac cagttttcagc agcttgcttt agcaagcagt 14460  
atggaaacac taacatgggg gagtagaatt tctctctctg atccaagttt tatctcattc 14520  
tgggtgggttt tcaaggagag actcggagtc caagtgtcct ttctgaatat atctggaact 14580  
tctcattaac aaaagactca agttataatt taggggacaa ggcacccaat gagaatgctt 14640  
tgcaggcagc cctaagtaca cctgcaatta caccattact agcgcggcag cacacatggc 14700  
cctgacttag tttaaataat tacgtaagtc aacctgatt gtttgccctt tgcatagaag 14760  
ggcaagtatt ggtacctgtt acaacttagg cttttttttc tttatgtttg agccatgatg 14820  
agtgatttac actgttgcatt ccatatgttg agatgtaaga ataaattaga cttggtaatt 14880  
gcccttaagt gtctggaggt caactgggga aagagagcta gagataataa gtgtgaaaca 14940  
atgtcacaga atcaatgacg gaactcttcc caggacaaag gatgactttt gagttcagtc 15000  
tttgccctta attctacatg gggaggagag cacgttttagc cacaaatgga agggattact 15060  
catttgagct atttggttat atgattattt ccccagagaa taggatgtgc agggcattac 15120  
acaagcagtg ccaatagcag caaagttctt gagagtgcta gtaattcaaa tggcaggaag 15180  
agaaggaata aatggtaagg ctacctacag tctcacagaga gctccatcct cactgtggct 15240  
ttggattttg tctgtgtga aagagaagtg actgtgaact gacatgtgtt gtttgggtt 15300  
ttagaaagat ggctgcagca gcggtttggg gaatggactg caggagtggtc attggaaaca 15360

ggaaggttca tgactattgc cagagacaga ggatgaagca ggagcaagga agattcagga 15420  
caggggactc cggggctgat caggaggcag aactgggtga taagtatatg tagcagcata 15480  
agaaagaaag aatcccagat tgacacccag gcttctcact tggagcctg gatagatact 15540  
gaatgcaatc acaaaggctg ggaagtcaat gggactgcag ggaagggag ggaagggagg 15600  
agaagaggaa gggcaggagg gtccaatatac aatattcagc ttttagatgt gttgagcttg 15660  
aagtgtctcag atggagaagt ccaggaggca gtagaatacgt gtgggtccaga gcacaggaga 15720  
gcaatgtggc ttgagttgtc atttgtctac atatttccgt gtcagttact tgtcttagat 15780  
cacagaacaa gttctcctct cacagtttcc tggctccacc tgtctcatgc tcaccgtcag 15840  
catcgaatc gagccacacc aggggttctg gataccagct tctctctagg tgaggctgct 15900  
atagt cagca gctgattagt tgcagttatc agcaactggg aatataatat attgtgcata 15960  
taagtgtacc agaagtcag tttatatatt gctgcaataa ctcggaatgg ggatctcttg 16020  
ttccctgctt aagaccacat cacattactt ggtttgttac gctagtggct gaacccaaaa 16080  
aagtaggaga tgattttttt tctttttct taaagcagta gcttttgaac cttgaccatg 16140  
ctttctaacc agctgagggg cttttgaaaa agaggggtgcc ttaactgtgc ccagaccagg 16200  
acaatcagta tttctgggga atggagcctg gcacacacac atttcttaa gctcccttg 16260  
caattctgag gattggatta catgttgat gatagctgta acgaaagaaa tcttgtctt 16320  
gctctcagac ccccatctc tactcatctc atgagctcct tcgagatcca gaaacagttg 16380  
catatttcat tagtaaatca gttccagagt cacattttat ttcacaagtt agtccattaa 16440  
aagtttctct cagtggagg atagccagaa agaacactcc accctctct ctttttataa 16500  
ctatagggtc tggctcgaca gagcaggagc atcgccatct tggacaagcc cctcattcta 16560  
aagttcacct taataaaaaa ctgcctaaat tcaaactgca tcagcctaag ggctaaggct 16620  
agcatgacca taaaccacaa ataacatctc caaccggaaa cattcgaaac tctcctcga 16680  
ccagagacat gctagctccg agataacccc cctccagcag ggaagatgcc agtctcggga 16740  
taacctctct ctggcggaa agatgcctgc ccaagataa acttgcctcc tcccagagat 16800  
attccaaccc tgccataaaa cttctcctc aaacaggaac attccaaaat tctgataatc 16860  
tccctcacc taaaaccaat atatactct agtctgtaag agaaagcgt cttgaccaa 16920  
attcaccagg agtgcctccc aggttttaac taagaaaac ctctcttaa ctgcaaaaa 16980  
aaaaaggga aaaaaaaaaa cttctgcag tggcttctc cgggccagc atggcagcag 17040  
cacctgagaa cctgttgag atgcacactc ttggaccca cctggcctc tgagtaagac 17100  
actggagagg caggccccg tctgtgcaca caagtctca gggagattct gactgatgca 17160  
tgccagattt tgagatactc tgatatactc caggcacatc gcatgctggg atctagatc 17220  
accaagggaa caaaaataat gcacttctc tctgaggacc gacttacct ttggaaggc 17280  
tgagaaagag agacacatac aagatcactc cctgtaatgc aatgtttat aacagatgtg 17340  
atgtgggatt tcagtgagg cccaaaagag ggactgacta attcagcctc tgtgacaagg 17400  
ggagttctc agaaaacagaa tgcttagctg gcctccagg cacagggaca ggaatgagga 17460  
aatacttgta ggccctgtgc tcttcagca aaaccctcag tttctgtta tttttataa 17520  
tgcaaacatc ttattaaagt agatgctaag gcattagaat ttctgcttt atttttctaa 17580  
atgaccatga ggaacctgg aatgtcaaa agatgtgaaa acacattctg catttaaaa 17640  
ttaaaatgat cctttttaa agtagcaacc agatgtgaaa aattggactg gagtccaggt 17700  
tatagttgat agctttaact ttctcccaa cagcaacagc acaattttc ctaaaatgtg 17760  
ttatgaataa gtaaaatgac tacttcacat cctttaactc ttctacaga aatctaagag 17820  
agaaatgaaa caaaagtttg cacagttcta gacacgataa atacatgtga aatcacacaa 17880  
ctcagaaaat gtcccttaaa ttaattgagc cattggctact tgtgaattag aagagacatc 17940  
tatgttctga tccactgttg aaagctgtac aatgttacct atttatttgc agacatcctt 18000  
tggaacaaa taggtagatt tgcaacaaat aaagatgga gtacagctgc tgacattacc 18060  
ttgtatattc atgcctttat gtaaaaaaaa aaaaaaaat atatataat atatatata 18120  
atatataat atacacacac acacacatat ggaggtaaag accactgctt gctttgcagt 18180  
tgttttaaga gcattcatga aggattttat tttataagca gaaatgtgat atctgacgat 18240  
tttaccacta catgcttgca ggccagtgca cagcagatga cgtcatgatt gttttagcag 18300  
tcctatcggt ttacttatga tgtcattaca accctttgct aaaatttctt tcctttactc 18360  
caggttttg ataaaattga tgcattgca atagtctctc tgataagaca aactggcatt 18420  
tgtatgtgaa aaactgtgca tgttttagtg tctctgctga tactcaaatt atccattatt 18480  
ttagtctgag aataaaaaca aaccacttag tgaatttgtg caggtcctta aggacaggca 18540  
aaggtgctct gagattttct gatcattgta taccaaat ttagaaacttt ttcaaaaaca 18600  
tttttttaatt ttcaaaaacc tggttttgtt tatttaccag caatcattga atacctgaa 18660  
gctttcagga gattttatta caatggtttc tattcactta caaaattatc tcctagttca 18720  
ttctcataca ctgtaagcca ttgtaaatgc ttcaaatgt gccgaacaag ataaactaga 18780  
caaactatct taagtttggt ctagtgtctaa cttgcaagat ctaatggctc caactagatt 18840  
tttaaaaata agtatatttt aatatattat tagaaagtta agcaattatc tgtttatagg 18900  
taacaaaaac cctggaaccc caatgtcaga tgtcatccac ttttgattaa gtccaaacat 18960  
atgacagata aacaaaagat ggttgctgg gctcagggc tcatgcctgt aatctcagca 19020  
ctttcagagg cggatcacia cggcagggg ggtcagggat ttgagacttg cctgaccaac 19080  
atggtgaaac ccgctctac taaaaataca aaaaaaacag ctgggtgcgg tggcacgtgc 19140

ctgtagtccc	agctactcag	gaggctgagg	caggagaatc	acttaaacct	ggaaggcagg	19200
ggttgcagtg	agctgagatc	acaccactac	actccagcct	aggcgacaga	gcaagactca	19260
gtcaaaaaac	aaaaaaaaag	tggtcattgg	agaattattg	tgtcacctgt	tgttttttaa	19320
tgtactaatt	ttgagaggct	tttaaataga	gtgcaactata	gaactttttc	ttggcttcaa	19380
tttgctacaa	tgtaataaga	gaatcagaaa	ccttatcctt	atagatgttt	cttgattttt	19440
ttaatttctg	gtgacattta	tgagtggaaa	tagtgtattg	ccctgttttc	tttcttactc	19500
ccctttcttc	ttccttcctt	gctttcttct	ttcttccctt	ccttctttct	cttcctcget	19560
ccttcttttt	tacaagctgt	tatgaattag	ccttcacaga	gaaagaaaaa	ttttataaaa	19620
taactggaaa	tgaaactttg	caaaggactg	cagatgaaaa	actttgtcaa	atgactgtaa	19680
aaatatacta	tataattttc	aaaagttaga	aagtaccaa	cacactcagt	attcatgggt	19740
atacaagtat	gcatacacat	gtattgctcc	ctgaaaagtg	gtgttgtaa	gggagttttt	19800
cttagtacgc	ggcttaacat	attttttct	gtaatttggt	gttagttata	atggggagag	19860
aaaacagggt	agagtctccc	ctctcagttt	caccttccat	aaaacagcta	aactagacga	19920
tcgtcagact	ccttccagct	gaaaacatct	gtaaaattaa	aaacaaatct	aaatgtatgc	19980
aagatatgta	tttaaacaatg	ctggtaataa	gtgtgctgtc	cctataattt	agatgctaaa	20040
acattgatgt	cataataata	acaacacctc	gcatttgtac	agcacctcat	agtttacaca	20100
atgccttaac	attcttctct	ctcagcctcc	tacaacccca	caggattggg	atagctttcc	20160
agattggggag	gtgagggacc	caggctcaga	gcgattctgc	tgttgtccgt	aatcaccagg	20220
ctgggtgatca	gtgggcaactg	ggtgctctcc	tgctacacag	cactgtctct	caacatgcag	20280
gtcaagggtta	cttattcctc	cttcaagacg	tcattggggt	ttttagctat	ggatgcccc	20340
tcacttttag	ttctatttgt	gaatcaaagg	ctaaataaag	tattcctcaa	aatttgttat	20400
acttctgtta	ctaagtctta	atgtccctca	caatttctgt	atatttctgt	gtatttctgc	20460
tctgttttgg	ttcctttccc	aggtttcttt	tttgttatga	agtagttttt	agactcaagt	20520
ctcttctgta	tgtgtataaa	ctgcccattc	cataagatac	agggcagtga	atgtgtgagc	20580
cttggaaaata	tttactttag	aaatgagaag	tatgactttt	caacgtttgtg	tcacaaactt	20640
ctgtaaattt	tccagacct	taaatacttg	cagaaaaaaa	atgaaaggag	aaggcaactt	20700
gatttagcag	ttgggtcagt	tagcaatgcc	tatggcaagc	tgtagtaatt	cccttacata	20760
gatttgtaag	actcatttct	atgatttaaa	tgaaggcata	cacttaacct	ctttaggggtg	20820
tgaaacagct	tttcaaaaa	gagacaaact	taagaaacag	tgtggccctc	caagagtgtt	20880
cattttccat	atcataccat	ttgtaataag	ctattctggc	tgggatttac	ttgcaagcat	20940
tggcttttaa	gaagagatgg	ttcacacat	caaattatc	acttggaggc	actttctggg	21000
ttgaaggaat	ggaattgaga	gtgcgggcagt	gagttagatct	ctcagtgcag	gtgatgtgcc	21060
tctcccagaa	gaaatttcaa	aatgcagtg	tcattttcct	ccacaagaaa	ggaagaaact	21120
gttttgttat	tgtttattcc	taacatagtg	gaaacttttc	agtactctgg	cagaaatttc	21180
ccaaaagcaa	ttttctattt	catgattata	aagtagcaaa	ggaaaaagtc	ctgcactcca	21240
gctgagcaat	ggatctccag	ttgttatcta	ggtgctgcag	gtttagagag	gattgccagg	21300
agaacacatc	gatttttccag	gcctgtgatg	acgtatctct	tgttgaataa	gtaaaccctt	21360
ccagtaatac	gacagttagt	atattgattt	cagggtggtc	ttagccactg	aacctctagg	21420
tcttgcaaa	gtaactgggg	caaaagcatc	attattttac	cttcagtcaa	caaaaatcta	21480
cctggccaag	gcagaacaga	aagttcagca	atttgatgaa	gtgggacaac	atgaagaatc	21540
agggtgagttg	cctacttttt	cacttccactt	tccaccttta	gagattcttg	tttagatgca	21600
gagtagtgac	gtgcctgggtg	tcagggagag	agtngaatga	gaaaagtccc	agaagggcag	21660
aagacttggg	tgattatctg	agtccatctt	tccttatcac	atgacagagt	tcttgaagtc	21720
ttggctagga	attctaggct	tttagattct	ttgggcaatg	gctactaat	gttcataatg	21780
ttgctcagtt	gcaaaaacaa	gacattcaaa	ctatagccag	ggagataagt	agtcacgaac	21840
tcaaggccta	aattctgctg	atggagccga	tgagaattgg	gtgctaaggc	aaagagagtt	21900
gccaatatta	tattcttcgg	ggttttttgt	ttttattcgc	atthttggaaa	aggaaaaat	21960
tagcattcct	ctgacttaat	attgagaaga	cattgggcac	tctttttcct	cccacacttg	22020
tcttctttca	ctaggtgaca	agggagagag	tagcatgagg	tggtggtcac	aggtgagagg	22080
ggctgtttgtg	agcacaggca	tgttgactgc	acattgggtca	cctagtagaa	gttttgagg	22140
cttgggtgact	tctgaacact	gttttcaagg	ttgattttta	gttgagagaa	cctctaggta	22200
ccacgtaatg	ttatataacag	tagtactgat	ctcacaatcg	ccctatgtcc	cattcacaag	22260
atgttctgcc	agccataaaa	aggcccagtt	aagtttaaga	gaagtctcaa	aagtaacaga	22320
tgataactaa	ttaataccca	gtgattttga	aatgtagaca	tcaaacatac	caattcagtg	22380
gtatcatcct	tagaggcaga	cagaggatga	ttaaatcatt	cagcccatct	ctgtctgagg	22440
acgcagctta	gcacagcatg	gtggaggcta	aatgggcctt	aagggaaaaa	atgatattctg	22500
aagatgcaat	ttatttcaaa	aagagtttgc	tcccgtgaat	tttcaactctc	tatgtagaac	22560
ggcaccagca	cacacttttc	ctgagccttt	gcatgtgtgg	caggcagcgg	cctggcatcc	22620
tggggaaactg	aatgaggacg	cagatgaccc	ggacgtgttc	acagtttgac	acatctgact	22680
cccagatcag	ggacagctag	ctttgctggc	tggttaagtt	gatgattcca	tctttgctctg	22740
gttctctgac	tgtctctgat	tttctgttat	tactattttg	cagcagatat	ttctgcccag	22800
ttttcaatca	tatatgcac	ctggatggca	tacagttgat	tctcctaaca	aatcagtgtc	22860
cctttgtatt	ttttctggc	cataagatag	aatatataatg	tcatttatta	aaaatggaga	22920

aaatgttcag gagtttcttg actcagagag ggaaaaggga tactcagggc actttttcag 22980  
 ccaggaattt actacctttg cagggtaaaag gggactcacc acgctggaag tcaaaataag 23040  
 ccaccagtgc caagtgttca aagcccttag aatcacaatg ctcttaaagc aaagtcttca 23100  
 acaatgcttg aaaacttcca ctggttctca gtatgtccaa aattgtcatg tctatgaatg 23160  
 attttctcaa tctgaaaatt tttatagcag gctaaagaat gagataggtc agtgtgattc 23220  
 tagaactaat cattaacatt caatagatga ctattttatt ctagaaaaag cagcaacttt 23280  
 ctatttactc tctattttga gggtaaattc tctgtaagta gaaaaagcaa aatgtggaca 23340  
 tgggactaac atatgaatat acaaagcaaa tgtaccgaaa aaatcttaag acctgccttg 23400  
 tgggtgtttt tgttttgttt tgttttcatt aaagtgactt gttagcctct tgctccctgt 23460  
 gaagcacagg gaggtgacgt gatgtgcaca gggcagactc tgccatatgc cctggccttg 23520  
 aactcagggc cccctgggga ctgcagggga tgctggccat gctgagcaat gcctgtgggt 23580  
 gtcagtttcc tcatctgcag aatgagggta ggctgtgtgc ttatttcata gggctgcaga 23640  
 ggggattcag tgacaggggt gtgtagaggc tggagcgtgc cccatgtgtg caccgacagcc 23700  
 ttccaactag gggagggcggg cctgggctct caccagagag cctgtgttct ccatggctac 23760  
 atgactttgc cccagacgtc ctccccgtgg tctggacctt gggaggtcgc caagagccag 23820  
 acaggagaaa ggctccactt ggctctctcc tttggtgacc atcccttgc tccatggcgg 23880  
 gactctcagg tgacatccca ccaaccctca cttttgctcc ctgggtgggtc tcaactttcc 23940  
 tcaagagtgt tgcttttttg tttcctgcac agtccctggc cagttttgat aaccctctc 24000  
 atttcacttc agaaaccctg atgatttctt cctgtgctct ttttacctta ggacttttac 24060  
 tatgacgact gtgactggcc catttcttgt ttttttctc ttgctctgct ttctcccca 24120  
 tcatcactaa agcagacatg gcaatgatgg ccatgcacac tttccaaggg tccagctgta 24180  
 gatcttcatg gttccccagg tgccctggacc atcttgtgag gaggggaggca aacacaccct 24240  
 gcctggagca cttggccctt tcggcaatgt tttggcttcc tcaagtgaga aaagaatgga 24300  
 tttgtattcc cctctgcat tattgttttt agtgcagtgg cccgacctcg gctcactgca 24360  
 gacagagtct cacttttttc cccaggctgg agtgcagtgg cccgacctcg gctcactgca 24420  
 acctccacct tccgggttca agtgattctc ctgtctcagc cccctgagta gctgggacta 24480  
 caggtgcccg ccaccacacc tgactaattt ttgtatgttt tgtagagaca gggtttcacc 24540  
 atgttgcca ggtgccatt attatttgat ctggaattaa ctgagctact gcaggaattg 24600  
 cttgattcac tgatgactgg tgttgagcca gtacacacc acaccaagg actgtgactg 24660  
 tcttctgagg tccatcctca gaaattctct tctcttccac tagtgtgtaa taaggcctgc 24720  
 gcgtgttata tggaaactgta aaaaatgcgc caacctctg tccttctct tcatctgatt 24780  
 acttatcatt gttctctaag ttgcaagtta atagactgat cataaattaa tgcattgtgg 24840  
 agacttgctg tttctacta gcagcatata aaagtattt ttaaagttgt tttaaatctg 24900  
 tgagtaaaaa taaattgctt tgctgcaaga aacaccaaac atggaaaagc taacggttca 24960  
 aagttaataa tttatcttat ggacatcact agtggcatag ttgctttaa cagtgagagg 25020  
 atttaataga tatttgattt gcaagtggga tgaaggggtg tctaaccctt gtcctgtgtt 25080  
 taacctccat gagatcctag aggttgata gcacagtag ggcattgtgac acacttgaga 25140  
 gtgctgttct tgtttgaaa cctggaaact atgaaaggaa gtggccttct agcttaaac 25200  
 ataagacttg tgaggcaaaa ctttttattc tctttaaata ttcactttag gataagcatt 25260  
 tttttagggt ttaggaacag ggaaaactgt gtggttagga aggaagaaag aagaaagtta 25320  
 actgttgtag attccctagg taatgttttt aagcattgtt attcactttc aaaacacatt 25380  
 ttatttattt ggacttaata ttttgatctt attttttcaa tttcttttaa tttaacagac 25440  
 aggatgagtt tttttatagt tgtattactt agaaattata ctaaaaatgg ccgagtgtgg 25500  
 tggtcacac ctgtaatccc agcactttgg gaggccaagg caggtggatc acttgatca 25560  
 cttgaggttg ggagttcaag accagcctgg ccaacatagc aaaaccccgt cttcactaaa 25620  
 aaaaaaaaac aaaaaaaaac ctagccacgc atggtggcag gtgtgcctgt aacctatct 25680  
 actagggaga ctgagacata agaatcactt gaatccagga agcagaggtt gcagtgagca 25740  
 gagattgcac cactgcactt cagcctgggt gacagagcaa gactctgtct cggaaaaaaa 25800  
 aaaaaaaaag gataaagaaa tcatactaaa aacaaaacag aatgctgacc acctataga 25860  
 aatagaaata gtggtttget gtgatagcaa attttcttgt taacttttta tttttaaaga 25920  
 attgcacatt cacaggaagt tgcaaaaaat ctactgggag gtcctatecc ccttcccca 25980  
 acctcctcca gtagtaacat cttagtagca aagttttgta tatttattt gatatacatta 26040  
 tctaagtttg acatcattat ctaatattaa cctaagccaa aagcccacta ttttaattat 26100  
 ctagtgtgc agtgttatag aactcatagc cttcacagc attatttga agttaaattt 26160  
 cttaaagtga atgtttttgg tctttaaggt ttggaggcca tggaggcatg aggagaaatg 26220  
 ggatgagggg gagagagcta agatagataa agacagagat ggggagatcc actgattcgt 26280  
 tgaacaaaac agatacttcc ttatagtttt tggattaact tacatgagct aagtttata 26340  
 tctgttcaga tcacaagtgg tcaagtttgt gtgtgtgtgg gggggggggg gtgggtgtgt 26400  
 gtgtgtacca ctctacccat cctatattta ttgtcctgta tttggctctg tctgccttct 26460  
 ttattttcag gataggtgtc ctaaagtggg gtctttggaa agctgggtgag gccatgttgc 26520  
 ccgtttcagg tgttccgtgc tcaaagtat tcatttctg aaaaattcag ggagtgcaca 26580  
 cttttgtaca ttttctatg tgtatatgat accattatg aaatcttaa aatatatg 26640  
 gttcacctga atccccagcc atttggtaga gaagatagaa aacctacaga ggaggctaag 26700

attttattag aaaattcagc ttctcgacgg aggtattggc tttaaagtca aggcaatgca 26760  
 tctattcctt cttttgatat aactagctaa aagatctctt aaattcaag tggccctcat 26820  
 cttactgtta ctgcaattta ctcttaatta caaattatat aaaaataggt tttgaaatac 26880  
 tgtagcgaca aagtaacata cctctgctcc attacacaga taaaacctct aaggaacacc 26940  
 tcctctctta acaggcatta accaactgca gaaactgcag aaggacaggg ctatttggga 27000  
 ataacacagc tcccttccct gtctgttccc tcccattgtc aggettctgt ggagccat 27060  
 tcagagcaac atagggaggg ggaagagaaa atcaaccctc tggggaagga aagctcccaa 27120  
 tcacagagc aaacatgggt actcttgttt gtgggagctc ccagggcctc ccagctcacc 27180  
 gagcattctg agccctgctc cttacactaa ttgtattatg caaccataaa tgatgtctgc 27240  
 tgtaccagcg gggacagttt attttaatag attggtataa cttggcgaga tcttatctgc 27300  
 atgtttcatc ttggattttt agctcaattc aactcaatag gcatgtgtca aatgtctact 27360  
 gcagactgag cactgaaaag ctgctgggta cagggttaca tggatagaaa acgtagcctc 27420  
 tgaccocctaa ggagcctgta atccagatcc ccattctttc catcccattc tcccaagcaa 27480  
 gaatttacct aatgtggttt gcgagaatth aagagctgga aaggtggtca cgagaagccg 27540  
 gaatgggttc gctaaaatgt gtctatatga ttaagcataa cgtagctttg cagcactctt 27600  
 cacagctctc tcagagcctt ccgcacgcgg tgtctcattt gaatacttgt gtgaggatag 27660  
 cctcatacc ctcagtgagc tcttcatgga ttgtatcagt agacagcaag cctcacactt 27720  
 ctatgctcac ggaagaccaa atttgccttg aaaaatcttt atagtctctt cacatttcta 27780  
 agttgacatc aaaaatcggg taccataaaa tcttaatagt tgaagagatg taatttcaat 27840  
 tatttggtaa acctgacctt cattgtcaaa gcaattagtc aactcagatt tactttctcc 27900  
 cagataatag attctgactt ctttttttct gattaaaaaa cttaacacct tcctcaggag 27960  
 atctatctca gttctgaatg ctgattctaa ctaagaagga tatttggcta catgctggga 28020  
 agaggggtac tgaggcacgc cgcgattcca tccagcatt tccagttagt cgggtgcctc 28080  
 tgcactccc gtgttccggc gccagtttag ttgttactc tgggctgtcc ctatactga 28140  
 gtccataaac acttacgact gcagataggg ggaggtttt caaaccttg gtctgaaaag 28200  
 ccatagaagg gagataggaa agcggggggg tggagccaca gtacattcag gtggatccgt 28260  
 ttttggaat agtaciaaact ggaggtgaaa ccctggaaat tgatctgtcg ttcacatgct 28320  
 tcatgccgag tccctgtgga cccacagaga cacactcgcc ccagtttgaa ggctgctaac 28380  
 ttgattctga ggacaccagt gaggtggtag tgtgcaaatg atgtgtgagg aaactttgga 28440  
 ggagtctcac cctgctgga gcacgtggcc cctaaaacag cgcagcctcc caaagacaga 28500  
 agatgtggc tagtgagaag ccaggtatgg tgaactgtc tggatgaagc ttgtcccacc 28560  
 agaggctcgc ttgtttcatt gagcacctac tgtgtgctg tgggatgcaa acacacgtgt 28620  
 ggtccctgcc ctcaggttaa taggcagggg tggaaacagt atgaaactgc tctaaagtca 28680  
 ttttctcaaa ctgggagtga caaatgtatc cacttgaaa agattgagaa ttttataaga 28740  
 tttttaaatt tttgtttatt cacattgagg agaactcaaa ttcttttgaa cttatgtata 28800  
 gatttcacca ttttatagta ataaatcagt cctcctgtgt gtgtgtgtgt atgtgtgtgt 28860  
 gtgtgtatgt aaacctcacc ttgcaatatt attattttta atagccactt gcactttaag 28920  
 gaaattaaga ggacaaaaga aaagtgtctg ttttgtatgt atccacatat ttaccagctg 28980  
 cttccctgcc tggcaggtgt ctggttctgc actgctgtt gtcccttgcc tgaaaatggt 29040  
 tgcctccaat attttgtca gttttctgat tgtttacagt ggcagaggag ggtagatctg 29100  
 gtaccagtta gtaattgcca gaggtggaag tctgtggatg aaatttgtat aacatggaac 29160  
 gttagtcca cagttaatgc tactcaattg gaacctatgg aaattatth ttggtgaaaa 29220  
 gggcccatgc gttatgaaat ttgagatcca tcaacttaag tgaatgtagg ccctggatac 29280  
 agtgggagct cagaagagca aatcagttgg tcacctgtct caacgtatth tactaagggc 29340  
 atcagtaagg ctttctatga cctgctcctt caatgcttgg ttgacatttg gggagcaaaag 29400  
 ataaactaag gattctaagt tctgtcctgt gatgctgtaa ggggaatctc aaacctctag 29460  
 gtggaggagt gcagagatga ccaggatggt ggaagcctgc aggagagctg aacacctgaa 29520  
 gacaccagt gggaagacca ggacctta cgcaccatctc tgctgctcaa gactggcaga 29580  
 gagaagaggg tttgtgatga gaaaagggtg tgaaggcac aaggaggcac agagcatgtc 29640  
 aggtcccata tcccaaaagg aatgtgcttg ggtgagggag agctcctcca tggctggagg 29700  
 cattcagaga ccaggcagtc gcttgtgggt ttgtgattag agtgaggttc ttttataaaag 29760  
 ggagtgagaa gagaaggtct gtggatactt gagtgtatcg gtaattaaga aataaattgt 29820  
 gtacatcca tttctttcca cttttctct aagctcaca gtggctgcaa agaaagcagt 29880  
 ccgtgaaact aactgtgctc ccagacaggg gagagaaatg gggctcctct tgagtthcct ctgtgccgat 30000  
 gataatgagg gagcgtggg agetaattaa acactgaagc agtatagctc tcttactata 30060  
 acctttctct ttgttaaaac ttactgttct cttcactgac agttctctta ctatacactg 30120  
 cactggtagt catagttctc aattccccgc atgtgtcccg gtttgaaagc cactgtgctt 30180  
 atggtgacgc agaaattcag cagttgagtc ttgttccaac aaggaaagtt gcttattgga 30240  
 tgctgtggat taggatcaga ttgagttctg catcaggctt ggaagtgggc tctgtggagg 30300  
 aagttttgct gcagggagcc cgcagcctc aagaaaaata tgaaaagtgg attatgcctc 30360  
 tcagaaggag gatccccac actttctgca gaatgacagt attcatatcc tacattttt 30420  
 caaagcgata ttaactctga gacctgcagc taaagtcaag tagaatttag ggataattaa 30480

taggaggaag gtggggttgg aagatctgca tgattatagt cctctgatat aactggaaaa 30540  
 ttctttccat tagcaaggag ctttggttaa tataaaatgg acagattaaa cctaggcaat 30600  
 ttattttact cattgctgta tttttatttc agagctgggt gaaaatatta caaagtaata 30660  
 ttttaaagtg cttatctaaa ctcttactct gcattttatc attgggttat gaaatgactg 30720  
 gggaaagact tttcttgctt ttattttctca gtgtctactt ataaacatgt tttttgaaact 30780  
 actgtttttg tgacaacatg cttttttccc agaaaatctc aggttaacat taaataggca 30840  
 ctggatgttt atctgatctt gtttatagaa acacaagaaa attttaacct tgtatatact 30900  
 ttactcaatt aactaggtaa gaggtcattg aaacatttag aattccactc tacatttcaa 30960  
 taattatcag gtgaaagcta ctgcatctac atcagaagat gtttgtaatt tatttaagaa 31020  
 taaaattagc tatgcaagaa atagtatgtg gagtctatg tggaaatcac agaaacctg 31080  
 acaacttgat gatctttccg caagctaaaa atatcactct ggatcacagc agtagaggac 31140  
 tctgtaaatt taatctgtgt gtctcctgta aataagtgca ttagcagtac acaggtgggtg 31200  
 tcagagtcaag tgatgatgga tagaaattct acataaaatc caggctcagt ggctcatgcc 31260  
 tttaatccca gcactttggg agtctgaggc ggggtgatca cctgagggtca ggagttcgag 31320  
 accagcctgg ccaacatggc aaaacctcgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagctggat 31380  
 gatggcacat gcctgtatcc ccagctattc gggaggcgga ggcaggagaa tctcttgaac 31440  
 ctgggaggta gaggttgacg tgagccgaga tcacgccatt gcactccagc ctgggcaaaa 31500  
 gagcgacact ccatcgcaaa aaaaaagaa gtaagaagtt ttacataaaa acgtggagtg 31560  
 agccaaggt gccatttatc cagccatac acatcgtacc atgtacagag tggacaccag 31620  
 ataaatacat tgactgcatg ccacaaacat atatatgtag gcaccgttg c attcaaatac 31680  
 acatctgcag ccctaacaca tctttatttg ctaacgagca tcaatgtatt taaaaacaaa 31740  
 catgtttaaa ctagtgaatg attagattat aatgatctta attcataagt tttctcattg 31800  
 gccttttgta tacttcaatt gtaataccta gaaaaacagt tatgtccaaa ggagtgaata 31860  
 ggcttatctc gaaacaggtg agcgtgacaa gtgttttctt acttatttta cttttcagat 31920  
 aattcatcct taaagtacat tagtttaaaa gtagtgttta aggaaacagt acttgagta 31980  
 aaacttgaat cattgttaag gaaaactata ccttaacttc atgtaatcac aattaacct 32040  
 cttcatatag aaggatctaa gaattttctg cagcattcac cagcaccaa aagctcagag 32100  
 acatatatct ctttctctgt atatgtatct ccttagtaat taaagaaat gattatttt 32220  
 ggtcagagta atatatgatc ttctgagtcc cctgataaaa agtcttaacc atgacaacca 32280  
 gcatgaaata tgataaagt attttaagtg gactttcatt taccttggaa acagctatta 32340  
 ttaaagatta catcaagaa ccaataagttt cagtttgct ccacacatgt cttgtaaaaag 32400  
 actggtaac tcaagaaaca cagtaatgac aagaggtaga agttacatcc ttgctgtctg 32460  
 tcaaataact ggtggttatc gcacaaggt gggagacca taggtgctaa atgaggaact 32520  
 attgaacctt ccagagctg atttcacgga caagaaaatc catgtccatt tggttctgtg 32580  
 acttaagaa agaaaatgga atgtctttt acacttggt catggttgca agattgcccc 32640  
 acccacatcc tttgtatcct atgcagcatg gatgtgggaa aaagtctcct ctgcaaaggg 32700  
 tgttttctac ttatagtctc cgtatgtgca cgaggtcgtt ataaagctg aaaataggg 32760  
 ggttaatgca aggtgatctt ttaattatc caaccagaag acataacata taggggaatc 32820  
 ctccaacc tctgagtaaa ataatgataa caggtcaaac tttgcggtcc cacgtgaggc 32880  
 aaaagaaatc tttgagtgaa actttgcatc tacaagttta acaaatgatg ctttctcagt 32940  
 tggagatgag tattgtcttg taagattgca aatgacttca tgaggaggta gaagctatct 33000  
 ttacctctgg aaatggaaat ttacgatag actctcacgt ctagatgtgt catgtattat 33060  
 gtgaatttcc tttcgctgtg agttataaag cacagccctc tataagtata tatattccac 33120  
 gttaaattgg tatgtcttga cctatccttc aaactgctat ttaatgactg tctgctatgt 33180  
 ctctttcaaa tcggatggta ttaactctg atagatcgg gcgcgttcaa ggtggcatgg 33240  
 tcaaggcact gctctcaatg tctgaaatag ggcctacgag ctgagttgtg aatcaagtta 33300  
 ccgtagactc aatgttagta ggtctaaacc agtagctctt aactgagaca atcctgtcct 33360  
 atagattttc ggaatgttaa tggcaatggt tggagaacct tttggttgtc aactggggc 33420  
 catctcacct gggagacatc ggatggtggt aaacaagttt tttgtttgt ttgttttgtt 33480  
 atctagttag tagaggtcag tgtcaccag gctggagtgc agtgggtgga tctcagctca 33540  
 tttgagacag agtctcactt gttcaagcaa ttcttatgcc tcagcctccc aagtagtagc 33600  
 ctgcaacctc tgectcctag actacactca gctaattttt gcatttttag tagagacggg 33660  
 tgggattaca ggtgtgcacc tttgtctcga actcctggcc tcaagagaac cgccccctc 33720  
 gttttgccat gttggtcagg gattacaggt gtgagccacc gtgccaggc taacattctt 33780  
 ttggcctccc aatattgccc accatacaga ggaatccca gccagaatg ttaatagttc 33840  
 taatgcatag gacagcccc aaaccaagg ttaagccaag tcaacttatc tatcttctt aaaattgcat 33900  
 taaggttagc tctgttctt cattcctctt gctttgcagt taatgatcct ttgcctggac 33960  
 aagaatgcag cccagaagag caacagccag catgcaggat ggcattcctg accagttgca 34020  
 tttctaagtg cattccaacc tcacctgctt cagcttgttc aacctgaaa cctaccaagt 34080  
 ctggccttag gccacgtgaa gacgccttag ttatatgcac ccaccagac acttgctcag 34140  
 gaaagcaaga gtggggccct ggccttagaa actggctcct tcaactgctgt agaaacaaca 34200  
 aaaggaatca ataaaaacacg tgcttttctt ttttcttctt acttttctt gtcttgcaa 34260

tgcaaggatg	ccattaggta	aagaaatcct	tcaccacact	aatcctgcag	agccagaaga	34320
gaaaccagct	tgttctaacc	cagctttgtc	atggagagaa	ggcagctgct	ccagtctgaa	34380
ctattctttc	ttttggtagc	agcctgcccc	agggtgaaag	tgtgtttaat	agtttgaatt	34440
acacaagtga	acagtaaattg	tatgcctggt	tctgctttat	gggactttga	aataatggtg	34500
tttgtgccaa	ggttttagat	tactatacct	aacaacctag	aaaaagaaat	gaaaaggaag	34560
ccttctgcca	ggcagaggtc	actacggggc	tggagctggg	cacctgactc	agcagctgcc	34620
cagatcccca	gagctgagaa	gtcaccatgc	atttgtgggtg	cttcgagcga	gttaccagag	34680
tcttggaaca	gagcagcaca	cctgcggggg	gtccccctgg	catttgggca	gggcaggtga	34740
ccaaggtct	tgttggaact	gaagtccage	ttgaaaagca	aatctgggtg	tgagctagag	34800
tccagtaaca	cttgtttccc	gccccecccc	gcataactcg	tgtgtcctaa	aatacaataa	34860
tttcttgaac	ttcagtcact	tatgcctata	agcgggcata	caacaggggc	acaataaatg	34920
tttgttaagt	gaatgaattc	tttcagaact	agatgggatc	ttagtccaac	tctcttattt	34980
aacgaggtcc	acagaggttc	tgcgattgtc	taagaaagaa	ggctgtgttc	atggcctttg	35040
ttgtttacgt	ggcctgtgta	ttctcttggc	tccgtgaaag	tccctgatgca	gacattccgg	35100
ccatctagaa	aggcatgcag	acaagccatc	cagctggcat	gatcctgagt	ccagctttct	35160
ttaaaagagc	ttccaaaact	gcttaagctt	tgactgcaca	aaacctgcat	cacctccagt	35220
tgagaaactc	aagagaataa	gtaagttagt	gagttggaga	ccccagctta	actactagtt	35280
ttaaaatagt	gaaatcaaca	ttttcaaatc	tttgacttca	ctaagattta	ataaagttta	35340
ttaatcatat	attatgagtt	attgctctct	ctttatgtct	gtaatgcagt	tgctcctctc	35400
tgtataaatt	aataagtttt	agagatccaa	aatgagaatt	ttaaaataaa	ttacgtatat	35460
tttaatcaag	tttaatttga	ctatatccag	ctaacaactt	gattgaactt	cacttgcttt	35520
tctatgacag	gttttttgtt	cttagtaaaa	gaccccagtt	ttctcacttg	tgaacagaag	35580
gggttagact	tcatgacagc	taaggttcct	tccgtctcta	acaaaagtgg	cctgaagaga	35640
ggcttctaga	ctatactcac	ggtgggtct	tgggacttca	gagtcagctc	catcacttaa	35700
gtggctgtgt	gattgagtg	agacacctca	atctctttgt	gcctcagttt	cctcacctgt	35760
cgagtgtcaa	catgatggca	cctaaagctg	ttgagacttc	agaaaggtaa	tgtgtgaaaa	35820
gtgaaaagtg	cctggcatcc	aggaagtact	caataaatac	caactatfff	attgctgcag	35880
ctgttcttat	agatgtgatt	tctagaacat	tgcttcttaa	tagggtagcc	atgggccaca	35940
attgttggct	gttcgggtgtt	tcacatatgg	ttagtccaaa	ctaagatgtg	ttgtgagctt	36000
caaatacaca	ctggattgtg	agacttagg	acaaggaaaa	caatgttaat	aaaatctcat	36060
tgataaactt	taaatatttt	acatgttgaa	atgaaaatat	ttgggacata	ttgagttaaa	36120
taaaacagga	gattaatttc	ttctgtttct	ttctactttt	tttattagtg	tggctactca	36180
aaaatgtgac	attatgtatg	catctcgtat	tacatttcta	ttggacagca	gcgctctaga	36240
cagtactatg	ggtagtatct	gtggggaggt	tctcagaaac	atgtcgcag	ctctttttaga	36300
accttaagt	attcctagtc	tcctctactt	ccagcccttg	gctcttgggc	ctcagctctt	36360
ttacttttgc	ggctgtgttt	ctctgaaggc	ttggcattag	tagattgaaa	agaataacca	36420
tctagggaaa	tgtgaattca	gtttctttct	gacattctgc	tctctacaag	gggatattat	36480
gtcacacata	acctaactcc	aaaataatga	agtgaggcct	aattccttac	tcttcagaga	36540
gccactgtg	gaagtgtcac	tgaccttgtg	tatgggctgc	ccttcatggc	tctgggagtc	36600
attataaagg	gcagcatttg	gcgtgggtgcg	tcctaagcca	gtgtttctcg	gctctgttcc	36660
ttagacatgt	gttagtggtta	atagatgttc	ttggaaaaaa	aaaaaaaaaa	cagcattctg	36720
aggctcaaca	tgctcagaaa	gcttgggaatc	tgactacgc	ttctcgtaca	catttcatat	36780
taaagatttt	ggaaagtcct	gcaatacaga	gccctgtcta	atattgccac	aaccacaat	36840
tgctcaaatg	taaatagatt	tgagtttatt	cacattcaga	tcacctctta	aggccccacc	36900
tcccaatgct	gtcacaatgg	caattagatt	tcocattgag	ttttggaagg	gacattcaga	36960
ccacagcagg	ggaaagcagg	gtacttgcgt	ctttgcaagt	gtgtccacat	ctaattaata	37020
gtacagttct	tactcttggg	gtgtccgggtg	atattaaaaa	ttaatgtgcc	ttatttagat	37080
aagtaacata	aaaatcacia	aatgtatgcc	ttagatttat	atgtatttat	aactagtcta	37140
tttctgaaa	acagttgaga	caccttgtaa	aagttaccgg	tacgataggg	ccattccaac	37200
aaagctgtaa	agtggtgata	acacagtcac	aaagaagagg	agatagctct	gggagaaaag	37260
gtggcccaga	aaccagctct	gagcctcatg	gctgcaggca	aggtctgcag	gttccctggtc	37320
ctgattgcag	gccatttgct	gccttgagtg	gtggttacac	aaggccagcc	ctggggggtat	37380
caccagaaac	acctagtaca	cgaatttcag	tttagaggac	gaagcattac	tggagtattg	37440
ttatgcagga	aaacttttct	ctaaaaatgc	cctgaaaaga	gagtagccta	atgcattcaa	37500
tcaaaatggt	tttaagtggg	aaacatattg	tgtgtacttg	atctggcctg	ctgcttttaa	37560
aagattaaaa	ctgggactgg	gcatgggtggc	tcacacctgt	aatcccagca	ctttgggagg	37620
cagaggcagg	tggatcacct	gaggtcaaga	gttggagacc	agcctgacca	agatggtgaa	37680
accccatgcc	tactaaaaat	gcaaaaagtt	agccaggctt	ggtggcgcac	gccggtaatc	37740
ccagctagtt	gaggggctga	ggcaggggaa	tcacttgaac	ctgggagccg	gaggttgacg	37800
tgagctgaga	tcgcatcatt	gtactccagc	ctgggcaaca	agagtgaac	tccatctcga	37860
aaacaacaaa	acaacaacaaa	aaacactggg	gccaagaac	tctgtgtgct	gtatcaccta	37920
accacatttc	atgacacggc	tagagaagaa	tcatgcaaat	aaaaatttcc	aacatgttcg	37980
taaactggga	aagtatttca	ctggggagtg	agcagaaaag	taatactata	acctctatat	38040

