



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101142321 B

(45) 授权公告日 2012.06.06

(21) 申请号 200580046731.9

(22) 申请日 2005.11.18

(30) 优先权数据

60/629,363 2004.11.18 US

60/649,479 2005.02.02 US

60/672,346 2005.04.18 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.07.17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/041664 2005.11.18

(87) PCT申请的公布数据

W02006/062716 EN 2006.06.15

(73) 专利权人 耶鲁大学

地址 美国康涅狄格州

专利权人 洛克菲勒大学

(72) 发明人 约瑟芬·赫 罗伯特·J·克莱因

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 刘晓东 顾晋伟

(51) Int. Cl.

C12Q 1/68 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1311684 A, 2001.09.05, 全文.

CN 1466953 A, 2004.01.14, 全文.

David Perez-Caballero et

al.,.Clustering of Missense Mutations in the C-Terminal Region of Factor H in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome.《Am. J. Hum. Genet.》.2001, 第 68 卷 478-484.

Albert O. Edwards, et al..Complement Factor H Polymorphism and Age-Related Macular Degeneration.《Science》.2005, 第 308 卷 (第 5720 期), 421-424.

Robert J. Klein, et al.,.Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration.《Science》.2005, 第 308 卷 (第 5720 期), 385-389.

Pilar Sánchez-Corral et al.,.Molecular basis for factor H and FHL-1 deficiency in an Italian family.《Immunogenetics》.2000, 第 51 卷 366-369.

Jonathan L. Haines, et al.,.Complement Factor H Variant Increases the Risk of Age-Related Macular Degeneration.《Science》.2005, 第 308 卷 (第 5720 期), 419-421.

审查员 潘天耀

权利要求书 1 页 说明书 45 页  
序列表 100 页 附图 8 页

(54) 发明名称

治疗眼病的方法和组合物

(57) 摘要

本发明涉及人类基因补体因子 H(CFH) 的鉴定, CFH 与年龄相关黄斑变性 (AMD) 的发生相关, 其可用于鉴定或辅助鉴定有发生 AMD 风险的个体以及可用于诊断或辅助诊断 AMD。

CN 101142321 B

1. CFH 基因变异在制备用于鉴定有发生年龄相关黄斑变性之风险的个体的药物中的用途,其中所述变异是第 402 位氨基酸突变 His402Tyr。

2. CFH 基因变异在制备用于鉴定有发生年龄相关黄斑变性之风险的个体的药物中的用途,其中所述变异是 SNP rs380390。

3. CFH 基因变异在制备用于鉴定有发生年龄相关黄斑变性之风险的个体的药物中的用途,其中所述变异是 rs2019727 的 A 等位基因、rs10489456 的 C 等位基因、rs3753396 的 T 等位基因、rs380390 的 C 等位基因、rs2284664 的 C 等位基因或 rs1329428 的 G 等位基因。

4. CFH 基因变异在制备用于鉴定有发生年龄相关黄斑变性之风险的个体的药物中的用途,其中所述变异是 SNP rs1061170。

## 治疗眼病的方法和组合物

[0001] 资助

[0002] 本发明受美国政府支持,享有国立卫生研究院 NIH-K25HG000060 和 NIH-R01EY015771 的资助。美国政府享有本发明的某些权利。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请要求申请日为 2004 年 11 月 18 日的美国临时申请 No. 60/629,363、申请日为 2005 年 2 月 2 日的美国临时申请 No. 60/649,479 以及申请日为 2005 年 4 月 18 日的美国临时申请 No. 60/672,346 的权益。所引用的这些临时申请各自的教导在此全部引入作为参考。

### 背景技术

[0005] 在发达国家中,年龄相关的黄斑变性 (AMD) 是年龄相关性失明的主要原因。其发病率随着寿命延长和老年人口增多而增高 (D. S. Friedman et al., Arch Ophthalmol 122, 564 (2004))。这是一种慢性疾病,特征在于视网膜中央区域 (黄斑) 的进行性损坏,引起中央视野视力损失 (J. Tuo, C. M. Bojanowski, C. C. Chan, Prog Retin Eye Res 23, 229 (2004))。AMD 的一个关键特征是形成被称为玻璃疣 (drusen) 的细胞外沉积,其集中在视网膜后面介于视网膜色素上皮细胞 (RPE) 与脉络膜之间的黄斑中及其周围。迄今,尚未有这种疾病的治疗被证明广泛有效,尤其是对于其晚期形式。若干风险因素与 AMD 相关,包括年龄、吸烟和家族史 (AREDS Research Group, Ophthalmology 107, 2224 (2000))。已进行了候选基因关联性研究和基因组范围连锁扫描来鉴定 AMD 的遗传风险因子。基于与其它视网膜疾病的关联性或其已知功能,提出了许多候选基因。尽管有些这些基因中的一些稀有变体与疾病表型相关,但未观察到可解释大比例总体发病率的遗传差异 (J. Tuo, C. M. Bojanowski, C. C. Chan, Prog Retin Eye Res 23, 229 (2004))。迫切需要关于 AMD 遗传决定子的更多信息。

### 发明内容

[0006] 本发明涉及鉴定与 AMD 易感性相关的人基因中的变异,其可用于鉴定或辅助鉴定有发生 AMD 风险的个体,并可用于诊断或辅助诊断 AMD。其还涉及鉴定或辅助鉴定有发生 AMD 风险的个体的方法,诊断或辅助诊断 AMD 的方法,用于这些方法中的多核苷酸 (如,探针、引物),包含探针或引物的诊断试剂盒,治疗有 AMD 风险或患有 AMD 的个体的方法,以及用于治疗有 AMD 风险或患有 AMD 的个体的组合物。

[0007] 在一种实施方案中,本发明提供用于检测或辅助检测与人发生 AMD 相关的 CFH 基因的多核苷酸,以及在一些具体实施方案中,用于检测或辅助检测与人 AMD 相关的 CFH 基因的变异。在另一种实施方案中,本发明提供用于鉴定或辅助鉴定有发生 AMD 风险的个体的方法和组合物。在另一种实施方案中,本发明的方法和组合物可用于治疗患 AMD 或有发生 AMD 风险的个体。本公开还提供用于检测来自个体的样品中变体 CFH 基因的诊断试剂盒。这样的试剂盒可用于鉴定或辅助鉴定有患 AMD 风险的个体,以及用于诊断或辅助诊断个体

中的 AMD。

[0008] 在一种实施方案中,本发明提供用于检测变体 CFH 基因的分离多核苷酸;该分离多核苷酸包含特异性检测与人发生 AMD 相关的 CFH 基因中的变异。分离多核苷酸可用于在来自个体的样本中检测与人 AMD 相关的变体 CFH 基因。本发明的多核苷酸进一步可用于等位基因-特异性分析(如,本领域已知的等位基因-特异性杂交,引物延伸,或连接分析),从而检测与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。等位基因-特异性探针和引物可与一种基因的一种或多种等位基因特异性杂交而不与同一基因的其他等位基因杂交。例如,本发明的等位基因-特异性多核苷酸探针可与变体 CFH 基因杂交但不与野生型 CFH 基因杂交。在某些实施方案中,所述分离多核苷酸是在严谨条件下与人发生 AMD 相关的 CFH 基因中变异相杂交的探针。在一些具体实施方案中,本发明的分离多核苷酸探针在严谨条件下与包含 CFH 基因的全部或部分、或其等位基因变体的核酸分子相杂交,其中所述核酸分子包含与人发生 AMD 相关的变异。在另一些实施方案中,本发明的分离多核苷酸探针在严谨条件下与包含 CFH 基因的至少 10 个连续核苷酸、或其等位基因变体的核酸分子相杂交,其中所述核酸分子包含与人发生 AMD 相关的变异。在另一些实施方案中,所述分离多核苷酸是在严谨条件下与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的邻近、上游或下游相杂交的引物。在某些实施方案中,本发明的分离多核苷酸引物为至少 10 个核苷酸长度并杂交至与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的一侧或另一侧。所述多核苷酸可含有变化形式,比如一个或多个核苷酸替换、增加或缺失,只要它们以相同的特异性程度与其靶标变体 CFH 基因相杂交。如本文所用,当与核酸连用时,术语“分离”是指已鉴定且与其天然来源中通常相伴的至少一种污染核酸分离的核酸序列。相反,非分离核酸是以天然存在状态发现的核酸比如 DNA 和 RNA。

[0009] 本文所述多核苷酸(如,多核苷酸探针或多核苷酸引物)可以是 DNA 或 RNA。所述多核苷酸可以是单链或双链的。本发明的多核苷酸探针和引物可以是约 5 个核苷酸-约 3000 个核苷酸。在一些实施方案中,本发明的多核苷酸探针和引物为约 8 个核苷酸-约 500 个核苷酸。在另一些实施方案中,本发明的多核苷酸探针和引物为约 10 个核苷酸-约 250 个核苷酸。在一些实施方案中,本发明的多核苷酸探针和引物为约 20 个核苷酸(如,15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个核苷酸)。在另一些实施方案中,所述多核苷酸探针和引物为约 50-约 100 个核苷酸(如,45、50、55、60、65、75、85 或 100 个核苷酸)。所述多核苷酸可包含一个或多个非天然或经修饰的核苷酸。非天然或经修饰的核苷酸包括但不限于放射性标记、荧光标记或化学标记的核苷酸。