ctagacaaat	gtgaattcag	tttcacatat	aaatatataa	gtgaaaaaat	atataaatat	38100
aaataaatatg	aaataatggg	tatctcacca	ctttctacat	cttttgtgaa	tattttatag	38160
tgctcaaata	tattagtgc	ctagtatatg	tacattacat	taaataacta	atcattttatt	38220
aggaggatgt	gcttgTTTT	tgctaataaa	gatgataata	aaaaaatcct	tagaccccc	38280
ctcggTTTTgt	tttcagttag	gaattagggg	tatttataag	aatatcttta	aatgacacat	38340
gccttgctct	gggacgaggc	atctgcatgg	gtgacacata	tgtgttgtgt	gtacaggctc	38400
ccagcatttc	cagggccctg	ctcagaatgt	aggccttact	gattcttaca	gagttacaag	38460
cgctggtgag	gttggcgaag	tttaggtaaa	cacagctggg	aatgccccat	ggcctctggg	38520
tgactttgga	catcactgaa	ctttaccctt	agagatgcat	acctgcatct	ttttaccct	38580
gatagggcct	tccatgatgc	tttcaaagt	tttttgtctg	cttttcgggt	aatagacttt	38640
cacagtagcc	aattgaatat	attggttaaa	tgcattctct	tatacacaga	ctggattcaa	38700
actgaggttg	tgtctctccc	tggctgtgtg	acgttgggta	tgatccaagt	gtcagattac	38760
tcaacttcaa	aatgaggaca	gagcctttcc	cttctagggc	tgccaggaac	attgaatgag	38820
agagtgtctg	cagcttagta	caggtgttca	ttgctcttgt	atgggtactgt	ctgtggcacg	38880
gctagataaa	atacagtagc	cactgattca	aatttcaact	gaggagtaaa	ataaaactgaa	38940
taacttagaa	aagttttctt	cttttgaatg	actctaagaa	tttaaggagc	atgtgagtgt	39000
tgatggctct	aaaagggtaa	cagagcccaa	ctagctcagt	tctcagcatg	aaaatagtca	39060
tatggcacag	actcagtgga	gtgggtgcac	ttcaataact	ggaagcacag	atgccctaca	39120
gcagcatcaa	agatggcact	ctaaactact	ttcaatcctt	taaaataaat	ggaaacgcac	39180
athtagtatg	catatgacaa	cacgaaggac	ttcgattttg	ctgatgcaat	acagttttac	39240
aggatttttt	atactcaaat	tagtaaaatt	ctgtattgca	tccaaattat	aaattataat	39300
atcatctaga	ttggacatag	gaataacgac	cactggatc	tgcccagaaa	gctctaccgc	39360
ctgtttataa	gctcctgcag	gagacacaaa	aagaagagaa	tttgaatata	acttgaaatg	39420
accgtaatct	cctgccccaa	ctcatttcat	taccaaaccg	cctctttctt	cattatttct	39480
cctgaagcac	aaatctatag	agaactcagc	tgccagtctc	tcccactgca	ctcagcagtg	39540
aaagggttag	gocctaggctt	ttcaaacaga	ccagtgcctg	tatcagccct	taaacatctc	39600
tggagaagga	aatgggatcc	ttctttggta	attcattttt	gacagtggg	gattaggtgt	39660
tctgtatctg	gggggcttg	ctgtcttctc	tctcctcct	cccactgcag	accctctcct	39720
ccccccccct	ctccagctct	ctgatgactg	cttcatgctc	cttccacctg	aggactgcca	39780
gcacagccta	ttgcaggaac	agccaatgag	gggtggctg	tgctctttta	tttataaaa	39840
tataaactca	agcaaaactc	agactatgtg	tcccaagat	cagaggagca	caaactcctt	39900
gcttacagat	tgcatggggg	gcacattctt	taaaattggt	ccctgatcta	gactctagcc	39960
tgagaatcat	ctttaagttc	agaatttcca	ctcatgacct	cacatctgtg	ggctcccaca	40020
ttgtcttcca	aaacacacat	ggcatctggc	atcaccttca	ccccaccct	cagagcctca	40080
tctccctgca	ggtagatagt	caaggcaacc	tcttcaactc	tctgccaagc	ctcctctcct	40140
cagctcttcc	cttctctct	ctttttgaaa	atatttttaa	ttgtggcaaa	atatacacaa	40200
cataaaattt	accatcttaa	tcatgtataa	aagtggagtt	cagtggcatt	aaatacattc	40260
acgttgtctt	atagccataa	acaccattca	tctccagagc	tcctttcctc	ttgcaaagct	40320
gaaactctgt	ccccattaag	caatggctct	gttttctctc	gttccccccag	ccccggcca	40380
ccatctcag	ttttctgtct	ctgtgagttt	gattactcta	agcacctctt	ataagtggat	40440
catacaatgt	atctgtcttt	ttgtgactgg	cttgtttcac	tttccataat	gtcttcaagg	40500
ttcatccacg	ttgcagcata	tggcagaaca	tctgtccatt	tccaggctga	atgggtactct	40560
tttgtacgtg	tggaccacat	ttcattttatc	cattcatcca	cgggagggca	cttgggttgc	40620
ttctgctttt	tagctattgt	gaataacgct	gctatgaaca	tagctgtatg	cctttgtctt	40680
ttaaagccca	aatctgatca	agtcactccc	cagcttaaaa	ccttccactg	ctccccagca	40740
gtgggataaa	ggccagtctc	ccctgtaggt	ctctcccgc	agccctgctc	agtcttcttg	40800
cttgtcatcc	ttggctaggg	cttgcattgc	catagccctc	tgccctgtgt	cacgctctct	40860
catcttggag	catgagcctt	ccatcatctc	taccagatga	actctcattt	cttctttcaa	40920
aaaataaaaa	acccaaaaaa	cccagagatc	ccaactgtcc	tggtgtctgc	atagtctgca	40980
gcacacgccc	cctccatggc	ccttctcca	taagcagaat	cactcctcac	tgttcctgca	41040
gcacctcctg	tgtgcccaca	cagctgtcct	gcggtgggct	gtgtgtgtga	gtgtgcccc	41100
tctaggacct	gagctccttc	tggaggggtg	gcacagcatc	cattcattct	gggaatcctg	41160
gtcggcacca	tgctagaact	tctgcaagtg	agtgcctttg	gtgctggccc	atggggagca	41220
tgttggtaag	gcatactttt	gcagattcca	gttgcctgtg	aggttgttgc	tctttgcaca	41280
agtttcttct	agtcaccagt	gaagtgacat	gtgtggcagg	catggcccag	ggaggctttt	41340
tcataaagaa	gaggttgaat	ctttggggct	gtggtttgaa	tatgtccctc	aagcttatgt	41400
gttgaaact	taatcccaaa	tgcaatagtg	ttaggaggtg	gggcctaate	acaggtgatt	41460
aggctataag	gctctgccct	catggatggc	ttaacatggt	tagtgaggca	gtgggttagc	41520
tattgtgaga	gtgggcttgt	tagaaaattg	agtgcagccc	cctcttgctt	gctggctacc	41580
atgetctctt	gcttttctgc	cttctgccgt	gggggtgacac	agcaagaaga	ccctccccag	41640
atgetggcac	catgccctgg	gactttccag	ccttcagaac	cacgagccag	acaaatttct	41700
tttctttata	aattcccag	tctgtggtat	tctgttaatag	aaacacaaaa	tggactaaga	41760
caatcttctt	tcatcaagtt	agggtacca	cctttaaaga	ctgccagctc	aagggttaaag	41820

gaaacttttc aagagcagtc caaacatgat ctggccctca gctactctcc agggcatgac 41880  
 caccctatca cccactggct cacacagacg ctgaccactg cttagtttct caaactgaag 41940  
 ttttctcctc cagagctttt gcaaaacctt ttctttgcct ggaaaactcc cccacaaat 42000  
 ctttagttgt aggttccttc tcatcttgca gaattattag tttgctcttc aaatagcttc 42060  
 tccagctaga ctatcaacte caggagggca gagttcttct tcgcttcctt caccatggtg 42120  
 cccactgagt ccagaactgt atagcagttt gattgaaaaa atccacaggg tggaggatga 42180  
 gaggaccctg gatcccagcc tcacagcctc ttacttcacc tgtgtgattt tggccaagtc 42240  
 ctttattctt cctgggcttt agttttccct tatctaaaat atgagaaaag ttcccctctc 42300  
 ctgggtattc tgggagactc atgtaaaagg cactgagcca gtgcagcaca tctatgacca 42360  
 ggaagggtca gcttctgcc ttgcatgaga cacacattcc cttcttcctg cacagttatt 42420  
 catgagttaa atatgtattg agaagtgggt tctcaggaga tgatgcatcc acagcattgt 42480  
 ttgtatgcct ctgtctttga tgtccctgcc tgagtgcgcc acttttagagc ccttctgctc 42540  
 ttcagaaacc agacttttct tccaatagtt tcagtaatca atcgatcaat caatcaacca 42600  
 atcaacagtg ataataatca tgagtgagcc cctgcccgtg ctggctgtgt cctgctgaag 42660  
 gcacactaag tgctgcctt cccagaagcc tcaggaagct tgcgaagctc aggtgcatgg 42720  
 atgctgggtg gaatgaggaa gggatgcagc caggtagaga aatgccctgc catcactgac 42780  
 atcagcatct gtgaagagct ggccaggctt ttgtcacag tggttgacac agtcaaggag 42840  
 caagggtccc gtaggagagg ggagtcaagg gctccgggtg ggaatggagc tgggggctga 42900  
 tgctggcttc tggagcactg taatgtgact gagaaagggt aaggagccgt tctgaaaaag 42960  
 aagaaggcag gagctcgcac agctcttgac tcatcttgac ttctttttcc tgcttcatcc 43020  
 aagcaggtcg actctctcgt gatctcagag acagagtga gtcatgagtg ggaggggagc 43080  
 acagaaaata agacctgat tcccagcatt gggagactcc ctgctcccct gagtctcgga 43140  
 aaatagcacc cttcaaatgt tttagggatc cagatttgat gaagagatgt tattttggct 43200  
 tttagattct taggagagat ttgtcttctc caggtcagga agaaaatgct gcccgtgca 43260  
 cttctctcgg gacagactct ttttaattatt actagtttaa tgtatgtttt gcttagttaa 43320  
 ggaaaacccc tgtggtttct tgacgtgctt cagtattcta actcacagct gattcagttc 43380  
 agggggctgg ggagatgtcc tcgacctctg gaaaggaggg tgcattctta gaaataaggc 43440  
 taagtatgcc actgacactg tctgcataaa cgtgtgtgat ctcaggtcca aaggatgggg 43500  
 cctggctctaa gccagggagc tgggaaatca ttttctctgt gcaacttgct aagaccattc 43560  
 tgtgaccttg gtgtctctgg gccttctctt agattttcta agttggctag tcagtgagc 43620  
 tgccatccct cctttgccc ccttctactc ccagagttcc tccaagaaat tgcgggcaa 43680  
 tgcctgtttc atgagagctg agtttgctgt gtcttccact tagaaacaac actgtggacc 43740  
 aggaggacac acagctccca gggccatcac cacacaaagt gaaggctggt gaatccgagg 43800  
 cttctagccc ttgcccggcc aggcccgag cactccgctc cccaaccag ccgctgcttt 43860  
 gtcgcaggaa cctcagcagg gcaggggtt tcttaggagg acatccgatt cccagccatt 43920  
 cctttcagtg aatcacctga gctcacattc ttttttctt tatttttgaa gctcttagcc 43980  
 aatctgcttc gcgatgaacc agttttgctt gaagcagaca aaccgattg tcaggagaca 44040  
 gtgtgatatt cttcagcttc tgaggaagag ttttcatatt cccaattcg caaaaaagt 44100  
 caggtccctc cctccctccc tctccgtaga atattttcca tgtgtgtaa caatggctga 44160  
 gcgtggtaga tgccaggaat ttctgtcaac cctcaaagag gaaagccctg cctaattggtc 44220  
 tgcccgttct tgttcactcc ctgcccagg ctccccacc gccttctttc tggaggat 44280  
 aaaggctcct gcttatacct ggcactgcac gcttcgctcc ctctgatctc ctgactgtca 44340  
 tgcccagtgct ctcagcctat cattctacct ctaactcgac cttgagtgac cttgagcaag 44400  
 tttctcagga ttccacctcc aagtcaactc ccctttggga tatgcagcac taagttaagc 44460  
 ttgcctggaa aacatcactt gaagctggaa aaccactttt aacacagcgg gaaaagctat 44520  
 ttgttcagac aggagtgggg tgggtctggg cagagcactg ctctaacttg gccatgcegt 44580  
 ggcagcagct cctttaatgc cactttttcc tggcgcgcc gcggggcctg gagctcagaa 44640  
 agaggggaac gctccctcgt ctctcaacag ttgctccaga caggtcagca aacatggaat 44700  
 tcagaatggt cattaaacac tggctgtgtc ttttgtgtc aaaagcaaga cactctctct 44760  
 gaaccatggc cccacagaga gtgcagaatg tgtgaaacct gccgggaagg tctggacccc 44820  
 ttgccccgca gtgggcagca ccgtgcctcc gttcacacca ctcacatggc tgtgcctctg 44880  
 cttccttctg gcatggctgc ttcttctca ggtctcaacc atctccctca gatgctctt 44940  
 cccatgtttg tggctacagg tcccctgac ctgcagagg agagcactca ccagcagccc 45000  
 agcctcgttg gcacccatg tttgcatttg caggccctag aaccactcca agctccgtgt 45060  
 ggcgagatgc accctcctgc cctcactgg ggagctgcc tcctgttcac agcggcacct 45120  
 gagtcacaca tctggagcca tctggactg cctcatttcc ccgatggggg gtttccctga 45180  
 cttcatccat cctgtctttt gggccccat aataactgac atgggtcggc ccgtaccagc 45240  
 ccctgtgaga agggctttaa ctgccttccc acccctgct catcttagag tctctctata 45300  
 gtgctgctga aagaatctct aatcagtggt ttctcaacct cagccgcaca ttgagaatca 45360  
 cctgggaccc ttaaaaaaat cttaactctt ggtccaagaa ttctattaca atcggctctg 45420  
 gatggggccc tacaggtatt tttttaagc tctccagtg gtaatgata gctagagttg 45480  
 agtatcctg ctctaactg catgctggc gccttttagg tggctctct 45540  
 tggctttctc tatctaaagt tcaaaaccga acatgtgcgc attcagtgca cccattttca 45600

actgtgcatt aacacattca gccaccagc aagatttatg aaccattttc tgctgttgta 45660  
 tataacatat catatgcata atggcatagg ttattgtttt cttcaaaata tatgagatgt 45720  
 gagtccttct acgaactgac tcacactgat tgcccaactt cctctctcga ggtctcatcc 45780  
 tctttccctg cagcctgtctc cctcttgca cgcacacacac acacacacac cacacacaca 45840  
 cacacaccac acacaccagg gtcgatgcca tctaccctgg acttcatctt gaactccttc 45900  
 gagtgtgagt cactactcct ttgtgcacct ctgctttctc ttctcaagat gttcacctgc 45960  
 ttgaggtcag ttccttgagc gtcttccact tgccatgttc accacagtgc tcaacatgcc 46020  
 tgaatgcatg gatggcgact tctcagatcc tcagtctcct catctgggta ataaggcatt 46080  
 gggttggcgg gtccatctgg tttcttccag ctctgagagt gcatttgctc tgtgattcat 46140  
 tcgttccaca aacttcacc aattaaagag agggtaacaa aggtgaacat ccttggctcc 46200  
 cagcagatgc tctcaaaac ctgaaaaatc agataggtga gggagattg aatgaaaggc 46260  
 ctcttatgat tctgcagcaa ttttggtggt ttaagaactc tatggaaaaa tcatcagtat 46320  
 ttctggaatt gaagtaaaat ggatagtgag cctctgtgta tgtgaaggcc cgcactctgga 46380  
 acatgaaaga acctgtctga tgtgttctag tcaggaaagc aggtagccaa tactatttat 46440  
 agaattttaca gaaactgaag attttgtttc tactgatttt caaaatagta ttatgtctga 46500  
 ttttttccct cagaaatata cttctgctc ttctcaacaa actcatttga aaatatgatt 46560  
 agaacatgat agaattttac tcatttgcca actgcggttc ccatttcaca tattgttaga 46620  
 attctgcatg gtggctttgc cctttaacca ctaactgata aatgatgtag tttagctttta 46680  
 aatgtgtgga aaaatataat ttcaggttca accataggtc agaagtacac gtgttttggt 46740  
 agtctatttg tctctcagtc atctcatgga aaattctcag cttttggtat ggaaataatt 46800  
 ttcttgaagg caatatttgt tgagtgactg acggaatgaa aaacgccagt tgcgtaagtg 46860  
 tgaaaaagat ctgggtgttt tcattggatc caaattccac atgagccaac aacagcgtgg 46920  
 tgtggaggct ggagcacatt aataagaaca gtgtcctaaa ttcaggaggt aatgctctgc 46980  
 ccattgccctg tgcagctcag acggtgtgtg tgtaaccag tgtaaccag ggcacatttc 47040  
 agggggccac agggagctgc agcttgttaag gtggagtgca gccaacagag cagagagtca 47100  
 gaatccccgc agagtgttg aaggcacaag gatgctcagc aaggaagaca gacttatagg 47160  
 tgggtgcgact gccatcctct ggtactgaag gtgctatcat ggagggaggg aagttagattg 47220  
 accctcctgg ctccagagta cggaaactcag acaaacggtc agaagcttac agggaggcca 47280  
 attttggatc aactttaaga agaatttttt aaaagctaga gcaatcctaa aatggaattt 47340  
 gctctttata aagtgcgaa tgcctcacc ttggaattgct taagcaaagt tgggacggcc 47400  
 agttgtgagt aatctcctt ccaatccata cccgaaactc ccagaaacgt ggacttccct 47460  
 gacactgagc acctcttaat taagcatctc ataagtgaac aaaaccagc ccttcaaaaga 47520  
 agtcaacttta tttatgtgtg ggtctgcagc ttggatttct tgataatgtt aaataaaact 47580  
 ccactactc tccacaaac acttcaagaa acctaagact tttggccaga gtaacaccga 47640  
 ggtttgagag aaaggatatg tgtgtgagag gtgtggtttc attagaacat attatttgac 47700  
 ttcatgttga atcaacactt ttgtgcaaaa tgcagtttta ccagcctctt tccttgtttt 47760  
 ggtcacataa tttaacttaa cattctcggt acttgathtt ctaacataaa atgggattga 47820  
 gggggaaat ttgaagttcc catggtctgt cctctacatt ctgacagctc attatctctg 47880  
 cggtatgtgt ctcacattta agtgaggta cgggagcag aggcctctca ggcctgaaga 47940  
 tagcctctgt tttcagggaa atactagact gtgagatctg tgacactgaa gcactaagtt 48000  
 catctcacia aagcaacgtg ctctttttaa atggttgatc aaagttactt tcaaaaggaa 48060  
 gtgttagttt ttgttattag ccgaaacaag agctgcttta atgtagtata tttaaaatca 48120  
 tatctcaatt aagatgttat tcaaatacta tttgaccac caatctcatt actggatata 48180  
 tacccaaagg aatagaaatc attctattat aaaaacacat ggctgggcac agtggctcac 48240  
 gcctgtaatc ccagcatttt gggaggccga ggcgggtgga tcacgaggtc aggagttcaa 48300  
 gaccagcctg gccaaagtgg tgaaacctca tctctactaa aaatacaaaa attagccagg 48360  
 cgcgggtgga ggcacctgta atcccagcta ctcggaaggc tgaggcagga aaattgcttg 48420  
 aacgcgggag gcggagtttg cagtgaacag agatgaagcc actgcacttt agcctaggtg 48480  
 acagagcgag actctgtctc aaaaaaaaaa aaagaaccac ttgcatatac actattcaca 48540  
 atagcaaaga cgtggaatca acctaaatgc ccatcgggtg tagactgcat aaagaaaatg 48600  
 tggtagatat ataccacgaa atactatgca gccataaaaa agaacaagat catgtccttt 48660  
 gcggggacat ggatggaact gcaggtcatt atccttagca aacgaataag aaaagaaaac 48720  
 aaaataccgc atgttatcac ttataagtgg gaggtaaatg atgagaacac aaggatacac 48780  
 tggggcctac ttgagggtag agggttgaag ggagagaagc agaaaaaata actattgggg 48840  
 tactaggctt agtaccaggg tgacaaaaata atctgtacaa caaactacta tgacacaagt 48900  
 ttacctgttt aacatacctg cacatgtacc cctgaactta aaaaaathtt taaaaagatg 48960  
 ctatgcaata aaattctcaa ttaagaattt aacttggtaa atgttcattt aatgatctaa 49020  
 aaatatgtgt ctggatggct ctagcaaaaa aataaataat aagtttctca gagatggtaa 49080  
 ggctgaaata aatggggaaa aatctgaatt gtaatccttt ttctgttgga cctgggtgtg 49140  
 gggtttcaca cttgtgggtg aatgtgggcc tctgtgagc accagcaaa aagactaaac 49200  
 tgaacaaaag attaaatgtc acctctaaaa tctgtgcaa caagacttcc agccacagaa 49260  
 tgtccaaact agatttccaa gtaaaaacac attcagagc agatcttaga tctctgttat 49320  
 ctccttggca ccagctggtg ttcatcctca atcgtagcta gagttgaaat aaagagtga 49380

agaactttct	cttttattac	ttaataaact	tccttttttg	agctgtttta	ggcttacaga	49440
aaaattgagt	ggcagtttca	gggagttcca	gcacggcccc	tgtttctttc	tcatggttccc	49500
tgcaggtttc	ccctattatt	aacgtctgtc	attagcatgg	cacatttggt	acaattaatg	49560
agccaatatt	gatacattat	tcactaaagc	ccacaggttg	cgttaggggt	cattccttgg	49620
ggtgtacggt	cttcaggtct	ggacaaatct	ataatgacat	gcattcacca	ttactatata	49680
acgcagagtc	gtctcctggc	cctacaagtc	ccctccttcc	ccacctgctc	actcctcctt	49740
cccaccctcc	ccaaactgtg	gcaaccattt	aacttttgac	tgaatggatt	tattccttatt	49800
ctgccttatt	gtatgtacac	catattttta	taagataaaa	taatagtcta	tagtagactt	49860
ctgtaaatac	tcaatgaata	aatacttgca	tgaatgcagg	aaaaatcaat	cagtcttgca	49920
ggatttctta	tgcgttacat	cgctcctata	agaaagcagt	cattctcacc	gagatgtgct	49980
gagcagatac	tggacatggt	ctgaccacga	taagggctgg	gtggaagtag	ggctggagac	50040
acagagaccc	agtgccaaact	tccaggacct	cggagaact	gaaggcagag	aggctcctctc	50100
agtgtggact	gggcctctgc	tggcagccac	cagcgggcac	agagctgatg	tgtgttatgc	50160
cacgtgggga	aaacctacag	acgattctga	gaaaggctca	cagggacacc	ctctgcccct	50220
aaaagaaca	tttaactcta	athtattttc	gtcactctgc	athttctgac	ctttcccaag	50280
tgtacagttt	tatatgcatt	taactgccea	attgtcatgt	gagattatat	ggttatattt	50340
cattaatata	ttctagtttg	ttcagctgtt	cttactgggt	gaatttgtgt	ggtttcctga	50400
catttttgtt	tttagtagtg	cctcagtagt	tttatacata	attacgtttc	ccttctggat	50460
tatttcttta	gtatctagtt	caagaagtga	aatcgctgga	ttcttgtggt	aaatttttga	50520
athtcacagt	ataatgctga	ttttctcaaa	gtctcacatt	ctaagaaagt	ataatgaggc	50580
aaaacaaaca	acaacatct	taagttgatt	ttttcctagc	atcttttctt	tccatctttg	50640
cttgtagaat	ctagactatt	tcatgaaccc	aagatataat	cagtatcctt	cttcagtatg	50700
gocaaagtga	gthtctcatt	athttacctc	cccttcagga	aatgactttt	catcttgtgt	50760
tttgggagcc	atagatgggt	ctgggcagga	aactggcttt	ggatagacct	agcatgtaga	50820
tggctatttg	gccttgctcc	cagtataacg	atgcagttcc	ctgtgaaagg	gtatgagtag	50880
gthttggggc	tctggatacc	gtgtggcctg	aagagacaag	ggctcaatgc	caactctgcc	50940
tgthtccaac	tgtgtaacca	tgtgagcgtc	aaaaatcatg	gacgtgctct	ggttaacact	51000
gagtgaggagc	tcaacaaatt	attattttta	attgttactt	ggacatggcc	aagttgacta	51060
cactttatgt	tctgctacct	gccagctctga	aagtgacgcc	acagaagggtg	aaccgcatgt	51120
tgggagatgc	tcctcactctg	cttaaatgag	gtgcaaacac	agcccatgcg	cctgctcttc	51180
atgactgtat	ctgtaccagc	aatatttgta	ttggcaaatc	acatgccccca	gtgggaata	51240
cttaagggga	attcaatgga	tttcattcct	tttatgtaat	tggccactta	gtaatagacg	51300
tgtaggtctc	ttgtgtggat	aaggattctg	ccttttatgt	aagatagtgt	ttgcaattca	51360
gctttcaggt	cccagccccg	ggaaggctcc	aggccttcac	aaactggccc	accacagaga	51420
aggaaagcaa	ttgtccaaat	gtgggtagct	tttcttccca	ctgttgtcag	ctgcttccaa	51480
ttagccccca	tatacataat	cccagtttgt	gtctgtatca	gtacaattct	cccagtgcaa	51540
tgtgaatttt	aagccacaga	gggaaagggg	acagagaata	tgctttcatt	cagctctctc	51600
cgtctcacac	ctcttgccct	gcatgcattt	ctttgtctctg	attaacagag	cattttataa	51660
gccacatttg	ctgtgtgaaa	ggcaaagtct	tccttcccac	ggatgacggt	ctccagggat	51720
gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgaga	gagagagaga	gagagagaga	51780
ctgtaaacat	atatctctgt	gaaacttcat	tttccatatg	tgaatttttg	gaaccgagac	51840
aatggaact	tagctaaaag	atgggaaagg	tagactgact	ctgacttaat	ctacttaacc	51900
taccaggcaa	tttataactt	gatggcctaa	tttttgcagc	accagaagc	aagcctgtht	51960
cagcacggca	aaggctcagc	tgctaagtgg	gcagcattgt	tggaggtag	cagcttaggc	52020
tgactgttca	tcaaaggacc	aagcgttga	ggttcgctca	tcgctggagg	ccagagtggg	52080
gagggccatt	taactgctca	agccatgga	actctactgt	cagthtcagg	gaaatttggg	52140
accctggagc	acaaaccaa	actccaatta	accaggagag	gaactcgatc	cccaggagat	52200
aagtgaagag	taagaagtct	atctttagaa	acaagagatg	tccaaggcta	gaaagatggg	52260
gaaggagggt	ggaactgttc	tggagtggg	tctcaatctc	agcaccagca	gctctcaaga	52320
ctttctagag	aaggaaactt	catttctgaa	ttaaaattag	tcttcaatga	catggcaggg	52380
athtcggcac	actctcttgc	gtcataggcc	actgtgttgg	aggcaggagt	gthtggctttg	52440
gaggcataga	gattaaaatt	agagtaaac	gtgagcactg	aaaaggthta	acagttagaga	52500
catgagagac	tcccagcccc	catgtacccc	tttcttaacc	ctthtaattaa	gatcacagcc	52560
ctagaaatag	cttgcaaaat	aattaactac	tgatcattta	taccttagtg	cttctgtgag	52620
catgttttct	ctthcattgc	tgtcatctctg	catggaaaaa	tgtgcatggg	thtctgaaata	52680
taactccatg	gtgcttgctt	ccattatatt	tgtgccattt	ggatcataac	tgataagcaa	52740
ccaaagagtc	ccatattact	gcacgttccc	atcgtattht	tatgtgaagg	tggctcctggg	52800
ggctgttctg	aattctcagt	thcctthttt	cccctcccca	gttctthtgaa	aatatcagaa	52860
acggacttgt	ggcatcttht	aaaagctact	taaaatgtgc	tgctgtgctc	tgaacttgaa	52920
aatgtgctth	taatacaaa	thtgtgcagc	ccttgtctgt	catacgagat	gaaacttacc	52980
atgtgtgga	tgccgctctc	atgccaggca	ctgtgtctca	agccattgg	thtatttacc	53040
tgttgaaat	ggactthtca	gagggcacc	acggttccct	thttacagga	gaggaaacac	53100
cagaggatca	gagatggaga	gtctthtctc	acaaactcac	agaccccaaa	ggcaagctca	53160

gggttgctcag cttccaaagt ctgcctgctc caggacctca tgttgcatct ccattctctt 53220  
 cactgagggt caaatggaaa gaacacatgg gggcaagtt tcagaaaata agagaaatga 53280  
 agaaatatgt gcccggaagc aagaacgacc gacctatta aactggctcc cttcacctcc 53340  
 tctcacatct tttctgcct tttggccaag ttttctctcc cccgcatttc ctccttgatc 53400  
 tggtttgaat cctcttccct ggtgaagtca tttaggttca ggctcttatt ttactttggt 53460  
 ccataattta gatcgaacca catgtgctga tgtgattgaa acgatgtgga attctctgga 53520  
 cagagataga attatggagg ggttagtgtg tgtgtttaag attaaaagac cagggtgatg 53580  
 ggaggaaata taatgaacaa aaaatagtat tttaaatgaa tactaaactt gcactcatgg 53640  
 aaaaagttct cttcccatga ggttctcgca aagcatttta ccatcagcac acgcagtttt 53700  
 tctcagtttt ctgagatggg gccatcttga atccaacaga caacacacag catcagccag 53760  
 actaacacaa aggacgtcat gggcatggac gtaaatactg gtgtcaacac taggtctgca 53820  
 cctcgagagg agtggagcaa aaggatggag tggcagatga aggtatgctg ttcagaaagg 53880  
 aggcagaaat gaaaggaaga ccatcagtgc gctccacagc ttgaggaccg tcctggaggg 53940  
 caaatgccag ctgctcactt ctgaaaagaa aaattccagt gaaatgagta cagtcattct 54000  
 taggattact cacttgatac tgtgtatgct tcttcttggc ttctcatctc cacacaaaac 54060  
 cctcaggtgg taaaaatcta attaaaaaaa ttatataaag tctttagatg ttattagctt 54120  
 gaacataata gatttttttt aagcacgtta agtcttccat ggactaaaag aaaacttcta 54180  
 aacctagag aacctctatt tttgatatac aaaataatac atttccttaa actatgatct 54240  
 tgatactaga attttaatta aaaaatacct gcagtttata tgcaaagtta tagattaatg 54300  
 cttaaaaata ggttgtatgt agtatccaca ggtcatggtt gactgtcaaa tagatgtaat 54360  
 ttttaattcat aataattgtg tegtgttctt cccactaga agccaattat gcaagcttca 54420  
 ccattcacac atggaaaata atttaatgga gtactcattg caatttctct tatccagaat 54480  
 tggctgttgt tctcagagca gcttgtgttg agtctgtaag gagaatatgt tagtatccag 54540  
 acatccagaa aggatccttt actgtttcag agtccatttt cccacttttt gaaatacaca 54600  
 cacaaacacc cttcatgca aaccaaacag agattgtaaa gtgattccac tgacatttat 54660  
 gcacttcttt tttctctttg gttcttcaaa ctctcagtca gtgctgattt actcttaatt 54720  
 tagatacggg ttaaaccctaa ttagaaacca gaagctcttg tattccaca aaggattatg 54780  
 acagcccaa gaaaagatag tgaaaccatt atataacaag ataaaggctt cttacaata 54840  
 caaggatgga ttttctcatt gatcttagcc ttctgaattt tagaaattgc catttcaaag 54900  
 tctaaaaaaa aggaaaaatc ggaataaaa gaatggtaag tagacacaaa cctactggct 54960  
 ccataatttc tgttttagca aataacctgc cacatatacc aatagcccaa gagatggcca 55020  
 tgtccctgca tttcctggtc aagggtgacaa cactgcttcc tctggaaga ggtctgccac 55080  
 tcaccatacc acaaaccaaa tataataaaa tcagaaggca cactatagtg aattttttag 55140  
 aggcattgat tgaaaagcat ctcaaaaagc attctcgaag cttccagaag tcaactcaag 55200  
 ttatctgaaa agtgacactt ttgatgattg ctgccttaat actgggagag ccagatgaag 55260  
 attcctcccc acttctctcag atgtgcaact ctggaatttc ttagtgttac tggagattcc 55320  
 tggctgattc tgggccttta atgcataaac actgagatgt tctaaggaaa ttactcccta 55380  
 gggaggagag ggggtggacga ggagtaagc ttgctgggta ctcatgctgct gtgtggaac 55440  
 tccctgcaca agtgagctgc gcaggggtgag tctaaagggt taatgcactt tcaaaagcct 55500  
 ctaatttgtt attccagaag agtaatttac tcaactagaag tatctgggtg gctactaaca 55560  
 catttgtgtc tttaaaaaga tcagttttat ttaagatta aaaatataaa gcaagagctg 55620  
 gaaagtcact aaaaactgac agccagtttc ccattttcaa gagtatttat taaaaggttc 55680  
 tggttgcaga aggaataaga aatggcttga gatcatgaca cagtgaatca tgttgtaaac 55740  
 atgtagctta tggctgtgaa ttcaaccagc gatgagttca agcgtcccca gaagggtgtg 55800  
 ggggaattag ggacatggct gtgtttcccc agagaaaagt ggccatttta ctttccctct 55860  
 tcaactaacat gcttttgaca tgcattggcag agctgaaggc aaggggaagg ggacaacata 55920  
 gtaagtgact aagtggcttt tttttttttt ttttgccaa gtgaagctga gtcatatggc 55980  
 ctctgtcatt ccaaaactat tctctacggc tgcattcctt tcgctcttgc cttcctttag 56040  
 aaccctggag aaggcctcct gaagcctggc cctattatgt atcctgacaa agataaactt 56100  
 ttccaaaag ctgcatgttg tttctagcac agtttttcct cgagtgact acgtgatgaa 56160  
 agtaccatgc agaggaggtg tctgactgag gegttcgtgg tgtgtgacag agtccctgce 56220  
 acaggacagc cgcactcccc tcttgctgcc tttcctccca tgtttgcaaa gcctctttcc 56280  
 ctgtcagcag ggggtgttct ggcagttgac atttctgaaa actacagcct acatttttaa 56340  
 aaaatccagt aagtgaaaac taaaaaatta ataccgtggt cataatagtg tggcatttga 56400  
 taactaatga ggcactgtcg tgccagctat tattttcaga catttacagt ctttttttaa 56460  
 atacaaagaa atatttgggtg tgaaatgttc cccgggagct ggtgcaagca gaggcgacag 56520  
 ggcaaggag cttgggttgt agcctcgaat tctcctggcc agggctaccg tcagcctgag 56580  
 gcacacaagt aatcaaaata taaaacccaa atttctgtaa gcaaatcagt ttctaactca 56640  
 ctgtaacgaa ttatctttcg cacatcacag aggcattctt tttcactgtc gagtttgggt 56700  
 tgcttggtta caaaaagggc agttcaaaaag ctttggttgc tattgtgaaa gtcagctgaa 56760  
 ttcttccac cgtgtggggg tgggggtgggg ttcacgcagg ttctcttttg tcaccagggg 56820  
 tgctgtgagt tcacaagtaa gcaagaggct cctcaggtca agcctctggc tgctccctga 56880  
 ggtcactgct ctagcttctc ctccctctgag atagacggga acaaagtctt tgatgtgtgc 56940

atttctcaag cttgacaatg atacagctac ataaaaaccc atgatttcat atagatattc 57000  
 caaaacgtaa aagtaaacca tgcattccaca gagacatgga attacagaac tggatgctga 57060  
 gctggctact tgggaggcag gcgtccttgc cattgggtta tgcctcagcc ccaccatgca 57120  
 gtggctggcc aggtgacctt ggccagtcct gcatcctcgg ctccctcacct gcctgggtggg 57180  
 acagtgacat ctctcctgca gcactgctgt caggggtgagg gaggtagggc gcagtttcag 57240  
 aaaaccattg ggctgcacct gcgtgagcac agctgcagga gcaaaagtca gaaagggtcag 57300  
 caaaggattt caggagcaaa ggtcagaaga aaccctcaag gtgggtgtgt ctgcaggaaa 57360  
 gtgctgtcgt ctccctgcaat gctttcaaga ctattcagaa gcacagtgtg aaggggagagc 57420  
 cggagcccat ggggaaatga ctccagagtg ttccacgtgt tggaaaggcat ctggtggaaa 57480  
 acggacattc aagcaaatag ttgctgcat agacaacgca gaatgactgg gaaagcccca 57540  
 acaagtacc tactggtaaa tgagggtgaga agcttaaagt gagaacccca ttgctgcctc 57600  
 ttttctactt taaaaacatt taagttttga attatggtaa aatacacgta agatttacta 57660  
 ctgtaaccat ttttaagtgt acggttcagt agtggttaagt atattcacat tgctaaggaa 57720  
 ccaatctgct acttttgttt attaattttt tcctgagggg aatatttttt aaatttttaa 57780  
 atatttaatt gacaaataaa aattgtgtat attcaagggt tagaacatga tttcatatgc 57840  
 acgtacattg tatactcatt accacaatca aagaaattaa cacatccaac ccaccatag 57900  
 ttgccattgt gtgtgcgagg atgtgcgtgt atgtgtgtgt atgtgtgcac gtgtgcctc 57960  
 gtgtgtgtct gtgtgtctct gtgtatacgt gtgtgtacat gtgtgtacgt gtgtgttct 58020  
 gtgtatgtgt gtctgcgcac gtgtgtatgc atgtatatgg gtatgtgtgt acgtgtgtac 58080  
 gtgtgtgtgc atgtgtgtat atgtgtgtct gtgggcacag gtgtgcctgt gtgtatgtgt 58140  
 atatgtgtat gtgtgtacat gtatgtacgc gtgtgcatac gtgtgtgtgt gtgcacaggt 58200  
 gtgtatgtgt gtgcctgtgt gtgtgtgtgc atgtgtgggt gggacactaa aatctctca 58260  
 tcaccttttt agtcaaaaga acagttgttt tggtttggct cttctgtttt aaaatatcag 58320  
 aacaataata atttcccaca gacaaaatcc tcaatcctca ccatccttct atttcctata 58380  
 ttcatacata acttccatgct tgatgttgaa attgttttct gaaaatagag aatacaaga 58440  
 ggagatttta aaatgtcagt ggcagcccca cactcctttt taatcttatt tcctgatata 58500  
 ttgagtttac ttggacgtag agttttcctt gactatgggt atttctggta gtagcagctc 58560  
 cagattaggg aatgggtttc ttcagagata gcttagagtg agccccagaa caaggccaat 58620  
 gcaagatttg cttgtgtctg cgtgtccagg gcacagtgat cctcatcact agccgggggg 58680  
 ctccgtgagg atctgtcctt ggtcgtttct tactgtacct atcatgcaca gatggctgaa 58740  
 agccgttacc aactggcaca attcaattcc tactgtacct ccacatctaa gaacacact 58800  
 gtattgagaa cgctccagtg accgggaggc aatagctctg gttagttagt tatcaaactc 58860  
 ggaataacct tagagaagag agagagagag agaatgcatg gttagttagt tatcaaactc 58920  
 ctatgacttt tcacaggaaa agccctcact cacaccaact ttaggaatgt gtagaaagaa 58980  
 gggtcagggg caggggtgag tgggtggcag agcagttgga gggcacaggg aaaaggcatc 59040  
 tggatcatgta tttggagtag gaggtcttgc tttactattg aattgcaggg acactttggg 59100  
 aacagtgttc acttcttttt gcaaccattt cttcagagaa aagtcatgat actcaagctc 59160  
 tcttacaagag cagtttgagg ctttgagtag cagactgatt acagagatga gtatgaagca 59220  
 ttattgtagt atttttaagt gaaattcact aaatgcaaat aaacctagca aatgctctat 59280  
 ggttaatttt tttctaaaat tcagataatt aagacaatc attctcctga aactgctgtt 59340  
 catgtaaaaa ggaattttat cgaggtggcc cttgagtgcc aaacagcctg tcctcagctg 59400  
 caaaatgagt cgttgatgat cctccagcaa gggatacttt ttagctcgtg tggtgattgc 59460  
 tgcacacggg atatgtgcag caagtatctg ctgagctaat aataaacagc ctccagacaga 59520  
 aagacagtgg gcacaaggct atgcttaaaa agacccttg ttctactgca tccagctcc 59580  
 ccaccatggg gcctcacagg ccctggtagc caagcacatc agacctggtt cttgctcagt 59640  
 cctgggagcc acagaaccca gcacgtactt tacccecaag accagactcc agcttggctt 59700  
 ttgtcctcct ctccaggatt ggtgacctcc taggtcgtga agctgtgatg agcaaaagca 59760  
 cactcctctc cattctccca acttcaggct cctttgacag tgtcagcagg catttaaata 59820  
 gcagaccacc cacagcaggg ctggtagatg cagtgaactc aggaagatgc ctgcatagac 59880  
 tctagtgtta aagacagaat ccttacaagg aacccccata gttacctaac tgctgtctcc 59940  
 agtggctata gaagtgtgat aacccaacta tcatcattct ctgtctctct gtctttctca 60000  
 tacacactta cacacacata cacacaacct tgttgcttaa ttttcagaga gtctactttc 60060  
 agaaaagcct tcaggaatac atcatgtaca aaactgagaa attacctgaa gtatctttaa 60120  
 atttagtaaa aagttgcatt gttttttgaa catcacactt gaaaagtaca tgaatacaaa 60180  
 catacttagg aaaaaaagct ttaattaatt taaaaaggag aacaatgcta tatgctgtat 60240  
 cccacctttc tctgaatggt acattttctc ccctatccca ggctgcatct aagaaaactc 60300  
 agagggaata tgctatctat cttttccgag caatgaaagc tctgggtttt ttccttgcct 60360  
 ttcagggcac aatacttctc tttcttctct gttagacagg ataagttctg agtcccctgg 60420  
 tatcatcagc ttacttcttc tctgttaaat attcacaana aatcactaac tttcatgctc 60480  
 cagcaaacct ccactgccta aaatatagtg aggtcattca tcttcggaca aattgccccca 60540  
 actacggtag gaaaagaacc aatgtgttg actatttate taatttttgt ttagttcggg 60600  
 gatacaaaa aatgacataga tacatacaaa catgctgaca taatagcagc agcagctgtg 60660  
 gaaacattga caagacctgg agttggaaga ggactttgcc atcctccagt ccaacagttg 60720

cctgtcacag attagacgac tgggatgtgc gcaggcgatt atttgcaaac ggccctgagt 60780  
ccccagttt atgtcttaat tgcgagccag ggctgattgt agaagcaaat ttgcaaacat 60840  
gtgcaagaag aatcacaca tcttagagct tggatttcoct cgtttcttgc tatttctatc 60900  
cgtagacaga accattgctg agctgttaaa tttgtctoct tcccctatac cagtcttgaa 60960  
aaaggaaagg aagtggagca aagaaaaaga aattaataaa gccggcagat cctaggagaa 61020  
tcttatttaa tccaagcttt gtaaagtttt gctttattcc atggcaacat gggatatacac 61080  
atcccaccgg ctgtttcagt ggctcagagc aggtaaggcc tgtgccaacac gccgctagca 61140  
ggaggaacaa cgtggagaca gccccagagg tggaacgttg gcccttctgt ggctccggtg 61200  
tctcaggacc tccctaaagc ccagccctga cactgagcaa gttccacca ctgtaggaa 61260  
gaagtagaaa ggaatttggg gggttgggtg tactgttcaa gagctggaag gcttctgccc 61320  
ccattcccat tccattaatt gcgtgaggtg gagaactcat agaagatagg aacacatatg 61380  
ctgatttcca aaattgcctt tgtatatttt cacgtgaaga ctttagggggc aaaagaaaag 61440  
aagcaagcat tttgaatatg tgtttcaatt tgccttctgt tatataaaat tgtattttgc 61500  
ctattctttt ttcattatc ggaaccttca agaaataaat taagttctct caaaaatgtg 61560  
ttttttgaaa agaggactaa aacagatggc ctggctgtgt taaacacagg gaccagacca 61620  
gcacccacct ctccacctgc cctgccttca ctggcagaat tgtgatccat catgttctct 61680  
ggtcaatgtc atcaccctt cagagcatg ggtcttctcc tttctaggca gtcttaccag 61740  
gatgcatggg tgtgctcgc taggcacagc cacagctccc aaggactcta aaaaaagata 61800  
tttttctgct tataactaa taatatgtta gagatttatg tttcaaatta gtacagaatc 61860  
acatggttct ctccaaatta tatttgagag agaaagaata gaacaaaatt tattttacaa 61920  
aaatactcag tacatttagg gcatatacaa agatgttcca gaatgtagct tatctcttta 61980  
aagacaatta acacagtttc tgggcaaggc aaggcaaaat attcagtaac ttagcaacac 62040  
caacagaaga cagccaatat tgcagcatat ttttctcttg gattgggtca gagagtactg 62100  
cagagaaaaat ggagtagaga gacctgaaat accttgcac actctgtggt cagtgcagcg 62160  
tccactgtgt gccacagtaa tactagaaac tccctggta gcccttggaa tccagctctc 62220  
atctcgtatg tgacctgcag ggaagtaagt taaatgcaca cgttttatca agttcaaatg 62280  
caaacctaat tttaaatgta tgcaacatca gttaagcgt tgtagctatt actagcaatt 62340  
gtacctatta ctagtctgta ctctgcacaa ctttggagta tactgcctac tcaaggtgga 62400  
tttttagagct ctatttgtgg cattatatca cggacaaaag cacgttcatc agagtcagag 62460  
gaatgtggtg caaatcccag ctgtcccact taccagctgt gggacttgag taagctcctg 62520  
aagcagctgc acctgcattt tctgggtggc acctggagc tgtcagcagt gcttctctca 62580  
gagggctcgc ggttggatga ggtttgctgg tgcagtgaag gtgtcaatca ttgctctcat 62640  
gagtggtgat gctgatgccc ttccctttt tagggaagtg attttccctt acaaagttac 62700  
caacagtttc atgttggccc atttttctat taattgttcc cactaatagg accaacagtg 62760  
gtagtcccat cattttatta ctgcttgtcg tagcacaagc agttgcttca ttgtgtttag 62820  
ataaatattg acggctgctt ttaacagctc gctgttttgt ctcttttga ggtccttaa 62880  
gtaatcctta aaaagatagt gcagatggaa agatgtctgg agtcagtga cctgccttct 62940  
ttcctgtgtg cttgtcagtt tctaaaatgc catacaciaa ggactttcat gatttctttt 63000  
taggtacatg attacagttc aattcacttc actgtctgga aaatttccct ataactagga 63060  
tgaaatttct catgttagcc tttcacattt cactactttt agataaggaa ttctcaggct 63120  
ttgctatatac tgaactgctc tggaggctga gcttttggct aactacctga ctactttgtc 63180  
gtttctcttc ccttggaatg aagcaaatat ctaacttctc actcattggt tctgctattt 63240  
taccatttag tcatctgtga tttttctaaa tactgaaaga cttccctcaa ttcaaactat 63300  
gtgccggatc aaggaaaggg cagttggata ttgcagacag catagtgcaa ttgtgaagag 63360  
tgtctgctta ccagccacgc tgccttgcac aagttatcaa gcctctcaac ccacttctct 63420  
aatctgtaaa ataggtatga gtgtaggacc ttcccagggg atttttttgt gactatagaa 63480  
tgattctcag aagactttca ggcagtatgt ggggtgaggca catgctggaa aggcttctgc 63540  
aggtgcagtg atcaatgctt ttctcagtggt gtacatccca taatacagac acgttaccag 63600  
aaactcccta gccaggactt tgattgcagc tcacattttg tatatggccc atagggaaat 63660  
gaagtgtgta tttttataaa agttcaagtg ttaacttaat ttggaattta ctatcaaatc 63720  
tcagttgtta tgggcattta tagctattaa tacttctgct catgtgtccc atgaggaaac 63780  
caaggaacag aaattaaagt tctttctgga gtcccctgaa tctcgttctc gttcttttgc 63840  
accctgttaa ttacatagag acattcacag ctcttctgac cttatcagcg ttaagaaaa 63900  
cagaaacca cgtgctatg tgttctgtcc cttagtcaag ccttctcaac atatatttt 63960  
cttccaagat tttgcatgtg cacagggatg cctatcctct acaagaaaca cattttaggc 64020  
aaattataat taaaatgctg tttacatctc ttcacctta gaatttaaag aatgatcatt 64080  
tcttagattg catctcagac acacccttcc cctagtctgg agagggcgag gccatgggt 64140  
actgcaacaa gcctgacgtt gtcaggggcg gtctcaacgg ctcatcacc acatctgect 64200  
cggaaggct aagccatgtg ctgttaccct tgctgcgctc tggctcattc taaggtacac 64260  
gctattaacc ttgtgagaaa acaaagagge cagccccacc cttcctgctc actctgagtc 64320  
acggtgaaa tgtttcagga tctcgggttc gacctagat cctgtccagg tccaggagga 64380  
aattcggaag gaccacatgt tcactctgag atcccactt catttccctc ctggtgagc 64440  
agcatataa ctctggctag atttaaatc tggctttctc cagttagaac tgaaagttat 64500

gacaatgtaa	tcaaaataga	atgtggggtt	acagctggcc	ccctggcctg	gtttgtgaac	64560
ataaaacaga	aacagaaagt	gtaagtgggtg	acatcatatt	ctctcattca	atgtgaaagg	64620
ccaccgaagt	ctttccagaa	ttatTTTTga	gaataatatg	aatTTTTaaa	aaatacctaa	64680
ttatTTTTaaa	tatcgtcttg	cttgcTcccc	aaatacctac	tgTTTTcaac	ttggatatac	64740
gacatgatta	aagaatatct	aatatttggg	aatgcatact	ttaaccttat	aaactaccac	64800
tgtaaataga	cagactcatt	aaagtgaaag	gacattttaa	atcaattagt	aagcaaatca	64860
attaggtggc	aaagacaaga	ttatTTTTcc	ttatggtagt	tgaagaataa	tgcttaacct	64920
gtcattctaa	ttaccaagca	cggtgttctc	tttggaaagt	catttcaaca	aaacattatt	64980
ttcatccaga	atttgaacct	tgagattgca	tggtatttta	gaaatctatt	ttagaaatct	65040
ttggcaaaag	ttactattaa	aacaatcaca	ttcatggaaa	atcagtataa	gagcaactaa	65100
aataactcac	aataccagta	aaatcacttt	gtcatcttct	taagactttt	aaagagcatt	65160
tgtaagtaac	tgaatagaag	gccaaagggg	gtgtaggtag	cccagaccat	cagtgggcag	65220
ccagggccag	ggcaggggcc	acggttgca	cctgcattct	tctaaagggc	agagcaaat	65280
aaagttgaag	caggagctaa	aaaaaaaaaa	aaaaatgTtt	caaagaattc	caccaaccag	65340
aggtaactac	ctaggacagt	ttgggcctaa	cttatctgtg	aaggcctcca	gcttctcca	65400
caccgggtgg	cacttttcat	tcactctgaa	cccttctttg	tatggaggtc	atTTtattaa	65460
ttgagctgtg	accaacatga	cagaatttcc	tgTTTTaggg	ctTTtataat	atagattagt	65520
tatatcta	ttcagaatat	attcactggg	gaatggactt	agcaaccact	accacaacaa	65580
tgcaacaatg	tgTTTTggaa	caaatttacc	aatctgaatt	tccccctaga	ttaggtcaca	65640
ggaacattgc	agctgatgta	cagctatgTt	cctcctgaaa	cttggagaca	catcctcttg	65700
agctgggtta	taatgggcca	cccaaagctc	gagTtccctgt	aatggataca	ctcaggcagc	65760
agaacctacc	accgtagtga	ggacagcacc	cagagccctc	agaggccatc	acaagtgcac	65820
cacagctgcc	ttctctggca	cgctcagagc	tacacagtgt	actctgggat	tggaactcct	65880
tatTTTTttt	tcagtTgatt	tgtaaataa	attgcacaaa	aatccatgca	catcaactct	65940
ccaaatcaga	atTtTgtgag	ctaaaaagag	cattaaatta	gatgggctgg	cttTcaaggg	66000
gtgggggtgc	aatagtggaa	ctctgcacaa	cagTtcttta	caaagagaca	agcaagcaca	66060
tcgogtgga	atTtccattc	aaactggaaat	gtccaagcct	gtttacctca	attaattgtc	66120
ctTgttcaact	tgTccagcct	agcaattgtc	cattagtaat	ttgttataaa	tgagacattt	66180
ggTattaaag	catctctTtg	ggatactggT	atggTttatt	ataacattct	gttagtagtg	66240
ttgtacaagc	ttgagatgta	ttaatacgaa	atccaagctg	catgagggct	ttatTTTTca	66300
agcctacacc	ttgtgaaat	tctgaattaa	aatatgatc	tcagtacaaa	tgaataaatc	66360
aacagaaatg	gtaacgcagt	tcaaatattc	ttaaaaccca	agaaagcctt	gtaacttctc	66420
tcaatcta	gggaaatgca	ggcaaataca	agactgatgt	ccttgagTtt	tattatcaag	66480
actcaagggc	accagtaaaa	tctagTttca	ttggTtgga	aaaaaatcct	gataagcact	66540
gttaggcata	ttaaactTtaa	tgattacaat	ttttaggaca	ctctgtggcc	tagacttaga	66600
aacacaacta	atgtccagaa	aaagattcct	ctTTttattc	catcatctga	taggcctatt	66660
tttacacata	cacaccaacc	aaaagtagcc	aagcaaacaa	aacaacatac	tcacacctc	66720
tcgcctatta	tcacttaggt	gattTtTcaat	gctcatTgca	atgaaaccta	cttattgtgc	66780
atggcaccca	cccccactga	ggaatactgt	agTtTctTtc	cctTtgaact	tcattagtag	66840
agcacatggT	tcattcactc	ctgaagagTt	cttcgTatgt	cagaatata	atactacaac	66900
ataatttcca	tcagagctct	gaccaccgcg	ttatctattt	tcataatgcc	tgccactcca	66960
tcattagctg	ttgtcatgta	ggctatcaat	aaatatatga	caaataaaac	agTtagggaa	67020
tgagggaaat	tgactagcag	ccaaagacct	aagccatcct	ctgcttggac	attagaaaac	67080
tgagTtcaact	acagTcataa	gatacacaaa	ggcagaatgt	aagccataca	aaaatccatg	67140
tcaatcccaa	tatgtgagta	caactattga	acaccatgta	ctaattggatg	agTtggtaaa	67200
tcattccaatg	tcttcatgag	gtcaattaca	gattattatt	tagaccctaa	agattccaaa	67260
gatggTattt	cggtcagatc	ttcatccttt	gtaagcctag	cagaaaatat	ggcagTttta	67320
ttgactacta	ttctTtgctg	ggTgtggTat	ttTtaaactg	agacatcagt	gtgcctagca	67380
cagggcctca	agcacacaga	aaaattcctt	gataataatt	aaataaaatt	tcagcaaaaa	67440
atatcatctt	aaggctgtga	aattatcttc	ctgtgtggct	aaaatagtga	ataaaattca	67500
gcgcaatata	aatcatagta	caatttcatc	actaaatttt	ctgatcttga	tctTgtcatt	67560
ttacattgga	agtaaaaaatg	tgTcctcctc	ttTtctctg	acagTgaaaa	gtgtgtgtgt	67620
gtTgtgtgc	ctTttgcaca	ccctgcctca	cactTgtgg	tctaattcct	tccagcatga	67680
ttatgatata	atTtaaagTgac	agaaatgttt	acttccaagt	ggaactaagc	cagggTaatc	67740
cagggtaggg	cagctgcttg	caccgaaaga	ccaagactgc	tagagaacta	ggaaacaggc	67800
ggTgcaagaa	ctccaggctc	tcattggaaga	gcgggaggct	tctatggggc	tcagaaact	67860
ctTtggtgct	tggggaaaaa	atgggttaa	tgctcttaa	aaagaaacct	gggagaggta	67920
gtTtccagat	gcaggccctg	ctTtTctTtt	aaacagaggc	agctccgaag	agctggacat	67980
tgaacctga	gcaggaaactg	gaggccgtca	gcgcagcttt	gtTtggcgag	cggagctTtg	68040
caagggTgta	atgctgcacc	agggagacgc	tatctgcagg	gaccggTgac	gccgtgggtg	68100
tggagggggg	ggcagTggct	ggccctctg	ggtaaggtga	cgccagga	cagTttagaa	68160
taacgtgcgc	gagTcaaagg	gaagaagaag	ctctgcaga	ccttctgggc	actgtgcagg	68220
gtTtTgctcct	gtccaccgtg	ccgtgttctc	gtcctggggT	atTtgggtgt	gtggcgtgtg	68280

gggaggggag	aaggagcaag	gcggcagggg	ggggatgagg	accaccctgt	ccatgggaca	68340
ggccctgggc	cccgcacaca	ccccagccc	cgcgtcccgc	gtcctcactg	tcctgggaca	68400
ccccccacc	caccccaccg	ccacagcccc	gagcggtgcc	aggaagccgc	ctcgacgcag	68460
ccgtatcttg	aggctccagc	cccatcccca	gggtaccacg	ccacgtagag	acactatttt	68520
tcacttcgtg	tttgtcactc	ctaaagcatg	tgtgctagct	gcaccaaccc	tgggatgcct	68580
cgggtgcatag	ggtttatgtg	cgtcctcctc	cttccctctg	agctgggtccc	ccgtggggaa	68640
ctgctgccc	gactgacctg	cgtccttcog	cacgtgcagg	aaaatgtcca	cgtgcacttg	68700
tcagggtggg	ggccacacgg	gcaccaccac	tgatcatctg	tgggatcgag	ttactgccc	68760
tgcagatccc	acgtgcaggg	cccagtcgct	ttggtgagag	agtggacgct	gtggtgactc	68820
cacggtctgt	ggctgtgctc	aggaggacag	agaggggaca	tcctgagatg	gtttgggcag	68880
cccgcggatc	ctgtgcatgt	ccccagagcg	tccactttct	ccatggagca	gtggagtggc	68940
gttgctgaga	cagaaagttc	aggttctcca	ctccccatgc	agccccact	cccctgtctc	69000
cggccaggca	cgcgtctggg	gtggagactc	ccggtgcccg	gggcccctca	gacctctttc	69060
cccaccccag	ggagcagggc	ggtacttcta	ttccgtttg	cttcagaagg	gaaaagagaa	69120
cgtaagttca	gggagtctc	gtccattcct	ctcccgtggg	ccgggcaggg	agcagggaca	69180
gccttcagga	ggcaggaggg	gctcgagctg	cgaggccctg	gaatgaggca	ggcatgggct	69240
gagggtggag	ggaaaagcccc	gctaaggctg	ggcggggcg	ggaaaactta	ccaccagggg	69300
actcgagatg	gggaaggaaa	ggtcagaaga	ggagaggcca	ggcacggggg	gtgggccc	69360
tgcagagctg	gagcaggtgc	tccgcccaga	gccaggcatg	cacactcaga	gtaggtggcc	69420
tgtgcagcgg	ggaagagggg	cgggtcggcg	tgctgctgaa	gatgcaggag	ctgcccctg	69480
ctctgtgctg	gctgaaggtg	tgggtgagaag	cacttacaaa	aagaaatgga	ctgtgttagg	69540
attgcacatt	ttactttgtt	tctcccaaat	acgtgttctt	tgaatttttt	tccttccagg	69600
gccaggactg	gagtgatggt	tgagacaggc	acgcactggg	tcttgtctgc	atttacattt	69660
tgagattttg	ttcagcatgg	attttatggc	gttttttgt	ttgtttgttt	gttcgttttc	69720
aaaatactgc	acggtttatc	gtgaagacag	ggtcctttgc	tgccgtctta	agttttgggc	69780
ccaagaacgt	gccccaccct	aggcccgggc	ctgctggctt	catagctctc	atcattccca	69840
cggaaacctta	agacctgagg	acagaaagga	aggaaacaag	cccagtagtc	cgtgaaaatc	69900
cagggctccg	ccactccagg	tgtctgcagc	agagctgaac	acacgtaggc	tcttgccagg	69960
aggggcattt	gtatgtgctg	agcattcctt	atattctcaa	tatgacgct	ttgaaagatc	70020
tgtggtttgc	aaatatttac	tctcagtcca	taacttatct	ttccaacctc	ttaccaggct	70080
cttttgcata	ataaaagttt	taaattttga	agtctaatat	atttttaatt	tttttatttt	70140
atggatcata	ctttttgtgt	caggtttgag	aagctgcac	caaagtatgt	cctgtggttt	70200
tcccttaggt	catcttcaac	aagtttcata	gtattttgtt	tagatgtaaa	tctgtggccc	70260
attttgagtt	agtttttgca	caagagttga	ggtcaagggt	ctttttttgc	ctgtgatgtt	70320
cagtggtctc	ggcaccattt	gttgaaaaca	tgatagccaa	tgtcaagact	taatagtatt	70380
aataatcagg	agctttttgtt	tctttttgtt	ttgtttttag	taactgccag	tcactgcttg	70440
tggtatacat	acacaatgga	atactattca	gtcttaaaaa	aaaaaaaaaga	aggaaatcct	70500
gtcatttgca	tacctggagg	acattatggt	aagtgaata	agccaggcac	caaaagaaa	70560
acattgcata	atctcactcc	ttcatggaat	ctaaaaaatt	gtattcagag	aagcagagag	70620
tggaatggtg	gttaccaggg	gctgggaagg	tgtgagcttg	gggagatttg	gtgaaaggac	70680
atagaatctc	agttagacag	gaggaataag	ttaaagagat	ctattgcaca	tcatggtaac	70740
tgtagttagt	gacaatgtat	tgtatacatg	aaaattgcta	agagagtaga	ttttaagtgt	70800
tctcaccaca	ccaaaaaaag	gtatgtgcag	taatacagtc	attaattagc	ttgatgtagc	70860
cattccacaa	tgatacata	tatcaaaaaca	tcatgttgta	taccataaat	atatactgtc	70920
tctttatgta	aatttaaaaa	taagataaaa	taaagtgtat	tcacttgtcg	tggatgtggt	70980
ggggacaggt	gtgggatagc	cctcccgtga	caactaggac	ccaggggtga	tctagtgaca	71040
ctagccattt	atcaggacgt	atgggtgcc	gtcaggatga	taaagcttcc	ttttggccac	71100
tatactactt	agaaatgcc	tgcaaaaggt	gcacatcaaa	gattgaaagc	tcaatcctgg	71160
attttaagtg	cttcaaaagt	gcacttaatt	gccacatttt	tgtcaaacat	tttcccaggt	71220
agtatttttc	ctcatgtaaa	acaacagcaa	tttaatttga	acagaaagca	ttttgaaaca	71280
tacttttggc	agggttcctt	gcagatcaga	atggaaatga	ttaacagggc	aattatcaat	71340
catggacttt	tggcggcaga	aggaactgta	ttgtttggta	cagtctgggc	cagggccaca	71400
caccgtaacg	gagatactct	attctgtgga	cggttggagg	gggctgtgct	gagcagggta	71460
actgcatact	ttcctgact	gttcacactg	ctgccacgaa	ggagtcttgt	ttagactgga	71520
cctggttttc	ttcttcgcaa	tgagtgttgc	agactcccga	caaaggccag	gtggtaaagt	71580
gtggtgtctg	tgagcgagag	cctgagatgc	ctgagctgac	ctgtcctcag	ccacctgcca	71640
tcgtgcagag	gtgagagcag	cccctgaatt	ctgcccctcg	gtctctccat	agctaaagca	71700
aaaccatcct	tccgtgctcc	caggacaagc	aggctattac	caaatcacc	actaaccctg	71760
ggcgaggagg	ggccatcact	gcacaattca	tcagtgtctg	tgacaggaag	agattgtttt	71820
agactggttt	tttttttttt	atltgcaagc	ttttttctct	ctccaaaacg	tgctgtcagt	71880
gtgttctaatt	ttactctgta	aggaattctg	gagctaactca	taggctcaca	aaaagcagca	71940
caggaaggtt	tcccagataa	catctatttc	agtggttttc	aaacattttt	gacctacca	72000
aagtaagaaa	tacattttaa	tatcatggca	cacatacagc	tgtatctaaa	ctttcataat	72060

actgccttta	cgatatcaact	ctgatattgt	ctattctttt	ctgtttattt	ttctttttgt	72120
tccttgttat	gctgggtgtg	accactcca	gtgatttcac	aatgcaggct	gggtggtgtc	72180
ccacagtttg	aatcccaat	ctagggcctt	cctctcactg	tacaaagtag	gtaactgggg	72240
acattagtgg	atcagtgatc	aaaccaaat	tatttgatct	taccaagtga	tatcaggatg	72300
agaaagctgt	tagagtgtca	gatatgtgaa	ggaacttggg	tcattcctga	tacctcaaag	72360
agaaaaaagg	tagtccttga	acacctccta	cttgtaaagg	atgcacaatc	ctacatgccc	72420
ctccctttcc	tttccctccc	tctgtacccc	acccctgccc	acattttctt	cataagcagc	72480
tttgggtgtt	tggettgttt	gtttcccttg	tctoctacct	gtgactttat	agccttttgg	72540
agactcacag	caatagttgt	atttaaactc	agtgggtggc	atccaaggct	aaaaaggaga	72600
ttgcctagac	acaaaaccac	ccaagggaga	aagcaggaca	gcatcttact	atgattgttt	72660
cttgtttctt	cctgtctcat	aaggattatt	accagggtt	ttcatttttt	tcatttcatg	72720
gttcattttc	gctccagtgt	agacatacaa	tagaccactc	gtccctgtgg	ctccgggcag	72780
cagcctcatc	tgagaccctc	ctgagacatc	tcgtgcaggg	cagccgtagt	gtgtggcttc	72840
cccagggtctg	ctctaacaga	tcaccatcct	tgccatggct	taagaagctg	cagatttatt	72900
tgcttacagc	tctggaagcc	agaagtccaa	aatcaagggtg	tcagtagagt	ctctctctct	72960
gaaacctgtc	gaggatgatg	cccctggcct	ctcccagcc	tctgggtgtc	ccagcagccc	73020
ttggcatttc	ttgccttcta	gatgcaaaac	tccgatctcc	acctctatcc	tcacagttag	73080
ttctcctgca	tgtctgtctc	tgtgccttca	cattcctctc	tgtgtgtctg	tgtttccatc	73140
tccttatgag	gacacccatc	actgaatcag	ggcccactct	ataccagtaa	gacctcattt	73200
caactccatt	acatcttcaa	aaacccatt	ctcaaataag	gttacttcac	aagtgtctga	73260
ggtaggact	tgaacatacc	ttattgaaca	atccaactga	tgacacatag	taatttatgc	73320
actcgttctt	ggagacgttg	actttattta	gtagcattaa	ccatggcaat	gtcaccagca	73380
tcgctgacag	cctgaagcat	atgatctcca	gaatgtattt	caatcatcat	gttcaacttc	73440
ttggattctc	ttagacaata	actcagcctt	gaactccagt	aaagggtttc	cctgggattt	73500
tcttcttgac	tcactccact	gtggcctccc	tcacccagga	ctgtaacaga	cgctgacgt	73560
cagtggtcta	gacctctctg	ctgaatgtca	tctttgggtga	atgtcttatg	agaaaacaca	73620
tggttggtca	ctcttagaag	ggcatgaaag	cctgtctgca	gtataaccaa	aacaggcaca	73680
tgggcaggca	cactgtgctc	atgtgtgtac	aattaatatc	atggttttta	attattttca	73740
ggccaagggg	agatctttgc	tgcatctact	gaagaaagcg	aatcttttct	ttcctgaaaa	73800
aaaatggcta	cttattatgc	gaatttgtgt	tttaaaaata	tgtgaactaa	tataatgcag	73860
acatgcatca	atgtttaaat	atactggaag	atgttggtaa	aatgaaacct	attgtctctg	73920
ttgattactt	tgatgagtca	agaagtaaca	tcctgggaat	gattggccag	tttaaatgag	73980
tgctcaggt	ttttggaata	caagaaatca	agaggaaggg	attagaacat	ataggttagc	74040
aagattggga	tcctaaaata	cagacccaa	tgaatggaac	aaaatcaggg	aattttattaa	74100
taacagggtc	aaggccaaat	cagtaacaaa	tatcctgagt	ggaagaaagg	tggtttaaca	74160
aatgccctta	tgaaagatag	agattggcct	accatgatga	gatgtaagcc	caagttatga	74220
ggttggcaca	caaaaccaca	aatgtcatag	cttaaaacaa	cacacacttc	ttatctctgt	74280
ttctgtgggt	cagggtctg	gttctcaggg	actcacaag	tatgttttca	tctggagctc	74340
caggtcctct	tcagggctca	taagggttct	tgttggcaat	cagtttcttg	aggctgtagg	74400
actgaggtcc	tggtccttag	aggccaccct	ctccataagc	agttcttagc	atggccgctc	74460
gcttctccag	gcccagtg	aaagcatgtg	cctccaggag	ggctcagtc	attcttcatg	74520
gcttttacct	ggttaagtca	ggcccactca	ggataacttc	attttgtatt	aaatcaaac	74580
cagctgattt	gggatgttaa	ttacatctgc	acaacttcaa	ctttgccata	taacctaac	74640
atgggactga	tatttatcat	gcatttgggt	caagttgcat	taagagatat	aataaagctg	74700
gacaagcttc	tgttgattag	aagagttcag	ttacaaggct	acacttggga	ggaatgttta	74760
caaactggaa	tggtcagagg	atggggaaga	cacttgagaa	aagtcaagtg	acggatgaag	74820
gcaaagtggg	atatttatct	gggagaaaac	taagaggagt	tataatagct	gtcttcaaat	74880
atttaaaggg	cttttattag	gaagaggaat	ttggcatatt	ggattttgcc	ttcagagaag	74940
tgtagtctctg	agatgctctt	agccattcat	tccagcctcc	agggtcacc	tgctgtcttc	75000
tgtccagggt	ctcggtagca	gggcagtaca	gccccatccg	tgatcttcca	tagtcaggca	75060
tattgtcaca	ctcagtgagc	ggagagtcaa	ccgggaggaa	ggcacagttt	ctctggaatg	75120
acctacggaa	tggtacgctc	aaatgcaaat	tctccttccc	ttccccagtc	cttgtccttc	75180
agatggtaat	ttaggagctg	aaggtcaggg	caccagcagc	ctttggaagc	ctacaggaca	75240
acagtcagcc	tggttagaaa	aaaaacaat	gtcacaggca	tgttgtgttt	aatcacatga	75300
aggatatttg	cattgttttc	caactgatgc	cagcagacac	attgtcagtg	gtatcatgcc	75360
tggggtatca	gagttgacat	tgggttggcc	cttctctgag	gcattcatgt	aaatcctttt	75420
aagtttataa	aacctccatg	tggtcctctg	atgcttcatc	atttgcagtg	gtctcttttt	75480
ccaggggagg	cagcatgggg	agcaggatgc	tggtgggctc	caggtgcaga	gagcaggggtg	75540
ggcgtcagac	cccaggtcca	ctgtgcacgc	cctctttag	agcccgttcc	gttgtccatg	75600
agatgaggag	tgttcttata	tctaaagtat	tatcatgaaa	acctaacaat	gtagaaagac	75660
taaagcacat	gggtgggtct	tcataaatag	tatttctccc	actttctgaa	aactcctgtc	75720
gaagtaactg	cacaacaatc	cttgaacatt	tagaattctg	gttttagcca	taccataaag	75780
tcagtagtgc	gtgggtggaat	tctgctaacc	aaaattgcca	aggatcaagg	cagagtacag	75840

agctggtgtg	tagcgggtac	cttctgtctg	ctggcactag	gtattttaca	cattaaatca	75900
gctcgttctc	acatcagctc	ttttaaaaat	aaggaaatga	ggagccacag	tggcccaact	75960
gatgcagtgg	cagaagtaga	at ttgagctt	gtgcagatgt	gcctccgtgt	tttgtctcct	76020
gagcatgctg	ccccaaagtt	gacaatacca	agatttgtac	tggaacattc	cctcccatcc	76080
ccacccccta	gaagcccctc	ttcctccctt	agatttgaca	catagtttga	aaccactatt	76140
aactacctta	tgagagccac	tgtttgtgaa	gtgctgacta	tgtgccaggt	cccgtgccgt	76200
gcaatttttg	tgaattatct	cgtgtctaca	gtgcctcaca	at tttctctgc	tcaataacctc	76260
catgttactg	ccgaggaaag	ggaagctcag	agagagtaag	taatttgctc	gagttaaaga	76320
gctggccagg	acagccaggg	gcttgcaccc	cggagccttc	atccactaca	ctgtcagctg	76380
gtatctcaac	cagccattac	aggctgtaaa	aaaattatat	aagatagtct	atggtaatgc	76440
agaaaagtga	ggttattttg	ctccctttcc	ctttgaagaa	aaaagccctg	gaaagacata	76500
tcacttgagt	atgggaaaaa	atgaagctgt	ggcttttctg	tgagtcaatt	ctttcctggc	76560
agcttcttgg	aataagacca	agtatagcag	cagagttttc	tgttttaatt	tgagctgcag	76620
ggtgactttt	tttcttctat	gctttcatct	ctctgtgget	tcttttgctc	cgtaatttc	76680
atgccctgcc	caggcgggct	actgtgctgc	ccagtcaccc	gggtctgggg	cggccaccgc	76740
tggccagcag	gcagcccctc	cagaggcaga	ggtggccacg	cttaggtcgc	tcccgtgtg	76800
gagccggcac	acttgggtgg	cagcacagct	gtgatgtggc	ggcagctggc	agccccatgg	76860
gaaagatgtg	tgaagtgtgg	ggtttgacga	cccatgggag	aacagacttt	cttccctctc	76920
ttgttttccc	ttcaaagcog	tgagtcaacc	tcaaattctc	tgtctttttt	ctccaccccc	76980
tcgtgcctct	ctccctcacg	ctctgcatct	ctcattgcaa	gcttgcattt	ttttgcacac	77040
aacactatct	taatatttct	cttttctgca	ggcaggaaat	gagaagtcat	ttttcagggt	77100
cattcaggaa	gtcatccaga	gttataatgg	cccattatct	actggtcaga	gtttacttag	77160
gctttcacta	cttccactgc	ccacttgaaa	cagggaaaaa	tat tttcccc	ccgcgctgtg	77220
agtgctctat	ttagagctga	ccacaagcgg	ggggaagaga	ggatggctcg	gatgctgcat	77280
ttccactgag	aacacaaggc	tggcaaagct	tgtctgctgc	ccagcaagca	cttcaggctc	77340
acaccatttt	aggttcactt	taagtagttt	ctcaattggt	aaaaaaaaaa	caaaaaaaaaa	77400
aaaacctgta	ctctgaggat	atgcttataa	tcccatagct	aaccagaat	ttcttagaga	77460
actgatcaac	atcagcagtg	gcacttactg	aaaatgcaca	ttctcaggcc	ctgcgtaggg	77520
cctactgagt	tagaatatta	gagagcaggt	ctcagaaaca	ttctatccgg	cagtcttatt	77580
ctatagcacc	gaagggataa	gagccatgct	ttcatgaaac	atgggttgtg	tgtaaaatgt	77640
ttaaaaggta	tggcaaatgt	tgtttgattg	gcaccaagga	ttctgtgttc	ttcttagaat	77700
cattaaatcaa	actttgaagg	agaaataaga	gagtcggcat	tttcttgcac	attctttgtg	77760
atgtttgtgat	gagttggaaa	cttcccgatt	gggtttatta	gagcatgaac	accaggcac	77820
ccagcttcta	gccagccctg	tcaggcagag	tctcctcgaa	gatgtggaaa	ggactgacca	77880
acagctgagg	cctacaggaa	cctgagcagg	caaggggaga	ggcaccctcg	aaccaggagc	77940
aatggccttc	ccaccctccc	tcgtcctctc	ctcttctcct	tttggagtgt	caggccacag	78000
aaaggaagtg	acatgagtca	ctttgggcct	tcttaattcc	ttcatcaaag	gcagcacagg	78060
tgtgtatgtg	tgttgggtgg	taattgaggt	aggcccacag	aggagataac	agatggacat	78120
actatttctc	ttcttccatt	ctgatataat	tcagggtata	aacacacaca	cacacacaca	78180
cacacattct	cacttctttg	gcacttacca	cacctgcccc	agtgccattt	tctctcccac	78240
ctgaataaaa	agccccaca	aagcctgagg	tacatggaaa	ggagcagtgg	tctggctccc	78300
aggagtgtga	gaagcagcca	tgttttcaga	ggctgtattc	cacttggact	tggccctacg	78360
ctgaaggtag	gagcggatgg	gggaggcccc	cttcgcacaa	agagccccat	gaaagagtgc	78420
acagtccagt	ctataaaaca	gacgcagaaa	atgtgtgtag	gacttcttcc	tgaaaaagag	78480
cgtggtgctg	ccagtacctc	catgttcatg	gaacttccca	gtctgcagtt	tacccttttg	78540
tgcaactccc	ttttggtaaa	gccctgggtc	cacttctggt	tgttcagatt	atacagggat	78600
aattccagag	tgattttaaa	gtcaactgcc	aggcatccgc	acttgcaaat	tagatggctg	78660
gcacatgctt	gtgttaaggt	aataattcat	tacaatacaa	attacagggg	agttcctctg	78720
ggcatgcgac	ctttcccgtc	at tttggctt	ccctgtgatt	atcagggggg	cttccatcgt	78780
gctgctaata	ggaccttaac	catgtgtcaa	cccatggctg	taatgctgac	actgttttct	78840
ttctggaatg	aaaggccttc	gcaattgaaa	ccaaaatggt	atccaaactc	gtcctgtccc	78900
tttgacgatg	aaaacatcaa	gttctggaga	ctggccatcc	agcctccctg	cctcatctcc	78960
cacgcccctc	atcatttttt	gtctctactt	acttatttat	ttggctgtat	tttaggtaca	79020
tcactgaaaa	atattctctc	ttgtaaaaag	tataatgatt	tcaggaaatt	agagggtaaa	79080
aagcaagaac	catgctttca	ctccactgtc	aagagttgtg	gaagaatcct	tccagcattt	79140
tttctgtgta	ttttacatac	atacaaatat	atgtacaaat	aaaggtcgat	catttagggt	79200
ttgtttatat	ttttgtatat	atgagcttat	gtcattcata	catattgttt	tgcctcttgc	79260
tttttttttaa	cttaatttta	ctttgcttga	gagctttttg	aactgaagta	cgtgtaagtc	79320
agcctatgca	tgtaatggct	ccctcatctt	ctgtgaggct	gtcactaaaa	aggggattta	79380
gcttgttctg	ggctttgcag	cccgtacact	gggcactggt	catacgtact	tctctgtgca	79440
cgcaaaggag	ggcttgctag	ggaggcctgg	cagaggggtgc	cattcaaata	ggattttcaa	79500
tggaggaatt	tttaaatttt	cagttatttg	aataagtttt	aatatataatc	cagaacccca	79560
aatcatcaag	tttgttttct	tccacatctg	tccttccatt	tctgaactat	tttaaggcca	79620

gtcatgtctc	atccaagaaa	tcccatecctt	tcacacaaca	ctatctccgt	ttcatgggta	79680
tgaatctcta	aaagcatgat	ttttaaaaca	taatcacaat	gctgtcatcg	aacttaaaaa	79740
ttagccataa	atctcttatg	ttaccaaca	accagcctac	tgacacatct	ccagttgtct	79800
caaaaatgtg	ttttccattg	tggtttgtct	gaaacatgat	ccaaaagtca	gaccacctc	79860
tcacctttcc	ctaacctgcc	ggagcccatg	tttctttcca	gccaggcttg	gagaccacca	79920
cacgggattt	gcttcttggg	gcctccctct	aaccagctat	gcaggatgcc	ctctttcctg	79980
tcaatacaag	ctgctcaaag	gactcattca	gttcaaattc	acctatgtga	gcctaggtga	80040
tgctacttat	ttatttattt	atttatttat	ttatttattt	atttatttat	tttgagatgg	80100
agtctcactc	tggtgccag	gctggagttc	agtggcataa	tctgggctca	ctgcaagctc	80160
tgctcccgg	gttcaagtga	ttctcctgcc	tcagcctcct	cagtagctga	gattacaggc	80220
acgtgccacc	acgccagct	aatttttata	gttttagtag	agacagggtt	tcaccatggt	80280
ggtcagggtg	gtctcaaact	cctgacctcg	tgatccaccc	acctcggctt	cccaaagtgc	80340
ttcatgtttt	caggagctgt	acgtgcattt	ttagttttga	tgaccaggtc	ctttttctgt	80400
tttttaaga	acttcaaatg	atctccaggg	tacacagcgc	ttgtgtgctg	atgaaaaagc	80460
tggcagtaca	aaggccacca	gccaaagtca	cacagccaaa	aagcccctga	cctcgggccc	80520
cttcccagac	cctgggtctt	ttgctgccac	atgaatcttc	ttcaaggctc	tatgttaga	80580
ttttcttgac	ttggcatat	tatttaggat	tcagatataa	taacaaaata	gatgttaaag	80640
cataacatga	aggcatttaa	aagggtagaa	agcacatgat	ttactaaaac	cataaatctt	80700
atgacctgaa	agtttcacct	aatctcttaa	aaaataccgt	actaaaccct	gattgaaaat	80760
cagagctcag	acatacagcc	tgagatgcca	aaaaatggcc	aggcttgtct	gttgagaaag	80820
ccatatgtaa	ctaactgttt	ggaaattcaa	aatatatctt	atcattttta	aaacatcttt	80880
cttctaaaga	caatcatctt	ggcttcagga	atgaggctag	taaaaagtga	aatactccta	80940
cttgtggaag	aaatcctcat	tttaacctag	aagaactgaa	aaatgcattc	tgatgttgat	81000
ggacceaac	tatatttggg	tattttatga	tgtacacaat	atacttttgt	atatgagatt	81060
gttattaaat	gtgactttgc	ttttcaaga	catacaatgt	tcctccgggg	gtcaggcact	81120
gtgtttagca	ctttgtcctg	acctcatctg	acttctcagc	tgtccctgag	aggtaccagt	81180
gtgcaagatc	gctgagttgg	caagtgatag	tgacaatatt	ttcaccocaa	tttctaattt	81240
aaagaccccg	atttctagtt	ttgttttgta	ttggatttgc	acaatttcac	gttctgaaag	81300
aggatgccc	caactttgca	aatgggccc	tttgaatgaa	aaggatcagt	catgtcagga	81360
aaagcgtcac	aatgatgaaa	tatgataaat	aagtcagctc	ttcatctgta	attatctact	81420
atggggtaaa	agtgatgaa	aactaccatc	ttgaaagggt	ctggtgatag	ctggtcctaa	81480
tgcaagtgaaa	gatgtgtaag	tcaaagattt	gtaaccagcc	agggaatgag	aggcgaagcc	81540
atagctggtg	gogggggcca	catctgggtg	tggggaggcc	acagttgggt	tgggggtggg	81600
gcctgcagtt	atccacaccc	ctcccacctc	ccttcgacag	tacaggcttc	ctggttacct	81660
tccagagagt	aaggccaggg	agagttgaat	aagttgagaa	atgtcatgtc	gaagctattg	81720
gtggaaagag	ttccattaat	tgacaataca	agtcctact	acattctaaa	atctggtcct	81780
gactagtggc	aagccgggcc	caggagtagc	acttaacaa	tggcaggctt	gtgttgctgg	81840
caggataact	cagcctcaga	ggagctgtgt	gcagctgggg	agactcacac	tcagaggatt	81900
tcaaagcaga	gggcatctcg	tagagcaact	tatccaaacc	ctgaccact	gtaaacacac	81960
acacacacac	acacacacac	acacacacac	acacacaccc	tgagagagag	aaagagagag	82020
agataactaa	agagagagaa	ctaaagtttg	gcaaaataat	acatgctcta	atgaaggttt	82080
attaatgatt	aatctactcc	tagcatttcc	tagtccactc	tatctcctta	aaaaaaaaatt	82140
ctggttgcag	cccactaact	tgattgtaca	gctgcttaat	ggatagcagg	ctgtaatttt	82200
cagagaactg	tttaatgcgg	gctacctctg	ttcttccatg	ctgcttggg	ttcctgctct	82260
gctcaggaca	gaatggggag	gaaaacaggc	tctgcggcac	aatattggca	agtgaaattt	82320
tgtaaacccg	ccctcccttc	cttttgcatt	ttgtctgaaa	attcaattag	atgtcgagtc	82380
ctacaatgta	tttgagaagc	ccaggagtgc	cctagaggat	gagactgggt	ggctccctgt	82440
caggttgaac	atttgcctta	attactttgg	caagatttgc	atcagtggta	ttagtccctg	82500
cctcacttgg	aggcctgcac	ttaagtggcc	acattcaggc	tccaatttcc	tgggtgattc	82560
atagtgtagg	gcacttgcaa	tcaaaactag	gcttaaagcc	caaccctctt	acattttacc	82620
cacccccaca	aatgcagcaa	ataaaatgac	tctgattttc	attccctaga	cctcttttct	82680
atatttatta	cattattggt	aagacagttt	ttgaagaaag	ctgttttatt	taacaaaata	82740
gctttatgga	atcaacttca	tatatcttct	ccgcagatc	aaaacaagct	cgtagtatta	82800
gatgtcaccg	agcaccatga	caggcagatg	aacatcatcc	ctgtgcccg	ctaagtatag	82860
ctcggcctgc	cccggcgtca	gccgctcctg	gcagggccag	cgggcgggtg	gggaccggca	82920
ccgtatctcc	agcaattcgc	agataacaaa	tatggttctg	atgatgttac	taaagatctg	82980
tccctttcaa	gattggatta	gacattagga	atttggaggg	ctttttattg	ctagcatttt	83040
taagaataac	caattagagt	attgattcta	aagtctgaaa	gccacatgga	cagagttcat	83100
gtaattggct	actttatgtg	cctcttecta	gattgccctg	cattttcaaa	acaagagcct	83160
ttctatttta	atcaaaagaa	tccagaatga	aatgaggctt	tgaaaactca	gcctatgttt	83220
gtcttggatt	ccttaactga	catctagaag	aaaatatgag	ctcaggggtc	cgctgggttc	83280
cttccagcgc	ctaagcctgt	aagctcttcc	tgctggaacc	aagctttaa	tgcacttgct	83340
agtcatgtcc	catgagaata	gatactgctt	tccatgtttt	tttgttctga	tttccgtggt	83400

tgaaatgatg	aaaatcattt	ttctgtgctt	tttaaaaatg	gaattgcttt	tgtgttgga	83460
attgtgctgt	tcatttttac	tctacctcgt	tttggaatca	ctaattgtggc	caatttatag	83520
ccaaaaatca	gtatcgtaga	gtgagcaatg	aatggcatgg	tgactgtgtg	agcgaattca	83580
tgccctccct	ccccaccget	cgcccccggt	ctcagtcctc	agtgatggta	aacagaatga	83640
ggaccttctc	ccgaccgtga	tgcgcctcag	ccctacttcc	cttgtccttt	cctatcataa	83700
aatcttcttt	catagaaatg	gtcattttctg	ttcatatctg	tggactgtaa	ataacaagga	83760
agtcattttt	gaggtgaaaa	ctgcacttag	actcattcca	atthttgatgg	aaacttttag	83820
ctgggtgatg	gcattttggt	ttgtcttagt	tttgcaagga	gttatcttaa	tttagggaga	83880
tgaaactagt	ctgtgatccg	aggctcact	tccatacatt	tctctcgggc	agtgtggctg	83940
cctgaatcat	gcctggatgc	cacaggtgct	tagccagctg	gtcctgtcgt	aactgtcact	84000
ggtagctcag	ggagtgcaga	ggtgccagca	gacactatga	aattggcctc	gtaaagcatc	84060
agttatgttg	tgatgggtggc	aaagctgcag	gcgagatggg	aagtgcagcc	actgagaact	84120
cacagtagag	cgtgtgtaac	gtaaaaagat	gaaaccatt	gtacacagct	gtgtactgcc	84180
tccttgaagt	caaatttccc	ccattaccaa	ggaaaagttt	ttctgaagg	gggctgcttg	84240
acaggatgac	atctgggtgat	atcattttatt	cctttggaaa	tcaatctgtg	gaagtgagt	84300
tccactgact	gatagggaga	aaaatgaatt	ggcttcacc	agcatccagc	ttcttatcct	84360
gggagagata	gctcttggtc	tgtcatccac	gcagctgcct	ggtgcaagag	ccaagttagt	84420
gcagctgca	gagcactctt	cctgagctgt	gggctgccag	gtcggggggc	agggggggcc	84480
tcactgtgca	gcctcctgcc	accactgat	catctgggga	gactggccta	tcctgtcagg	84540
agacgcagtt	gcccagacgt	tttcaagggc	ctaagatgta	ggcagttgat	ccacagattt	84600
ttggagagtc	cttgagttgg	agattacagg	tgacctcaga	ggagggagtg	agaacatctg	84660
ggtcattgggt	ttctactagg	agtccacagt	gaaaacaaga	agaggaattt	acgacaagac	84720
agtccagcaa	cttcttctct	aacttctcct	ttcacatatg	ctggatactc	caagactttg	84780
catttcatatg	gacatcacag	atccactttg	agagaagttag	ggtaaaaaga	aataaataca	84840
tagtgcttta	ggtgtatttc	tatacatctt	aattgatatg	ggattacatt	ttcactttgtg	84900
tttactgtac	agactctaga	cagatcctgc	tcttttgcag	gtaaaaacaaa	tatttcttaa	84960
aacctagaaa	gacccaaaac	aatttaacag	aaacattttg	gaccattttg	gaccttggca	85020
gtagggcccc	agtgcagcag	cggcaaccat	aaacctctcc	ataggtgctg	aaccagggtg	85080
atccctggca	ccggcagcct	tatgtcaggg	ctctcttatc	gctggttttt	atthtctcta	85140
ataaaagtga	ttaaaagatt	catcttttaa	agaagcaag	gacacagagg	tggattctcc	85200
ctgacgtag	cacagctcat	gcccagcca	ctctgcagc	gctctgggtc	aagtcataaa	85260
gctgggaaaag	ctgcaggtcc	cgcaagacac	agagcaacc	tgcaagccag	gtcaccttcc	85320
ctcttctctg	ctgtccgact	ggccctccac	catgtgacat	tcaaaagctc	aagttactta	85380
acctctcaaa	actcagcate	cttttctgta	cagtggggaa	gatactggac	tgttgtgagg	85440
attaagtgag	gagagtggcc	caatgaggtt	gacagttatt	actgtcattg	tcattattttg	85500
ccttctcaca	ggcaggcggtg	ccacagtcac	tttactgaag	ctgcttcagt	gggtcctgaa	85560
ttaggccctg	tcctttggga	gagacagtc	tggttcaaca	cacagctccc	tgcccagggc	85620
agcttgggag	tgtgggcccag	tttgccttt	agaaccacaa	ttctctgata	tgtgcaatga	85680
gagaattaat	tatagactca	aaggattgca	tgacagacaca	cacagatata	aacacataca	85740
cacaacacac	agagttacac	acagacatgc	tcacaataca	cagaaataca	cacagacaca	85800
cgcacacagc	acacagagat	acacacagac	acacacacac	acacacacag	acatacgcac	85860
agatgggac	acacagagac	acactcacag	agacacacag	atacacacag	gcacacacac	85920
agagagacat	acacacagcc	cacagggata	cacacagaca	cacagagaca	tacctacaac	85980
acacagagat	acacacagtc	acacacagag	agacatacat	acaatacaca	gagatacaca	86040
cagagacaca	gatacagaca	cagacagaca	tacacacaga	cacgggcaca	cacagagaca	86100
cacagacaca	cacaggcaca	cacgtgcaga	taaggtaata	ttagctagtt	caggaggaga	86160
aagagataaa	gataaagtaa	tattagctag	ttcaggagga	gtgaaagaag	ccttgttttt	86220
ctccactttt	tatagaagag	aaagtgaaga	ttcgatttga	ggtgagttca	gcacaaaagc	86280
gtatcccagg	ccctctggct	ccaactgcag	ccctttctac	ctcattccca	gaccccacct	86340
aagccttttc	tcttcaaaat	cttctcaggc	acactgatac	acatacctca	gatttttaat	86400
tctccggttg	tgttcaccag	gtgcttggtc	atgattaaga	attcctgtat	gtgtacccca	86460
tgtgttttaa	tttgcctgctg	agttaacttt	gtggcggcct	gtggactaga	cctctgcaca	86520
tgcaatgcag	aacggcaggg	ccagatttga	aatcctgcta	tcttttcggc	tgctttgtaa	86580
aaataacatc	aggcctggg	gatacagatgc	cagaggtcac	ctgtgataag	ttctgtttat	86640
ggccatttta	cttctagggaa	gacaggaagt	gtcaggatct	cagggatcta	ggaagccaaa	86700
atgtttttcc	actctgaaat	aaagtgactg	accaggagtt	ccgggccacg	cagccctgtg	86760
ggaactgccc	cacggccact	tttatgaagt	ggacacgtgt	tggctccact	gaaaagaaac	86820
tccccaccca	tggtccctc	acgctgcagc	agagggcctg	ccacagcacc	tgctagcccc	86880
tgccagcttg	caggggcgca	ggcgcagagc	ggtttgtgcc	cttgcctggag	ccagggaggg	86940
gcacagggtc	cctcctggag	tcattgggag	tgacagccag	gttctatatt	aaaatacaga	87000
ggctagcaca	tgtgcttggg	gaatgcagct	acagtagtgg	aatgaaagtg	ctgtccgttc	87060
cttacccccc	cagctcctca	cctgtccctc	acacgcatat	ccctggctcc	ctttccctag	87120
taaggagact	gaattgaaat	tgtggcttgc	ccgaggtgc	atacctgtgc	tctttctgaa	87180

gcccaagtca	ctggctctag	aattctaacc	tgtgaggaag	ccactgagga	tgtttgtaa	87240
aatacatatt	tctgtgcctt	gccccagttc	cacggcccag	gaatctgcag	ttttcacaag	87300
caccccagg	tgattctggg	ggtgtctttg	cacttcttca	aggcagtact	gcctggaacg	87360
cagaatccca	gcctcctcta	tctccttgc	ctaattggcct	ggatgctctc	agatctacag	87420
gggaagggaa	ggtcacacag	tcatcgcaat	agtaacctca	gctgataaat	cctcccccat	87480
aaaacttatt	ccccagtggt	ttttaatagg	aaacaataaa	actgtaacca	gccccaaatat	87540
ccatcaaaga	gaaaatggag	aagtaaataca	tcgcacattc	acctggacca	gatctattgt	87600
aaagccaata	atactgaagc	cccttccaag	gcccctgggag	tcctaacagt	gcactggcag	87660
tgtctataat	ttatattatg	aaatttgcat	aaggaaaaca	ttttgtctca	tttgtgcaat	87720
ttctccttct	aaatatacgt	gtcactttgt	acctgatttc	tataagacc	aggacctaca	87780
aaccctgtgt	ctgcccctgc	agccaccag	ggaaggactg	cacagcagca	agacagattg	87840
ccatggagca	tggtgtgccc	aactagggac	agcgcagata	gattctgtaa	tttgccctaac	87900
aatgtctata	ggatgatccc	atthgtcaaa	aaaaaaaaaag	aactgggctt	tattgatgtc	87960
acctaaatgc	acctaaactt	cttttttggc	ccatgctctt	ctgtactctt	gatctttccc	88020
caaattttta	aaaacatgac	actcattccc	ttatttttcc	tacttagaaa	agtgtagatg	88080
gttttatcat	aggaagtcca	aaaaaattaa	aatataatga	aaaatactca	aatagtgctt	88140
cacaacagta	actactgcta	acataaataa	aatccatatt	tcctctcata	cagaccccag	88200
agttgctttg	cctgacagtg	tagttgatgg	agaaaataat	ctttatcctt	agcctccatc	88260
tggttgagca	ccataaagac	agggaaaaaa	tgagggtgtt	ggtagcttcg	ttagaaactg	88320
aaagctcact	gattttttca	aaacctaata	agcctgtgtt	tctccaaata	actaatttgc	88380
agccttcggc	agccaggact	ggcagggatg	gggctagggg	gactggggag	aactgctctc	88440
tcctgagggg	ggtctgacct	gacagcacgc	atgaccttcc	cacagtcagg	aactgctcag	88500
agcgtgatg	gcaactccat	agaatgaaat	actcttcagc	cagtaaaatg	tatttttggg	88560
taaatatttg	ctttaaaaaa	ctttactata	tgttgttaaa	tgaaaaaaaa	accttaaggc	88620
atcagaaatt	atgtgcagta	aaatctcact	tttgtaaata	aatataacctg	tttactactg	88680
atgcataaaa	agaatcctga	gaaatataag	tactgtatgc	atattgttgt	taagtatttt	88740
ttctgtttgc	ttatctataa	ttctaatttt	gcttcaaaga	acaagttact	ccggcaatat	88800
aaaaataaaa	taactaattt	gtcttgtcat	caaacagata	gtaagaacag	gcaaacctgg	88860
ccctccacac	tgccagcctt	ttgtgattca	aggcttcagt	ttcctccact	tgtaaaaaag	88920
attcaacaaa	gtagttgaaa	tagtatgtga	accagtaaac	cctaaaagggt	gtccagtggt	88980
gctgtgtgac	taattaagtg	atthgattct	gactcccaga	gtcttctgat	ttcgaagcag	89040
tggggagtca	gacaggagcc	tcagggtggc	tctcctgaga	ggccctggaa	agtgatgaga	89100
acctggcctc	tggcagctct	tcataaacgt	ccatgttttc	cctctactct	ctcactcttt	89160
tcccagggcc	tcaaacagaa	gatgaaaatc	aatttctaaa	acagccctct	gtgtgctctc	89220
tcgtatctct	ccttttcaca	catcgtgggt	gtggctttct	ctgtgttctt	ctgttgattc	89280
agtctctgga	attaacggat	caggattcca	tgcccagaat	gctacaaaga	ctgtgcttga	89340
gttctcccac	atctcactca	attacacaga	agtttcagat	tatgtaacag	atgctgtgct	89400
gggttaggca	gagccacttg	acttgttttg	ctttatttta	gacctgaga	tgggtgagtt	89460
ttctttttta	atgccacatt	cttttaagaa	ttaaaaacct	ccacttggct	gtcagcattg	89520
gaaatcagag	tgatgggtgca	agccctgatg	aggacaatgt	ccttgtctat	gaaaagggtga	89580
aatcattgct	tgaaatcgct	aagcaggaca	tgcagtccca	gatggagggg	ggaattcggg	89640
agctgggttg	aaaagagtat	ttggcacttt	gcagccttga	gaggtgcaga	agagacaccg	89700
aggggttcac	caccagagcc	accattgtca	gagagggctc	cagctgtgtc	cacctgggac	89760
tctgccttca	gggcttcttg	cctggctggg	agctgcacag	gcagactcct	gggacgggtg	89820
gccagacagt	ctgggcaccc	ccttctagga	tctgattcct	gaggaatcac	aatgtggatt	89880
tcacaactcac	ttccagtgct	ttttgccaac	ctctgtgaac	agatgtgcaa	ttaaaaaaaa	89940
aaaaagaaag	gggcccgaat	ctcaaacctg	taagtggaaa	ctttttaatg	gaaaaggata	90000
ggctaatagaa	ttgaaattga	aatctgagac	agaaccgatg	catcaaattg	gctgggtgtt	90060
acagataata	caaggggggg	tgcactttat	ggtttcaatc	ctttttttaa	tttttgttct	90120
gagagaccca	gccagcagac	tgccgccagt	cttgtcagag	atgtcagtgg	tggccactct	90180
gaatggaaag	cagcatctct	cagcatctct	gaggcactgc	tcctcagcgg	agactgtggg	90240
ggctttgcct	ttcagcacgc	atcctttcta	cgatgcctga	cagtgccag	ggaatgggca	90300
gagctgggag	ctctgaagcc	ctttcaccta	aaccacctg	ggtcacctga	cctagttttc	90360
ctcccaattt	taattatgct	aggcacttca	caaaggcctc	cttggggaca	ccatgagctc	90420
actgtcatca	gattgctcca	atcacagctg	tggcttgcac	acaaccgcca	tctctgcccc	90480
agcagatgct	gtgtgtaaac	agttgtatta	attacatctc	aaaaacatgg	ttcttgccag	90540
atcctcagga	tttgggtgca	gcctctgagg	tgggtgggag	gccctcgagg	gagaaatgct	90600
tgcaggaaat	tcttccccta	cgagaggtct	gttttctaag	ttatctaaga	gctactgcag	90660
ctgtttactg	cagagtgacc	ctgctcaaag	ctgtgggtcac	ccaaggcttt	gaaaggggac	90720
ctccacttcc	gccctgggtg	gagcacctg	ctggagacc	acgcctgcca	aggcctcatt	90780
gtcatctcca	cacgccgtcc	ttgggggtgg	ccactcctgg	gacacgcaga	caggaacccg	90840
gccacctgag	ccactcggag	gctctatcca	gagtcagctg	ccaagcctca	cgtcacaccc	90900
cactgttagt	cttggagggc	tggcggggcc	ctgaaagctca	ttgaacactt	ggatgacagg	90960

gaacttgcca	ctgccagagg	caatatgctc	catttttttg	acagttccaa	caatttttct	91020
ttaaactgtc	ataaaaaatt	gctgctgtga	ataccagtgt	cggcgtccct	gcctcacctt	91080
tacctgggtg	ttttccacca	cacaaaactg	tttctcctcg	tgctggcctt	gggcttgcag	91140
acagctgatt	cttctcctcc	cgcggtgtag	cagcctcctc	cgagcaaccc	tctgacaact	91200
ctgctccttc	tgacaacctc	tgcaagggct	gccagatgtg	aacaaggggc	ccgggcagaa	91260
ggatccagg	aagactggaa	actcgaggaa	gcctgcctcg	tcctgtccac	cagactttac	91320
gcttgcgtea	ctgggctttg	ggacctaagt	cctcgtcatt	tgttcctttt	gcagttccta	91380
ctgttctcag	cacttccttc	cagcttactg	aggtacactc	agatgtgata	tgccatcggt	91440
acagacacag	ttctgctcca	gcatttcccc	gtgttctttc	tgctcgtcta	tttactgaat	91500
taccgtgagg	atgtggagcg	aggctgagtt	ctgtatttta	acaccatttt	aattctcacc	91560
tactgagaaa	tccatcctct	tatcaactgtg	ctttttttaa	cctgtcacga	atccatgaaa	91620
tcctatcagc	cagcctgcat	acttcctttt	aaggtgcagt	tgaatcagga	gaaacttgcc	91680
gcacatgctg	cgtcggggca	cagcattggc	tgaggctgct	gccctgacct	gtccgctttg	91740
tagtactgcc	cagctatgaa	acaggttagc	cacacatgac	ctgcatttag	gagtaacaag	91800
tctgtctgta	catgcacata	cagcaacttt	tttaaactgt	ctatattttt	tcctgagata	91860
ggatattata	atatctccat	cttctttccc	attttgaac	ttagaacaag	tttgctgtc	91920
aacagttctc	cacagcatac	tgtgtattct	aggattttct	aaggttgagc	aacggagggt	91980
cagcaatttt	gacttaattt	cttcccattc	cttttccacg	cagcccagaa	gccttggatc	92040
acgtgggtgag	gggaagaggt	tgtgctatgt	cgggaaactc	tgtatcgaag	ctcggctcag	92100
atcatgacat	tctcttgact	aaaaccctca	gtttccatca	aacttgtcac	tctggcatta	92160
aagcctgtca	ctgtgtggct	ctgaaaacct	ctctgaacgt	gtccctgcc	tctgccctgc	92220
aggtcctgt	gctccacaga	agcccactta	tgtgaccac	cccactcat	caccacctc	92280
cctcaccocg	agcctcagct	cccactccc	acctgaaaga	cccctactgg	aaagattccc	92340
acctgcccct	caagattaat	ctccaaggca	atttccaaat	tcctctcccc	atctctcagc	92400
cagatggctt	tgctccctcc	aggaacccca	gccacctctg	acctccagca	gggcactcca	92460
ctccacatte	tcctggctctg	tctggctcat	cttacctgag	ccatgctctc	cagggtgaagg	92520
actatgtcta	actcaactct	gctttaaaag	cagctaacac	attgctcttt	gcatattggt	92580
cactcactaa	gttgaactgg	acttggacat	gcacactgaa	ctgcagcgtc	tgctgcttct	92640
tggtggccca	gctcgtcaaa	agaataagat	ttcagcaaaa	caatgtaaca	atttttttta	92700
ccaaaagtaa	tgtaacaat	atatggtttt	cccctgatgt	ttgctgcaaa	atgctttttg	92760
gaaaaaacat	tttcaactc	tttagggctca	gaattagca	atgaaattta	tataccactg	92820
gtataatgtg	tatgtttatc	taagtatctg	ttcatttata	tatcttaaat	agaaatttta	92880
aaaatttttt	taaaactcct	gataaacatt	ctcaggaggc	acactatgta	actgttgggt	92940
gatataccta	gctagatggg	gaaatcagat	tttgtttaaa	gcatggagga	gagggaaaaa	93000
ttaaatcttg	cagattctgc	agtcctaac	atctttgaaa	gaggaacatt	tcagacaatg	93060
taataagaag	gccacgtgct	ttgacttctg	tagattttta	aaatacttct	gtatagtttc	93120
ttcttccttt	gaagaagttt	ggggagtttg	ggaagatgga	gaaagatata	agaatagact	93180
ccccatttgg	gtcattgaatt	atctttttgc	atcagaactc	ttagtgcagt	ttcagttttt	93240
tcttcctcag	gagggtagc	tgcttccgaa	ttcctcccc	ttctttgagg	catcctctgt	93300
tggtgaactt	tgagagcadc	catttatgaa	gttgatgacc	tttcccagtc	tctgcaagcc	93360
cttcagtggtg	tgctctctct	gagcaaatct	gaattgtgtg	cttaatacat	ggaaagggat	93420
ttgggagggg	tgctttttta	actgatttct	taattaatat	tatggtttag	ttaactagac	93480
agtctcattg	cagaagtgca	taaccataat	atgtcttcaa	atatactctc	cttcctaaca	93540
ccctgtaata	tacttttgta	aagataccct	tacagaatgt	gatccaccat	ttatgaacct	93600
gcagcattgc	attcagagac	taagtgaaaa	gctggcagat	tttcatttaa	agcacaagct	93660
aaggaagaaa	gctggctag	aaggagctac	agaagggtaa	tgcttaggga	gggaatgatg	93720
tgccctgtggg	tggtggtagt	taaatctaac	caaagaatga	tgctcgtggg	gtttggatat	93780
tggtatgggtc	acattgggccc	acattctttc	aaacataaga	gtctgtagaa	atatgacctg	93840
taaaagactc	ttaaatatct	tggaactgt	ttcttccttg	tcacatcctt	atatatactt	93900
gaacctatgc	ctaccagaca	tgacatgtga	ctattcatac	agatttcatc	atctctgggt	93960
taagaataaaa	ggatgctgca	tagaaggctc	acatctttta	attcacaaga	ctgaaactgt	94020
tctgaaatga	cattgtttct	aaaaattcat	tacttgcatt	atattcattt	ttatttttcc	94080
atgccagaag	ggtagaagtt	cctgtgctca	tattaagaaa	cagcaatgtc	aatcgaggcc	94140
caactcaaat	ccaatttata	ggagttataa	agggcgtgtg	cctgttttgt	ctagaagcag	94200
tggtgggcag	cactgagtag	gatagaccac	ctgttgctac	cgataaagga	gcagcttctc	94260
gaatgctcct	gtctggtagg	cactatcccg	agtgttttgg	cccctcatcc	acaatctgtg	94320
tggcaaaagg	cattgcaggc	aattcagtga	ggagaccgag	gcatggagag	caagtgccat	94380
ggaattccct	aaggccgtgc	agggagcagg	ttgccaaact	gggttgaaac	ctcctccctg	94440
aggctcccaa	ctccgcccgc	gctgctactg	tgctggatga	tgctggttag	atgcagatgt	94500
ggagccccat	ggattctgag	acaggcccggg	tttcagtcct	gccctagctg	cctattggctg	94560
ggatgacctt	ggcaagttga	ctttcgtgag	cctcattttg	ctcatctctc	aattaagaaa	94620
acctagagcc	tatctgtggg	ggttatctga	aggattccag	ggatgcatat	ggcactgtct	94680
accgcatgcy	gtaactgttt	gcacaaatgat	gaggagcagat	ttatgttctt	agtggaaata	94740

tgtcggcgtg	tgaagtccca	aagctctgcc	ctgcctggct	tgatccagtg	cctaggcact	94800
gcccctcttc	ccctctctcc	cacccactg	taagaggcta	ggctgcctca	gtaactctga	94860
ggggcattga	ctcttttcat	ccaaaaattc	atgttactgc	cccacatttt	ttctgttggt	94920
ttacaacgca	gtaggaagtg	ggcagactgt	caggaaaagt	gatttatagt	catgtattgc	94980
ttgtgctttg	gcttcatttg	atccaatgca	gatcagctgc	actcagaaaa	ctactcaagt	95040
gaaagagaaa	aagtaactga	agggggaaat	ctggatgagt	aagaattcca	gggataggaa	95100
tattaatagc	aagctttttg	cctgatatag	tcacttttatg	ctgcaggggt	gcccctttat	95160
aaagtgcttg	tacaatggat	gtttgctttt	gattttggat	ttggagtcta	atgaatgttc	95220
taaattatta	ttagaggagc	ttgctggtgt	tacatgtctg	cctttattgc	ttatttttag	95280
ccatctcccc	tgatgtcaaa	tgctcaggca	agaatgatac	attcatttat	aatgtggctc	95340
cttcagaaat	ataccacata	ccttttggtg	tggtttgtgg	ctgagaagag	tggggaatgc	95400
acaagtggaa	aactgcagaa	agattatgcc	ttcatcactt	caagtatttg	agatgaaact	95460
agatcatttg	ctgttgcttt	ttattctcat	tctaagtget	tttcaaagtc	agcgctaaga	95520
ttttaaaatg	gttttctgtt	gttggcagag	agggaaattac	tctattactt	tctgataaaa	95580
cagagtcttt	cctgatcaaa	gagaaccagg	ctcatagatg	tccagtatcc	taacgtggac	95640
actaattggt	tccctccttt	tcttcatgaa	aacagcttct	gcacaaatga	tagccttggtg	95700
aactagccat	gggcacaact	ggagaagcat	ttagggagct	ttagtgcaaa	ttgagaccac	95760
ctacacatct	gactctacag	ggtttgacaa	catccagggt	gaatcacaaa	acatcagctc	95820
aatcagggct	tatatagaaa	gagtgaaga	actctgattt	catcctaag	attatattata	95880
ttaaccattg	ttccaaatgc	attaactatt	ttaatttagt	tgttttgatt	gttaaaaaaa	95940
acacatctgt	ttggtagata	agacataatt	taagacaaat	gttctatttg	ataagctttt	96000
agaacaact	tatttttatt	ccttctctgt	agataactca	gatgtggaga	atgtgacaaa	96060
atthtaagca	taacatgaga	agggctgaca	cacatagatt	tctgtgtgct	tacttgaaaa	96120
caacaaaatt	taagaatttg	gtataggagt	tgtatcaggt	agtgcagagt	cccaggaga	96180
cctagagacc	caggtctggg	agcctagcgg	caagggctga	atgtgggatg	acatcagcag	96240
aaactcacag	ccactgctat	tccaaaaacc	cagcagcagc	tcagtgcagg	gcagtgctga	96300
tagtacagtg	cctgcaatcc	tggagtggat	ttggatgtgt	caggtacgca	cacgctcact	96360
gctccccag	cagtacgttg	aacagtgtgc	gtccagggtg	ctgtagggcc	cctcgcctca	96420
actcacaana	ccattctggg	tcagaagcca	ccaatattgt	catcatcctc	ccttttctga	96480
gaaccctagt	aagtccctcc	agtggggcaa	gcccactttt	tccctcatt	ctgtggcaat	96540
atgccttcat	ttcctaataca	gttttgccct	gctcattcaa	tgcaaatgg	atctgctttc	96600
cttgggcacc	aatatgtcca	gggattgttt	atcaatcttc	agttctgttt	cctttacata	96660
tccttcaaaa	aatcaggcct	gcactgcctg	tgactccac	aatccacagg	cctgaaggaa	96720
atgttatctt	tgatgtagag	acttaaagta	aaactcttca	aattaattat	ttcatgcaaa	96780
aggctagtec	tgactotaat	tctaagacat	gtctcctaaa	ctctggaagt	ctgatgtatc	96840
ctattatcaa	cattttatct	taatgtgatg	gtttatcatt	tatcctcaaa	gctgcattgt	96900
aaaatgtaca	ctgtaaagtg	tacattttaa	agctcgtttt	aaaaatcat	atthtagagt	96960
cctggtaaaa	atctatcaag	tcaagacatt	accttattac	ccatggaatt	gtcttcaact	97020
cttacagttc	aaatattcct	gaattggcct	tcacaataaa	catcctaaat	atgtaagtag	97080
aaacatatat	attgccaaact	ttgtgccttc	ccaagcaaaa	ttaaaataca	ggaaaagtca	97140
gtttgttttg	cccataaata	aatatatgtg	tggtgtgatg	tggtgtgata	cacatacaca	97200
ctcagaaaag	atagaagcag	cagcatattt	tggcagcatc	tggtttattg	gaactcaaac	97260
gttctgattt	tgacatacaga	ctagttaagt	tgtaacaat	tatgtatttc	ttccctgctc	97320
ccttctctct	ttccctcccc	agtttttttc	ttctgatag	taggtgtgta	ctttttcct	97380
atthccattg	gcaagccaca	tgacaagcaa	aacgatcact	cgaagaatat	tgthccctca	97440
atcaagaaaa	atgcccattg	ggttttgtta	tttgatgtta	tttgatgaca	gagacctatt	97500
gtttttccat	ttttcttttt	ttgttttccg	tggcacctat	ggaattaagc	aatataaaaa	97560
atctattatt	tcagatgttc	acgtctaata	aatttcatgt	gaaatactgg	cagtataacc	97620
ccaaatagag	gaaatttggtg	aagagtggat	gctgcagggc	atgagacatc	tgacacagagt	97680
tcactctctc	cagcatcttg	catgtcccaa	gcactgccct	gccaggcaga	gaatgctgca	97740
gatcacggca	gtgaattcca	gttgttcaga	gcacatttga	cttccaaatt	ctcaaggcca	97800
cagatttgag	gacagaacaa	tatttgcaat	tgaaattgga	agattatttt	ttgcacaagt	97860
gcctatatgc	tatatagagt	ttgcccactc	tgcatatct	tccccctgtt	cccccgttat	97920
ctggcacaag	ctattcaaaa	gacacgccta	ccttgtaaaa	aaatggtttg	caaactaagg	97980
aaaatactta	aatctcatgt	aaatggfact	atactatgta	taaaaatgtg	aagaaacaca	98040
gaacagctca	tgaacacctc	cactgctgta	taaaagaacc	atcttttttc	tggtcctat	98100
tggatgcctt	agaaaaatct	gtatttctct	tttagttatt	gtgtttgaaa	gatgaagttg	98160
agacaaaagt	tctattcttt	ttaagtggc	agaactctg	aaaggtgatt	tttagctgca	98220
gtgtgactca	ttccaaatgc	agaaatctct	gacctgagt	tagtctattt	gtcatgcaag	98280
agcctagaaa	agccctgagt	gataagaaat	ggccataggc	cattcccaca	gaattttcaa	98340
caaaaataga	atcatgctta	tgthctagtc	atgacttaga	acttataact	catgttcgga	98400
actgtccatg	ttcacgcaca	ggggccgtat	cactccgcca	gagctgccct	gggtgccggg	98460
gtgcagaggg	gtccgagagt	gactgtctct	tcctctgttg	tcgaatgtgt	gggttatctc	98520

cataaatggc tgccatgagc atccttggtc acacattttt aggtacttga gtgagtgtct 98580  
 gtggaataat tttgggaagt gaaatctgtg gtcagaggtt tgtgagtttt acatgctaca 98640  
 ttttcagaag ttgagaaata gcagtaggct gaaggcaagt cgccatgcct ggaattcatg 98700  
 aacactagtt gaaagaactg gcgtgagtta gtcatgacag gagagatggg gaagggagtt 98760  
 gcaggtagga gggccatctt caaattctca aagtatagtc actccaaacc aaaattcgat 98820  
 ttaatctgta ggactccatt ctcaaagcac agtcaactcca aaccgaaatt cgatttaatc 98880  
 tgtaggactc caggtggcag aataagaggc aatggatggg tggaagcgaa acagggccaa 98940  
 agtttgactt catgtgcaac ttccctaagga gtgattttaa ctccacaaac atgaaactaag 99000  
 cacctcaaca caggtggggc aagttgctgt tcttttggag cttacatctt agtggggaaa 99060  
 gagaaatgcc tatgtaaaaa tataaatcag caggatacat tgtgaggacg gtcattgtctc 99120  
 agtgagactg caatagagtg atacgctgga gggggctgca agggagaagg tgggagggac 99180  
 agcatttagc agaatgagca gcacagctcc ataggaagaa gaatttatg cctccttagg 99240  
 caaataaatt cccaaacctt gaacatcaga aaggaaatag attaattgtc acagaggatt 99300  
 aaattatgtg atctgcaaag tcatttaaaa tctatttcca cataaaacat attaattgcaa 99360  
 cctaaacaaa aggggtctgg ataccctcat cttcttccca agcatcaagt cttctatag 99420  
 ttaaactgag ttgcatttat tcttggaaaa ttttaaggac tatctacagc aatggaagaa 99480  
 tcgggtgttg ggatgtgttc ccaggtaata atgactgcag gctgatttgg cccttgaggt 99540  
 gtggcctcat ggccctctcc aaaaaaatc aaggacctgc taciaagcac aaagccgact 99600  
 gcaatgcttg ctgcttactg gttagggcag ctctctttg ccagcgacca agcagaaagc 99660  
 aagacaagac aggttctgaa gcagtaattc aaagccttcc tcgctttccc atgtgagtca 99720  
 ttgctagtca gaatattacc tttgcagaga ggcttaattc caaatttgcct ctaaaggga 99780  
 tatcctctcc tggtttaggt ataaactttt gactcacagg acaaattcta tcattccttt 99840  
 gggccttaga ttgcatttat ttccatgaca aaagggcctg tctgggtgtt cagcaaatga 99900  
 aaacaaaaat ataaagccca tctccttttg aatgagctct aaaacagttc tccactggac 99960  
 ttcagaacaa gagggagctc tgggctgctg gctgggtgtg catttgctgt gggttccctc 100020  
 cggcaggcga cctctccgcg ctgagaaggt tatccggata accaagtaag aaagtacatg 100080  
 aggaggcaca gaaagaaaaa tgtgagagat aacagcataa acacacagtg tatgttgtta 100140  
 tgaggcatca catgatgaga tactgctggg gagggaaagaa gtgaggagat tcctaggaat 100200  
 cttatgagaa tttccagaga caacaagttt tgagcttttt ttaatttagg aaatattacc 100260  
 ttatttttaa aagaattatg aacatatccc atgtataaaa attctagaca tagtagattt 100320  
 aaaacagcat aatggaaaat ataaatatct attttctttt cctatttatg tattctgtgc 100380  
 cagtaggaat gtagccaaaa agagagaaaa ggggtctctg cagacatgga tgtctctgtg 100440  
 acttgatcac tgctaaccce agaagataat aaagcagaag catgtatcca ggttgcctgca 100500  
 gccaaagctg cccggtctgc ggggctctct cacacatggg gcagctctcc caccaccac 100560  
 actgggaaag gcggacagag gctgggcaaa gcccccaatt ttcggtggca ctgaccccga 100620  
 tgatttatag gcctttgtaa cccatgttaa atgctctagc atcattaaat tatttatagc 100680  
 tcaattagca tgtgtccaaa accaggaagt ctataggaag ctgtgtgact gggaaattag 100740  
 gagcaaaagca actttccagt ctgtgattta ctgggttccc attctgttcc ctgttccgat 100800  
 ccggaagtag aatttcaaat attgcttttc atgctttatt tgggaccgat ttttagccccg 100860  
 ctctcctttc tcttgccatt cgctggccat tagccaccag cctctgcaca atgaccagct 100920  
 ggcccctggc agatcttggg cccaggtgtg aagtcgctgg agaagcattt cagggccaag 100980  
 atgggagtgat tttcattttc cattgacact atgcagaaat gaaggggatt caagtgcctt 101040  
 cagaaaagct tccttccagc gaatggagtt ttgggggttt tccagacttg caactgcttt 101100  
 tattcttggga agcatcattg ttgctttttc cccccttcca tttatatccc aggaactgat 101160  
 tcagaaacca tagaaattgg atttggaaatc gctgaatgct agcagacagc tgactgcact 101220  
 cttcccaaga aaccctgcca gctgggttcg ggtatcgcgc ggtgtgtgct ctctctgect 101280  
 ggcccgctga gtccctctaac tctaattggat tccttcttac accaaagtgc actagaacta 101340  
 aagtgttttg cttcattctt tagacatttt gtggtttagg gctcaatcag ccaggggatg 101400  
 atttgcaatc cacagtaacc ggtttcagag cagctgcccc gcgaggcagg tttcatctcg 101460  
 cttgctagac gttttgtttt ttttttttcc taaacctcac accttttatt tattagactt 101520  
 ggattccagt ttccctgagcc tgtttgtgcc actgattaga caggcttgaa gcagaacca 101580  
 ccaggcttcc tgaataaaaat gcagcagtga ttgtattagg gggttttaa ttgctcaaaa 101640  
 tactgtctaa aaaacactaa aatcatggtt actttctaga ttgaataaaa tcctatagaa 101700  
 atgaattcct ggacttgata tgtagcaagc tggcattggc tcgggagtga gtgggctcag 101760  
 ttaagtgagc taagatgaga tgggtgcacag gcgagcacc acctgaggag tgtttggatg 101820  
 ttatgatagc cagctcctct gtaaagacct gtccttctat gtcagcagcc cagcagataa 101880  
 atgacgtgta aataccacat ttaggagggc ttatgatgat gccaatat gtagacctt 101940  
 ttgaaacagg aaggaggtga aacatattcc tttgcttcta catcactgtg tgccagctc 102000  
 tgtttacagg atctcgttta accagcagtc accactgac ggatggctga tgtgggggtg 102060  
 ggtcccaggg tgggattgctg tgatgggctt ggggtctctg gctgatgggt gccagagctg 102120  
 ggactggaac tcctggcgtg actgaggcag acacctgggc taccagcct caccacgac 102180  
 gccctcacta agtgaccac aggactcacc ggaagcaggg cagcaaggct cccctacaga 102240  
 ggtccccact gcaaacccgat acccagctta gacagcagtt ctgagtcgg cgtctcacc 102300

cttcgggtct cattgtgact cactttgata gccacacgat ttaaggggtg ttcagtagtg 102360  
 atttgatgag tgctgtggct cagggtcatt cccctgcca agcatttcaa attccagaag 102420  
 ttcattgccct gcatggtggg tgaaaagtct caggccaacc atgagcacac agcagccagg 102480  
 cgactgaggc agctgcccgg ggtggcacgt tgctcaaacc catcatttgg agtcaaaaca 102540  
 aacagatgat tagctggggg ggtcactttc aatcaagagt tttcacatcg cctagacatg 102600  
 gcctcagaat caggcctggt gtggccaggg gctgatctca cagtagacag gaagtgtggc 102660  
 ccgagggcca tggctgcccc ctcaagaagg cctgtggagt ggctggccga 102720  
 cctcctgtga agcgaggaag ggtcttccctg ccggcctctg gagatcagta tgggaatgca 102780  
 caagtaggaa acgctggatg ggaatccctc tgccctgtga taccaaggca gtgagtttgt 102840  
 agactatgga attgctgtcg gagggctctg taaccggcca aggtcacaca ggttagccatt 102900  
 ggtagagcag ggactggaat cccagacccc caacttccag gactgtgcac ctttctttat 102960  
 cccatacagc cttacagtca agtgccagtg caacacctga ttcccaggtt ccagcctttg 103020  
 tcttttataa tgggaatcaa ccttatcttg acgatccaga gatagtcatc aaggaagatt 103080  
 aaattatccc cttagactca gagtgacct atcattttcc ctccacacaa ggacactttt 103140  
 gagaatgaaa aggaggagat gctgtacca gacagggacc gagaggctt 103200  
 ctgccagggg agcagcgatt cctgtatggt gtagaaggtt tttcaaaagt caccttggaa 103260  
 agaggttttg ttccttaacc ttctgttaaa taggaagctc cgtgaatgaa aacaactccc 103320  
 ttcctaaac attctagtaa tgacccaaca ctgccaagcc tgccagctct gcctcatggt 103380  
 cgtgttgact gtgtgagact atgtgagtgc ctgctacaca gtacgctttc agtaaacatg 103440  
 gtattgcctc gataatcccc caaaaatgct ctattcaaat cacctggcac ccaggaaatt 103500  
 tccttctttt ttttcccagg tgaatatata agttgaaaac acctgacagc aattcccctc 103560  
 tcccattggt ttgcaggatg gtggttttgg ttctctccatc tttgatgtgt acaagtgtga 103620  
 tgtttcccc ccacagacaa gtaaccaca ttctctcac attccaatg ttttgtcaat 103680  
 gtacctcctt caatagagga tcgataagga aaaaaatcat tgacaatctc aattagattc 103740  
 actatttcat ccaaaagcat agcttagaac tctagttttt gttcaacact cttgccctat 103800  
 gagtgcacag aactttaatt ctgatacaaa catccctgaa tgtttagctt tgacagagat 103860  
 tccaaggtga tttgataaga agcagggctg tgtttgggct ctgggagttt ttgatatggt 103920  
 ttcaagcccc atccaaaacc cacagacctc tagaaaagtag gtgcctgcct tctgcagca 103980  
 gccttgaggc ctgctggggg ctttgagcag ctgctgccaa gccaggcctc acccgacact 104040  
 ctgatgggca cggccatggt ggcaggggct tggcagctgc caggtgactc taacttgtgg 104100  
 ccaggttggg aagcactgct ccacagaggt gccaaaacca ggttcttcc tgtgttctca 104160  
 catttcacag cctcaatgta aaaagtaaga catgggcact ctggaatatt acaaaaatat 104220  
 agaaaagcat gttatagtaa ataaaaggct cacagaattt tgtcatttag gaacaatgat 104280  
 tattaatata ttagtgtgtg tttttgctca ttaacagtat atcctgagat atttccctata 104340  
 ccatttaata ttttaaaaga tgtttacact ggccacagta gctcatacct ataatcccaa 104400  
 cactttagag ggcaaggcag gaggatcact tgaggcttaa aaattagcca ggtgtagtgg 104460  
 cacatcccctg tagtcccagc tactcagga gctgaggctg gaggatcact tgagccagg 104520  
 agttcaagge tgcagtgagc tataattgca ccattgcact ccagcctagg tgacacagtg 104580  
 agaccctggt tctaaaataa ataataata aattaaaca tttaaaata catgatgttt 104640  
 aattattaga ggactcaatt ttatatctat gtatacaata atttttaagt ttcttaatat 104700  
 tggactttta gtacctttt aaaaatacta tttttaaaaa aatctgtatt tctaactttt 104760  
 tataacaag aacctttggc tttgagatga ctggggaaatc cattctttcc tatagtatcc 104820  
 atgtccaatg gacttaaagt ataatcaat gtgtttatgt tttgttattt ttctggcatt 104880  
 acaaaaaatt ctaaatatat tgttaccgcc tgtataata tcagcttttg agagaaggac 104940  
 attgtgtaga aataatgaaa cactgcaact tgtatttgta ttattctttt ttttttttt 105000  
 ttttttgaga tggagtctcg cctgtcacc caggetggag tgcaatggtg cgatctctgc 105060  
 tcaactgcaag ctccgcctcc caggttcaca ccattctcct gcctcagcct cctgagtagc 105120  
 tgggactaca ggtgcccgcc accgcgccgg gctaattttt tgtattttta gtagagacgg 105180  
 ggtttcacca tggctcctgat ctctgacct catgatctgc ccgcctcagc ctcccaatgc 105240  
 actgggatta caggcattat attattcttt aaattcacat gagaatttag tatggcttca 105300  
 aaaaatacca taagttaaaa taccaccaag actctgttca gacaaaagta tcagaaaagt 105360  
 gagccaggca ctcacatagt ttatagttta taaaagtgag acaggcattga tctcttaacc 105420  
 tcaactatagt cctgtgaata aggtttattt acatttcatt ttacctgcca ggattattgt 105480  
 aaaaacgcca agcacattgc ctacacaaac taaatattca gtcaatggct gctattttca 105540  
 tgagttcggt ttaacatata tttattgtcc tctactggat ttaagaagtt atatttatta 105600  
 tcatctaaga ttttagctat tccttctctt aaaaatagat tttataatca atggcagtaa 105660  
 gggagagtaa ctgcagttc tctgaatctc aaggggttcc tggaaagcctt cctgaaggta 105720  
 tagtgaatt tcagcttcc attcccattc atgagctccc tgcaaatatc ccggtctgct 105780  
 ctcaggacc agtgcatctac ctatgcagat gctgtagata gcacctggag cttctgtgt 105840  
 gccctcctca aactcagcca atgccgtcat acagtagcag gcaggtgtct ttgctgggta 105900  
 gttggactgg atgtccctgg gattgcagaa ctggaatggg gagtgacatc aggaaactat 105960  
 aatcatcagg acaacatggt ttgccataac ttttaagttt aagcagccgc agattatgcg 106020  
 gagagagatg catgccaca gccatgcttc ccatgtaact ggagaggggt ctgaagtttg 106080

aaacaagtgt	tcctagggcac	gggttacagt	gtttgttate	atcatacttg	atttagaatg	106140
gggcacaaca	tgtggattca	tggttaactgt	tacaacctta	ctcattttta	tacctgaaaa	106200
catgctttcc	ccatgctggg	aatcgaaaga	ttctcctagg	aaaagaaagg	cttgacaaca	106260
tcgattcaaa	aagggcatgc	attttcctca	tttaataaac	tctaattgtgc	aagtagatcc	106320
cctgacctca	agctcagaag	agtcacaggcc	ttcacacctt	ctctgcttct	gctctggggc	106380
cagctattga	gattcctgtg	cccacgcaat	gcgcacatcc	cacctctggc	cgctgtccac	106440
aagaaatcca	gttgcacca	gcaccccact	ttttgcacct	ctcatttatg	tactcctaag	106500
agcctcacca	caactccctt	ctaaaaacat	gagttcctga	ctgggaattc	gatgctgccc	106560
aggcagcttt	gctcagaggg	agcagccttc	tagaaatggt	tcaagtaaac	tttcaagtat	106620
aactaaattc	aaaaaaaaaca	catacacaca	cacacacaca	cacaagtcaa	aggtgtgtaa	106680
tttggccaat	atcaciaaacc	aattagccct	ttgtaagtgg	caccagatc	aggacagctg	106740
accataccag	caccctagaa	gcaccccctg	ctgcctcctg	ggacagggct	accaccatcc	106800
taaggccagc	acgatggggc	agctttgcct	gctgttgaat	tttgcttaca	tagaatcctc	106860
cagtaggtac	tcctttgggt	caggttcttt	cactcaacat	tatgtgttga	tatttttcca	106920
tgctgtgctg	caaaattgta	tttcttgcat	tccataactg	ggcagttcca	tcatagtgaga	106980
ataccacact	gcgttcgtcc	attctaccgc	caatggacat	atgggttctt	tctcttttct	107040
tgcagttaca	agtttatgaa	tattgtccca	cgtgtccctg	gtgaactttt	gtttgcattt	107100
ctggtgggta	cctcagagtg	gcgttgctgg	gtcagagggg	actggctcgt	ttagtagctt	107160
tгааagatat	tgccaaaaca	ttttccagcg	cagttatagc	aaattataca	ccaccagcag	107220
tagaaaacat	ctcctaattg	ctcacagtaa	acccccaaag	attgccacat	acatcttcca	107280
tatcaattac	ttaactattc	agcaaatttg	aagggaaata	tatttaatct	ttttattcaa	107340
atagtttata	aagtggaaata	gagatgtggg	taaaagtgtg	cttgccacct	ttttagatcg	107400
gtaaaagttt	gttgaatgca	ggcaagaaaa	gatgagaaat	aatggtacct	aatgaaagac	107460
atagcagctc	acaaggaggg	gcatttcccg	gggtgggggg	gaccacact	ctgtaactcc	107520
cacattcaat	tagcatgtta	taggtaagct	gcagaaaacg	aggcagcttg	tcaaagagga	107580
acggctcctg	gccatgggtg	ctgccctagg	aggatatttg	atactagcag	agctggggca	107640
accctggagg	aaaccacctg	gaatgatggg	agaactcctc	cagggaacat	ggccctttaa	107700
tagatctctg	ttataaaaaa	taatcccaaa	gcagccacca	gggcatactg	ctgcgatcaa	107760
gtcctaggcg	gtattccctt	ctgcgccata	gacctgtgic	agagtgcctt	caacgaagga	107820
gcaaggaaga	ccaagcttcc	cgagggtttg	catatgtgta	tgtgattctg	cagtctgggt	107880
gaatgacaca	gtcagggctg	cggaaaagca	ttggtaaagt	gtatatttga	ggcttcagaa	107940
gtttgaaaag	gctagatttc	ctaggccaaa	acactgaaaa	tttgcaatta	gaacttcagt	108000
gctgatgctg	ggaagactgg	agttagtttg	agacatgcac	ctgtgcagaa	ctgggcccc	108060
agaaaaggag	aaggaagggg	atccagacca	gagtaggggc	tgaccacct	cagactcggc	108120
gtgtctataa	attagaattg	cgttacaatt	acactttgac	attttagtgg	tttttaaagt	108180
gcccagcaca	agttaatttt	tcattaatga	atcctttat	cataaaatgc	ttagatggag	108240
attacccttt	tgcaataggg	tgaccactgc	ctgaaatgaa	tggggacctc	ctgttgagg	108300
acacagtctg	ttgcaatagg	tgaccactgc	tctgaaatcta	tgtcacctct	ccaggaccac	108360
gggcacaacc	atcacctgag	gcatgttggg	gatgcagatg	gtcaggccct	cctagaatct	108420
cagaatctgc	attttagcaa	agtccctggg	aattcctatg	tccattggag	tttgagaagc	108480
actggtaatc	tcaataactt	taaaagatta	ctagagtaag	ataggctcag	taggtacctg	108540
aaggcaccat	cccaaagacc	agagtggtag	aagcaggtgg	accagcctct	gaacacattt	108600
ctccccact	ccccgctgt	gtggaaggtt	gccacctttg	gggtagtcat	tcaacaaaca	108660
cggtccaact	ctccactatg	tgtcaggcca	ccactgggca	ctggctgtgg	ctagctggat	108720
agaccaccatt	tctgcccctc	agaaatgtca	tgtccaactg	cacatgacaa	gtcactaagt	108780
cattcagagc	catgggtgac	agctccaggg	gccgacaaag	gagctgtgat	ctcacagatc	108840
cacagagaag	tgtcccaggg	cgggcgggaa	ccaggactgc	acagggaggg	gtgaagtgac	108900
acataagaag	tcagcccctc	agcctgaaat	gctcccccaa	atcttcccat	tcagtgtttt	108960
ctcagtagca	aactcgtggg	aaaattgggt	attttactta	aaaaactcat	actagaaagc	109020
tagtttaact	ttaaaaataa	attttaaaaa	cattttttat	aacaaatcct	acctttcctc	109080
caaagtcaag	gagaaaagaa	tagaagtgaa	caatggacca	agtaagccta	aaactctgct	109140
ctttcccctg	ctcattttac	agttcaagtg	ccattcaatt	tatcctggca	agaagaggaa	109200
ggcatcatca	agaccttaat	tttctaatac	atctgatctg	agaagaatgt	gaaagctata	109260
aaattaattt	ttgatcaata	actacaggcc	ttttgagaga	gtgccctcct	aatgaattga	109320
gtacctattt	ctccatacac	agtgtctatc	atgacctaca	aacccttttc	ccatgaggtg	109380
taacagagag	agattacagc	cttgggaactg	gatgtcagac	tctcctgggt	taagacaata	109440
agcattgaca	tagagcctga	aaccaacaca	atcttccgag	tggttccaga	aacatatagg	109500
ggataatggt	ggctctgatg	ctgtacatcc	ccaacaacca	tcaactattt	ggaaactaga	109560
atltcagcat	aattggagtt	gggtgtacc	tagcaaatgc	tgtgggaaga	gagctcact	109620
gtgtatcttc	tcctgtttaa	agcctgaatt	tgttcagaat	gtaatatctc	tgtttagcca	109680
ctctactgaa	actgatctag	gaaatgttca	aaaaaaggta	tcccaaggat	ccctttgtag	109740
ctacatctgt	gggattcccc	tcgctctggc	gtggcctggc	ccctctgcat	ttgacaatac	109800
ggtcctatgc	ttttgtcttc	ctgggctgcg	tgaaccacc	ctgccctggt	tcacctctcc	109860

tcttgacca	tccttatcag	tgtccttga	ggccttcta	ttggaggaca	cattctgttg	109920
cagcagggtga	ccactgcccc	aaatctgttt	cacctcccca	gggcatggg	cacaaccatc	109980
cctggagtg	gtagagatg	cagttggcca	ggcctccaa	aatctcagaa	tctgcatttt	110040
tgcaagtcc	tggttaactc	ctatgtccat	gagagtgtga	gaagtactgg	tctcatgagt	110100
tcctgacata	caaatagtc	tgaggccagt	atgctgactg	ggtagccaga	tacaagtga	110160
aaccttctctg	ttttttgcaa	acctggatgg	acccgaggcc	gctgacgtgg	gccaggacaa	110220
gctactcttt	ttcagtgttt	ctgttgcac	gctgtgtctc	tctgtgatca	ggtgctgccc	110280
tccttggcag	gaggactgca	gacaggatga	ccaagagcac	tctacacagc	ctgctctcca	110340
gtgttggggg	acgccacca	ccctcgtggt	tcctgttcat	ctgcctacac	gtggagggcc	110400
caagagggt	aatatgtgac	tatctccact	tcctggtacc	ctgtgtgaat	aacttcactt	110460
actaaagggg	tggtgagcaa	ctttattaat	aatgaagaaa	gcactttggt	ttgacaaata	110520
atcactccat	tttttcattt	gaaagttaac	tcttgttagt	agagaaagca	atgtattaca	110580
accacaagga	cgtttacatg	gaaatgaacc	atctgcaaag	catccccat	tttcttttta	110640
aatcagccaa	tgggtggtgg	tgggagaaat	atccaccaga	gtatttaaca	tctatcccc	110700
ttcctagact	gtcagctcca	tcggggcgga	gactgttgg	atctccacag	cacacacagg	110760
gcoctggcaca	catccggggc	tcagttagca	cttgcgtgaat	ggtgaacaga	ttagctctcc	110820
tgggaaggtt	gtagacacat	ctcataacac	tggtttggag	tggagggtcat	tcacggggc	110880
gcataattcct	atttttaatt	gtattctcca	ctggttacag	cacctacagt	tataaagaca	110940
ttgttaacat	tgcttatagg	aagacatttg	atggaaatga	gtccaaaggc	attacgggta	111000
gaaactggcc	aggtgtcatt	tttgagagat	tagataactg	ttttccggta	gagtgaattg	111060
cctgtttggt	gcaagttggg	actttgctgg	gctggtttac	agggccaagg	ggaaagagat	111120
aagtggtct	tctagtgaga	ggcatctgt	tttgaaagcc	tggagattc	catgaactaa	111180
atccaagtct	tacaacacag	ggaagtgtgt	catactgtgc	agggatgaag	tctccaatt	111240
agcatgaaaa	caagagctcc	tcacactgtc	ctcttcagaa	agccataca	atccaaactt	111300
ctgaatgctt	agctgcttac	aaccatacat	agattgaggg	ataaaactct	gatatggaag	111360
agaaggtaaa	cattttttgg	cagacattcc	caggaaaagg	cggtctctct	ctctcattgc	111420
tgctgctctt	tcagaatcca	tttcaacaga	ggaggagtca	atgggagccc	cggtcctctg	111480
gcagatatca	tatggcggtt	cagtggcatt	gtgtgttacc	cttcttaggt	aacagctcag	111540
ccattagaag	aatgtcctac	acaccttctc	attttctgtg	atgagaggaa	tgtgagggtac	111600
tgcccttcca	gagctgtcat	ttgtcctagt	agccagcagc	gtgactgtgc	tgtcttctgc	111660
tctgtctccc	tgctcagcct	ctgcccagcc	accaccacta	tagttttggt	ctctccattg	111720
gaactcctgg	ttcagagaat	taccataaaa	aacagacccc	tagacataca	acactctatc	111780
acataatggt	gactttgtct	tctattttgg	attactgagc	tttcttgggt	aacttcactt	111840
aaatcgaagt	taatattaga	agaacttctc	cttactagaa	tcgaaaagca	tttaagtgat	111900
gcagtcaagt	ttgtaccata	agtaattcag	tcatttaaca	aatatataatg	gcctctgtgc	111960
gacagtgacc	ttgactggga	atgaagctgt	cccatgtggg	gcctgttctt	caaaggcagt	112020
tccttctctc	ccagttcagt	ccagtggtac	tgggcatctc	tctttaatcc	gcattagggg	112080
ctctttactg	attcttcact	atccaaaaag	acttggaggg	gagacctgag	cccacttctg	112140
gaaggaagt	ataacaattt	atttagataa	tctttgtgca	acaagtcaat	tacttgaaga	112200
gatctgctct	ctaggagcct	ctgtgacccc	accataactg	ggaaggctct	acctctccag	112260
tcttcggggc	acatttctct	ctggcctgct	gtcttcccag	cactctcagc	cttgtctatg	112320
gagcactcta	gtcctccgct	gaccttggcc	tttggtaacg	tgatttttca	cctggcagct	112380
cccatctggg	ctcactccct	ctttttgtcc	agtctgcatg	acacagcctc	acatcgtag	112440
tgttccctca	ctcccctctt	actgcccac	ctgcaaagtc	catgcctggg	ccagtgcagc	112500
atgtgtcctc	aatgggctgc	tggtggcagt	ggggggaacc	gcacagccac	gctgtgtgct	112560
gctgaagaaa	tgacagcct	cctaccctcg	ccctcaagag	gcagccatgg	ctgctcattt	112620
ctgcccctct	gagctccgct	cacttttggc	agcagccgtt	ccaacctgca	tgggatcttc	112680
actctctcac	agatgtgctg	actcctcctg	ctgcccctcc	tctctgtgcc	ttctcactct	112740
ctgttccctt	tgcccctttt	ccccttttct	cctctgctta	cctccaagcc	atccatcaca	112800
ggacagctca	agcatcagat	cctctgggac	actttcctta	gttgttcagt	ctgatgaggt	112860
gtccctcatc	ctctcttagc	tgaaaatcag	cagctgcctc	aacttctttt	ccagcatgtc	112920
tcatgagtat	tgccacaaca	gcactgttca	caatgtgggg	tagtggctga	cttgcctttc	112980
tgccattcaa	ctgagttccc	tcagtgtgg	ggccagcgtg	cagtgtcttg	tattcagtat	113040
atagctgatt	aattgatgaa	ttgattaatt	aatggttcac	actagcacag	tgcaaccttc	113100
aatgcaagaa	tctcatcaaa	ataattcaca	tgggtgggata	ttttagaagg	atgaccaggc	113160
tagttttag	taagaaaaaa	tcaacaagac	taggtcagga	attctttttt	tgtctacagg	113220
cttgctatag	aagatattga	aatcatcta	cctaattacc	tttattttat	caggttgtgt	113280
atataaatatc	acgtctgggg	gaagaaaatg	tgatatgtga	ttacagacct	ttcctgggtac	113340
aacatagtac	gtttcagatt	aactcaaggt	attgtgggtga	tattgctgtc	aaagccaggt	113400
gattaagag	tcattctttg	aaacaaatat	ctgtgcaatc	aattaagaaa	ttaatttgca	113460
aattttattt	gcttagagta	attgatatat	cattcctttt	acaacaaat	ataaagaaaa	113520
cttaactaaa	aatactgcac	atctcttca	gattatatat	cccagaaagg	atataatttt	113580
ctcctttctg	gtcttccctt	ttgggtgtagc	atctgttagga	aatgcatttc	ttcatagcta	113640

agtgtacctc cttgtgaaat atcttcagag tctactgggtg cacataagca attgctggca 113700  
 gcagcttgag ggtctccatc tcacatttat catatgcoctt attgcatgag gctttgcaag 113760  
 aggaggtcta gagctacaat atctcatgga tatgaatgtc aattcaaadc ccagtgagcag 113820  
 tttatgaggg ggaaagccta gaagagaaga aacctagagg aatcaagcag gaggggagag 113880  
 taataaaaaga ctagagcagc aggtttttct taactcaaac tagaattaaa tctctgtgtg 113940  
 tgtgtgcatg tgaatgtgcc cgtatgtgca tgcattgcac tgtgtaaagtg gatgtgtgtg 114000  
 tgtgtgcatg tgtgtgcaag taagtgtgta tgcgtgtgtg ggcattgtatt gtgtacatgt 114060  
 atgtgtgttt tatgcatctg tttgcaagta tctgtgtgat cacataaaag tgtgaatgta 114120  
 catgtgtgct tgggtgatgt gtgtgtatta atgtatgogt gtagttctag agtctagtta 114180  
 gagaaagtgc ataaagaaat agggaaatta acaagaaagc tatagcttaa attataggaa 114240  
 aaacttttct ccctatcagt catggtttta aaatgttcag acttgatag tttcccagtg 114300  
 ctattgtcag aaaatgtccc tatgacattc cataactact caatcaaadc taaaaccttt 114360  
 gttccaacat gttttattga tatgagtata tttcaaattt ctaccaggtt tttggagagg 114420  
 tattttggcc ataaaattga ctaaattatt caaaaataaaa aatgaataag cctgggcca 114480  
 ggcttgagga cttgcttaac tcagttctta aattttcaga ttttcaaaat tacaaaatta 114540  
 agctctaaaa tctggtgtct gtgtatgata ttttttgatt gcaacttatg gttgaaaaac 114600  
 tatagagggc tttatgctaa gagttgtgga tcttaggatt ttcattgaaat ctgcattatc 114660  
 atcatctgca agttagatg gggcataact gatccaaagg atggatccct cgggggcaat 114720  
 tcaactggct gattccagcc aagatgacaa cagtcaggat ccgttccctt ctgatcatcc 114780  
 attgggtgcc ctgatttcct ctacagccct agctgaaaga ccagacacta tctcaggctg 114840  
 gctgccccac atgccttgct ccacacccaa ttcacagctc ataaacctga gcctccagtg 114900  
 ctactactac catactcact cgaacattcc cgattctgac ctggagatgt caacagctac 114960  
 ttgatgccac tctcttctat ctttctgtag ctaagccatc cccaagtttg tctgattcacc 115020  
 ctctttaacc cctgtcgggg tgtccattgt gcccctcac cctgcatctt ccctggtgca 115080  
 ctgttttgca aagttcagca tacatgagcg tcacctggga accttaataa agtgcagatg 115140  
 ttgattcagc aaatctggga tgcctcggg ctgcatttcc agcaggctcc tggggatgtc 115200  
 cccgctgctg tgcctgcagat gacactctca gtggtgggac tccaggctct gctgtcgcct 115260  
 cctaggggtt tctccacact ccctggaggc ctaatgggccc cttctccaca tggcagtaag 115320  
 atctgttttt gtgtttgtgt ttcaagttgg gagaaggaga ttatttaata ctaaaatgtg 115380  
 caactgtgga ttgagaaaac taattattag tcataagttg agtatgcaac attgaaacca 115440  
 catgctttaa aaaattataa gaaaaaatca tagtatttga aagttacaag ctattatggc 115500  
 taactccatt tatctcagtt agagaagaag agtcacctgt caccagggca ctgcccagaag 115560  
 ccaggctcat ttccaacagc actgggtgct ccagctttgg ggtgccagct cctcccataa 115620  
 agcaaacaca tacctagggg tgatatttct ttgcaagggc tctgccctac agcttgtaca 115680  
 tctcaagaag ttatgtaatt aaactgtctg ttttgagaaa attgtagatt cacacatact 115740  
 agctgtaaga aatgatgctg ataaatccag cgtaccagat ttccccacgg agacgtcttg 115800  
 cagcgtcaca gccaggatga ggcattgacc caggcgaagt ccagagcacc tgtgcgctac 115860  
 agggccccct cactgtgtgt gtcacagaca cgcccacttc cagatgccat ctaggacccc 115920  
 ctccaaaaag cagaggcatt cttaaaaaca cacatctgca catgttcttc ttcatttgaa 115980  
 tctgtcagtg gcttctcagt gcctttcaaa tgaaatctaa agtccttaca agccttgag 116040  
 caggaacctc tccatcccac tccccctcac actctcagct tcatctctgc taggctctgt 116100  
 tcagccagge agcctttcac agtccctctc ctccctgccct gccaggaagg tccccctgcc 116160  
 ccaactcttc cccactgtg ggggggcccc gctgtgctct agaagcccag ctgaaactgt 116220  
 tctgaagga accctccag aacctctcag accaggtcag gtttctgca tcttagatca 116280  
 tccccatggc ataatcacag ttgtgatgtt gtgatgattc agtgaatgtc tgtctcccca 116340  
 ctggatggta agcttctga gggcaggaac agcattgggt ccagtcaatg ctatgtccca 116400  
 ggactgttcg tttttgcaca tactaatcct aaaaggacga tgacaacagc aaccacttac 116460  
 atgacctaga tgetcttctg ggtgtgtgtc aaatattaac aatttaatcc ttgcaacaat 116520  
 ccacgagggg ggcattcttc tactcccact taacagacaa ggacagtga gctagtaaag 116580  
 agaagtcaat tgcccaggg gaccccacta ctgttgccag agctgggtgc aaacgcagge 116640  
 ttgtgaagcc aggaccatg cattcaaaga ccatgcccag tgcctctgat gcaacctca 116700  
 tccccacata ccagtgaggg ggagagaaat gctcctgcac tgctctgat taactgcttt 116760  
 cctagaagtc acacatataa aagggattta attctagtgg gattgaatct caatagtttc 116820  
 cttattaggt tgatttctgt taatagttta agtactggat atacatgaat tagaaaatct 116880  
 agattattag caaatgcaaa ctataaagta ttttataaat gtatcttgt ttgtcagggg 116940  
 atgagtgaga tattcattat acaaaaagta gtgtggattt tgaggtagaa ggtttactaa 117000  
 ggatcatacc gtagtatgaa atagccacaa acattcagtg aaaccaaaca cccccgctta 117060  
 acctcaaac aacactaaa aataaggaat agacttgggg gcagtgcaag tgtatttcta 117120  
 atgggaaaaa ccatccccca gtgaaaacta atgtaccatc tagttaataa gagctcctc 117180  
 gaccacgca catcaatact tacatcccaa tgggtgatgt acattttggg ttttgtattt 117240  
 cttttgcaaa ttgagctagc atttttgatg agtggcaggg ctctgctacc caacctttgg 117300  
 acagtttcca agcataaaat cacaattcca gataattctg tcacaaagat ctgggtctca 117360  
 ttaggaagga gaggaagctg ggagatgatc cagtccaacc tcccccaaac caaacatcac 117420

ggccttctca gttgtttcac caaccatcta aatgttttag taattctaaa aattgatgcg 117480  
 ctttttccac gaaaggaagt gttaccacat tttccaagtg ggaggcatct atatccttac 117540  
 tccttcatcc tctccttccc acccctcac cccccaccac ccacacaaca tctgcaattc 117600  
 ttaactaaa gcacaaattg ttacaaaagt taattgcact ttcaaaggaa tgcttgata 117660  
 gaaactttct cggcttcaag gaaaaataat acgctttgaa tggctgttca acagcataga 117720  
 aattagctga gtagaaggca ctcatatagc cattaggacc aatcctttct gccgcaaca 117780  
 ccccccttat aaagacttga cagtgggcca gaataaaca cttcaggatg aattcagttg 117840  
 agacacaaag tacacacttc cagtttttcc cttctctggt tactggcctc aataaccagg 117900  
 cagtcaactt aaaaagaaaa acaaaaagctt gcttcagatt acagattgca gacttcttat 117960  
 aatatgtcca tttcaccagg ccccgctctc agccccggga aaggccactg gaaaccacct 118020  
 cacatggtag ggccttgcgg gagccagtaa taaccttate tccgtcaaca tgttctgtca 118080  
 gattgaatgg ggcagccaga gaagccagag ttggcacagg aaccaaaca aaggcttccc 118140  
 atcctcctgg agtgagcggg tgagcctgga ttggtgctta gacctataat gggtgcaagc 118200  
 agcgttcatt catagtggct ttctagacc caggacttgg cccagccct gctgctccac 118260  
 tcctcttctt gcttcattac cagcagctc ctgaccacc gaacgatgcc tgcatttga 118320  
 agacacttct gctgatcaaa gcagctgatg tgcctcttg cgttcattt ctaattgtcc 118380  
 ccaaggagga gaaattcaaa tagtttatta ctgagagtta aagaaatcca ctgaaatatt 118440  
 ctttggctca aaattactgt catggcggag cagcttcacc ttagtcattg cccttaata 118500  
 tgaagctat ttaagaaagt ttgcccttaa atatgaaagc tattttaaaa agttaaata 118560  
 aagaagagaa tcacaaaaca ttttcaaaaa gcaaaaagaaa acctaagaga aaagttgaaa 118620  
 gtaggaattt ttaaaagaat atacgacgtg tgttctgtga ctacccctg caagttattt 118680  
 gtgtgtattc ccttgcatag taattaataa tgaagcaaa catggcaatg atactcttc 118740  
 ttgtctagta ttctagaaga ctccatggtt ttggaaaata tcaacttagt tagatctcaa 118800  
 atataattca tcagaaaatg ggttttctac aagattctat atctgtagtc aatagcaaat 118860  
 ataattctat taagctagta ggatgtgata ggaaactaaa acctagggga gaccaagca 118920  
 aggaaaaata cttctcatc caaacttgag agcaatttac cgtcaggcct actattaata 118980  
 gatggaatac agattccatt ttcattactc aactgccata ttcattatta cactgtacag 119040  
 aaaagggaa cacatctgtt gaaaacttat atatgatgtt catgcatgca ttccagtaat 119100  
 tcaacaattt ttatttatct ttttattgct tgctaatttt tcaaaaataat aagctaaaga 119160  
 aaacaaaatg tttgtctgt tctcagatga catgttatct ctttaaagga caaaatgtgc 119220  
 tgtgaaataa tagaatgctt tcagcactca agtvtgagt agtvtctata catgagagaa 119280  
 agccgtgggg actacagaag ccaagaagca gatctagctg gggaggcctt tgcagaggat 119340  
 gtagttgtgt ggagaggcca cacacgtgga attcccagga gggctgtgga ggcggggaat 119400  
 ctgcaggaaa gcactggggg gagaaacgtg atgagaaaca attattgtct taaaatctct 119460  
 gcagggtctg aaggtagaga agcaatacgt tgcactctgt ttaagtcaaa caaaattatc 119520  
 aagggactgg tttcagctta acataaggaa caattatgtg atagggtgt caataacaag 119580  
 agtgaactgc actctcacac actcctagtc actcagaatg gtcaggagg agtggacaac 119640  
 catttggtag agtatgggaa ggcaggggcc ctgggtggga gtgggtgagg tagggagtga 119700  
 gtatcccaat ctagaagtaa attgtgcca gcacggagct gcaacactgc cctgcacaca 119760  
 aacacacaca aataacaatc cccagcccct gcatttccct ctccggttt aggacctgt 119820  
 atcttacttc aattccttta tttagctgat gatgaaatag gaagagctta gcaactaaga 119880  
 aatccttttg gagtttggcc ttgggggaaa atgaatcact ccaaccagg ctgtcttcta 119940  
 gaaagtatag gatgaaagg ctctcatca catactctc gacctcctgc taggcctttc 120000  
 ctaaaacag gggctgggaa agcacaacct gttgggtcac gctagcctgc cactgtttt 120060  
 tgcaataaaa gttttattgg agcatgacta tatgtatttg cttacagtct gtggctgct 120120  
 tcacactatc ccagcagagt tgaataattg ggacagggac catatgatgg gtgaagctga 120180  
 aaacatttac tctctggctg tattcagagg aggtttactg agcccttctc tgagacatgg 120240  
 caagcgtctc ttcaggctca tgettacta gattcaggcc tggggcagta aagagccagc 120300  
 tcaggatagc actcccact cactcatttt ttcaggcagg ggagccatct aatgtcaagt 120360  
 gcctacgtgc aggaactggg ctgttaatta gcagctctc tcatggaagg gataatata 120420  
 tctagaaca gcagtgccgc cctattgcaa gaatgtctg aagcctctc agcctctctc 120480  
 tatggcagaa acttggctgg ggttctctc gagttaaact ggtagttgtt agtgattttt 120540  
 gagtcagttt tctctgtca acgaccccag gaatgagttt gggattacag ggtagccagg 120600  
 gaaagggaaa gcttcacgcc cgccccggg acaaggtctg tcttcacact gctacatccc 120660  
 ttcaccact ttaaaatgaa acttaaaagg aggatttcag ttgagtagga agtgagaaga 120720  
 gggctcattt taaaacaagc gttaaatgaa aaccacaca cactcagagc acacaaatcc 120780  
 aaccagcgtt acaaaacct cacagagggt caggcgaggc ccttttctaa atgaaaaaga 120840  
 acaggggtgg agactgtct gagagcatgc tgggttccct gaaggaatt ctcagctga 120900  
 tgtccccgc acaggtacc tgctagacac aaggccagct gccttctct caagcgcag 120960  
 acgcacccct gtgtccagge gggctggtca gctgaggta gcaccagctt ccccgctcca 121020  
 tggtagagtc atcacaacat gtgagcagga gggcaggccg gcaacctct agtgcttaga 121080  
 gaaagggacg ggattcctcc tgtgcaacc ctctagtct actcagactc aagtctgact 121140  
 aaggggccag gtgctttgac caggactct cccctctcac ttcctccca ggagtcacag 121200

gtacatgagt	ccttgtttta	caaatgaaga	aaacagaccc	aacatgatta	agatgttgcc	121260
ttcatagggg	tggcaccagg	attccaaacc	atggactcca	ctgagcccag	tgcccactga	121320
catgtgccag	taacagtgca	gctgcctgtg	gttctgtcga	ctaaactgcc	ggcagaggct	121380
ggctttccac	cttctttttt	tttttttcac	tcttcaaaca	ctttatgaca	tgaacataaa	121440
ctactggctg	catcgttctg	ctgacaacat	gacatgtttc	tataacttga	aaaaagcaag	121500
cagtggactg	ctcattggta	aaattgagtc	agtaatcttt	taggaagggt	atTTTTcttc	121560
cttttactgc	ttctcatctg	ttccccgcag	taaagaggac	aagatgacga	cgactcaggg	121620
aacacctcca	gcctgaagca	gcacatgctg	agcttagacc	ttagggtcgg	cttagaaacc	121680
acaggcgggg	cggtctgggc	ccctcggaca	ctccctctcg	aagctgcttc	tccccagct	121740
accccaaagg	cactgagcgc	cctctgcccc	ccagcaattc	aattcactgg	ctgtcctgct	121800
cctgtcagta	ctgagagttg	catgtttgac	cctcggggga	aaagtccaga	ggccctgggg	121860
tgtccagcat	gctctgaggt	ccctgctgct	gacccttgc	gctgtcagca	ttcagagaca	121920
ttcacacagc	acagcctccc	aggctaacag	ctgtcatgga	acagtggagc	agctagacgt	121980
ggccattctg	tggcccagtg	ctgcagaggt	caaagggaca	agcgcagggg	gcatctttgc	122040
tttcagaaaa	aaaaaaaaaa	aaaagaagca	actggtgca	ctgacctgct	cctgggtgct	122100
ttgtgattgc	cttttctttt	cgatttttga	ttgtcttttt	ttttttgaaa	gaggggcttt	122160
tatgcttttt	tcctaattgtt	catgggtaaa	ccaatgtaaa	tgtgtgtatg	tttatagaga	122220
tggcttttaa	tcgcaattct	gcagtagaga	ttgatttttt	aaaaaacatg	ggtaaaaatt	122280
gaagaaaaat	tttaaaagaa	catttaaacc	atcttgggct	aggggtggat	atgcaccacc	122340
ccacggaagc	caaacaaaat	ctctctgcag	ataaacattt	gcaaaaagaa	ttccaatcc	122400
caatttttga	gtcagagatc	ttttatttcc	ttgcaaatta	catatctggt	tcaggatttt	122460
tgactataag	aagaatgaat	gaagatggt	ttcttacaga	taactatgaa	caaaccagga	122520
aggataataa	cttgtatccc	ccaattcgaa	tccagaggat	gggaaggcat	aaaaaaaaaga	122580
aatggaagaa	actttatttt	tagtggtaaa	tggtagggact	atgtatttta	cgtatggtga	122640
agtcaccaag	cccaacactt	ggcacttgta	ggcaaggtag	tcttctaate	tgaatgtgaa	122700
gtattatggt	ttcatttgct	tggtaatgag	gaatattggt	gctttcgtcc	cagttctcga	122760
gctgactgac	ttctctttct	gacgtgtggt	ccttttagcac	acctctacac	tgcatggctc	122820
tgagatgtcc	tgtgactggt	tcatgtgtaa	agttgcctcc	ccaaaggact	cacatattcc	122880
ttcagggcag	tgagtacttc	tgattcatcc	ttagcagcta	ccttcgcgct	actttactag	122940
atatgttgta	tgtgaattaa	tgaacaaaag	aacaagcaac	tttgggtgct	gggtgcatc	123000
tcagagcagg	gtggagtgag	cctggccaaa	gggtcatcat	gcaacctctg	tggctgactc	123060
catctggcca	cggagcttct	cagccatgct	tggtattcac	atgacttcta	gggcgacagc	123120
tcaaccagca	aataaacagc	ttcatatggg	aaatattact	cagcctttgt	catcaaggag	123180
tgagtcacgg	gcctgaactg	aatagaagat	agaggagaaa	aggtgtgtgg	actgggtgag	123240
acagcgccca	gcgaggtgaa	ctcccggcag	ccctgcctgt	ctttacctgc	acatcacctt	123300
gctaggggtg	cttcgggtgt	gagggcctgt	ctaggaagag	aagagttgca	ccctggcagg	123360
cagcactgag	ctgtctcatg	caaagctgag	gaagaaaagag	tgagctgccc	agtgtgctc	123420
ctggggtggt	ggaggctggg	ctgggctgtg	cagtctgcag	ccccagcag	cccttggcac	123480
ctttctactg	cctgggtgctc	accagctctc	cagtaacaaa	gagggacgtg	aagtcaagg	123540
ggaagggagg	tagcacaggg	cagtcttgac	tttgaacaaa	gagctggctt	cctgaagtca	123600
gctggccggg	ttttgaagcc	gattttccag	cagtgatctt	tgatgccaac	cccatttagg	123660
aattctgtat	ctccccctac	cttctaccag	atgtctctga	gtcaccttt	ggtgataatc	123720
atgcaatctc	cgtcatcccc	acgtccacac	tgccccattc	tgcccaccc	cggttctgt	123780
ggtctgtctg	gctccccagc	gagccaggaa	gggagaggcc	agctctgctg	gggctctgt	123840
cgccctggcg	ctgcaactgc	cttctctggc	aggtctgagg	cgccactgga	ggagccacac	123900
ggccctgaag	cagcaaggca	gatgccctgg	acacagtgga	ggcacagagt	gcaagcaccg	123960
gcctggccca	cagacttttg	gaggggaagt	ggtattattc	agttcaaaag	tatgcctgtg	124020
tgtaaagaga	gagcccctga	acatgagtaa	gcaaaagtct	cagcgcagag	attagacaag	124080
tagaatgctg	gcccagagagg	aggcgtttac	tcaccctctg	tctaggaagg	aaagccaggc	124140
ccagcagct	cactgctatc	tatcctctca	cacagagggg	ttttgaaatc	aagccagcat	124200
cctgtccttt	ctccaatgtc	ccctgctcag	gagtcaggac	tcagcaaggc	ccaccccagc	124260
cacacacaga	tacagttcca	ggactcagaa	ctcagcaggg	cccaccccag	ccacatgcag	124320
gtccagttcc	aggattcagg	acacagtgag	gcccacccga	gccacatcca	ggtccagttc	124380
caggactcag	gattcagtga	ggcccacccc	agccacacac	aggtccagtt	ccaggactca	124440
ggactcagcg	aggcccaccc	cagccacatg	caggtccagt	tccaggattc	aggacacagt	124500
gaggeccacc	ccagccatat	ccaggttcag	ttccaggtaa	atcatctgcc	ttcctcctgc	124560
caaaagcctt	gtttcctgtg	tgtccttggt	tttaaaatgg	aaacgttatg	agaaactgcc	124620
tgccagggca	aagggtgctg	cccggcacac	agtagggact	caaaatgaaa	ctattgtatt	124680
gaatacagaa	cagatcaacg	ggtattgctt	tctgaaatct	tttttagccc	aattttgttt	124740
cttatagttc	aataacaggt	caaattcatt	tctgatttac	tagccattca	gttgeccata	124800
aaaaatggaa	agtgatttaa	gattattagt	ttaaaaacca	atgaaggtaa	aacagttatc	124860
attgaaggca	cataggcaga	aatagattgc	aatagttgct	gccatgtgaa	gcctcagttg	124920
catgtctcat	atntagagag	atctatgatt	tctgaggccc	tttcatgtcc	atgatctcag	124980

tactgctcac	aactgccctg	tgaaattcgc	cgagctggcc	ccatgtcaat	cagagtacac	125040
tgagcactga	gacccagcat	gttgagataa	ctggctagag	atcatcccat	aatggtacca	125100
tcacaatcct	caactgtag	aagtttgatg	atgtcactgg	aagcatatc	cacagtcctt	125160
tgtgaactgg	ccttcctgtg	atcagaagca	tcagtgaact	ccaagaggg	tgggaactcc	125220
caagaggat	tctcactcta	cttagtgtat	attttacaaa	tcacaagctt	ggctttggat	125280
tcttttaatg	gctagaagga	gaatcatggg	gttggaagtc	caccagtttg	ggtattctgt	125340
tccctaactc	aaaataaaga	gatgttattt	tcaagtcttc	tgcttgtaa	cttaattaga	125400
gatacatgag	tttgcagctg	tgctgggcat	gccgcagctt	ggcatgttta	gtccagaagg	125460
catattataa	tgtaacatgga	agattgtcag	aaattcaaaa	ggactttttg	agtatcacat	125520
gtgtattttc	aagttccaat	atagattcac	attcagtttg	acaggtatct	ttggatgcct	125580
atcagttaag	aactatttat	tagttgtgga	ataaaatagg	gtaaaataag	gaacaactga	125640
ggaaaaaca	taaaatttgc	tttgtgaata	aaagttgtct	tcaaaattat	gactttttcc	125700
atcccacaaa	agttttgatt	aaaccacaaa	tgaaaattta	aataagtga	tttactttgg	125760
tttaaccact	tatttcatta	tgactcacia	ctataggttt	tctagtttcc	attattacaa	125820
actattgtgt	ggtttaaatc	aatttcatag	actagtctag	ttctatagtc	acaattata	125880
aaatTTTTT	atgtgtataa	ttgagtgtct	tcataagatg	acatgattat	ttctcaattt	125940
ttaaggaatg	tattttttaa	gatagccttc	tttagccttc	tttaacactg	atTTTTTgtaa	126000
atTTTTTaca	gattttttta	aatTTTTTgg	aatTTTTTtag	cataaagtaa	tacatgggtca	126060
ctatggaaaa	cataaaaaaca	caaaaactat	gaagagtaaa	taagaaaaac	accagaaat	126120
ttaccattca	gaaaagggtca	ttgttaacaa	cacgggtgat	cttctctctg	tcatgcttcc	126180
gtgcatttga	gcacatttga	gatgtgtata	catgttcact	ttgagatttt	agtatagcaa	126240
aagaaatgac	cggtcctgat	tcaatgaaac	ctctggcaaa	ctcgtctata	tttcttaca	126300
tatttttaag	ttcatcctat	aaatgaacta	tccattcatc	ttatttgaga	tttcttaaaa	126360
tctttcagca	agaaagcggg	aaaaaaatcc	tctcttggcc	tttaaagcct	aattaaatat	126420
atgactaagc	tagaaatatt	ttataatgac	caaccagaaa	gtggcaagga	ctgtcactct	126480
tcccatacag	cccacctcct	cctctatctc	cctcaggcac	acggaaacga	gaaaggcaga	126540
gaaaccagg	acaagtcatc	caagactttg	gtcacatggc	catccattgc	tttcacaaca	126600
aaaatataaa	tccaacatgt	gtgtgtgcat	ttcataccag	taggtccaat	aagctatcta	126660
tatatacaca	tatgtgtaca	cacacacaca	catccttta	cagacactcc	ccagttact	126720
acagtttgac	ttgaattttt	ttgactttac	gatgggtgga	aagcaatgca	cattcaatgg	126780
aaaccatact	tctaagtgtg	aatTTTTTat	cttttcttgg	gttagttgat	gtctgatatg	126840
ttactttctt	gcatgcccag	gcaatggctg	ggagccagag	ctcccagtca	gccatgcaat	126900
caagaggcta	aacagctgat	actatacagt	ggactgtgtc	accagcattt	tggggatatt	126960
gtgTTTTgtg	tttttgaatc	ctatcatgtc	tacaaaatgc	cattttcgac	tgctattttc	127020
aatTTtaggg	gggtttatca	ggacataacc	ctatggaaag	ttgaggacca	tctgtatatc	127080
tggtagggaa	agatggataa	caaattcata	ggcaaaat	aatTTcatga	ttattattaa	127140
gttattccta	cttaataata	agtagtgatc	actgcaagg	agcagagaat	gcaggataat	127200
gtgacagatg	taatgggtgg	tacttaagct	aatgtagttg	cagaacaggc	tttctctagag	127260
ggtaggcctt	taagcgtacc	tcgaagatgc	aaaggaagca	aagatgcaa	gatctgggct	127320
ggggatggaa	gcagagacaa	cttggaggcc	aaggggagag	actgacaaca	gccagctca	127380
tacctcagca	gcctttaatg	catagctaag	aaaacaacaa	attaaaacaa	ttatagttta	127440
cttagacgat	tctaagtgtc	taagtggatt	tgggcaaatc	tggagaaact	tgttctaata	127500
ctgtgtctta	ataagtaata	tagatttgcc	caggtctgtg	ggcagagtgg	tatacacccc	127560
ataatagcag	aggaaggcca	cagggcctac	cctacaaaac	cagaggcatt	taaaaaactt	127620
aaggaggcag	attgctttta	ttttcagtta	aaataaagtg	aggagtctct	caagaaaaat	127680
aataacgaga	ccaccggccc	gccttagatg	tccaacaaga	atgcacagat	aacttcgtat	127740
atccactttc	ctgaacctgc	ccctgacagc	caagtggagc	acaacaacag	agatgaacct	127800
caaaactact	gtgctgtgac	ataaggcttg	ctcaagagga	cagtgtggtg	tgagtccatc	127860
tatgttctaa	agcaagcaaa	gctattctgt	agtgaaaatg	gatcaggaca	gcagtgcct	127920
ctggtgtatg	ggggcagggg	tcgactggga	ggggcatgag	ggatgacagt	tagggtttcg	127980
atcatgacag	gaattcagat	tactccagca	tgtgcatttg	ttaaagctca	tcaaatgcta	128040
cacttaagat	taatcctctc	acagtttgtg	gatgttacct	taaaaacaac	aatgatgact	128100
gcaaactaat	attgaactct	ggttagtgtat	ataccaatgt	gaagtatagt	gatatctcta	128160
ctttacttta	aaatgcatcc	aaaggcagac	tagaggacca	tatctgacag	acagaaaaat	128220
agatatgtga	taagggtgaat	gtagtaaaat	gctaacataa	ggatgtttgc	ggtacaattc	128280
tttcagcttt	tctatacatt	tataaatcat	aataaaattt	taggacaaaa	agttagtgtc	128340
ttgaagtctt	aagtcatagg	gcctgctgct	cttgatgcag	tagaatttgt	cttcagattt	128400
gcaaagggta	aggcaaacca	ctagcatttt	gtagtgaact	tgatgcaaat	acttttaatt	128460
gtctggtttt	caaatgtata	gacttaagat	aaatcaact	ctttctttga	atcaactact	128520
gaaataccta	gtcttaaaata	aatatTTTTa	tgtaatcctt	aaagtactat	gtattcattt	128580
ttctttcttc	tttcttttct	ggtttgataa	atattctata	aagtaactgt	gtttaatggc	128640
caacatttga	gtaagtccat	atgcagatcc	aaacatctca	gtttagacaa	taacttaaga	128700
caatatagag	tggctgacat	cccctaactg	gggtccagat	gcatgttatg	ttatgtttct	128760

gttgcattct caatagttaa ctttaataaa agaaagtcaa aagcattatat attttttcaa 128820  
 tcttcaaaac atttctggga ggttgtctta gtttaatttta tgttgctata cccatatacac 128880  
 agactgggta atttataaag aaaataaatg tatttggtctc atggttctgg tggctgggaa 128940  
 gtccaagagc atggcattgg catctgcttg gcagctggtg agggccttca tgctgtgtca 129000  
 atctatggtg gaaggtcaag agagcatgca tgtgaggtgg tggggaagag aaaaagcggg 129060  
 ttaactcat ccttttatca gggactcact cccgtgatag ctaaccatt cttacatgaa 129120  
 tggcattaat ccattcetta gggcacagct ctcatgacct aattataata cctcttaaag 129180  
 tttccacctc tcaacactgt tgcattggtg attaagtttc caataaacgc actttggaaa 129240  
 acacattcaa accacagcag agatcaacgt tattgtcacc attttcatat ttgaggaaag 129300  
 catggcacag agagcttggga gaagtacttc aaggtcacc aatgaggaag tggctaaaca 129360  
 aaaaccttat cttaaattaa ttaaaaacct cttgctcttt gcagttttgt cttaaatcta 129420  
 cctaatttgt gactgttaatt tttaagtaat ttactcatat aagtggcttc acattaaatt 129480  
 ttctcattgc tttatatttc taacatgaga tatttggtat aaggatggaa ccaagatcat 129540  
 acctgtttt aattagaaaa cctagaccaa gtcattgtga tcctcatcct agatttcagt 129600  
 taaatgtctg tgtctccttt tgggtatgtg acaggggaaa gcctcagaag aaacaacct 129660  
 atgtgttttc ttttgatact tttagtaatta accaggata cccagcaga gtattcaaga ttgacatgcc 129720  
 ttatattgaa tcaaatagca tatcaactgc cttcttattc tcaagtatag acatgttggg 129780  
 taattgggca ttttaagttc tttgcaattt tttccattat taacaaaatt aatgagcaac 129840  
 attctgcata aggtctgttt cctcagaata cgtttcccaa agtggaatca tcatgacgta 129900  
 gaatttaagc atacttactt gtttaaacaa attgtccagt tgcttcccaa aatgttttgt 129960  
 gaattaagat ttacatcaag aatatgtaat gttgttactg tctcccaaat acaggatcct 130020  
 tttctgaata taaaagttat acatgctaatt ttagacaat gaagggcat tatcctcata 130080  
 gataatgaag tgcttctaatt acttgtgctt ttattcattt attcaaaaag tgctaataaa 130140  
 gccctgaagg ggttttggg gggctatttg gggcttattt agcacttttt gaataaataa 130200  
 ataaaagcac aagtacagtt tttttaaatt actgttttct ataatagatt aatcttaaatt 130260  
 ggcattgttt cctttatttt actgacaaaa gttacttact ctgtgattga ataataaaaa 130320  
 ttctttgggt cagctgagag aaacttgcaa gctgacgtcc ttgattattt aaaatgaaag 130380  
 cagctgcctg ttttcatctc totgcatcct gaggaaactc ttctgcaacg tgttccagcc 130440  
 ctaggttcta gctgaccctg ttcatctggt tggcacgagg ggcccaacta acacttgagg 130500  
 ctacctggac gacagccaat ctagtggaa tgagagttag aggccatagt ctgtcagctg 130560  
 ggaagcagc ttttattcca aggtgtgcca accgaaaggc cacatgttat tgtcacaact 130620  
 tggtaacctac atcagtgtcg acatctttaa gaaccttaga attgggaaat cagtttagcc 130680  
 ctatctgcat gtgtagccga caaccacaca attgttccaa cttgagggtg cattcagagc 130740  
 aacctcattt cccccatact cctgaggaaa agcagaccag agacgctggg tcaatccaga 130800  
 gttatgggtg gaaaaatgat ggaataattc tgcccctggt gataggagag agggactcca 130860  
 tcttgtcaac tgtcatgggt cccatgtgaa agctatcatt atcactgaaa ttgaatgaga 130920  
 acacagaagg gaagaacagg gaaatcccca cagagttaaa gaggatgtga agattgctt 130980  
 atgtttaatg ttgtgtgaag tgctttgggt tggttatgtg ctgtctgaac atgtctcat 131040  
 ttccatggct cattgagagg gcagacagct caatgatact ctttagaatc attcccattg 131100  
 ggaaggaaca aagaagcctg taaaatagaa atgcacatgt aaaaagcatt gaagaaagt 131160  
 ccagtgtatt gattttggcc atggtttgtg ctctaccacc tggttactgt gattgcagaa 131220  
 gtgcctttgc agatgaggaa gaacctggcc aaggtcaat ccaacatcca aagccagagg 131280  
 ccatatttct tcaactctaa gataatttgg gttcaaatat tagtcccttt acacactctc 131340  
 tgcctcaaaa ggcccaagac tctcttttgt tatgcttgcc taaacatgcc tttcaaagaa 131400  
 ctagtctgtt aaatacaact ttattataaa cctctccttt gcttttaaaa atggatcacc 131460  
 acgtccattt atatgggtcca actttgtccc ttaatttaaa attttttctt ggattaagtt 131520  
 tgatgccttg aaacattagg aactcaagca tacaagattg tatgctgggtg gtgagggaa 131580  
 taactgtgcc tccgcctgtg ctgggtggat caacatggag tgtggacgag catagggatg 131640  
 tgtgggtttc tcaactagctg agagtgtttt taaatgttgt attttgatgt ttgttatttt 131700  
 ctgaatattc tacagttaga cctttgattt attccttgat gcattcattt gaataatatt 131760  
 ttaaatctcc agccagttag gtttttaatt tacacttttg tccctgattt taggtgtagt 131820  
 gttgtgtaca ctactgcccc gtgtatgta tggttgtaaa cattcattgc acgcacaaca 131880  
 atgtgactca caatattttt gagaagtaaa aagttcatta tatagttatt aactcaacc 131940  
 tacagttata ttcgtgaaat accttgtaaa atttattttt tgcctactgg agctcttaca 132000  
 ggtaaatcct gtcttcaaga ttttcataga attttcatct accaccacc cctttaaatt 132060  
 tcaacatttt tttattttgg cattttaatg caattcaatg cattataggg acaagctatc 132120  
 tcttattatg aattgcacct tatataaact taaagatctt ttatcacaaa tttctttgct 132180  
 gtgtccttta gtgagaattt gtattatcag tcaactaaagc tcaactaagtt agtaagcttt 132240  
 gcgccagat gacctgggca ggaatgggtg agtctctgtg tggagagagt gaagaaactg 132300  
 ctacccttaa tacctggacc ttgagggatt gttttatttt agtttttctg cattctcag 132360  
 tatttcatgt gatattctgc tttttcttcc agttttgcaa ggcacgagta acaagctcac 132420  
 gcagttgggc acttttgaag acattttct cagcctccag aggatgttca ataactgtga 132480  
 ggtggtcctt ggaatttgg aaattaccta tgtgcagag aattatgat tttccttct 132540

ES 2 394 630 T3

aaaggttggg gactttgatt ttcctacaca aataaaattg gagaaaatct aagtggagaa 132600  
aggcctgggc agaattccac ttgaagtgtg tttatTTTTT ctatggcaat gacaagtctt 132660  
acagagctac aaacgagagt tttatgagaa agccatttta ccagctaata tcaagtaata 132720  
actagaaaag gatatcaaat agaaacaggc taatctggag ttccatgtca tcatagacac 132780  
tgacgtttat ccctgacat tacctcagtc atgatgtgct gccatactcg ctcttaaaaa 132840  
ctttttttaa aagcctgtct ttgcaccatt tgcctattcc cttagtgtaa atactcctac 132900  
tatagctgat ttcaaggtag caagtttcc tccagtggtc acagaattct tatttcacga 132960  
taggcgctaa tgaccata ggagccagct ctgaaggctt cagagtttca ctgaattttg 133020  
gatggggtt acttagcctt cttctgtttt tcttttacct ttctttttta aataagaaat 133080  
aatgcaagac agatacaaag taattctttt taatttccat tttcactgga gagtgtttaa 133140  
ccccgtgagg catgagagca cagtgttcca gaacaatgct tactgtctcat tatcacaggg 133200  
gtcaaaggct aacgtgcagg gattgttgca gatcgtggac atgctgcctc ctgtgtccat 133260  
gactgcaatc gtctacctat tttacagttg ttgagcactc gtgtgcatta gggttcaact 133320  
gggcgtccta gggctccctg gaccattttt agaccctgag ttcttgagtt cctcaaaaaga 133380  
gaaatcacgc tattatgttt tctttcttta gaccatttca gaggtggctg gttatgtctg 133440  
cattgcccct aacacagtg agcgaattcc tttggaaaac ctgcagatca tcagaagaaa 133500  
tatgtactac gaaaattcct atgccttagc agtcttatct aactatgatg caaataaaac 133560  
cggactgaag gagctgcca tgagaaattt acagggtgag aggctgggat gccaggctg 133620  
ggggtcata aatgcagaca gcagttccga tggctcccag cgagctgtc actcaattcc 133680  
acctcggaga aggcttttat ttttaccag tacacgtgca ctgagtccc gctgtgtgta 133740  
agatactgca ggggaagtta ctgagaagat ggcagatact ggaatgggaa gatttaagcg 133800  
gggtaccagt gttacatgg acatgaaaaa atactgagag atagtaagaa atcgtaaga 133860  
ttctgagtaa aagagagtat gaccaaaaa gctgagcagg aatcgtgaat ctatgtgtgt 133920  
aggcagtga taaactgcca gtcttattac ctggacctca aggataaaag acatacagta 133980  
aaaatcaacc cacattgagg acagtttoga gagtcgcgct gctacacaga aagccctgtg 134040  
taagttaagg atagagaatg aggtgttcta gaabtttgaa tttttgtgag caggactcgt 134100  
gaggttctctg tgagaggaaa caatgaagga tgatagaaaa gaagggaaat tgattttaaa 134160  
aaactggaga tagcagtgat tgtgectcac tgtgactgg gtttggggcc aggaatgtta 134220  
aatggtaag ttcatTTAAC gccacaacc tttctcaaaa gtaggcactg tacagatgcc 134280  
ccttgactta tgatggcatc ctatctggct ggaccccgcc gaggggtgaag gcgtcattag 134340  
gtcggatttc agggctaatt gaatgtatat tgcttcaca ccatggcaaa gtcgaaaatc 134400  
tgtgttaa at catgctaagc cggggactgg ctgtgctctg ccatcgtaca aataaataaa 134460  
tggaagtcaa gtaactccct tgagggcccc agctagttaa tggagaggcc agctatggcc 134520  
accactctct gccccagggc gctcaacgcc cctcctgtgc catgcagttc tgacagggag 134580  
gcagtgtctg taggaaaggg gtgtgatgaa aggggtgccc agcagagggg gtcatatccg 134640  
gagtgacagg agcccaacag ggggtcagcg ctggaaocca agccagcacc tctggtcatg 134700  
gctcctcag ttaccgccta taaaattgtg tggttcccc acacccttg ctgctcagag 134760  
cagccgcgca catgcttggt ctgtgcgtgc ctctgtgag atggcctgg acaccggtt 134820  
ctacagtgcg cctcacacgc tgtctcggag ggagggcagc tgtgcgggtg cctggacctc 134880  
cgagccagac cctctgggtt cctgcctggc cccgtccctc agcagccaga tggctcggga 134940  
gcacattctc caatccctcc gtgtctctgt ttctgcatct tcaaaaatgt ggatggcata 135000  
gctgctaaaa aatggtgaca tacttctag gtggtgcaga aaattaagtg actgtaggaa 135060  
caggcctcag cagctccttc cacttctgt gtatgattgt tttttaaacc aaggctggga 135120  
ttgtatagat gcagattagt taatgtgata ccattaatag ctaacctagt gcctgctgca 135180  
gggtgagcct ccctaagcc accgggaagc ggctcctgca gcctcctca cgtgtgctgg 135240  
cctcctctg gcagtcattg cctgtggtgt gctgaaggcc cagctctgac tgtgcctctg 135300  
tgctctctc gccccgcccc ctgctctctc tcaggtcttt ggtctgttgt ccgagctgcc 135360  
acagcagcct ggacatccct gttggtgttt ccagccctgt cctctcctga gttccatcca 135420  
cctgtgcctg gctttttcat gagtgttttc acggatgggt ctgctgtcat ctccaacctg 135480  
ataaacaag caccacgatt cagcccttat gaccccaagc ttcttctc agttccttgc 135540  
ttctgtgcat ccaactgaaga agcctgttcc actgtttccc tgcactgggt ctctgtctg 135600  
caggaagcct tcagccctca cttccacact cctctaagat gtgtgcctgt gcccttctgg 135660  
ggaagctcat tttcctagca gcctccagga tcttcagggg tgaatccctc ctttcccacg 135720  
ttggtactct gtacacacaa catgcccatt cctgcctgg ggagctgggc attgcttcat 135780  
gaatcagagg tcaatttttt ctctattaaa gtcacagatg ctcatgac cattgtgaga 135840  
atgaatgaag atagtgttta taaatcagcc agcaaggtac ccagcctcac tgtgtcaggg 135900  
tctccctggg catgaggtgg ttagagtgtg tgacatgtct gtccccaaag ctgtcagctc 135960  
ccagatcgaa gccagtggt ctcatcctc ctgcagcgc ccacagcact tgcacagggt 136020  
ttgtacaca taagtcatc tgtcaatgtt catgtttaat gtcacagtg gaacactccc 136080  
actttgtaa gacttgaatg tgttcatccc tgacttttcc acatcttgtt agttcttctt 136140  
tggaacagc tgtacagttt caccatcctg tgcacccctg gagtctacct gtctctgtca 136200  
tacattcaga ttcttcttgt ttcgtgtcac tctcatatcc ttttctctaa tgaaaagctc 136260  
cgctgggca tgcaaggtgg agcctggat gccagccct cacctggcat ccagggtgtg 136320

agcactcagg	aactgcctcc	ctgccctgcc	tacccctac	atcatgcgac	cattccagtc	136380
cagccaatca	gcccttggg	accagctta	ccacatgcat	atcatttatg	ctgtgaccac	136440
tgactaaacc	attctcttcc	ttctctccca	tatttctaaa	tttctaata	ttgctcaaag	136500
ccaattcag	agaaaacct	agctcctcca	tggcaccatc	attaacaatt	ttatctggcc	136560
gcccccggg	aagttcactg	ggctaattgc	gggactcttg	ttcgacccat	ggcatctctt	136620
tagcagaaca	taaatgcgaa	gagcacatgc	atccttcatg	ggaatttaa	ggagctggaa	136680
agagtgtca	ccgcagttcc	attctcccgc	agaaatcctg	catggcgccg	tgcggttcag	136740
caacaacct	gccctgtgca	acgtggagag	catccagtg	cgggacatag	tcagcagtga	136800
ctttctcagc	aacatgtcga	tggacttcca	gaaccactg	ggcagctgta	agtgtcgcat	136860
acacactatc	tctgcctcca	gctcctatgg	gggacagctc	tacagcactg	gggcagggga	136920
gagaagccat	gtttagtaag	tcacattaat	cagaaacaaa	aagtagtaag	caaaatatct	136980
gaccactaga	aaagcatgta	tttaccacgg	acatagagat	cgtttttttg	tggcgggttg	137040
cagcccagct	ggttggcagt	gcaggccacc	ggaggcagat	cccctgcagg	gacagcagag	137100
cacttgtgtc	ctgagaagag	ctgctgttca	tggggctggc	agcaccaggg	cctctcctag	137160
cctgcctgac	tgacactggc	cagactccta	catgcttctg	agtctccaga	ggctaccctg	137220
ccctcctgaa	gcaçcagggc	tgaatccacc	cccagctgag	ggcatgaaca	ctgccacatg	137280
gagtcacaca	cacagctggg	cactgccatg	gagaggaagt	ctgtccatgt	ttccttgaat	137340
actggtggcc	tggtccctgt	cccatccccc	agtgaggcag	cctgtgggga	agcctggcag	137400
ggaaccaggc	gcaggtcagc	gtggcgccct	gactcagggc	agcactgatg	ggggactctg	137460
agacgcaagc	tcacactcac	ccagctcccc	tgggctgctc	ccgttcctga	tcgcttggac	137520
tttctgttct	ttagagtaag	aagtgatcac	catttctctg	ttctttgttt	ctccacaact	137580
gtgcagtgga	tgctgttttg	ttttctgccc	tcagaacaaa	aaaaaaaaaa	aatagagctg	137640
acgtgaatct	tcaaaatcat	caactacagg	gctttggatt	tttgtgtatt	tgttttattt	137700
tcattttatg	gatggattgt	gatgaaatgc	ccgtaataca	agattttcca	tcttaacct	137760
tgtaagttac	aatgtcagtg	gcattataca	tccaatggg	tgtgtggcca	tcaccaccgt	137820
ccacacacag	aactctttta	tcttgcaaag	ctgaaactct	accattaga	cagtaactct	137880
ctgctctccc	ttccttccca	gcctctggcc	ctggcaggca	acagtccact	tgatgtctct	137940
atgaatttga	ctgctctggg	gctctcatac	aggtggaatc	atgtagtctc	tgtccttttg	138000
tgtctggctt	atthcaccta	gcaaaatgtc	ccgaaggttt	atccatgctg	tagcacgtgt	138060
taagaatgtc	cttctctctc	atggctgaat	aatattccat	tgtatgttga	cactacattt	138120
tgtttctcca	ttcacctatc	tacagacact	ggggtgtgct	ccatcttttg	actgtttgaa	138180
taatgtgctc	gtgaacctgt	gtattgaggc	tctttgtttt	atagacatat	tattccacca	138240
gatacccatc	ctgacaccta	ctatgtttgc	aagaaactga	aagctttatt	ttacattgca	138300
aaatttcata	ttatgagatc	aaggtagca	tttctctcagc	tgtctggtgg	acaatgggga	138360
ggttaaactg	tgcacattht	atthtttttt	aatgaacctg	gaacggttat	ggggccagtg	138420
tttgccatgg	atcaggtcag	gcagcccaca	atggcaggtc	tccatgttct	gtacaacaac	138480
tgtgggaaag	accacagag	aaagtgtctg	aaaggggaa	gatgggtagg	ttcatgcagt	138540
aaaaagattc	aaatactaca	gggcattgaa	ctatagcca	atatagcatt	gctttaaaga	138600
taaacaaaaa	ataagacagt	aagaataagc	ctagcaaaat	caaaagtcta	taaagaactg	138660
acatttcaag	ccaataagag	aataattcct	tattcaataa	attgtctgga	atgacttaac	138720
tattaggggt	gaaaatatca	aagtgagaga	actataaagg	gtttttaaaa	aggaattagg	138780
tatgttgggt	tagtgcatt	ggagagtgca	aattcacct	cgacctgata	cctgaaattt	138840
cctccttacc	atctagaggc	aagttgggaa	tgctgccagg	ctcctgtggt	aaagggaagt	138900
cctctcttga	ctggtgcttt	atggctacac	gttctctgct	agaatggatc	tcatttagtc	138960
ttcaccaaaa	aaaaaaaaat	catgagatga	tttaagtgtt	ttatggacaa	gatgtctaaa	139020
actcagaaaa	atthcacagt	gtgcctagct	tttatgttta	tgttgaagtt	gggcattaga	139080
agttagaatg	aatgggttta	cttcagagaa	aattaaatcc	atcaccact	ccttgtaacta	139140
tgaattccaa	atacatatta	aatacatata	ataaaatatt	taatataat	gtaagtgccca	139200
gaaggaaaca	taaatatgaa	tattttgtaa	tatcaagttg	aagaaaagcc	aaaatctgac	139260
atcataaaag	aaaactttca	agtaaaatat	gttaatggct	accaggaaaa	tattgtgcaa	139320
tgtctgattg	ccatgaagag	ggttaatatc	cttgctatat	cactctgtga	agtcatcttt	139380
aaaagactaa	gaaaaagatg	aatctcttaa	taaaaacctg	gcccagaaca	tgagcagcct	139440
ctctctctca	ctctctctgt	ctctctttct	gtcacacaca	cacacgcaca	catcacacaca	139500
cacacacaaa	tatggccaag	aaataaagta	aaatgttatt	tctaagttaa	taagtaggtc	139560
aaaatagaaa	aagaaagcat	cacaccttcc	tttgcaaagt	atthgggttc	ctthtgcttt	139620
taaacacctg	ggtcagctgg	ggtgtcgaga	aacagaaatt	ctcacgttct	gcttgtgggc	139680
atatatgtta	ataaaaccaa	gcttggcaat	atgcctgcaa	tatgtatcta	aagcttcaaa	139740
gtatgtatag	ctthgaccaa	tcaatatcac	atthcggaat	aagagaaaaa	gaaataatga	139800
aagtgaaaat	cataagagat	gtagaaacat	atthcttatac	aagaattcct	tgacgcctta	139860
tttataataa	atthtgtgaa	caaattatat	atctaaaaat	aagagattgg	ttgaaaaaat	139920
tatgcagcag	ccatgctatt	gataatcatg	ttagatagaa	gcatatttaa	aggcatggaa	139980
aaattgccat	gtthttatag	ggtthttatg	gttataaacac	aatgtatagt	gggattccaa	140040
ttcctgtata	tacatagact	tatatgtcta	tattgattaa	ctctggatga	gtctcatgtc	140100

ttctttttgc	tttcttctat	tatccatatt	ttatacgatg	tgccctgcatt	tcttttttgg	140160
aacagatggt	caataactaga	atcataaaca	gatcttgttt	gtttattggc	aaatgtttcc	140220
cgtagaaaa	agatgcattt	ttcttttaaa	tatttttatt	ttatacaatg	attacaagct	140280
tataatagaa	atgtgaaaat	tatatgtgag	tacagggtaa	aaagttgaaa	gaatgggatt	140340
gcacgctaca	gatctagctg	cttttagcac	gcctgcgtag	gaccttgett	tctctagacc	140400
tctgttgag	tctctctgcc	tacctcctca	caacgtccat	ccccgcggg	cactgtcgtg	140460
atgccagcct	ccccggcctt	catgtctcta	aggagcacca	gcgcggcaat	tagcgcctt	140520
tgccctgggt	gtattctggc	ttcacagtca	catgggagat	caatcgtcag	cttttctggt	140580
tgaaatctaa	attcttctctg	actgcagggg	acctcgggac	ccatgaacac	ctctagttta	140640
ctatgtcttc	acagtaaaaag	atatctgcat	gactggactc	tttaacaaat	ttgggtggta	140700
acctactctt	tctatataga	tatagcactt	cgaccttcag	acttctcaat	actgataaaa	140760
agaaaacacg	acagatgaca	ggaaaacctt	tgacgtata	atgtgtaatc	ggccaattat	140820
aaaaactgca	aaaattgacc	agatagctaa	ggttttacac	agtcatgaaa	gtgatctgca	140880
ctgttaacat	ttcaccctct	gtgcaccatt	ctgtgcttct	ctctggtttg	gagtctagaa	140940
ggttttat	acaggctatg	acttaacaat	cccagaacgg	ctgacacatg	cagtcaactca	141000
agactggaca	cagcaaggaa	gtagtgggtc	catgccaaag	gctcagccag	acgagacact	141060
ctagctgtgg	cagggaatgc	cagggaaatg	tccaagctca	agcagattgt	aaacaaggaa	141120
cctcaaattc	atgaaaaaatt	cttgcttaatt	tggcccatgt	cagtaattac	tctctgcttc	141180
agtttccgca	gctgacatgt	aaataaaaagc	agttcatggt	tcactcttctt	ttcttatcgg	141240
ggtctcaagt	gattctacaa	accagccagc	caaacaatca	gagaataagt	tgaaaagatt	141300
gtcttcattt	attgaatgtg	cttaactcag	gcccgggaaa	ggcgtcatc	agtttctcat	141360
catttcactg	agatatgcat	ctattacttt	tacatttcag	gccaaaagtg	tgatccaagc	141420
tgtcccaatg	ggagctgctg	gggtgcagga	gaggagaact	gccagaaaacg	taagtcaagt	141480
aacagcctca	gacctatgtg	tgaccgccc	tctcttctt	cacttgctta	ggtgatgga	141540
tttgttttcc	ctctgaagac	tccaagagct	tactttatta	cagggtcaga	tgtgaaccag	141600
taggtgaagg	acagctcttg	aaatctcacc	gcatgcagtt	aatccagggg	gggctat	141660
gggagcttca	gcctatcaca	aataagtga	catcagcagg	ggctgggccc	ggtggctcac	141720
ccctataatc	ccagcacttt	gggagggcga	ggcggtcgga	tcacgaggtc	aggagatcga	141780
gccattctgg	ttaacacagt	gaaacctcgt	ctctactaaa	aatacaaaaa	attagccggg	141840
cgtgggtggc	ggcgcctgta	gtcccagcta	ctcgggagcc	tgaggcagga	gaatggcatg	141900
aacctgggag	gctggagctg	cagtgagccg	agattgtgcc	actgcattcc	agcctggggc	141960
acagagcgag	actccgtctc	aaaacaacaa	caacaacaac	aacaacaata	agtgaaccat	142020
agcaagtacc	ccagccctgt	cctctgaaca	cagcacactt	tcccaggaat	ggaagacttg	142080
ctctgttga	cagcagtcac	cagacttctt	gtttcctctc	cctccctggc	tttctttggg	142140
accacctac	acagaagcct	gagcacgggt	tctcatgggg	acttttccat	gtggaccctg	142200
ctttacgatg	gagagggcca	ttctcctagg	tatggttgte	tggctcagcc	tctcagtgcc	142260
caaggaacct	ggggacatga	gctcaaaaac	ggacactatg	tccttaagct	gaattgtggg	142320
ggggctgtta	ggccttcta	aacactactt	cccagcaggt	atttttgttc	tttgtatgtg	142380
ctttctgcat	tgcccaagat	gcatctaatt	attagcagg	tctcaaagtc	tagactgtat	142440
ctcatgagtt	ctcttaagtg	attaaaaata	aatcaggaga	aaaaagaggc	aatcagaaaa	142500
gggcatggtt	tgacttagtt	tgaatgtggt	ttcgttggaa	gcaaatgtgt	cttcactttt	142560
tcataaaaa	gtctgcaagt	gctctgagac	atccctggga	aatgatccta	ccctcactct	142620
tcagctcaca	gggaaccttt	gctctttttc	agtgacaaaa	atcatctgtg	cccagcagtg	142680
ctccggggcg	tgccgtggca	agtccccag	tgactgctgc	cacaaccagt	gtgctgcagg	142740
ctgcacaggc	ccccgggaga	gogactgctt	ggtaagatgc	ccctccagca	gcctccctgg	142800
agcaggttg	ggctgcaccc	gccccacca	caccaggaca	gaagacttcc	tgtgggggag	142860
ctgtcaatta	gcatttgcca	taacagacag	gatattgccc	tctgcctggg	gacaaagtat	142920
ctttagatc	ctgcctccac	cactcactga	gaccttggga	aaatgatggg	actaccatgc	142980
ctccatttcc	ttacctgaca	atgatgcata	acaaagtctc	tcccagttga	atgcttaaat	143040
gatgagatgc	ctgtgatgtc	cgtcattagg	acctggggcac	agaacaagca	ctaaatacta	143100
catgcaagta	tttgtcatga	atgtgccttg	ttgccagcag	cacactctct	ttattgtttg	143160
acttcggcta	tacctctaga	gacttgacac	tgtgaggttc	ctaagagacc	catggagagc	143220
cacacagctc	ttgctggctg	gggctgggtt	agggcctcct	gacacggatc	cctcggctcc	143280
tccaccactg	ctcaggcacc	tectgagctg	caccttgcct	tcaaggggtc	ctgaagtact	143340
cactgtcgcc	ccattgctcc	agaaagtgcc	agcagaagcc	ttgctgcccc	agcgggctct	143400
gagcagcact	ggaggggtaca	ggtcagaagc	gtcttgggaag	tcctggagac	gccaaggctg	143460
gtggatgtga	ctcctggagt	gggagctggg	gtgacgaagc	ccttcctaag	actaaatcca	143520
gagcactctg	tggtttcaga	gaagattcct	aaattccaga	gtttggacc	agaccagga	143580
attgtgactt	ggttggcctg	agctgtttct	aatgtgagcc	ccagggagaa	gactgtgcgt	143640
ggggttggtc	ctaggaaaaag	ccctcgctgt	attgggtctg	gctcctttac	acggcattgt	143700
tctagcaagg	ctttctgcca	ttcagcaata	cattataaaa	tataacctca	attgtacttt	143760
ataaggaag	cccaatgtcc	ttataaggg	aaattaaaca	taatttcatt	ccatagtcac	143820
cgctataatg	tgtgaactcc	atcatctata	cgttagtaaa	cagacgtatt	tttatcataa	143880

tccataaatt	atgataggtg	ggacagtgca	cctaagaaaa	aatggactt	tttagagaag	143940
ggtctttctg	actctgcaga	gggcgccagc	tgggttttcc	cacactagtg	gaacactagg	144000
ctgcaaagac	agtaacttgg	gctttctgac	gggagtcaac	accgtgctgc	gcttctctccg	144060
tgtgtggcgc	tgagtgtact	tacctcactt	gccagcgtg	tcctctctcc	tccatagggtc	144120
tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	144180
aaccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	cccaggggca	aatacagctt	tggtgccacc	144240
tgcgtaaga	agtgtcccgc	tgagtcctcc	tctgtgggcc	ctctaactgg	tcaggcatcc	144300
ttgtcccgtc	ctgtctcctg	ctgagccctg	gagtatccca	tcttggagag	tctttgggtg	144360
gatgtgtttg	cottgcttgg	aggaggcgac	cctgtgcccc	tccaggcaca	caggcgaggg	144420
gaggggctgg	cttgctaccg	aggagcgggc	agggtgtggc	catctccacc	catgggggct	144480
gctcagtgca	cagggcagat	ctgggtggcc	aggccacctc	acaggagaaa	cacctgctgc	144540
tcagccctca	ccactcatcc	agcagccaca	gccgtgggta	ttcagttgtc	tgctgggcac	144600
aaagccgtgg	gcatgccact	gtttagtgtc	tgtgccaaagc	aggtatntaa	tacaccgaaa	144660
tcagagagtc	tatcagaaga	cctgccttct	tgagtggtta	aaattctagt	gaaagttatg	144720
cctcttagga	gtattgcaga	ggttttgttt	tgtttttat	tttgttttgt	tttaattggtt	144780
tggtttgag	cttttgcttgt	ttgtacttac	atttgtactg	gtggctccag	ggtttagggg	144840
aattgtgaca	taaaataatt	cctgacagag	aaagcaaaac	tttgtcta	gaaagagttt	144900
tagaagccac	tcttgatctc	tagaagggga	gattaactga	gaaaaaaaaat	tgaaagaaca	144960
attatgaggg	ggagatttta	ccctgccaga	tttgtgtaca	tgaaaaat	tacattccgt	145020
atggaaaaaa	aaaacacaaa	ataataagcc	attataaggt	aatgacaaa	caaagctaaa	145080
gaaaaatgtg	ccacagtgat	gacacagata	tatctttgag	atagggctta	acagagcttt	145140
aaaatccata	ggaaaacact	tcgagcctga	gataccaaga	gcagatgggt	cacagaagaa	145200
tcataaatgt	cctataaata	tttttgagga	tcttcttggg	gaacttaaaa	caggaacagg	145260
ccaggcacag	tggtcattg	gctcatgcct	ttaatcccag	cactttggga	gactgaaggg	145320
gctggattgt	ctgaggtcag	gagtttggga	ccagcctggc	caacagggtg	aaacctcgtc	145380
tctactaaaa	atacaaaaat	tagccgggcg	tggtggcgca	cgctgtaat	cacagccgct	145440
caggaggctg	aggcaggaga	attgctttaa	cccaggaggc	ggaggttgca	gtgagctgag	145500
atcacaccac	tgactccag	cctgggtgac	agagcaagac	tccatctcag	acaacacaaa	145560
aaggaagaca	tagagctcct	aaaaataacg	cagaagtctg	ctattaatac	aatgaatta	145620
ctttaaaggt	gagataggga	ggaggagag	gctgaggtgc	ctgctgggac	gcaaacagc	145680
tgccccctca	agggaccag	tgttcctg	catgatgaaa	cacctgtatt	gtccacattg	145740
cggcctagaa	tgttattaaa	ctcttgaacg	ggattccttc	tctatttgca	acctttcatt	145800
ctttgtcctt	aaagtaata	aagccaaagg	aggatggagc	ctttccatca	cccctcaaga	145860
ggacctggac	cgctgtgtg	aggcccagc	acctgggtgc	accgtcatca	ccttcccttc	145920
atgctctctt	cccaggtaa	ttatgtgggtg	acagatcacg	gctcgtgctg	ccgagcctgt	145980
ggggccgaca	gctatgagat	ggaggaagac	ggcgtccgca	agtgtaaaga	gtgcaaggg	146040
ccttgccgca	aagtgaggaa	gcccgcgggt	gtcgggacga	ggcttgttct	cggtctgtga	146100
ggctgggctc	tcattgccacc	tccaaaggaa	cacatcttcc	tcttctcatt	aaaaaacac	146160
tatacatatc	gtttctttaa	aacagaagat	aaagctgtaa	agctaggtta	ggcaatggga	146220
aggcactgaa	ggttgtgacg	gggtgggggg	ctctgatgag	aacagtcaca	gagccagccc	146280
cgctcagcag	ctgccaggtg	cccagccctg	gggagaatcc	aggggaaggca	gagctggaag	146340
cagtgcagct	ccaagcggcc	catgggaaat	aatgaggaga	acgcaaggtc	agtgtgaggt	146400
gacagggatg	gcatctccta	caccgcctga	gcccacaaagt	gtactatagg	tcttgggtgc	146460
ccccctccc	ggctgcactc	tcccagccc	cttcagttgt	tggtgagtga	atgaagtg	146520
atgtggcagt	ggcggttccg	gtgaccgaa	ttccttctg	cttccctctg	cctgtggatc	146580
cctagctatt	cttaatccaa	caaatgtgaa	cggaatacac	gtctctctta	tctctgcagt	146640
gtgtaacgga	ataggtattg	gtgaatttaa	agactcactc	tccataaatg	ctacgaatat	146700
taaacacttc	aaaaactgca	cctccatcag	tggcgatctc	cacatcctgc	cggtggcatt	146760
taggggggtga	gtcacaggtt	cagttgcttg	tataaagaaa	aacaaaatct	gcctttttaa	146820
ctggtagaga	ttggtgatca	ataatcacc	tgttgtttgt	ttcagtgact	ccttcacaca	146880
tactcctcct	ctggatccac	aggaactgga	tattctgaaa	accgtaaagg	aatcacagg	146940
tttgagctga	attatcacat	gaatataaat	gggaaatcag	tgttttagag	agagaacttt	147000
tcgacatatt	tctgttccc	ttggaataaa	aacatttctt	ctgaaat	accgttaatg	147060
gctgatgttt	tgatattttt	caaaagtgca	gtttctcctg	caggcaaaag	gggacacgtt	147120
aagtccaggc	ttgggtcatt	cactgcggtg	taaacacgct	ttctccctcc	cgcccggccc	147180
cagccagctg	ccttgggtggc	ccataacccc	tgagggtaga	gggagggggac	aggggtaggt	147240
gacaggcagc	ctgggcctca	ggcttttgaa	actggacgcc	agagccttgt	ggggccacgg	147300
gcaagcctcg	ggtcattgac	tgcgcctctc	gctccgcttc	cttctctctc	aaaatgggaa	147360
gattagacca	actgttttaa	actgttttaa	ggttggaaatc	aaataaggaa	aatttgtaaa	147420
gctccttgta	tgtgatacca	gatccacaat	tggcagataa	tgcgagcagg	agcctctctg	147480
gggtaatcag	atacgcgcg	cagcaggggt	ctcagggcca	cagccagggg	ggcggcgggg	147540
gacatgcgga	atcgagcgg	aaggcgggag	gcagctgtga	actgtggctc	ggcctgcgctc	147600
cgccctgcgc	atgtacactc	agagaagatg	ataatgaaaa	agaaagcaaa	tccaat	147660

ccacttactg	ttcatataat	acagagtccc	tgagagtcta	gagtaatgtc	tcatacaaaa	147720
aagaaaactcc	tacgtggtgt	gtgtctgaag	tctttcatct	gccttacagg	gtttttgctg	147780
attcaggcctt	ggcctgaaaa	caggacggac	ctccatgcct	ttgagaacct	agaaatcata	147840
cgcggcagga	ccaagcaaca	gtaagttgac	cacagccaaa	gcctggtaga	ttacatttgc	147900
cttttttagtt	ggaaattagg	cttaacagga	gagttgctaa	gatagggcac	agagctcctg	147960
catctctcgc	cggcattccc	aaatgctatc	tcacatgagc	aggcacaggg	agcaagactg	148020
cacgaccact	ggcacaggct	gtccgctaaa	ccacagactt	ctcagcgcctc	gccagtgctt	148080
ctgcttctgt	gtccactcca	gatccacat	tgcaacttagt	tgtcaaatct	tttcagtcca	148140
tttctaacct	atattagctc	ctgtgtcttt	ccttgtcttt	cacggccttg	acacttacia	148200
aacgtgtggg	tcaggtactt	tgcacactgt	ctaaccatgt	ctgttcagct	ggtgttttct	148260
caggatgcaa	ttgaggttat	gcacatctta	tcacagggac	cagagagact	ttttagcacc	148320
actcttcaag	aatttccact	ttttcagctt	tgacagtgga	atagacatgc	aggtgctcac	148380
acacaagcat	ctttaatatg	gtaatggtaa	tcacagttt	agtgggtggtg	aggaggagat	148440
gggaatctct	tagtgaaacc	cgcttgga	gcagcctcgt	tatgagaact	gctgccccta	148500
cttgactctt	aaagcactag	ataatactgt	gcaacatkaa	agagaataag	agtgcgtgaa	148560
atatgacttg	cctcccataa	actcccttgg	ctctgaatct	ctgatactaa	atatgtggct	148620
accgttgctt	cccagaaaag	cctttttgct	ctgaattctc	tggaatgctt	tctttgacca	148680
agattcttat	aaaaataaga	gatttagagc	aattttcttg	gatggctggt	atgagccagt	148740
tggcttagtt	gtagggattt	aaacaagata	agggttactt	acttttcaca	tttaatgaga	148800
agtctgggtga	ttccagctcc	tactgagaca	gggtggccac	acgttccagg	gtgtgactca	148860
ctgaggcccc	agacctgccc	tgcaaggaaa	acctggctct	gcctgggtgt	cctggcctcc	148920
ctgggcatat	gtgggggaga	attcctaata	gtattggtta	caggctccta	tgcgagacca	148980
ctcatctgtg	taggagaaaag	gaaaaagatg	ggggaaagaa	gagcagcagg	gagaggagaa	149040
gcctctggat	gatactctaa	ccccctgcca	tccaacacct	gaacatcagt	ctcttcatcc	149100
agtgtcttca	gctggcccag	ccccagcct	ggggtcagat	gagagcttcc	tgcaaatgca	149160
gatctctttc	ctgtggctcc	ttctcaatta	cagacagctc	ctccacaagg	tgcaactctgg	149220
ccttgtgctc	cctccccaaa	ccagcccagc	cctcccagcc	tgcatcatcg	tggtcctgta	149280
ggggctagag	gttctcacac	ccatcgtggt	ctggcagagg	ctggtggttc	tcacacccat	149340
cgtggtccgg	caggggctta	gtggttctta	tacctcgt	ggttcaggag	gggctagtgg	149400
ttctcacacc	catcgtggtc	tggtggtggtc	tagtggttct	catgtccacc	gctgtcttcc	149460
ctgctcctcc	agggtggctga	ggacatcccc	ccttcggtct	gaatgacttc	catccagtca	149520
tctgatatac	acattggacc	acccaatagc	atcctagtgt	catgttggat	ggtgaagaaa	149580
atgccacagt	tactgctttc	agggcctcac	aacctggggc	atagcttttt	ggaggaaggc	149640
cccacttccc	aggcatccct	cccagacctg	gtcagaggcc	cctgctcttt	gcttccatgt	149700
tgcccacact	cactgtgctc	ttcacaccgg	ctcaaaaatga	tctgcttacg	gggttgtgtc	149760
accaccagat	caagcgtcct	ggagaggagg	aaacatattt	aacctgcaca	gaatttggga	149820
cagagaacct	ctagtgtttg	ttcaataaat	atagtaattg	atagagggac	aggttgggtg	149880
gtggatagat	ggatgaacct	acacctttga	agtgtatttg	gctgtttgag	aggttagaat	149940
atgtttctca	tttccaggca	aaatgaaaat	ggagaaaata	taatgacatt	aaggcatttt	150000
attcatcctc	cccatctgcc	actgggttaa	agatactaaa	taacaagga	actatctttt	150060
gcctggagga	actttaaaaa	cacctgcagt	tttcaaaaagg	tgcaagtgtg	gcctcccaca	150120
gcatggacct	ccatcatattg	aaagcagttt	gtagtcaatc	aaaggtggtc	tgagaaaaca	150180
aagttttcag	ggatacattg	tttttataat	ttttcaccac	atgatttttc	ttctctccaa	150240
tgtagtgtgc	agttttctct	tgcaagctgc	agcctgaaca	taacatcctt	gggattaccg	150300
tccctcaagg	agataagtga	tggagatgtg	ataatttcag	gaaacaaaaa	tttgtgctat	150360
gcaaatataa	taaactggaa	aaaactgttt	gggacctcgg	gtcagaaaac	caaaattata	150420
agcaacagag	gtgaaaacag	ctgcagtaag	tcaccgcttt	ctgtttagtt	tatggagttg	150480
gttctaatgg	gtcctttatt	tgtatttaga	atattgaagg	gctattccca	tttaaattac	150540
ttttttcagt	tccttaagaa	gcaaatataa	atcttaagat	tcctaactgt	gaaattacca	150600
tgtgaattcc	attaaaaactt	tttccagatc	attaccattc	aatgggatga	atttaccctg	150660
aggtttaggg	taccaattat	ttgtaatgta	agtaactaaa	tttagtatta	gttatattac	150720
cTTTTtagttg	taggtcactc	tctgctcatt	tcagcctgta	aagactacag	ctacacacat	150780
acacacacag	aggaatggaa	tgagcacttt	acatcaacac	ttcctgttct	ggctctagag	150840
cctcagcttt	tgaagctggt	gagagcctgg	cctgtgctgg	gccttggcca	cgggcagcgt	150900
cagctttgag	tcaagtgetg	gtctggcctc	cctagctttg	agcctctgtc	aattccctta	150960
atctgttttag	gctttggctt	cctcatccat	agaatggaga	tatgaatgat	tcctacgccg	151020
tagtgctttg	agagaattca	gtgaaattcc	tgtgtgtaaa	acccttccat	ggtgcctagc	151080
acacagcaca	cagccaattg	cccaatggct	cctatcagct	gtgggatttg	tcatcagaac	151140
accaccagct	ctgctccagg	ctgcccctgg	taccatcaaa	acacaccctg	tgcccagcag	151200
cacctgctcc	tctgcacacc	tggttccttc	agcaggggca	gtggccgtgg	gagccacagaa	151260
aacatggagt	cccatctggt	tttaattgatg	ccattgccaa	aggggaggac	tcacggcacc	151320
ccctctcggg	tgccaggggtg	cctggctccc	accaggagga	agacctgtcc	tccactgtca	151380
ggcacatttc	agtcttccca	gcagccagca	caactacttt	gtccttccag	tcacggctcgg	151440

cctctgggaa gccagctctg tgtcctcctc cttcaggggt agccagcatg tctgtgtcac 151500  
 ccaaggatcat ggagcacagg gccctcccg ggaaggtgcc gtctcctccg gccctcggg 151560  
 tcctgtctct gtcactgact gctgtgaccc actctgtctc cgcagaggcc acaggccagg 151620  
 tctgccatgc cttgtgctcc cccgagggct gctggggccc ggagcccagg gactgctct 151680  
 cttgccggaa tgtcagccga gccaggggat gcgtggacaa gtgcaacctt ctggaggggt 151740  
 aggaggttat ttctttaatc cccttgctt gatcaaaaat aaggctccag gttgtgttta 151800  
 tagctttaca ggcattctgt ttgattttct cttcctttta ttctttgccc ttggcttttg 151860  
 gaggttttgg gttttctgtg gggagacggg aagtgtttg attgcttat tttggcaaa 151920  
 ttaagcaca ataggaaata agcaagtatt attgctaat ataatccaat aatttataga 151980  
 atctcttttc ctggaagtat cttaaatttt tctaagctac aaaaagttcc taagacaaat 152040  
 gagacagtca tcaatggttc atctagccaa caccgtggcc atttgggctt ttctttgtag 152100  
 tgcccgattc ctgggtgtgtg aaaataaatt aacacaaatt atattgcaa gttaatatct 152160  
 gttttatgtg cccccagcat gtgttgaaca tcaaacagta ccagggactt taaatatacc 152220  
 cacggacaaa gaaataatc ataatgatgt ttgttgaatt tagttgcaat caataaaaag 152280  
 tgcagttttgt gaatgctctg aggttcttga tattgatgta aggctttgaa cgacaaatga 152340  
 ggacaaaaa taaataggaa agtaaaactg aaggatagag gccaaggcca tgttttagaa 152400  
 gatttaaaga aaaagggaaa ttgggtgagc accatagtaa ttacagatgg ctgtaggaat 152460  
 tcttctgtt ttaactctctg ggcattggacc acagcttggg tccagaaata tttaggagca 152520  
 ggataagagg accaagtcca attctatagg aatcctttag ctgataggct cagaacaaat 152580  
 cacataattg atagtgtctg tcaacttca agtaaggaat attgatgcaa tccttacagc 152640  
 tacaatgga cagtggctctc atgttttcag ttttcaagtg tttcttaaga ggcaaggtga 152700  
 tgaaaacgcc cacgtgggga gccccatgtc cttccatag ttagagaaa cctgggtgccc 152760  
 agcagcacct gctcctctg caagcccagc cccctcagc aagggcagtg acccagagaa 152820  
 gaagcacaga agacacaacc ctgtatcaca tttgttttaa tggtgccatt gaccaaggg 152880  
 gaggatgaaa ggcacacact tttttgttgt tttttgagac agagtctcac gccatcacc 152940  
 aggctggagt gcagtgatgt gatctcaact cactgcaacc tctgccccct gagttcaggt 153000  
 gattctctctg cctcagcctc ccaactagct ggaattacag gtgtgcacca ccatgtccag 153060  
 ctaatttttt gtagttttag tagagacggg gtttcaccac gtggccagg ctggtctcaa 153120  
 actcctgacc tcaagtgatc tgcccgcctc ggccctccaa agtgttggga ttataggcat 153180  
 aagccactgc acctagccaa ggcacacact ttggagaata aacactcctt gttcgtgct 153240  
 ggagggtaga actatgtctg actactaggc aggtccagt cttactgaca aacagccta 153300  
 catctgttct gtcttttcaa tcaaacatca gcttctgtct taacattgat gtgtacatct 153360  
 tgagggatgt caaaatattg taagctaagt ttttcatacc tgtgttccac actcaccatt 153420  
 ttttagtaata accattgagc gagttcattc tccctccttc cttttctat cacttaatct 153480  
 aaaattatca ttttccagc ttaattttga taaccatgaa tctggtatta gaggcaggga 153540  
 acacctcctc aggactatct tttcttttat catttggctt gcttaccba tatgcaaaaa 153600  
 ctatgctgta gaaaaagcag aaaagatata ttgattatga atgaagctcc tgtgtttact 153660  
 cagagagaag atgacccagg attcagttaa caaaatcagc tgattatatt actatatatt 153720  
 cctggagtcc caactcctg accattacct caagttattt ggaattttga agaggtgatt 153780  
 tgtgttctct caataatgtc tcaggggtgg gotgacgggt ttctctctcc tctctcag 153840  
 gagccaaggg agtttgtgga gaactctgag tgcatacagt gccaccaga gtgctgct 153900  
 caggccatga acatcacctg cacaggacgg gtaagagccc cttgctgcta tccacgtcca 153960  
 tttcatggga agggccttca cagaagccga acagtgatga tggcccaggg catcctgtgt 154020  
 gggcaggacg gccatcagag ccacttccca gaggagacgg cagcgctga cagcgctgtc 154080  
 cgggcagggg gtcggtgaca tttagcacaca cattaagcctg cgatgaacat tcactcttc 154140  
 tgctgacacc cccaacctta tctaagctta tcaaatctc acatttaacg gaggtgttt 154200  
 tcacctggtt tccccatcc ctgacctagt cagcattgct ttatcgcttt catcaaacat 154260  
 cctcaaatc ttaacattag cttgtaatta attgaagaat ttttaaagaa attgctagca 154320  
 aaacttttta aactgcacaa ctttgtatct atatgttcaa taacatatag atacaatatt 154380  
 ctttacaata atcttttaaa gaatatgagt gagaattcgg gccctctca caccaaattg 154440  
 cctgatgttg ttaattctca atgttattat atagggagct ctgttttctt gtgagcttca 154500  
 acagccagtt ctaaactctac taactgaaa cattttttag acattctcta aattgggag 154560  
 aagatgacag gactgtgttt tgaggatag gctgccagc tggctgctta caaagtaaag 154620  
 acttggttta taggttgca tgggttggg ttaaatctc gtcattaaaa taattggca 154680  
 tattgacata gtcactaat tatgctggct ctgggcacac acagccctg agtggacaaa 154740  
 accaactatga gagaacttag ccaaggggaa agccttccc tgetggtttt atttctgcta 154800  
 cttctgaagt gtggggcaca caacctgagc agtgccttca tttgagctcc aatgcttita 154860  
 tttgagtttt gcaaggttat tccaagtttt acaaatagaa ggtagcgtat gactcagctc 154920  
 ttgatatgcc aaccactgca cagagacttg ccacctcct gtcactggag aaactcat 154980  
 gtgggttttc ttaaatttgc ctccctctg gcttccctt aacttcaact ataatatgca 155040  
 agaaagata tctgaccata aatacacatt tgggccaatc aagatggttt tgccaaggaa 155100  
 agatgccac aatgggtaag cagaatgcaa taatgtagag aatcatctt cttctatgct 155160  
 ggtgtatate atatgcattc aaaaacaggg agaacttcta agcaactaac agtgaccata 155220

tcaagcaggt gcaatcacag aataactggt tttctccttt aagaatthttt ctatcatttg 155280  
gctttcccca ctcacacaca ctaaataattht taagtaaaaa gttacttcca ttttgaaaga 155340  
gaaaagaaag agacatgcat gaacatthttt ctccaccttg gtgcagggac cagacaactg 155400  
tatccagtggt gccactaca ttgacggccc ccactgctgc aagacctgcc cggcaggagt 155460  
catgggagaa aacaacaccc tggctctggaa gtacgcagac gccggccatg tgtgccacct 155520  
gtgccatcca aactgcacct acgggtgagt ggaaagttaa ggagaacaga acatttcttc 155580  
tcttgcaaat tcagagatca aaaatgtctc ccaagthttc cggcaacaaa ttgccgaggt 155640  
ttgtatttga gtcagttact taagggtgttt tggctcccac agccatgcca gttagcaact 155700  
gcttgtgagc aggcctcagt gcagtgaggaa tgactctgcc atgcaccgtg tccccggccg 155760  
ggcctgtgtt gtgcaatgct gcacatcaca acaggagggt agggggacaa aagagcacag 155820  
gtcctggcag ctgccacagt ctccaggggc ttttgcgttt ctctccagat ttctaagggt 155880  
aacatgggga tttagctgttt tgcaatgaaat aaaaggtaac attgcctgga atgttgctta 155940  
aagacacttt tttaaagcta gttgattgtt aagctgttgc tacttaaat aaaactactt 156000  
tggggcagac gcagtggtctc acgcctgtaa ttccagcact ttgggattcc aaggcaggca 156060  
gatccattga ggtcaggagc ttgagaccag gctggccaac atggtgaaac cccacctca 156120  
ctaaaaatac acctgtagtc ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa ttgcttgaac 156180  
ccgggaggca gaggttgca gtagccaaga tctcgccact gcactccagc ctgagcacca 156240  
agagcgaaac tctgtcgcaa aaaacaaaaa caaaaaaaa agctactttg actggaatta 156300  
gcagaagcac tctgattgtg tgtatcttat ttactggaat aataaagctg tcaatcaaac 156360  
tggatcccac tcaacaatca gaaagagaag ttgagctgtc atatagtagt tcacacttac 156420  
ttctgtttct caaaatcctc agctttgttt ggaactgtta ctcatcttt ctctgaatcc 156480  
atctgtatga gttgtgtgcc ctggggcaag ggtcttacct tctctgtgce tcactttctt 156540  
ttctgtaaat tgggataata atgctgcata gctcacagga tttttatgac catgagttaa 156600  
gatatgtcat atacttaaaa tgggtgctgg aaaatggtga atactgagtc aatgatagca 156660  
tcattgatgg tgggatggtg atgaggaggt gggagtcaca atggtggtgt tgatggtggt 156720  
gatggtggtg aggaggtggg agtcacagtg gtggtggtgt tgatggtggt gaggaggtgg 156780  
gagtcacaat ggtggtggtg atggtggtga tgggtggtgag gagggtgggag tcacaatggt 156840  
ggtagtgatg atggtggtga tgggtggtgag gaggtgagag tcacaatggt ggtggtggtg 156900  
gtggtggtgg tgggtaggag gtgggagtc caatggtggt agtgttgggt gtgaggaggt 156960  
gggagtcaca atggtggtg tgatgagtg gtgagggaggt gagagtcaca atggtggtga 157020  
atggtggtgg tgggtgaggt ggtgatggtg atgaggaggt gggagtcaca atggtggtga 157080  
tgagggtggt gatgatgatg aggaggtggg agtcacaatg gtgtcagtg tgatggtccg 157140  
atggtgatga ggaggtggga gtcacaatgt tgggtggtgt gatggtggtg atgatgatga 157200  
ggaggtggga gtcacaatgg tgtcagtggt gatggtggcg atggtgatga ggaggtggga 157260  
gtcacaatgg tgggtggtgat gacgggtgtg acagtggtga cgaggcggga gtcacaatgg 157320  
tgtcgggtggt gatggtggtg aggaggtggg agtcacaatg gtggtggtgg tgatggtggt 157380  
gatggtggtg aggaggtggg agtcacaatg gtggtggtgt tgatggtggt gatggtggtg 157440  
aggaggtggg agtcacaatg gtggtggtgt tgatggtggt gatggtggtg aggaggtggg 157500  
agtcacagtg gtggtggtga tgagggtggt gatggtgatg aggaggtggg agtcacaacg 157560  
ttgggtggtga tgatggtggt actggtggtg acgaggtggg agtcacaatg gtggtggtgg 157620  
tgatggtggt gaggaggtgg gagtcacagt ggtggtggtg ttgatggtgg tgatggtggt 157680  
gaggaggtgg gagtacagtg ggtggtggtg ttgatggtgg tgatggtggt gaggaggtga 157740  
gagtcacaat ggtagtggcg atgatggtgt tgggtggtgag gaggtggaag tcacgggtggt 157800  
ggcgatgatg gtggtgagga cgtgggagta acaacagtgg cagtgacggt gattgagaca 157860  
tgatgatgat ttgtcaactt tctaggaaaa caatcatata atctccaaca gtgatattct 157920  
aatatctttt ccaaaagtat cagatcatat tataagggcc aagtttccag aataatatca 157980  
gacataatga cagtggacat cagagcttgg catctaaagg taatgggaat agctctaatg 158040  
tctcagcgtg aaaaacaaca tttgctatta gtctgagata ctaattatct agttaaggaa 158100  
gtactcacct atacctagtt ttttaactgt ttttaaaaatc tgggaattgat tttgaattht 158160  
aacaaatatt tccctgggaa caatgtaaga ttcttcatat tttcgccctt gggatataca 158220  
acatgccagc tctgttgccc actttgtgag ctaattgaaag catggtataa aagatgcttt 158280  
gctagtgttt cacgtaactt atttctataa gcaattttgg agctaagcct ctgaaacaga 158340  
attatattat ctgtatagaa taaatgtttt atcttcccc ttttctttct tctggaatag 158400  
atgtgcatca gtatctctgc atcaatatct ctatatcagt atctctgtgt cagtgagcat 158460  
atgttgctgg gcttagggga ggtccagaaa gtgattgggt tttggcattt tcaatacact 158520  
tactttgtat aagaaatagt ttgccaaata tagaaagagg ggatttagtc aagatttaaa 158580  
ttaaaaatgt tagtggtcat ttttctaatt tctttctatt ttttcccagg tcttaataaa 158640  
tcttctactg ctgacttttag tctcccacta aaactgcatt tcctttctac aatttcaatt 158700  
tctccctttg ctccaataaa agtccctgaca ctattcattt gacatatgga atttataaa 158760  
tattttcttt agtatgtgtg attacattcc tgattctgag cctttttaga tgagtatata 158820  
gtttgatata atcttgttat tgccacctgt gtcttctccc aaagccatta attatatagg 158880  
aattacacga tagaaatggg ttttaatthtt aaaatacggc caagtgttga tgagagggaa 158940  
aattthttta atttctttca ctgagtatth atgacgtgca caacattcct gaatatattg 159000

tctctctcat	ttctcagatg	ggatgtattg	ccttctccat	ttctattggt	aaagaaacac	159060
ttacaggggt	ttctttaaca	acttgtgaac	agcagcatca	gagcccagac	tacagcataa	159120
gcagctgctg	attccaaaag	ccctaccttc	caaccgggca	ggtgcagcca	cccagacgag	159180
ggggaggaac	cctggaggaa	tagctatattc	ttttttttt	ttgtcgagac	ggagtcttgt	159240
tctgtcacc	tggctggagt	gcagtgccgt	gatcttggct	cactgcaacc	tccacctccc	159300
aggttcaagc	aattctcctg	cttcagcctc	ccgagtagct	gggattacag	acacctgcca	159360
ccacgcctgg	ctaatttttg	tatttttagt	acagacaggg	tttcaccatg	ttggccaggc	159420
ttgtcttgat	ctcctgacaa	gtgatccaca	caccttgccc	tcccaaagtg	ctgagattac	159480
aggcgtgagc	cactgcgccc	agcaggaata	tctattttta	aatggaactg	tgttttcata	159540
gtacacggtg	aggagaaagt	tgctttgaaa	tctttatcct	aataaaccaa	ataatatgaa	159600
aatttgcc	ttttaattat	atgtaacaaa	gtttagttac	tgctataaatt	gcaaataatg	159660
ataaattcct	tacaaaaaaa	aaaagaatca	agtgggagcc	agagaataat	ttttctgaca	159720
gaattaaata	acatgctata	gctgcttgag	ttcatactca	atagtcattt	ctgcagagtt	159780
accgagggcc	tcatcagcgt	cagcaggagc	ccctcgcctt	ctgacgctct	cacatccttc	159840
tctctgac	ccccgtcctg	ccactgtcct	tgctcagctt	ctcttcaagg	gtcaactggg	159900
ctacctttcc	ctacaagtct	gtcacagctt	cttgttagca	atccctatgg	ttgcccaaaa	159960
gcattttcag	agcctgcata	agactgcctc	ttgtagaaaa	tttgcaagtt	caatctgccc	160020
tccctctgcc	gggtgttccc	attgtattgc	attcagcagg	cagggagaga	ctgctattag	160080
gtctgttcc	gagtgactgc	ttctgtctc	agactgtttg	gtgtctgtag	gaggtagtg	160140
ggtgggcagt	aacgaggtct	cctgtatatt	ccaccctac	gaagcctgtg	tgtttggtt	160200
atgaactaag	ctcaaaagca	ccacaggggt	aagactgcag	tacatgacac	catggaaaag	160260
agggagcacc	cagaccccc	aattaagaag	agcagtgtag	agaacagaga	cctggagagc	160320
agagatagaa	actgttagga	tcagattata	gtgttacacc	agggctccc	aggcctctca	160380
catattgaaa	tgtactgtc	catctttctc	cagggcagga	aatgagagtc	tcaaagccat	160440
gttattctgc	ctttttaaac	tatcatcctg	taatcaaagt	aatgatggca	gcgtgtccca	160500
ccagagcggg	agcccagctg	ctcaggagtc	atgcttagga	tggatccctt	ctcttctgcc	160560
gtcagagttt	cagctgggtt	ggggtggatg	cagccacctc	catgcctggc	cttctgcctc	160620
tgtgatcatc	acggcctcct	cctgccactg	agcctcatgc	cttcacgtgt	ctgttcccc	160680
cgcttttct	ttctgccacc	cctgcacgtg	ggccgcagg	ttccaagag	tatcctacc	160740
atctcttcc	ttccactccc	tttgccagtg	caactagtag	caactagtag	ctaaccatca	160800
ccccaggac	tgacctcttc	ctcctcgtg	ccagatgatt	gttcaaagca	cagaatttgt	160860
cagaaacctg	cagggactcc	atgctgccag	cottctccgt	aattagcatg	gccccagtcc	160920
atgcttctag	ccttggttcc	ttctgcccct	ctgtttgaaa	ttctagagcc	agctgtggga	160980
caattatctg	tgtcaaaagc	cagatgtgaa	aacatctcaa	taacaaactg	gctgctttgt	161040
tcaatgctag	aacaacgcct	gtcacagagt	agaaactcaa	aaatatttgc	tgagtgaatg	161100
aacaaatgaa	taaatgcata	ataaataatt	aaccaccaat	ccaacatcca	gacacatagt	161160
gattttaaatt	atthaagagt	agtttagcat	atattgctt	atgatttaat	taaaaaatctc	161220
caaaatata	gccaaagaag	tagaatgaga	aaaatgtata	tttctctttc	acttcttaca	161280
gatgcactgg	gccaggtcct	gaaggctgtc	caacgaatgg	gtaagtgttc	acagctctgt	161340
gtcacatgga	cctcgtcaag	aatgaccaca	ctgctgtggg	tgaagatgct	ttcctgcatt	161400
tctgactgtc	ctctgtcctg	atcaagtttc	tatggctctg	ggccagccta	ccctcagcca	161460
gggtttctgc	agagactgcc	cagctggttc	cacgtggctc	caactgcca	ctttgtcctc	161520
agtgagggga	aagttggaca	cacagtgtct	gggtctctcc	ctgctccgcc	gttgctcgt	161580
gcattgcctg	cctctgaatt	ccttggttcc	actggtttg	ctgggtcctt	ctgtgcctct	161640
agctcctctt	ttttctgtc	caettacccc	atggttccca	tcacaagcct	gtgtgtgagt	161700
ggcctttctg	ttcgatgaca	acctccagca	taggggagtg	tttctccttg	ctttctttcc	161760
cagacacact	gccagcaaa	ggcaaaagg	cttcttcaa	catcagctct	ggccagtttg	161820
ccagagcaaa	gcctgagaa	aagcaagggt	gaaaagtctt	attcaaactc	accaggaaaag	161880
agtgggtgta	ctctcgatgg	cgtctagcca	ggaatcatgg	aattatacac	cgagcacctg	161940
tttgccattt	tggatgtttc	caaacatgaa	ccaaactctc	aggccctct	gccatctctg	162000
gtaacattta	caaagtcctt	tcctcaccac	tgcccttctc	tcattttggc	atgctcctcc	162060
gccccgagt	tgacagccat	agctctctct	cctgccacca	gtgtcacatg	atcgaggaag	162120
aaggcaactt	caaaaagact	gggtcccctt	ccaactccat	ctcttcagtg	agctgctagg	162180
acaccagca	gaacttcccc	actccacact	gcaatctcag	ggatcttagt	cacggggctt	162240
tccaccatgt	ctccacctgg	aaaccagtca	tggccattcc	ttcttacatc	tgctcttttc	162300
catctttttc	ttctcctcct	gttcaccgc	ccttactctt	gtggcgccct	atggatatgc	162360
gctccatagc	aaatgattct	ttatatctta	cggtattctc	gtgagctggc	acatgtggct	162420
tctggtttcc	tctctctgga	actagacatg	acctctgtgg	gagggaggat	taaatgcacc	162480
ctacagctgt	aggctgcatg	atgacatcac	ctatcacaat	gatgctttct	atgtctgaat	162540
cctattcctt	tataaccctt	ttcaagctcg	ttcagagagt	atctcacaca	atccatgtgc	162600
tcatcttaaa	agccaaggac	ccagaggagt	ctcagcattg	ccaaaaagtc	ccttcaccca	162660
gctggccag	aggcagtgcc	tggtccatgt	gtatggacta	tggcacttca	attgcatgga	162720
aatactcttg	gaatgaacaa	aataccaatc	catgaaaaag	cattattgaa	gtctaagtta	162780

ttttttgaat	catattttgt	taatcaaca	attgaaaaat	actcattata	tggagaggtc	162840
cagataaagc	ctcaatttta	aaaaatgagg	aaaagtgtgc	ctggtagggg	actggggaga	162900
gcttgagaaa	gttgaaacg	ttgccttaga	agcctgtttt	ttctcctttt	agaagctaca	162960
tagtgtctca	ctttccaaga	tcatcttaca	agatgtcagt	gcaactgaaac	atgcaggggc	163020
gtgttgagtg	ccaaggccat	ggaatctgtc	agcaacctca	cccttccttg	ttcctccacc	163080
tcattccagg	cctaagatcc	cgcccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tcctcttgct	163140
gctgggtggtg	gccttgggga	tcggcctctt	catgccaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	163200
cacgctgcgg	aggctgctgc	aggagagggg	ggtagtgcc	agtcctgggt	gggctcagga	163260
gccctcgcac	cccagacagga	acaagggcca	gccccagaaa	cggggcatta	gcagttgtgt	163320
atgttagata	cataattgta	ttatgatgca	gaaagaatct	ctgaatgtgc	agttataacc	163380
agttggtgac	atgttggtac	atccatccga	ggaaatggca	atgtttctag	gctgcaccct	163440
tcaatgtcca	caaagctgtg	tggcatctgc	ttaggaccctg	gtgcctgtgt	gtgcatagga	163500
gggaggccag	gaagcctggc	tgttgatccc	atgctggcac	tgtggcgaag	gcgagagatt	163560
cctgctttgg	aaaacaccat	tgtccacaca	gtggctttgt	ccatgatgga	cttcgccaca	163620
gcccagctct	gtgctggaag	ccatgttctc	tggaaagagc	aaccagcgg	ctcataagca	163680
taagcgcgtg	tgatgtgccc	caaccaaacg	accgccatgc	acaacttccc	taccggagtt	163740
ttcaatccag	ttaataggcg	tggaaacaga	catagaaatt	gtgtttgttg	aaaggtagct	163800
gttcagttaa	agaacacctg	tatcagagcc	tgtgtttcta	ccaacttctg	tcaagctctg	163860
tagagaaggc	gtacatttgt	ccttccaaat	gagctggcaa	gtgccgtgtc	ctggcaccca	163920
agcccatgcc	gtggctgctg	gtccccctgc	tgggccatgt	ctggcactgc	ttccagcat	163980
ggtgagggct	gaggtgacc	ttgtctctgt	gttcttgctc	ccccagctt	gtggagcctc	164040
ttacaaacag	tggagaagct	cccaaccaag	ctctcttgag	gatcttgaag	gaaactgaat	164100
tcaaaaagat	caaagtctg	ggctccggtg	cgttcggcac	ggtgtataag	gtaaggtccc	164160
tggcacaggc	ctctgggctg	ggccgcaggg	cctctcatgg	tctggtgggg	agcccagagt	164220
ccttgcaagc	tgtatatttc	catcatctac	tttactcttt	gtttcactga	gtgtttggga	164280
aactccagtg	tttttcccaa	gttattgaga	ggaaatcttt	tataaccaca	gtaatcagtg	164340
gtcctgtgag	accaattcac	agaccaaaag	catttttatg	aaaggggcca	ttgacctg	164400
catgggggtg	agcacagggc	gggaggaggg	ccgcctctca	ccgcacggca	tcagaatgca	164460
gcccagctga	aatgggctca	tcttcgtttg	cttctctag	atcctctttg	catgaaatct	164520
gatttcagtg	agccctagac	gcagcatcat	tcaattctg	atgaaatgat	ccacacggac	164580
tttataacag	gctttacaag	cttgagattc	ttttatctaa	ataatcagtg	tgattcgtgg	164640
agcccaacag	ctgcagggct	gcgggggcgt	cacagcccc	agcaatatca	gccttaggtg	164700
cggctccaca	gccccagtg	ccctcacctt	cggggtgcat	cgctggtaac	atccaccag	164760
atcactgggc	agcatgtggc	accatctcac	aattgccagt	taacgtcttc	cttctctctc	164820
tgcataggg	actctggatc	ccagaagggtg	agaaagttaa	aattcccgtc	gctatcaagg	164880
aattaagaga	agcaacatct	ccgaaagcca	acaaggaat	cctcgatgtg	agtttctgct	164940
ttgctgtgtg	ggggctcat	gctctgaacc	ctagggccac	cttttctcat	gtctggcagc	165000
tgctctgtc	tagaccctgc	tcatctccac	atcctaaatg	ttcactttct	atgtctttcc	165060
ctttctagct	ctagtgggta	taactccctc	cccttagaga	cagcactggc	ctctcccatg	165120
ctggtatcca	ccccaaaagg	ctggaaacag	gcaattactg	gcatctacc	agcactagtt	165180
tcttgacacg	catgatgagt	gagtgctctt	ggtagcctg	gagcatgggt	attgtttttg	165240
gtattttttg	gatgaagaaa	tggaggcata	aagaaattgg	ctgacctta	tatggctggg	165300
atagggttta	agccccctgt	tatttctgac	tctgaaactt	gcattcaatt	cactccacca	165360
agtttctca	ggcttttttt	ggcttttttt	aaaggtgcct	agaatatgat	ggcgtgcagt	165420
ctataaactg	ttgcccacct	tctgtacttt	ctctcagaat	aattcacatt	cttctccagt	165480
gtctgttgat	tgttactttg	tggaaataagt	tcttggaaaa	ttccacaaga	ttattgttat	165540
cttcttacta	ccaattctat	tgaactttct	ccaccttctc	tgggccttcc	ccagccagtg	165600
gtgggaagat	gctggctgga	gtctgacaga	gcctcttcta	cactggcctg	ggcttgctgt	165660
gagttggtgg	aaacctttgc	tottgtccca	acacagagca	agtgaagag	gaggtcaagg	165720
ggtcaggca	gcggactagg	gaagcagaat	cgaggaaaag	gaaaaatggc	tgacttatta	165780
cctcaaaact	ctagagaatt	tagttgatct	tacagccaag	aaggacaaaa	gccagagagt	165840
aatatcctcc	gcctcatgtc	taaccacacag	aatacatagc	aagttaaagag	aacatgggcc	165900
tttataaaaa	tgtcttaaga	tacaattttt	taattggagg	aaatctacag	tttaattttc	165960
tctgggcagc	ttttcttctt	tttattatag	taggggaaat	cccatgttga	tatacttcta	166020
aatgaaagat	gatgaattga	tataatacaa	taaaaaatct	gtaaaattga	tgatataact	166080
atcaagaaaa	attagctttc	attttaacgg	tttacaat	gagtcaagtc	ctagtaacaa	166140
aatgttaagt	ctattaacat	aaccacaaga	aatacaggaa	gacgggcaat	ctgtgaagcc	166200
tttcaactac	aatctctggc	ccctcacctg	tgctgtgtag	gaaaatcttt	gtgcacaatt	166260
tgcttcttta	tattcattttt	tattcattca	acacattcta	ataaattata	caaaactatg	166320
ttgaaatgtg	aatttcagtg	gtatttataa	atgcagtggtg	aggaggggtt	ggatgtattc	166380
taagacaata	gttgtgcttt	gggaaggaag	cagtgttcac	tgaaaagtgc	ccccaggacc	166440
ttttaattgg	aggaaatatg	cttctgtgga	gttggaaatg	gggtagaaga	tagataaggt	166500
caaggcttaa	aagttaagtg	caccaacat	ctgaagcgtc	catgggcctg	gcatggtggc	166560

ttctgctgt aatcccagca ctttgggagg ctgaggcagg aggatccctt gagcttagga 166620  
 gtttgagacc agcctgggca acatactgag acccagtctc tacaaaaaat aaaaaattag 166680  
 ctgggtgtgg tgtctcatgc ctgtagtccc agccactcag gagatgggaa gatggcttga 166740  
 gtccaggaga tctaggctgc agtgagctaa aatctcacca ctgcactcca gcctgggtga 166800  
 caaagcaaga ccctgctcaa aaaaatagtt agatataaat ataatatag atacctatat 166860  
 atatctgaat atagatatct atataactc tgtatagat tatttagata tataaatata 166920  
 tatgatatat atttagagag atatatatt agagagatat atatttagag atttatatat 166980  
 atttatata tatttagaga tatatatctc taaatatata tctctctcta aatataatata 167040  
 tatctctctc taaatatata tatatcccta aatatattaa ataaataaaa gaaataaaag 167100  
 aaagctcagt ttggcctcct gcttgtcctg tctctctcct ccctcttccc cctccatcat 167160  
 tttatttcct tgccccatgt ttcttctact cggccatgtc cccctcctc tccaatgatg 167220  
 gatgtcatgt ctgctgcagt cagagggcga caagcctgga gtgtccctg aagcctgtgg 167280  
 tttgtggttt gtctgcagc tcaggctgcc caggcctcac cagcaatcct ggggggcagg 167340  
 gcaccacact gggtaggaga gggggaagct ggaggaggca ctttctggta aagaaagcaa 167400  
 aagccagcag tgccccagcc aatttcaaca gggagttaa tagcacctta atcctgtggc 167460  
 aggacagctc atggggccat gtgtgctctt agaaagactc acatgcacgc atgcacggca 167520  
 gcaatgactc catactcacg ttcccctgca gacaccaggc cccacagcc ggcacacaca 167580  
 ctgcagcccc agttccatgt tgctagcagt ggcttagtga atgagtaaag ttcttaaaat 167640  
 gcaggggaca cctgcccttc attcataagg ctggacgtac acctctcctt aaggagtcca 167700  
 agagctagtg gaatcccaat tcatacggta gagccattca cagatgagag agacaagcca 167760  
 gaaggaagga accaaaagtc atgtcagcag ttaggacaaa ataacaggct ttcaaggcca 167820  
 caaagcctca gggacactcc tgcggtggga ctggctagg ctggctcagg agccatgggg gctccaactg 167880  
 tgcgctctgc ctgccagcct gtgggtgctg gggctccacg aagattgttg tggaatacca 167940  
 agcatgcttg ctgtaggcca cgggtcacgt ttactacttc caagacaaac agccgagaac 168000  
 aaagctcget ttagcttctg cgtacaccga acgggacaca cgactgaaca gcgttcccat 168060  
 tgtgcctgct ggggtggggag gaagtgatgg cccagtgggt ctatcagatg ttagtaggat 168120  
 ggggcctggc ggggctccag gctctgtgtg gccgacacc acgcccccg ctctgctccc 168180  
 cattcccagc ccagctcag cctgcgagg cctgcagca gatgggctgc tcaaactgtc 168240  
 ctggtttgca gatttttctt cctctcaaa tgaatacaat atgttttcaa gtctcaacca 168300  
 gatcttgaga aaataggaag agccagaggg tttctttggt gttatggttg tacagcttc 168360  
 cagactccgg gggagagatg tgatttgtgc tttctggcaa tcccatggcg tattaaattt 168420  
 tcataggctt tccagtttaa atttagggtg ggcaatggaa gggaacgcaa aacagatttc 168480  
 taggtgtact gtgtgtgtgt ctcccacgtc taaagtctgt taactggagc acccaacagg 168540  
 cccacagggc tgccttcaca cagaggacct ggggcgctc cgaccattg gggtgagcag 168600  
 tgggcatagg agggagccag ggtcaggaga cctggttgtg ggcctgacct gacctgtct 168660  
 agggttggct cagggtggcc gttcacctcg cctaccctct cttaccctct gactacagt 168720  
 acctcagaca aaatacgctt cctggccctg tccagtctct actttttata aacaagcact 168780  
 tatccaagtt aaagggatat tttcaatct tactgagtcc acagatatta aatatctcct 168840  
 ctcttcttta aaattgtggc attatcttta gaatataaaa ggaaaataac acacactctc 168900  
 cttgaaaata gagagcctaa aactctgca ggaaatattt aaagctatag tttttgttg 168960  
 tttgtcttga atgcaagtgg cctggacttt gacttgcttt gactcttga ccttcatgac 169020  
 ttcagtcaga ttcaaccctg acagttttga agtagctatg tgccctagatc tgcctatgtc 169080  
 cctgtctgga tgttgaagaa gcaaaggctc aggcctcag agcacttgcc acgtacttgc 169140  
 caacagatac ggggaggaga cttgagtcaa cgtaagagca agtgtgtgcc gggtgatccg 169200  
 aactgcaga gcgccagcta gaccctaagc gtgtgctagg ggctgaccaa gccgttcttt 169260  
 cctcaaaaac ttgggtggga gggatatttt aaaaacacac aatattttaa gtacagatta 169320  
 tgatgactgc ctcaaagcag tggctcttca gcttcatcaa gcttcagagt ccagaggggt 169380  
 ttttcatatg gaaggctagg cctgtctcct gcatttcacc ctcttggcct gggggcggga 169440  
 cccaagaatg tgtggctcta aaaggttccc aggcaatgct gaggctgctt tctgaaggaa 169500  
 aaactgcaag ataccaggag agtttcattt agattgaaga gtcgaggaaag gctcctctga 169560  
 gaaagagctc gctaaggaag gaggaggtgg gttctgggga cagaggttct cccgtgggtg 169620  
 aggggtggag gaagctctcc tggggagaag gtgggcagga ggaccagagg ctggagggag 169680  
 gagggcagtc agcctcgggg ctcccaggga acagggacgg ccagggcagg gtttagggca 169740  
 aggaaagcgt gtgagcatat ttgtatttta gtaaataattt acagtttgcc ctccatgtct 169800  
 gcagtttcat atccatggat tcaatcaacc acaatgaaaa acgttgggga aaaaaattgc 169860  
 atcggttactg aacataacg gacttttttt ttgtctatta tccctaaac aatacagctc 169920  
 aacaattatt cacatagcat ttgcactgta ttggacta taggtaatca ggagatgctg 169980  
 tagatgggag gatgtctgta ggttacacac aaatgctgtg ccactttata tcaggggctt 170040  
 gagcatcctc acattttgat atttaaggga ggtcctggaa ccaattcccc agatactgag 170100  
 ggtccactgt ctgtgtcccc tgcgccacc ttgcctttgt ctctgtctc ctatctccac 170160  
 cctgcctccc gccagcctgt tgctcctgac ctgcccgggc accctggagc agcaccctat 170220  
 ctcagagcct ggctcagtggt gttcacttct gcagagaaac taacttgccc aagtccacac 170280  
 tcaaaacata ggcatgtctg agatgtgaaa agcagctgtg gatgctttct gctacagtct 170340

gtgtgttctt ttccatatct gaataaaagg tcaccacccat ttgtatttta aagagaaaga 170400  
 gaatttatgg gtggaaattg gggattccct cattctcagt cagacagaaa agagggcccc 170460  
 attgtgtgcc tgattgcaaa taaatttagc ttcctcagcc caagaatagc agaaggggta 170520  
 aaataaagtc tgtattttatg gctctgtcaa aggaaggccc ctgccttggc agccagccgg 170580  
 aattagcagg gcagcagatg cctgactcag tgcagcatgg atttcccata gggagcctgg 170640  
 gggcacagca cagagagacc acttctcttt agaaaatggg cccgggagcag caggcagcct 170700  
 ttagtcactg tagattgaat gctctgtcca tttcaaaacc tgggactggg ctattgaaag 170760  
 agcttatcca gctactcttt gcagaggtgc tgtgggcagg gtccccagcc caaatgcca 170820  
 cccatttccc agagcacagt cagggccaag cctggcctgt ggggaagga ggcctttctc 170880  
 cctgctggct cgggtgctccc cggatgcctt ctccatcgct tgtcctctgc agcaccaca 170940  
 gccagcgttc ctgatgtgca gggtcagtca ttaccaggg tgttccggac cccacacaga 171000  
 ttctacagc cctcatgat attttaaaac acagcatcct caaccttgag gcggaggtct 171060  
 tcataacaaa gatactatca gtcccaaac tcagagatca ggtgactceg actcctcctt 171120  
 tatccaatgt gtcctcatg gccactgttg cctgggcctc tctgtcatgg ggaatcccc 171180  
 gatgcaccca gggagggccc tctcccactg catctgtcac ttcacagccc tgcgtaaacg 171240  
 tccctgtgct aggtcttttg caggcacagc tttctcca tgagtacgta ttttgaact 171300  
 caagatcgca ttcattgcgtc ttcacctgga aggggtccat gtgcccctcc ttctggccac 171360  
 catgogaagc cactcagcgc tgcctctccc tccctccagg aagcctacgt gatggccagc 171420  
 gtggacaacc cccacgtgtg ccgctgtgtg ggcattctgcc tcacctccac cgtgcagctc 171480  
 atcacgcagc tcatgccctt cggctgcctc ctggactatg tccgggaaca caaagacaat 171540  
 attggctccc agtacctgct caactgggtg gtgcagatcg caaaggtaat caggggaagg 171600  
 agatacgggg aggggagata aggagccagg atcctcacat gcggtctgcg ctccctgggat 171660  
 agcaagagt tgccatgggg atatgtgtg cgctgcactg agcacacaca cattccttta 171720  
 ttttggattc aatcaagttg atcttctgt gcacaaatca gtgcctgtcc catctgcatg 171780  
 tggaaactct catcaatcag ctaccttga agaattttct ctttattgag tgctcagtgt 171840  
 ggtctgatgt ctctgttctt atttctctgg aattctttgt gaatactgtg gtgatttgta 171900  
 gtggagaagg aatattgctt ccccatcca ggacttgata acaaggtaag caagccaggc 171960  
 caaggccagg aggaccagc tgatagtggg ggagtggagc aggtgccttg caggaggccc 172020  
 agtgaggagg tgcaaggagc tgacagaggg cgcactgctg gctgctatgt ggctggggcc 172080  
 ttggctaagt gtcctcttt ccacaggctc gctccagagc cagggcgggg ctgagagcc 172140  
 agagtggca ggtagccctg cctgggtgct ggagacaggg acagaacaac aagccaggta 172200  
 tttcacagct ggtgaggacc cagaaagact tctgcttttg ccccaaacc ctcccatctc 172260  
 catcccagtc ttgcatcagt tatttgcact caacttgcta agtcctattt ttttctaaca 172320  
 atgggtatac atttcatccc attgacttta aaggatttgc aggcaggccc tgtctctgag 172380  
 aatacgcctg tgccogtcat ctctctccga cagcagggca gggggtccag agatgtgcca 172440  
 gggaccagag ggagggagca gacaccacc cggcctgggc aggtcctcct cattgtctgc 172500  
 atcccgctgg ttagcagtgg cagtcatcc tcccgagtc gaagacaaac ttcgtgaggc gtcaccaca 172560  
 ctccaggcag atgtaaaagg tgacctaca gaagacaaac aaaaaatct ggagcgtct 172620  
 tatgccagca tctgcccttg acaccaccag gcaggctgtt gctgggagcc gtggtgctt 172680  
 ggtaagctcc tcccatggc agagctcctg ggacgcattg tagaagcagg gaccacctcc 172740  
 caggataacc agatagcagc acaccctgca cagcccctt tactccagca tcatcgggca 172800  
 ttgatattct agctgcagcc acaggcggcc cccagcacc caggaagtgg ggagcgtca 172860  
 tgcttctctg agcacaaaaa tcactgaata ttttgccat tctcatggtc ataaccggg 172920  
 ccacagagta gaacctcct atcactgttg ttagacagtg gtccctggag agggcttgg 172980  
 gtgcctcgga tgccagggccc tctttttatt gggaggtgct tgttatttct gtgtgtggct 173040  
 gcatttgttt cccaagactg ccacaacaaa tcatcaccaa cttggtagct caacatagca 173100  
 cagctttatt cctcctggc tctggaggcc aggtgtctaa aaggccatgc tcccacaatg 173160  
 gttctgagga ggatccttcc tgcctctctg gcttctgggt gctccagcat ccctgggctg 173220  
 tggctgcacc tcccattgct aacctccgct ttcacaaggc cttttcctgt gtctctgcaa 173280  
 ccacaggccc ctctccttct tcttaataaa gataaccagc attgagttg aaaattgcta 173340  
 agagagtctg ttgtaaatct tcttagcaca aaaaaaatg acagatatgt gaagtggtag 173400  
 atatattaat tagtttgatt tgatcactcc gctatgtgta taaatgtcaa aacaaacatt 173460  
 gactccata aatataatata ttaaaaaaga tccagctcat tgcatttagg acccacccta 173520  
 aatccaggat gatttcattt caagactttt aactagattt gcaaaacccc atttccaat 173580  
 aaggtcacat tctgcagttt tgggtagacg tgaaatgtgg agacactgtg caaccactg 173640  
 tcttggggag ggggtgggca gcctggggca gatgttgctg ggtgtggagc tacatccact 173700  
 catgecctga cctggaaccc agacctgctt cccagctct cctcctggtt atctgaagca 173760  
 gggaaatggag agcactgccc tectgcccc ggcagctct atcacctggg tttagttct 173820  
 tcttagcaca tattgcccc gaatatctgg ttggttatg gcttacttga gtttgcct 173880  
 acctgtccca accgggaggt gaccctggc tattccccaa acccgccct gcatgtggga 173940  
 gctgcccttc ctccgttcat cagagggggc caacagtcca cagctgttct taatcatctc 174000  
 ccagtaacc ccagctccac aaaggtgact ccttcatagg tggagaggtg gtcgggcat 174060  
 ccgtgtgaaa tgtgtatgtg accgttttcc ttaaggggca cgtagtctg gcaggttctg 174120

ctcaatatag gatgagctca ggactccagt ggactgtgga ttcagatctg gattctggcg 174180  
cattcgccgt gtgaacgggg gcacgttgct ggctgtctg cgctctgtct cccgactgtg 174240  
gagtgtgttc tgcccettgt ctttctggga ggtagggagg gcagtgagcc ccttcgcatc 174300  
gcccaccaca ggcccagcac atggctgac cccactgagt gttcttttcc tcctttgatc 174360  
ccctttggct gacctagggt ggagcagcca ctaaaatata cccagaaaca tcttcctaat 174420  
ctacatctgt gccaaccctc attccctggc gcagcatgac catcacatgc ccgccattgt 174480  
tcctgatctc tgctgctcat gacctgctct ccagcgtcc ttctcatgct cacattccag 174540  
ttggcctgac ctagataagt ggaggtttat ttgaccccaa aaattagcct tctacaaacg 174600  
aatataatag tgtccattac agagaataaa cttagtgctg gtcccattta agcagaagt 174660  
actgaaagcc tgagttaag tttccagggc ctgaaagttt tccatgacag ttttctgcat 174720  
aatattacct acaatttcaa tctgttattt aaagccattc ttgtgtttgt tgtactttga 174780  
ttagctttat tttgatttga agtcctttta cattacggggc agttaacgct ttgtctctgt 174840  
tagatttget ttttagttca caagagaaac ctcatcctc tgtattttaa tagttgcaat 174900  
gatggaacag ctgtccctgg agggaaatga aaacagtgat tccccaaatt gtgacaatag 174960  
aaatttctc ttgggttact tacaatgtat ctgagtatta aaaaattttc tttttaaacg 175020  
tttgaagtaa aactaccag aaacacttag tggctgacca gaaactaaac tctgggcatc 175080  
ctcaaatgg gatttattgg cttataaatg tctgtgttg actcacaag gcacaaacta 175140  
tctaggtaag ttttcttcta aatgttgatg ggagagctgg ccactgttat gcaagtttca 175200  
ttgtcctgac taaactgcca aagagattac ataaaattat atcaactaga caaaaggaaa 175260  
aaggaaaaaa aacagaggtg tcttggggagg aatccatag agaccagtag accatgagag 175320  
agacatccct tgccatctac aagggaaatg gattttgttc tccatagca aaaccatctc 175380  
aggagcttgc ggagacacca ctgtcttact agccagaaag agcaggtgcc tcctaaattc 175440  
cccacacagg agctcacagt ggctttcatg cactgggatt aagttagact taagaaagcc 175500  
tgtctactct tctgggatt tacaagccag ctagtaaate ccagaataaa tcacacggca 175560  
cagtcaccca aagatcccgt catccgtgcc gtttgaaag ccctgctcct gtgccacct 175620  
ctcccctgg agcctcccat gccaggact gcagagctct gccattcaga ctgcaactca 175680  
tctcacattc tccaaacta tttggacaac agagctttct catcacctaa tgcagattac 175740  
agtctcacag aattgagtgt tcaggcagac actgatgtgg ttctgtagta cagcaaacaa 175800  
tatcagttta cagtctgag gccaggcctg gtgaacaacg cacggtagcg gtggggcag 175860  
gttctcagaa tgaaactgg ttacacatgg cactctctga ccacaactgt ataagacca 175920  
aactacactt agttccatct atgaggtaaa atttaatgca gatgaacatc aaagaaaacg 175980  
tcaaaggctc ctttttcaa gtacgtgggc tacttaattt ggtccaagtc cattttaaaa 176040  
agccctaggt gctttcacgg ctctgctact gacaagaagc cccagtgctt gtgagctgct 176100  
aatgggaggg agaggaagat gagctgagtg ggccgggcta tcccgtccac accgggagac 176160  
aggggaaggag actccaagct ggtggtgcca gcacattcca ggccactcag gcctattcct 176220  
aggtgcccag tcacgaaaac cagctgaca gatcgtctg ttgctgtgc atagcacaca 176280  
agcaggactg tgagagagtg aaagtgacac tgggtggagc actgaggaag ggccacagtg 176340  
tgttggtgga gataggctgt catggagaag agaccctggc ttgctctaca ttgcttcaa 176400  
tgcaactgca aggcaggtcc cagagggctc cggcctctgt catccaggtt tgctccctcc 176460  
cctcatgget tcccatcct cagatgagga ctcggcagag cctaccctcg ctgactaact 176520  
gtggcccag ggtggtgact cagccctgca cctcctgatc cctctgca cgggcccag 176580  
aggatgactt acccagcacg ttcacatcac acagctttgt ggattcctag gtccaaggag 176640  
cagagatttc agttatgtga gttattttt ttatttgttc ttgcttattc cacaaagggt 176700  
cgcagctaaa cttaacctaa tgatcacttt agtatatcac taaaaagaca aagctcacag 176760  
tgctgttgaa gcacattcat catctttaga cattttgact agttatttct taagcattta 176820  
cctgctagtg ttaagcatca catgaaatac atatagaagt aagacaaaat ttcttatctc 176880  
cccaagttt ccaacaaata cagagcagga agggaaagcag gtcagagcag gaggcgcagc 176940  
tatagtgagg ccaccatgca aggcacaggg aggggtgagct ccaagtttga atggaatggg 177000  
tctgtcagcc aagccccctg gctctgggaa gatagcagtg aacaagccag atggccccctc 177060  
accctccaga gccgtgagtc ctgcagacca aacagcgtga caggtccttt ccctgtccag 177120  
gaggcctctg tgggtgagag ttggctgctg acagggcctg aaggcacttg aggggtgggga 177180  
agtgactctg actgggagat gctgaggaca gggaggaaac caccagataa gggacactgg 177240  
ggaggagggg tggaccctc agggccaagc acatggagcc tcatcacaag ggcaagatgg 177300  
tggccaaatt caaggtcgct gcaaaaggaa tggagaagag agaatagatt tggcatttgg 177360  
aggaaatggt gacaatcatg agcacctacc cgggactctc catgggtgct atctctacat 177420  
aaactcattc caccctctga ttaatccatt ctacatattg ggaacaaag gcatgctggg 177480  
tttacgtcac tttccaagat ctcaggattt gcctgggtcc atgggtcagc atgggtcagc 177540  
ctctcagcct gcatggatgc cccagctcag agcatgactc tcaggacagg ggtcccagca 177600  
gccctccctc cctgagcagc aggggtgccc tgctgcacca cttctgtcta ggaataggac 177660  
attctgacac tttcctgctt cttccgaggt ctagcactta ctctatgctt gcctgggaag 177720  
gtggcaaget ggctgagga acagactctt ccatttttta gggagctcaa ggccacagat 177780  
gctctgagat ctggagctca gagacaggag cggaggcttc tctgggtgac cactctgctt 177840  
aaaaacttca tcagatccgt agtttcagag cccccctgaa ccccatcctt tacctctacc 177900

agttgcaggt	gggtctctgg	gggtgggctg	ccctccccac	cagcacccca	agggctaaaa	177960
ggttgagggg	agaacacccat	catttgtaca	gggggatcct	ggaagatgag	gcctgagaaa	178020
gcccctgctg	gcccctcacc	ttctccctag	ctgtggccaa	gagtgctctg	ccttgccctgc	178080
ctcaggacca	gccccaaagt	gaggtgagag	gtgagcccca	gccccaggg	gaaggggat	178140
ggtggtcttg	gtctcagcat	ggttctggta	gaggtgggtt	atthttgaaga	tgatgaacct	178200
taagcctctt	tctgatcttg	ctttaaataa	atacttctga	acaacagcaa	caacagaata	178260
gtgttgatag	gaaagccctc	cactccacca	gaaccacgcg	gccttctcgt	cctccccctcc	178320
tccacttctt	tcctaagtca	ctgctccatg	agctcttcca	caggagattt	acaaaacaga	178380
acacaaacaa	tccagttcct	gcctctcact	ctgaactcct	cccaagactc	gtgggggtgcg	178440
gcagcccctg	ggaacaccca	gcccttcaag	gtcaaacaca	gcccccgccc	ctcactctgg	178500
ggtaccctgc	cagaataaagc	cccgacagcc	atgtggagca	gagccttctt	ttttgtaagt	178560
ggaagtcca	ggctggcttt	tcaaatcccc	ttttaacctc	agtgtctgat	ttcaaaattc	178620
attccagttt	tcctgtagta	attaacaaaa	ataaatatth	taatttcaat	taaagtgagg	178680
gtctcggaga	agaagcagga	actgagtttc	ctgagaggcc	ccgctgaggc	tttgttgata	178740
tttcttccctg	cgacctctgc	tcggaccctg	ggagctcaca	ggccgtatcg	cagctcttat	178800
ctttggggac	cagttaaagc	ataactgcgc	caggcacaga	gttgtccttt	caaatgtgcc	178860
ggcagtgaaa	cggagaccca	tgcgtcaagt	ctcctctaag	ttcacatggg	attctctctt	178920
tgccccaaag	ctgtctctga	cttaaaacct	tccaactgat	tacctgaatt	ccagaatatg	178980
tcctgtgctc	tctgcccttt	cccacgcctt	tgggtgagac	cggtgttctg	aggaaacaga	179040
cactgtgtag	aaatggctca	ggtcctttaa	agccctgggtg	tgaggagtgg	ggaagggctg	179100
ggccagaggt	cagctggatt	tgtagattg	acagagtgac	gctgacttcc	ccagaggcac	179160
gggaccaagg	tgcatgctca	cgctgtctca	tgctctcaca	cataatgtgt	gtgtgtgtgt	179220
gtatatatat	atacacatat	acatatatat	atatacacac	atatgcatat	atataaaacc	179280
ccaagcagcc	tctggcttag	caggtgcatt	tcccagcagg	gcaattaaag	ccatggtccc	179340
agtagtggtc	ttggggctctc	agggatthttg	gtctgtgcag	ccacatgctt	cagctctctg	179400
accccaggtc	atctaaccgag	gtggctgctg	gggactggg	atagaaaagg	tgtctgcacg	179460
gacgtgtgtg	aaagggctgg	cacatcgcca	gtgctcagca	ctgtcagctg	ctatcaccag	179520
tcattcaatc	attcattcoat	tcattcagtt	gttcattctt	caacaggccg	ttttaaaaat	179580
gtgccagta	taccaaatac	tccgctaagc	atttaaagag	gcagaatgaa	agtttagcagt	179640
ggtggtgaaa	cgaagctggg	aatgtgctct	gagggcctcc	ttgtgggctt	aatgaaatg	179700
tagaaaccac	gcattttaa	tagagagggg	gaaagggaga	ggttctctggt	cctctgcata	179760
gggacttgtg	ctgtgctctt	tactgtaggc	ctgtgocact	cctgctcaac	agctaccaca	179820
gaggacgctt	tcaacaaatg	tgaagaacga	acaaaaggta	caaatgtgaa	gaacgaacag	179880
ggtagaaaga	aaggagaaag	caagggtgag	ggtgagaaat	caagggacag	agaagagaga	179940
agaggagata	gcctgggagt	tcacacagcc	aagaaggtag	acactcagtt	gaaccagcaa	180000
gaggctgagc	ctaactctcc	ctttcgaatg	ggcaggagtt	catgatattt	aataaacaga	180060
ggccttgctc	tgtaagagac	agggtagcag	gcagagagca	agtcagcatc	gcaggagtca	180120
aacgaggcag	acagcggggg	cagggagctt	gcctctgaag	gagaccaggg	ctgccagctt	180180
agcaggaggt	ctgggcccag	cctcttttgg	gaagcgtctc	ctcggcttct	gccccctctc	180240
tcctctccct	ttcccaccac	catcctgaca	taataacttcc	taatctggaa	gtgtgtgcca	180300
gagaagaacc	tgctcatttc	ctcttaagta	ggcaggggag	cactaacgctc	cagcagcatc	180360
ggaaaccctg	aggagcgtctc	tggcagtgctc	aggggtgagg	gacagtccat	gtagtcatga	180420
gacgtgggtg	tcaggcaagc	gtctcttttc	caaaagagaa	aaacattaaa	ggcctcacia	180480
acggcgccca	aagactaatt	ctgcatagca	tctttgctgag	accctaggtt	cttatgatga	180540
ctggttttgc	ctgagaaaga	aaaaatthtt	atthttgctt	gacatgcca	ttcaacaaat	180600
cattttcaca	taatattcat	gcaaaaaaaa	aacaatthtg	cagaaaactt	gggaatccat	180660
ccacatctac	agcttttccc	tgcatgcaca	ctacagtggg	atccctccat	acaggagcgg	180720
cagagtggag	caggctagag	atgcctgtht	gtttctgtht	gctgcaccgc	agcaagcatt	180780
tctgtcgtgc	ccactctgta	ctagaaagta	catgaacatc	agccataaag	ggaactagaa	180840
aggtggccca	ccctcttggt	ggagagagaa	gagagtgtgg	tagaaacaat	aataagaagt	180900
ctgcagaact	tgaccctctc	cagcctctcc	cactgcccag	cctggccctt	gcagagagat	180960
gcaggctgcc	attcttaggc	caaagcctgg	gacagtthgg	ctcagcaagg	taggcatccg	181020
tcaagcaagg	aggagcaggg	gtcagcagtg	accccagcag	ccagcagggg	gaaaggtgca	181080
tgtgacaagg	acaccagagg	ccgtgggtca	ggctcagcca	gggtcagggg	agcatttcta	181140
ggaattcact	ctgttggggc	ctgtgctggc	tgctctcac	atattattcc	tttcttactc	181200
tcagagcaga	gatttcaatt	gcagcgagat	tgtggaggca	gccagggagg	tggggagggt	181260
ggtgtcttct	aaaagcattt	tcagtatcca	tgtggthtca	gtaataataa	taataataaa	181320
ccagtgaaaa	gtaaaacagg	acaaaaatct	tcataggcag	tgaacatata	cagagagctc	181380
aagaaagcac	aatgagagtg	tggcttaaaa	accctgaacg	acattccttt	gcaccagctt	181440
ggtgaggagg	gcatggctcc	cgccaccccc	cacccccact	ttgcagataa	accacatgca	181500
ggaaggtcag	cctggcaagt	ccagtaagtt	caagcccagg	tctcaactgg	gcagcagagc	181560
tcctgctctt	ctttgtcctc	atatacagc	acctctggac	ttaaaacttg	aggaactgga	181620
tggagaaaaag	ttaatgggtca	gcagcgggtt	acatcttctt	tcatgctcct	ttcatttctt	181680

tgatcagta	gtcactaacg	ttcgccagcc	ataagtcctc	gacgtggaga	ggctcagagc	181740
ctggcatgaa	catgaccctg	aattcggatg	cagagcttct	tcccatgatg	atctgtccct	181800
cacagcaggg	tcttctctgt	ttcagggcat	gaactacttg	gaggaccgtc	gcttgggtgca	181860
ccgcgacctg	gcagccagga	acgtactggt	gaaaacaccg	cagcatgtca	agatcacaga	181920
ttttgggctg	gccaaactgc	tgggtgcgga	agagaaaagaa	taccatgcag	aaggaggcaa	181980
agtaaggagg	tggttttagg	tcagccagca	ttttcctgac	accagggacc	aggctgcctt	182040
cccactagct	gtattgttta	acacatgcag	gggaggatgc	tctccagaca	ttctgggtga	182100
gctcgcagca	gctgctgctg	gcagctgggt	ccagccaggg	tctcctggtg	gtgtgagcca	182160
gagctgcttt	gggaacagta	cttgcctggga	cagtgaatga	ggatgttatc	cccaggtgat	182220
cattagcaaa	tgttagggtt	cagtctctcc	ctgcaggata	tataagtccc	cttcaatagc	182280
gcaattggga	aaggtcacag	ctgccttggg	ggccactgct	tgcaaggac	acctaaggaa	182340
caggaaaggc	cccattgcgga	cccagctccc	cagggctgtc	tgtggctcgt	ggctgggaca	182400
ggcagcaatg	gagtccttct	ctccctcac	tggctcgggt	tctcttaggg	accctcacag	182460
cactaagggg	tgccgctccc	ctgtcaggcc	ctcgaatgcc	ctcccacagc	caggcccctc	182520
tgaggtttca	ctctggcctg	ctgggctcct	agcagccacc	aaccatgat	gctgggcccct	182580
gaaaacacac	gcagaccctg	atgagtgagc	cactgggca	caaccagggc	tcccagctca	182640
ccagagcagc	ctgggacaca	gaggggtgct	agaaaacctac	cagagcagcc	ctgaactccg	182700
tcagactgaa	atcccctggt	gccgggagga	ggcgcggggc	ctgggggacg	ggtcctgggg	182760
tgatctggct	cgtctgtgtg	tgtcactcgt	aattagggtcc	agagtgagtt	aactttttcc	182820
aacagagggg	aactaatagt	tgtctcactg	cctcatctct	caccatccca	aggtgcctat	182880
caagtggatg	gcattggaat	caattttaca	cagaatctat	accaccaga	gtgatgtctg	182940
gagctacggg	gagtcataat	cctgatgcta	atgagtttgt	actgaggcca	agctggcctt	183000
tattgttagt	taatttacct	tatatcctct	gacatgcaag	tattttcttt	cgagataatg	183060
actaatgata	atgtaatcat	tgctgtctat	ctattgtact	gagaaaacac	ggcagaggaa	183120
atcgagtcca	gctgccgtcc	aaaagtcact	ggagattgca	atgagctcgt	ctggcagggg	183180
gggggggatg	ggagggaaag	agcttaggaa	acggctctcc	ctgcaaagtc	caaccaaact	183240
ttaacgttaa	ccaaaccatt	aatggtgcca	tgaatttgaa	gtgaaccaga	gggaggtggc	183300
agaagaagct	taatggggaa	tagttccggg	agagaaatga	ggcttaagat	gaactaccct	183360
ggcccttatg	tgtcagagag	aacggcttga	caaacacaca	ctgaggatgt	ctgcagggat	183420
aaaagaagaa	agggagatga	cccttgcttc	tcgctctcgg	gaggaccatc	tggtccggcc	183480
ctggggattc	tctgtttcct	ctctgaaac	ccagtgttgc	ccagcactgg	cctgtaccca	183540
tcctcacgag	ggccgctctc	ctcaccgggc	cctaggtccc	tgccctgtcc	tgagcctaca	183600
ggggcctccc	atggtgagaa	agtgttgctg	acacattgtc	tctgaccgct	gtgccaggca	183660
ttttctgctg	aattaccgca	cttggtcctt	gaatttcacc	cagcaactta	ctgaaaggct	183720
ggaaccatg	aacctacccc	ttcactgagg	aaaatcagtt	accccagcca	tctacagcga	183780
caggagcaag	ggaggagtgc	cctcacctct	ctagaaatgt	gtatttgagg	agaacactat	183840
tgaaatgaa	ttccaagaat	aatctagtca	gtattacaaa	agcaaaatta	tttgggatat	183900
cgctcttttt	tcttagtat	ttttctttt	tcctatgca	ttattaactt	tctgtatttc	183960
caaatacata	cacattttta	aatttcctga	gtctttatct	cttctgttaa	aatgtaagat	184020
ttatgataca	aaggcagaga	tttgtgtcca	tgaataagtg	aagtttggtg	tgcacctgtg	184080
agctgagcca	cctcaattaa	tggaaacagat	aaggaaataa	aggtctgctg	atgcattggt	184140
atttacagcc	attttcagaa	tgtatctcct	ctccacgagg	gaactgcagg	gtcctgcccc	184200
aagccattta	ttttgtcctc	aagcagcccg	cccctcccac	tccaggcaca	gccgggtctc	184260
ctgctggctc	cccctcttcc	cacttgctcc	ccctcatcta	tgctccagac	agaggccaca	184320
tatatttttt	aacttttttt	tttttttttt	tgagacagag	tcttgccctg	tcaccaggc	184380
tggagtgcag	tgggtcagtc	tcggctcact	gcaacctcca	cctcccgggt	tcaagtgatt	184440
ctcctgctc	agcctcctga	gtagctggga	ttacaggcgc	acaccaccat	gccagctaa	184500
ttttttgtat	ctctagttga	gacaggggtt	cactatgttg	gccaggtctg	tctcgaactc	184560
ctgacctcat	gatctgcccg	cctcggcctc	caaagtgca	tattttttta	ctttatcaga	184620
cttttcattc	tctgctcaac	atctttcttt	ggctctccag	gtatgttcag	ataaaacctg	184680
agcacctggc	catgactgat	gggttgctgg	gccatctggc	cctggcaact	ctcccgtcca	184740
ccaggtcccc	ctcccgtcac	gctccaggca	tagcctgtgt	gtgccagcgc	aatgcccaca	184800
ctccatgcac	aagtggaaagc	cctctcaaag	tcagtggtct	agtgccctga	tgtggtcaca	184860
cccattctca	ggaagtccgt	tcccactgaa	aacattgtgt	gttttcaaca	tcattgaggc	184920
tgccacggca	gattataatc	actggcctag	gcagcccact	ggaactacca	gacctgagc	184980
ctgaattttt	tgtttaaaaa	tcatatcctg	ttttctctac	tctctagtct	ctagtcaagg	185040
tgaattattc	aatttaataa	attagggggc	tagtgtgttg	taccaaggag	ctaaaagag	185100
agaactcgca	acaccttcca	gcccattctc	cacctaacac	tggctatact	ggctctcctc	185160
tctctcgtg	tttgttccaa	aatctaataa	cctgtcttcc	cactagaatt	catcatacat	185220
gtttaaaaac	ctagtttaaa	agtagttaaa	ctgactgcac	agatctggaa	atgagacagt	185280
ctttctttta	caaatccata	tagactatga	gttgggggca	ggggatgaca	caagaatcta	185340
ttttcttgc	cccaaaccat	tgctttcctt	ccaatgttaa	gcttgtatc	tgtgtattaa	185400
ttcaggtggg	tccgtttggg	aatggcctct	gttaccagaa	gatggggagg	ccatcagaac	185460

toggggttgt	ctgaaaaaac	actggttcta	aaattatcac	tgctttcact	tgtttttaac	185520
catcatagtt	gtttgatttt	gaaggaaaa	catgagggtt	tttattctat	gcttggtata	185580
tctatattgt	ggtttcgfat	tttttagatt	ttagtacctg	acattttttt	aacttttatt	185640
ttaggttcag	gggtacatgt	gcaggtttgt	tatataggta	aatttgtgtc	atgggggttt	185700
gttacacaga	ttattttatc	accaggggat	taagcctagt	accattagtt	tatttttctt	185760
gatectctcc	ctcctcccat	cctccaccgt	cctatagacc	ccagtgtgtg	ttgttcccct	185820
ctaagtgtcc	atgtgttctc	atcatttagc	tcccacttat	aagtaagaac	atgcggtatt	185880
tgattttctg	ttcctgcatt	agtttgctag	ggatgatggc	ctctagctcc	atccatgttc	185940
ttgcaaagta	catgatctca	ttctcttttg	tggctgccta	gtgttccatg	gtgtatatgt	186000
accacatttt	ctttatccag	tctgtcattg	atgggcattt	aggttgattc	catgtctttg	186060
ctattgtaaa	tagtgctgca	gtgaaaatac	gcatgcatat	gtctttatgg	tagaatgatt	186120
tatattcctt	tgagtaatgg	gattgcccgg	tcaaatggta	gttctgtttt	tagctatctg	186180
agaaattgcc	acactctttt	ccacaataat	tgaactaatt	tacattccca	ccaacagtgt	186240
aaaagcattc	ctttttctcc	acaacctcac	cagcatgtgt	tgggattttt	tttttttttt	186300
acttttcaat	aatagccatc	tgactgggat	gagatgggat	ctcagtgtgg	ttttgatatt	186360
tatttcttta	atgatcagtg	atgttaagct	ctttttcata	tacttgttgg	ctgcatgtat	186420
gtcttcttct	aaaaagtgtc	tgctcatgtc	ctttgcccac	tttttaatgg	gattgtttaa	186480
ttttttcttg	tgaatttact	taagttcctt	atagatgctg	gttatttagac	ccttctcaga	186540
ttttagcttt	gcaaaaatgt	tcaccatttc	tgtgggttgt	cttcaactctg	atgatagttt	186600
cttttgctgt	gcagaagatc	ttcagtttag	ttagatccca	tttgtcaatt	tttgcttttg	186660
ttgcaattgc	ttgatgtgtt	ttcatcatga	aatcttagcc	cattcctata	tccagaatgg	186720
tattacctag	gttgtcttcc	agggttttta	tagtttgggg	ttttacattt	aagtctttaa	186780
tccatgttga	gtttattttt	gtgtatggtg	taaggaagga	gtccagtttc	aatcttcttc	186840
atggctagct	agtcatcatt	tattgagtag	ggagtccttt	attcattgct	tttttttttt	186900
tgtcaacttt	gtcaacgatc	acatggttgt	agggtgtgag	ccttatttct	gggctctcta	186960
ttctgtttca	ttggctctgta	tgtctgtttc	tgtactagta	ccatgctgtt	ttggttactg	187020
tatccctgta	gtttaaagtc	aggtagcatc	atgcttccag	ctttgttctt	tttgcttagg	187080
attgccttgg	caattcaggg	tcttttttgg	ttccatgtga	atttttaaatt	tgtattttct	187140
agttctgtga	agaatctcat	tggtagtgtg	ataggagtaa	cattgaaatc	ataaaaatac	187200
ttgggcagta	tagtattttt	aatgatattg	attctttcta	tccatgagca	tggaaatgtt	187260
ttccatttgt	ttgtgtcatc	tctgatttct	ttaagcagtg	ttttgtgggt	cttattgtag	187320
agatctttca	ctttcctggg	ttactgtatt	tctaggtatt	ttattctttt	tgtggcaatt	187380
gtgaattgaa	ttgcattcct	gatttggttc	tcagcttgac	tgttgttggc	atattggaat	187440
gctaattatt	tttgtacatt	gattttgtac	aactgagctc	tcactgaaat	tgtttatcag	187500
cttaaggggt	tttgggcaag	actatggggg	tttctagata	taggatcatg	tcatctgcaa	187560
acagagatag	ctgttttctt	ctcttctgtt	ttggatgtcc	attatttctt	tctctcacct	187620
gatttatctg	gccaggacct	ccaataatct	gttaaatagg	agtgttgaga	gagggaatcc	187680
ttgtcttgtg	tcaattttca	aggggaatgt	tttcaacttt	tgccatttca	atatgatgtt	187740
ggctgtgggt	ttgccataga	tggctattat	gttgaggttt	gttcttttaa	tacctagttt	187800
attgagaatt	ttaaacatgt	tgaattttat	tgagagcctt	ttctgcatct	attgagatga	187860
tcattgtggt	tttgtcctta	gttctgtttg	tgtgggtgaa	cacatttatt	gatttgcata	187920
tgttgaacca	atcttgcac	ccagggatga	agccgacttg	attgtgggtg	cttaagcttt	187980
ttgatgtgct	gctggattcg	atlttgccagt	atlttggatga	ggatttttat	gtctatgttc	188040
atcagagata	ttggcttgaa	gttttctttt	tttgtgtatc	tctgccaagc	tttggatcca	188100
ggatgacatt	ggcctcatag	aatgagttaa	ggaagagtcc	ctccttctca	atlttttttg	188160
aatagtttca	gtaggaatgg	taccagcttt	ttttgtacat	cttgtagaat	ttggctatga	188220
atccatctag	tcttaggctt	tgttttgggt	ggtaggctat	ttattactga	ttcaattttg	188280
gagctcatta	ttggctctgt	cagggattca	gtttcttctt	gaggttttta	tttttatcaa	188340
atggaactta	acctttttca	tttccaattt	ttttatgatc	taaaaatgtg	cagtttacag	188400
ccctgttcag	aatctgcac	ttcctcattc	tcagatagca	ggtccctcag	agcaggtgac	188460
tgagtgtgta	tctgtctggg	agcataatac	ttatgctagt	agagttactg	ttgtctttat	188520
tgtaatttac	caaagtttac	cacttatcag	tcacttacta	cttgctgggc	attgcactaa	188580
gcatttcagt	tgtattatct	tgttgggtcc	ttacagcaat	cctgtgaaac	agatactgct	188640
attacccac	tttatagaga	ggttagactga	ggcttccagc	attgaagcaa	attgcccag	188700
actacagaaa	tgtaggtttc	taaacatcaa	gaaacagtaa	ccagtaatga	tgactaaagc	188760
aagggattgt	gattgttcat	tcattgatccc	actgccttct	tttcttgcct	catcctctca	188820
ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	188880
agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	188940
atcgtagtct	acatgacct	ggtcaagtgt	gagtgactgg	tgggtctgtc	cacactgctt	189000
agctgagcct	tgggtgctgc	tcttagccaa	acagctgagg	cctttgcatc	cctgggaaaa	189060
tgtcatcaca	ttacttaagg	cagggcacaca	aatccagaaa	catctgtaaa	tacccttca	189120
agcattcttt	taaagacact	tcttgactca	ttgggcagta	tgacctgaca	tttggccatg	189180
tttgaagca	aataaataaa	actaaagtct	tccgcaagcc	attacaccaa	aatattctat	189240

tcgctgagtt	actcaatgaa	ataccgagtt	gccctatatt	ttgaagcctg	ttaccagaga	189300
gactgaatgt	ttttaaatgc	atggcagtg	gtaacaacat	aaggctaata	gagtcaacat	189360
ttctgctttg	acttaaacct	tttaaaccag	tggatttatg	tgaagtctct	gcagtggtggc	189420
atftaaacat	ttcaatctaa	ataagagtg	gtaatttgat	tgatgctatt	attctaccag	189480
attcacgagt	gcagtgagg	ctggaggtag	cattacatgc	atgggatgag	catttgcaaa	189540
agaaagttgt	atagggaaata	tgacagagcc	aagttaatgt	aaatattaat	gcctttctga	189600
actctagggc	acagagttga	tcttttttaa	cttctttggt	ttgggctaag	gaagctgtga	189660
tccagagaag	ccacgtgatt	tgtctaaggt	cacatagcag	tctggcctaa	aatagcttga	189720
tatgctgtgg	atggaaaata	aatgtgatcc	ctcaagaggc	atgaggattt	ccaggcagta	189780
gccatacctc	caaattgttt	aatctggatt	tagattgttg	ggtagtcaca	tgacgcagca	189840
cagttaacag	tgtgtcctcc	tgtggaagtg	gccagcacag	ccagccctct	cacttgcatg	189900
catgccacc	agccttctca	cttgcatgca	tgcccactgg	gtatgtgctg	tactggagac	189960
gccgggggta	ggggcccagt	cccaacccca	aattctttaa	agcctatftt	tctaagttgc	190020
atctggtttc	ctacctgaag	gaatgctaag	ggtggatggt	gagtgaggac	cttgggtgac	190080
ggcacctgc	agtcaggata	gttcatggag	agcaattgta	cagaccaca	ctgctccatc	190140
ccctcagcgc	taacacagga	tgctgacccc	aggaagagtg	ggcgtagaaa	aaactagagg	190200
cattattggt	attctgattc	aaatgtacag	tgctggcatg	gtctttaaac	agtaaccagt	190260
actagctggc	caagacagaa	aagtctacca	caaagacttg	gttctttcat	cacttatttg	190320
actggaagtg	tcgcatcacc	aatgccttct	ttaagcaatg	ccatctttat	catttcttcc	190380
agtgttctaa	ttgcaactgt	ttttctcatt	ccttcccag	gctggatgat	agacgcagat	190440
agtgcgcaaa	agttccgtga	gttgatcatc	gaattctcca	aaatggcccg	agaccccag	190500
cgctaccttg	tcattcaggt	acaaattgca	gtctgcgett	ccattgggaa	gagtccctct	190560
aatgagcatc	tcatgtcact	gtgttctgtc	acatggcagc	ctggcctccc	tgtgtcccag	190620
atcgcaattat	taaaccctcc	agcgcattag	agcaagcctc	agtaaggcgc	aggccacatc	190680
gtgaactaag	cagcatccgt	gagtggggcc	cacccaactc	catctcccc	tccccgtctg	190740
aactctcctc	tggtgctcgt	cctcactgtc	cggctagcca	aagcctcagc	tgggtctaag	190800
agagaagcat	ggtctattgg	gctttggtgt	caggcagacg	tggcttcaca	cccctgactc	190860
tccacttctt	cgcatcacc	aggcagccga	tccacctatc	tccttcata	acacaggaat	190920
accaaataac	agctcacagg	attgtctcaa	agattcaata	aaatatggtg	caaaatacgc	190980
tcccataacac	ctcacagcaa	ggtgcacaaa	tcgatgaatg	ctgcagcttc	ttcccttctc	191040
gtttcctcag	aagctatttg	aatctcatgt	aggggctttc	aagcatcaaa	ggatggttca	191100
tgttttatft	taaggcacc	acatcatgtc	atgaggggag	gcagctataa	tttagagaac	191160
caagggggat	ttcattataa	caaaattggc	aaacacacag	gcacctgctg	gcaatagacc	191220
cctgctccta	tagccaagaa	gtggaatagc	atctctacgg	gccattctaa	tagcctcaaa	191280
atctctgcac	caggggggatg	aaagaatgca	tttgccaagt	cctacagact	ccaacttcta	191340
ccgtgcocctg	atggatgaag	aagacatgga	cgactgggtg	gatgccgacg	agtacctcat	191400
cccctaagac	ggcttcttca	gcagcccctc	cactgacagg	actcccctcc	tgagctctat	191460
ggatgaaatg	ctctgtctct	ctctctctca	agctgtgtct	actcatttga	acaaattgaa	191520
ttttagggaa	aataaccatc	tagtgaaact	cacatggaaa	tgaagtcaat	tttaaccaa	191580
tggtaaaatc	aaaatcaaaa	taaattaagt	gtattaatta	ttttgttga	ttgcaacaac	191640
ttgattgtaa	goccttttagg	tccactatgg	aatgtaatta	aatcaaaaact	aaacctagtt	191700
gctctaaaa	taacgattaa	gacaaaaatt	aaacaccttc	acaatatacc	ctccatgagg	191760
cacaccacct	gcattcagga	aaagtggatg	agatgtggta	caagcattcc	atgggcaatt	191820
ctctggttct	ttttccagag	tgcaaccagc	aaccaattcca	ccgtggcctg	cattgataga	191880
aatgggggat	gtatgaacac	cttataagcc	agaatttaca	gctctccact	atggctctat	191940
tttacctgga	aaatgcctta	acctaaataa	ttttaaccca	gataatcttg	agttttcttc	192000
ctgtgtgggt	ttttccctgc	acggctgtca	cgctcaccag	tgccgttcaa	agcgtgactc	192060
ctggaccagt	agtagcatcg	cctggccttg	ttagaaacgc	catttttcag	gccactgcc	192120
cagtttgacc	aaatcaggac	ctctgggggt	ggcaccag	agtctatggt	tgagccactt	192180
tccaggtgat	gctgatgtct	gttgaaagtgt	gaggccgtgg	tctagaccgc	actgtgccat	192240
gcagaaacca	ctagccacat	gtggctactt	caacttaaat	gtaaatgagt	taaaatgaaa	192300
taaaatataa	aattcagttt	ctcacacatg	tgaagtgtcc	agtagccaca	cgtggctagt	192360
ggtgaccgta	ttgaagagca	ccgctcatag	cacacctccc	tcactgcgga	aagttctgct	192420
gtacagcacc	cagcaacagc	cctgctgccc	aaccctgcag	cctgtggccc	aagtagcacc	192480
agcaccacc	aggggtgcaag	actctcaagg	cctgcccac	ctactaatca	gaaccagcat	192540
ctcaaggaga	tctcgggtga	tttttgcaaa	cactgaagtt	ggggcagccc	tgaccggagt	192600
aaccttcct	catttctctc	tgcaagctgca	aagctgtccc	atcaaggaag	acagcttctt	192660
gcagcagatc	agctcagacc	ccacaggcgc	cttgactgag	gacagcatag	acgacacctt	192720
cctcccagtg	cctgggtgag	ggctgtgtct	gaaacagctc	tgctcctcaa	cctcctcgac	192780
ccactcagca	gcagccagtc	tccagtgtcc	aagccagggtg	ctccctccag	catctccaga	192840
gggggaaaca	gtggcagatt	tgcaagacaca	gtgaagggcg	taaggagcag	ataaacacat	192900
gaccgagcct	gcacaagctc	tttgttgtgt	ctgggtgttt	gctgtacctc	tgttgtgaaga	192960
atgaatctgc	aaaatttcta	gcttatgaa	caaatcacgg	acatacacat	ctgtgtgtgt	193020

gagtgttcat	gatgtgtgta	catctgtgta	tgtgtgtgtg	tgtatgtgtg	tgtttgtgac	193080
agatttgatc	cctgttctct	ctgctggctc	tatcttgacc	tgtgaaacgt	atatttaact	193140
aattaaatat	tagttaatat	taataaattt	taagctttat	ccagatactc	ataacctgct	193200
aacacacaca	catatacaca	cacatacaca	tacacacata	tacacacacc	acacacatac	193260
acagacacca	cacacatacc	atacacagac	acatacacat	gcacacacat	atacacacac	193320
acctcaaata	catacacacc	acacacacat	acatgtatac	acacatacac	acaccacaca	193380
tacaccacaa	aaaccccaca	cacatacaca	tatacacacc	acacacacca	catacacaca	193440
cgtatacaca	catatataca	cacatacacc	atgcatacat	acacaccaca	catacatata	193500
gacacaccac	acacacgtac	acacaacaca	caacacagac	acacacgtac	acacactaca	193560
gacatgtatg	cacacataca	cacacaccac	acatacatac	acacagacac	atatacacta	193620
cacacaccat	tacatacaca	cgtacacata	caccacacac	accacacata	cacacaccac	193680
acacacatac	acacgccaca	cacacaccac	aaaaaccgca	cacacataca	aacatataca	193740
cactacacca	cacatacaca	cacacaccac	acaccacaca	cacacataca	cacaccacac	193800
acaccacaca	tacacgcacc	acacatacac	acacgtagac	acaccacaca	caccacagaa	193860
acacacatta	acacaccaca	tacacatagc	tatgtgcata	tacacacca	caccccacac	193920
acacatgtat	aaagatttag	atatatataa	aacatacggt	atatatatgt	tgatgtaata	193980
tctaatactc	atatatctaa	tatgtagttt	attagctatc	taatctctat	gtcatatata	194040
tcaaactctt	atatataaaa	atatgtagaa	atctttatac	atatgttata	tgtatataaa	194100
gatttagata	tataacatat	gtaagttata	tatatgttag	tgtaatatct	aatatatagt	194160
ttattggcta	tctaataata	tataaacaga	ttatcaatat	tataagctat	tagaaaaatg	194220
caagttaagg	cagatgatat	acctctttca	caccaactca	cacaccaact	acacacacac	194280
atacacacag	acacacacga	cacacaccat	acacatgtac	acacacacca	catatacaca	194340
aacgtacaca	cacaccacac	acacatacac	accacacaca	caacacacat	acatacacat	194400
ccacacacca	cacatgtaca	cacaccacac	acacacatac	acaccacata	cacatatgta	194460
tgacacata	cacaccaaca	ccacacagac	accacacatg	cataaacata	tagacatata	194520
cacaccacac	accatagtga	cacatgtaca	cacacaccac	atatacacac	aacacacaca	194580
aatacacaca	ccacacacac	accacaaaaa	ccccacacac	acaaacatat	acaccacaca	194640
catacgcata	tatacacaca	cacatacaca	ccacacacat	acacaccaca	cacacaccac	194700
acatacacac	acgtacacac	accacacaca	caccacagac	acacaccaca	catacatata	194760
catacacaca	ccacacacac	gtacacacac	cacacacaca	cagacacaca	tagacacacc	194820
acatacacac	ccacaccaca	cacacacaac	tcataccaca	catacatata	catatagac	194880
atacacacca	cacacaccat	acatacacac	gtatacacac	accacatata	cacacacgta	194940
cacacacacc	acacacaccc	acatgcacac	accacacaca	catacaata	tacaccacac	195000
acacatacac	cacacacacg	gtgcacatac	acacacatat	acacacacca	gacacacata	195060
ccacatacac	atcacacata	tatgtataca	tgacatacaca	tacacacaca	catacacaca	195120
ctctcctcaa	ggcagtttat	cctctgagaa	ctttaaattt	acaaaagaca	catatgtcca	195180
ttactttgag	aaggacagga	aagaaccccac	tttcttttgc	agcaacagca	agagggccct	195240
cccaaggctc	ctgctccctg	tcataagctc	ccttgctgag	gacattcaca	gggttcagaa	195300
cccagggatc	ctgcatggga	tggtgctttg	ctgttactct	cacctctgat	ttctttccac	195360
tttcagaata	cataaaccag	tccgttccca	aaaggcccgc	tggtctctgtg	cagaatcctg	195420
tctatcacia	tcagcctctg	aaccccgcgc	ccagcagaga	cccacactac	caggaccccc	195480
acagcactgc	agtgggcaac	cccaggtatc	tcaacactgt	ccagcccacc	tgtgtcaaca	195540
gcacattcga	cagccctgcc	cactgggccc	agaaaggcag	ccaccaaatt	agcctggaca	195600
accctgacta	ccagcaggac	ttctttccca	aggaagccaa	gccaaatggc	atctttaagg	195660
gctccacagc	tgaaaatgca	gaatacctaa	gggtgcgcgc	acaaagcagt	gaatttatgt	195720
gagcatgacc	acggaggata	gtatgagccc	taaaaatcca	gactctttcg	ataccacaga	195780
ccaagccaca	gcaggtcctc	catcccaaca	gccatgcccg	cattagctct	tagaccacga	195840
gactggtttt	gcaacgttta	caccgactag	ccaggaagta	cttccacctc	gggcacattt	195900
tggaagttg	cattcctttg	tcttcaaact	gtgaagcatt	tacagaaacg	catccagcaa	195960
gaatattgtc	cctttgagca	gaaatttatc	tttcaaagag	gtatatttga	aaaaaaaaaa	196020
aaaagtatat	gtgaggattt	ttattgattg	gggatcttgg	agtttttcat	tgtegetatt	196080
gatttttact	tcaatgggct	cttccaacaa	ggaagaagct	tgctggtagc	acttgctacc	196140
ctgagttcat	ccaggcccaa	ctgtgagcaa	ggagcacaag	ccacaagtct	tccagaggat	196200
gcttgattcc	agtggttctg	cttcaaggct	tccactgcaa	aacactaaag	atccaagaag	196260
gccttcatgg	ccccagcagg	ccggatcggg	actgtatcaa	gtcatggcag	gtacagtagg	196320
ataagccact	ctgtcccttc	ctgggcaaa	aagaaacgga	ggggatgaat	tcttccttag	196380
acttactttt	gtaaaaatgt	ccccacggta	cttactcccc	actgatggac	cagtggtttc	196440
cagtcatgag	cgttagactg	acttgtttgt	cttccattcc	attgttttga	aactcagtat	196500
gccgccctg	tcttgctgtc	atgaaatcag	caagagagga	tgacacatca	aataataact	196560
cggaattccag	cccacattgg	attcatcagc	atgtggacca	atagcccaca	gctgagaatg	196620
tggaataacct	aaggataaca	ccgcttttgg	tctcgcaaaa	acgtatctcc	taatttgag	196680
ctcagatgaa	atgcatcagg	tcctttgggg	catagatcag	aagactacaa	aaatgaagct	196740
gctctgaaat	ctccttttag	catcacccca	accccacaaa	attagtttgt	gttacttatg	196800

gaagatagtt	ttctcctttt	acttcacttc	aaaagctttt	tactcaaaga	gtatatgttc	196860
cctccaggtc	agctgcccc	aaaccccc	cttacgcttt	gtcacacaaa	aagtgtctct	196920
gccttgagtc	atctattcaa	gcacttacag	ctctggccac	aacagggcat	tttacagggtg	196980
cgaatgacag	tagcattatg	agtagtgtga	attcaggtag	taaatatgaa	actaggggttt	197040
gaaattgata	atgctttcac	aacatttgca	gatgttttag	aaggaaaaaa	gttccttcct	197100
aaaataattt	ctctacaatt	ggaagattgg	aagattcagc	tagttaggag	cccatttttt	197160
cctaactctg	gtgtgccctg	taacctgact	ggttaacagc	agtcctttgt	aaacagtggt	197220
ttaaactctc	ctagtcaata	tccaccccat	ccaatttatc	aaggaagaaa	tggttcagaa	197280
aatattttca	gcctacagtt	atgttcagtc	acacacacat	acaaaatggt	ccttttgctt	197340
ttaaagtaat	ttttgactcc	cagatcagtc	agagcccta	cagcattggt	aagaaagtat	197400
ttgatttttg	tctcaatgaa	aataaaaacta	tattcatttc	cactctatta	tgctctcaa	197460
taccctaag	catctatact	agcctggtat	gggtat			197496

<210> 11

<211> 4350

5 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

aattctcgag	ctcgtcgacc	ggtcgacgag	ctcgagggtc	gacgagctcg	agggcgcgcg	60
cccggcccc	accctcgca	gcaccccgcg	ccccgcgccc	tcccagccgg	gtccagccgg	120
agccatgggg	ccggagccgc	agtgagcacc	atggagctgg	cgcccttggtg	ccgctggggg	180
ctcctcctcg	ccctcttgcc	ccccggagcc	gcgagcacc	aagtgtgcac	cggcacagac	240
atggaactcg	ggctcctgca	cagtcctcag	accacactgg	acatgctccg	ccacctctac	300
cagggtgccc	aggtggtgca	gggaaacctg	gaactcacct	acctgcccac	caatgccagc	360
ctgtccttcc	tgcaggatat	ccaggagggtg	cagggtacg	tgctcatcgc	tcacaaccaa	420
gtgagggcag	tcccactgca	gaggctgcgg	attgtgogag	gcacccagct	ccttgaggac	480
aactatgccc	tggccgtgct	agacaatgga	gacccgctga	acaataccac	ccctgtcaca	540
ggggcctccc	caggaggcct	gcgggagctg	cagcttcgaa	gcctcacaga	gatcctgaaa	600
ggaggggtct	tgatccagcg	gaacccccag	ctctgctacc	aggacacgat	tttgtggaag	660
gacatcttcc	acaagaacaa	ccagctggct	ctcacactga	tagacaccaa	ccgctctcgg	720
gcctgccacc	cctgttctcc	gatgtgtaag	ggctcccgtc	gctggggaga	gagttctgag	780
gattgtcaga	gcctgacgcg	cactgtctgt	gcccgggtg	gtgcccgtg	caaggggcca	840
ctgcccactg	actgctgcca	tgagcagtg	gctgcccgtc	gcacggggccc	caagcactct	900
gactgcctgg	cctgcctcca	cttcaaccac	agtggcatct	gtgagctgca	ctgcccagcc	960
ctggtcacct	acaacacaga	cacgtttgag	tccatgccc	atcccagagg	ccggtataca	1020
ttcggcgcca	gctgtgtgac	tgccctgtccc	tacaactacc	tttctacgga	cgtgggatcc	1080
tgcaccctcg	tctgccccct	gcacaaccaa	gaggtgacag	cagaggatgg	aacacagcgg	1140
tgtgagaagt	gcagcaagcc	ctgtgcccga	gtgtgctatg	gtctgggcat	ggagcacttg	1200
cgagaggatg	gggcagttac	cagtgcacat	atccaggagt	ttgctggctg	caagaagatc	1260
tttgggagct	tggcatttct	gccggagagc	ttgatgggg	accagcctc	caacagcctc	1320
ccgctccagc	cagagcagct	ccaagtgttt	gagactctgg	aagagatcac	aggttaccta	1380
tacatctcag	catggccgga	cagcctgcct	gacctcagcg	tcttccagaa	cctgcaagta	1440
atccggggac	gaattctgca	caatggcgcc	tactcgtgca	ccctgcaagg	gctgggcatc	1500
agctggctgg	ggctgogctc	actgagggaa	ctgggcagtg	gactggccct	catccaccat	1560
aacaccacc	tctgcttcgt	gcacacgggtg	ccctgggacc	agctctttcg	gaacccgcac	1620
caagctctgc	tccacactgc	caaccggcca	gaggacagat	gtgtgggcca	gggcctggcc	1680
tgccaccagc	tgtgcgcccc	agggcactgc	tggggtccag	ggcccaccca	gtgtgtcaac	1740
tgcagccagt	tccttcgggg	ccaggagtgc	gtggaggaat	gccgagtact	gcaggggctc	1800
cccagggagt	atgtgaaatg	caggcactgt	ttgcccgtgc	accctgagtg	tcagccccag	1860
aatggctcag	tgacctgttt	tggaccggag	gctgaccagt	gtgtggcctg	tgcccactat	1920
aaggacctc	ccttctgctg	ggcccgtgct	cccagcggtg	tgaaacctga	cctctcctac	1980
atgcccactc	ggaagtctcc	agatgaggag	ggcgcatgcc	agccttgccc	catcaactgc	2040
accactcct	gtgtggacct	ggatgacaag	ggctgccccg	ccgagcagag	agccagccct	2100
ctgacgtcca	tctgtctctg	ggtggttggc	attctgctgg	tctgtgtctt	gggggtggct	2160
tttgggatcc	tcatcaagcg	acggcagcag	aagatccgga	agtacacgat	gcggagactg	2220
ctgcaggaaa	cggagctggg	ggagccgctg	acacctagcg	gagcagtgcc	caaccaggcg	2280
cagatgcgga	tcctgaaaga	gacggagctg	aggaagtgga	aggtgcttgg	atctggcgct	2340
tttggcacag	tctacaaggg	catctggatc	cctgatgggg	agaatgtgaa	aattccagtg	2400
gccatcaaag	tggtgagggg	aaacacatcc	cccaaagcca	acaaagaaat	ccttagacgaa	2460
gcatacgtga	tggctgggtg	gggctcccca	tatgtctccc	gccttctggg	catctgcctg	2520

acatccacgg	tgcagctggg	gacacagctt	atgccctatg	gctgcctctt	agaccatgtc	2580
cgggaaaacc	gcggacgcct	gggctcccag	gacctgctga	actgggtgat	gcagattgcc	2640
aaggggatga	gctacctgga	ggatgtgcgg	ctcgtacaca	gggacttggc	cgctcggaac	2700
gtgctgggtca	agagtcccaa	ccatgtcaaa	attacagact	tgggctggc	tgggctgctg	2760
gacattgacg	agacagagta	ccatgcagat	gggggcaagg	tgcccatcaa	gtggatggcg	2820
ctggagtcca	ttctccgceg	gcggttcacc	caccagagtg	atgtgtggag	ttatgggtgtg	2880
actgtgtggg	agctgatgac	ttttggggcc	aaaccttacg	atgggatccc	agccccggag	2940
atccctgacc	tgctggaaaa	gggggagcgg	ctgccccagc	cccccatctg	caccattgat	3000
gtctacatga	tcatggtcaa	atggtggatg	attgactctg	aatgtcggcc	aagattccgg	3060
gagttggtgt	ctgaattctc	ccgcatggcc	agggaccccc	agcgctttgt	ggcatccag	3120
aatgaggact	tgggcccagc	cagtcccttg	gacagcacct	tctaccgctc	actgctggag	3180
gacgatgaca	tgggggacct	ggtggatgct	gaggagtatc	tggtaccca	gcagggcttc	3240
ttctgtccag	accctgcccc	gggcgctggg	ggcatggtcc	accacaggca	ccgcagctca	3300
tctaccagga	gtggcggtgg	ggacctgaca	ctagggctgg	agccctctga	agaggaggcc	3360
cccaggcttc	cactggcacc	ctccgaaggg	gctggctccg	atgtatttga	tggtgacctg	3420
ggaatggggg	cagccaaggg	gctgcaaagc	ctccccacac	atgaccccag	ccctctacag	3480
cggtagactg	aggaccccac	agtacccctg	ccctctgaga	ctgatggcta	cgttgcccc	3540
ctgacctgca	gccccagcc	tgaatatgtg	aaccagccag	atgttcggcc	ccagccccct	3600
tgcccccgag	agggccctct	gcctgctgcc	cgacctgctg	gtgccactct	ggaaagggcc	3660
aagactctct	ccccagggaa	gaatggggtc	gtcaaagacg	ttttgcctt	tgggggtgcc	3720
gtggagaacc	ccgagtactt	gacaccccag	ggaggagctg	cccctcagcc	ccaccctcct	3780
cctgccttca	gcccagcctt	cgacaacctc	tattactggg	accaggacct	accagagcgg	3840
ggggctccac	ccagcacctt	caaagggaca	cctacggcag	agaaccaga	gtacctgggt	3900
ctggacgtgc	cagtgtgaac	cagaaggcca	agtccgcaga	agccctgatg	tgtcctcagg	3960
gagcagggaa	ggcctgactt	ctgctggcat	caagaggtgg	gagggccctc	cgaccacttc	4020
caggggaacc	tgccatgcca	ggaacctgtc	ctaaggaacc	ttccttctg	cttgagttcc	4080
cagatggctg	gaaggggtcc	agcctcgttg	gaagaggaac	agcactgggg	agtctttgtg	4140
gattctgagg	ccctgcccac	tgagactcta	gggtccagtg	gatgccacag	cccagcttgg	4200
ccctttcctt	ccagatcctg	ggtactgaaa	gccttaggga	agctggcctg	agaggggaag	4260
cggccctaag	ggagtgtcta	agaacaaaag	cgacccattc	agagactgtc	cctgaaacct	4320
agtactgccc	cccattgagga	aggaacagca	atggtgtcag	tatccagget	ttgtacagag	4380
tgcttttctg	tttagttttt	actttttttg	ttttgttttt	ttaaagacga	aataaagacc	4440
caggggagaa	tgggtgttgt	atggggaggc	aagtgtgggg	ggccttctc	cacaccact	4500
ttgtccattt	gcaaatatat	tttggaaaac				4530

**REIVINDICACIONES**

1. Método para determinar el nivel de expresión de *EGFR* en una muestra de tejido fijada incrustada en parafina, pudiéndose usar dicho método para determinar un régimen quimioterápico que comprende:
- 5
- (a) desparafinizar la muestra de tejido para obtener una muestra desparafinizada;
  - (b) aislar ARNm de la muestra desparafinizada mediante calentamiento en presencia de una cantidad eficaz de un agente caotrópico hasta una temperatura en el intervalo de 75 a aproximadamente 100°C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 a aproximadamente 120 minutos y recuperación de dicho ARNm de la disolución caotrópica;
  - (c) someter el ARNm a amplificación usando un par de cebadores oligonucleotídicos que consiste en un cebador oligonucleotídico que tiene la secuencia de SEQ ID NO:1 o una secuencia al menos el 80% idéntica a la misma, y un cebador oligonucleotídico que tiene la secuencia de SEQ ID NO:2 o una secuencia al menos el 80% idéntica a la misma para obtener una muestra amplificada; y
  - (d) determinar la cantidad de ARNm de *EGFR* en relación con la cantidad de ARNm de un gen de control interno.
- 10
2. Método según la reivindicación 1, en el que el par de cebadores oligonucleotídicos consiste en un oligonucleótido que tiene la secuencia de SEQ ID NO:1 y un cebador oligonucleotídico que tiene la secuencia de SEQ ID NO:2.
- 15
3. Método para determinar el nivel de expresión de *HER2-neu* en una muestra de tejido fijada incrustada en parafina, pudiéndose usar dicho método para determinar un régimen quimioterápico que comprende:
- 25
- (a) desparafinizar la muestra de tejido para obtener una muestra desparafinizada;
  - (b) aislar ARNm de la muestra desparafinizada mediante calentamiento en presencia de una cantidad eficaz de un agente caotrópico hasta una temperatura en el intervalo de 75 a aproximadamente 100°C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 a aproximadamente 120 minutos y recuperación de dicho ARNm de la disolución caotrópica;
  - (c) someter el ARNm a amplificación usando un par de cebadores oligonucleotídicos que se hibridan en condiciones rigurosas con una región del gen *HER2-neu* que consiste en un cebador oligonucleotídico que tiene la secuencia de SEQ ID NO:4 o una secuencia al menos el 80% idéntica a la misma, y un cebador oligonucleotídico que tiene la secuencia de SEQ ID NO:5 o una secuencia al menos el 80% idéntica a la misma para obtener una muestra amplificada; y
  - (d) determinar la cantidad de ARNm de *HER2-neu* en relación con la cantidad de ARNm de un gen de control interno.
- 30
4. Método según la reivindicación 3, en el que el par de cebadores oligonucleotídicos consiste en un oligonucleótido que tiene la secuencia de SEQ ID NO:4 y un cebador oligonucleotídico que tiene la secuencia de SEQ ID NO:5.
- 35
5. Método según la reivindicación 1 ó 3, en el que el gen de control interno es un gen de  $\beta$ -actina.
- 40
- 45

Figura 1

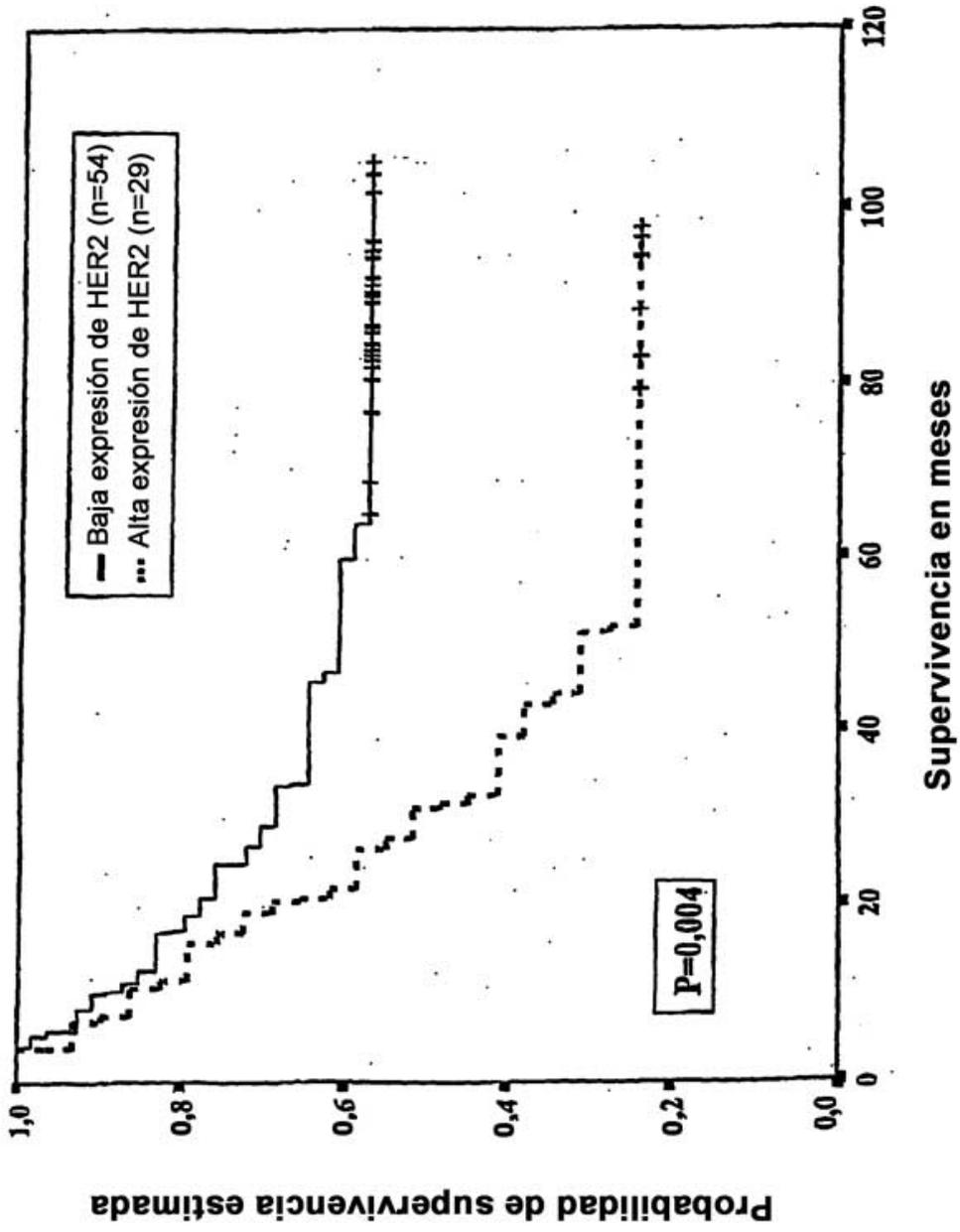


Figura 2

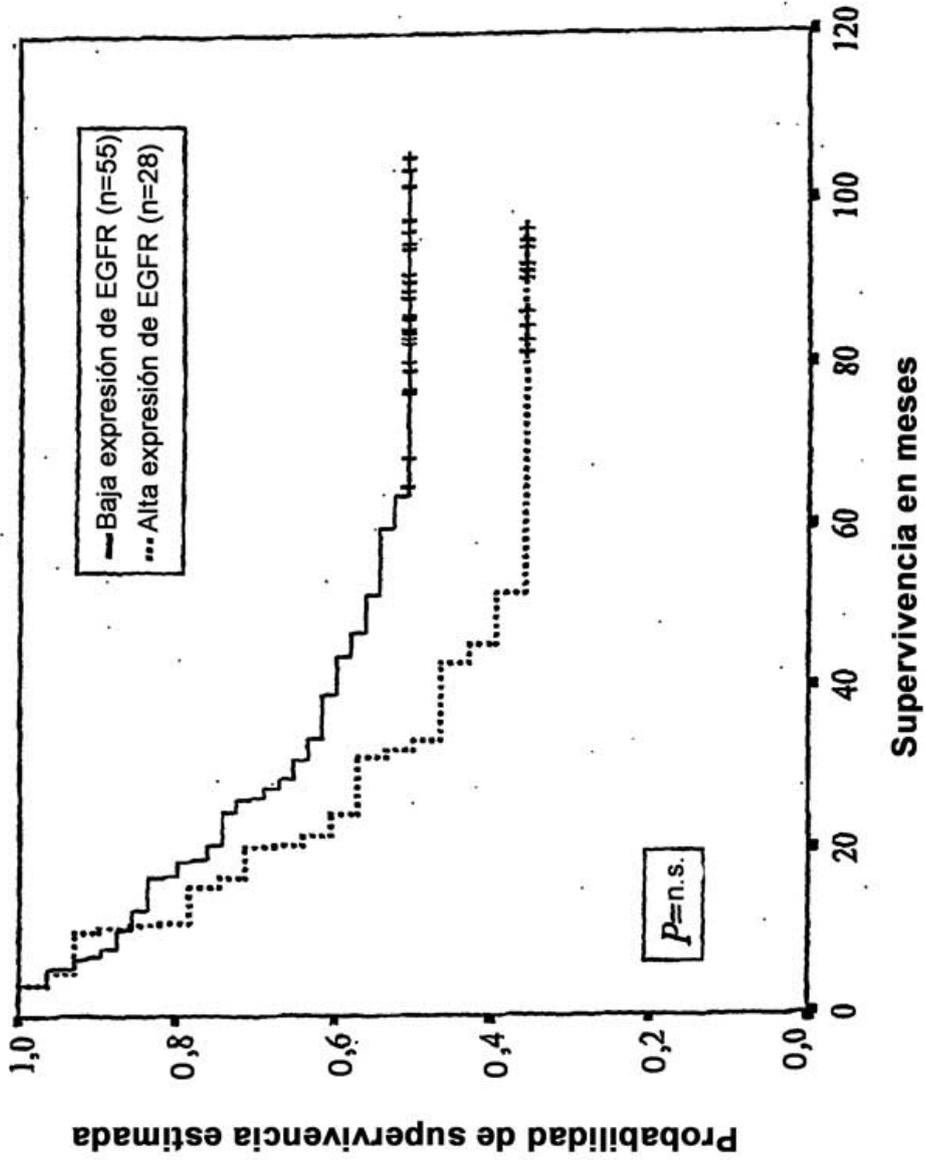
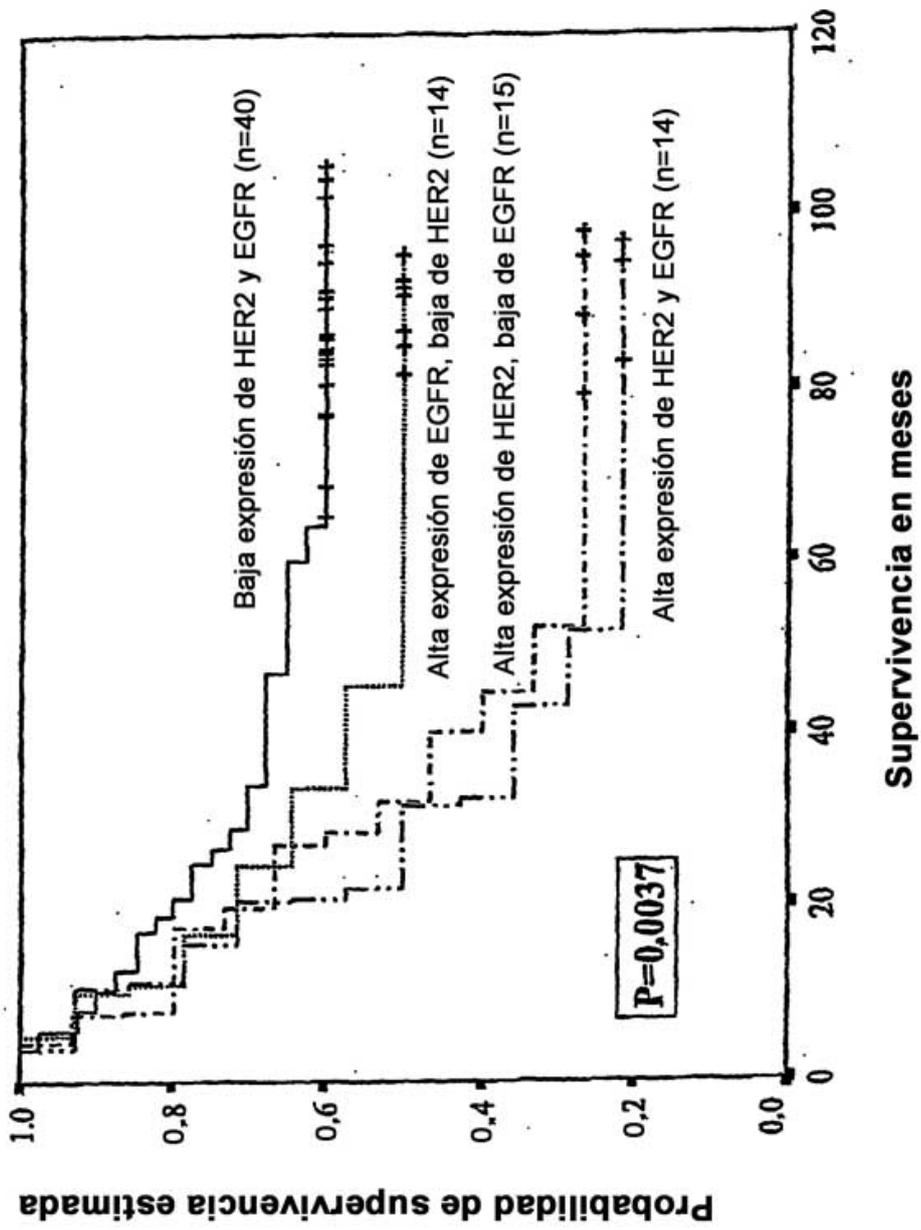


Figura 3



**Figura 4** Relaciones con la expresión de ARNm de HER2-neu y EGFR

Variable	EGFR			HER2 neu		
	baja	alta	P	baja	alta	P
<b>Sexo</b>						
Masculino	40	25		45	20	
Femenino	15	3	0,84	20	9	0,13
<b>Tabaquismo</b>						
Fumador	48	25		46	27	
No fumador	7	3	0,79	8	2	0,29
<b>Categoría pT</b>						
pT1	11	5		12	4	
pT2	35	19		33	21	
pT3	9	4	0,93	9	4	0,56
<b>Categoría pN</b>						
pN0	31	15		32	14	
pN1	15	7		15	7	
pN2	9	6	0,85	7	8	0,25
<b>Estadio de la UICC</b>						
I	26	15		28	13	
II	13	3		12	4	
III	16	10	0,37	14	12	0,31
<b>Histología</b>						
Carcinoma de células escamosas	26	13		28	11	
Adenocarcinoma	20	12		16	16	
Carcinoma de células grandes	9	3	0,74	10	2	0,57
<b>Clasificación</b>						
Bien diferenciado	1	0		1	0	
Moderadamente diferenciado	13	5		13	5	
Escasamente diferenciado	41	23	0,63	40	24	0,57

**Figura 5 Supervivencia en NSCLC basándose en parámetros clínicos y moleculares**

Parámetro	n	Supervivencia a los 5 años (%) ± D.E.	Mediana de la supervivencia (meses)	I.C. del 95%	Valor de P	
Estadio de la UICC	I	41	68,2 ± 0,07	n.a.	-	<0,0001
	II	16	43,8 ± 0,12	33,97 ± 5,70	22,80; 45,14	
	IIIa	26	11,5 ± 0,06	19,00 ± 5,14	8,92; 29,08	
pT	pT <sub>1</sub>	16	68,8 ± 0,12	n.a.	-	0,0157
	pT <sub>2</sub>	34	44,4 ± 0,07	46,77 ± 18,51	10,49; 83,05	
	pT <sub>3</sub>	26	23,1 ± 0,12	26,67 ± 6,09	14,73; 38,61	
pN	pN <sub>0</sub>	44	67,3 ± 0,07	n.a.	-	<0,0001
	pN <sub>1</sub>	22	31,8 ± 0,10	33,71 ± 6,86	20,22; 47,12	
	pN <sub>2</sub>	15	0	16,70 ± 4,01	8,84; 24,56	
HER-neu	Baja	54	57,4 ± 0,07	n.a.	-	0,0044
EGFR	Alta	29	24,1 ± 0,08	31,10 ± 4,66	21,96; 40,24	n.s.
	Baja	55	50,8 ± 0,07	n.a.	-	
	Alta	28	35,7 ± 0,09	32,37 ± 12,22	8,43; 56,31	
Doble marcador	Doble baja	40	59,9 ± 0,08	n.a.	-	0,0037
	EGFR alta	14	50,0 ± 0,13	45,47	-	
	HER-2 alta	15	26,7 ± 0,11	31,10 ± 8,33	14,77; 47,73	
	Doble alta	14	21,4 ± 0,11	22,03 ± 10,07	2,30; 41,76	

Abreviaturas: n.a. (no alcanzada) - (no puede calcularse); I.C. del 95% (intervalo de confianza del 95%); n.s. (no significativo); n (número de pacientes)

Figura 6

Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox

Modelo	Parámetro	Razón de riesgos	I.C. del 95%	Valor de P
	Estadio			0,0001
	I/IIIa	0,219	0,11-0,44	0,0001
	II/IIIa	0,524	0,23-1,17	0,177
	HER2-neu	1,894	1,02-3,51	0,043
	pT			0,127
	pT <sub>1</sub> /pT <sub>3</sub>	0,311	0,10-0,97	0,044
	pT <sub>2</sub> /pT <sub>3</sub>	0,692	0,32-1,50	0,354
	pN			0,0001
	pN <sub>0</sub> /pN <sub>2</sub>	0,143	0,07-0,31	0,0001
	pN <sub>1</sub> /pN <sub>2</sub>	0,333	0,14-0,75	0,008
	HER2-neu	1,890	1,03-3,48	0,041
	Estadio			0,0001
	I/IIIa	0,554	0,11-0,44	0,0001
	II/IIIa	0,554	0,24-1,26	0,159
	Doble marcador	1,331	1,03-1,73	0,03
D	pT			0,168
	pT <sub>1</sub> /pT <sub>3</sub>	0,335	0,11-1,05	0,061
	pT <sub>2</sub> /pT <sub>3</sub>	0,704	0,32-1,55	0,384
	pN			0,0001
	pN <sub>0</sub> /pN <sub>2</sub>	0,143	0,07-0,31	0,0001
	pN <sub>1</sub> /pN <sub>2</sub>	0,143	0,14-0,74	0,007
	Doble marcador	1,280	1,00-1,63	0,046

Abreviaturas: I.C. del 95% (intervalo de confianza del 95%); sección de parámetros: por ejemplo, estadio I/IIIa significa estadio I en comparación con estadio IIIa.

Figura 7: Diagrama que ilustra cómo calcular la expresión de EGFR en relación con un gen de control interno

Muestra	Ct			ΔCt			2 <sup>-ΔCt</sup>			Ct <sub>norm</sub>			Ct <sub>norm</sub> / 2			Ct <sub>norm</sub> / 2			Ct <sub>norm</sub> / 2			
	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	609	
Experimental																						
desconocida 1	32.7	26.8	5.9	0.0167	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
desconocida 2	32.88	26.43	6.45	0.0114	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ARN calib.	-	-	-	-	27.01	22.04	4.97	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319	0.0319
A partir de datos publicados																						
60N	31.61	23.66	7.96	0.00484	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60T	28.08	20.65	8.43	0.0029	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SF12A	28.71	20.76	7.95	0.0040	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SF12B	24.69	18.87	4.82	0.0354	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ct11	24.03	16.3	7.73	0.0047	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AdCbl	26.04	17.06	8.98	0.00188	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ARN calib.	-	-	-	-	25.96	18.57	7.39	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596	0.00596



**Fig. 9: Respuesta del tumor mediada por CPT-11/C 225 y expresión génica de EGF-R**