[0010] 在某些实施方案中,本发明的多核苷酸引物杂交至与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的附近。在一种实施方案中,所述多核苷酸杂交至与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的附近。例如,杂交可以以这样的方式发生:少于 10 个核苷酸将变异和邻近该变异的杂交引物末端之间分离开。在另一种实施方案中,杂交以这样的方式发生:1-3 个核苷酸将变异和邻近该变异的杂交引物末端之间分离开。在某些其它实施方案中,所述多核苷酸引物杂交至紧邻变异处。在另一种实施方案中,本发明的多核苷酸引物杂交时距与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异一定距离(如,至少 10 个核苷酸)。例如,杂交可以以这样的方式发生:邻近变异的杂交引物末端距 CFH 基因中变异为 10、25、50、100、250、1000、5000 或高达 10,000 个核苷酸。本文所述的发明还涉及成对多核苷酸引物,其特异性检测与人发生 AMD 相关的 CFH 基因中变异,其中第一多核苷酸引物杂交至该变异的一侧而第二多核苷

酸引物杂交至该变异的另一侧。杂交至包含与人发生 AMD 相关的 CFH 基因中变异的 DNA 区域的一对多核苷酸引物可以以这样的方式杂交至该区域：邻近变异的杂交引物末端距离约 20- 约 10,000 个核苷酸。作为替代，杂交至包含与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的 DNA 区域的成对多核苷酸引物可以以这样的方式杂交至该区域：邻近变异的杂交引物末端距离约 100- 约 7,500 个核苷酸，或距离约 200- 约 5,000 个核苷酸。

[0011] 在另一种实施方案中，本文所述的发明提供用于区分两种 CFH 等位基因（例如，野生型等位基因和与人发生 AMD 相关的等位基因）的三种或更多种多核苷酸引物。第一引物杂交至两种等位基因共同的核苷酸序列，比如与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的上游或下游的非等位核苷酸序列。第二引物特异性杂交至第一等位基因独特的序列（如，与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异）。第三引物特异性杂交至第二等位基因独特的序列（如，野生型 CFH 基因）。三种引物的这种组合引起 DNA 区域的扩增，这取决于样品中存在何种 CFH 等位基因。例如，如果 CFH 基因具有与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异则扩增一个 DNA 区域，如果样品中存在野生型 CFH 基因则扩增另一个区域。作为替代，该组合的两种引物可杂交至 CFH 基因的两种等位基因共有的核苷酸序列，比如处于与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的上游和下游的非等位核苷酸序列，以及第三引物特异性杂交至 CFH 基因的两种等位基因之一（比如野生型等位基因或与人发生 AMD 相关的等位基因）。

[0012] 通过本文所述的方法和组合物可检测使个体易患 AMD 的许多 CFH 基因变异。在一个具体实施方案中，该变异在 CFH 蛋白质第 402 位处编码组氨酸以外的氨基酸。在一个具体实施方案中，该变异在 CFH 蛋白质第 402 位处编码酪氨酸。在另一种实施方案中，该变异在 CFH 蛋白质第 62 位处编码缬氨酸以外的氨基酸。在一个具体实施方案中，该变异在 CFH 蛋白质第 62 位处编码异亮氨酸。在另一些实施方案中，本文所述的方法和组合物可用于检测使个体易患 AMD 的 CFH 基因变异，比如表 4、5 和 7 中所列的那些。例如，其它变异基因，比如所述变异位于编码区的那些（例如编码以下的变异：在 CFH 蛋白第 58 位处编码丝氨酸以外的氨基酸，比如丙氨酸；在 CFH 蛋白第 127 位处编码精氨酸以外的氨基酸，比如组氨酸；在 CFH 蛋白第 400 位处编码谷氨酰胺以外的氨基酸，比如赖氨酸；在 CFH 蛋白质第 609 位处编码缬氨酸以外的氨基酸，比如异亮氨酸；在 CFH 蛋白第 890 位处编码丝氨酸以外的氨基酸，比如异亮氨酸；在 CFH 蛋白第 936 位处编码谷氨酸以外的氨基酸，比如天冬氨酸；在 CFH 蛋白第 1007 位处编码缬氨酸以外的氨基酸，比如亮氨酸；在 CFH 蛋白第 1050 位处编码天冬酰胺以外的氨基酸，比如酪氨酸；在 CFH 蛋白第 1166 位处编码脯氨酸以外的氨基酸，比如谷氨酰胺；在 CFH 蛋白第 1210 位处编码精氨酸以外的氨基酸，比如半胱氨酸。参见表 4、5 和 7) 可使用本文所述方法和组合物进行检测。作为替代，变异在非编码区中的变异基因，比如表 4、5 和 7 中所列的那些，可使用本文所述的方法和组合物进行检测。如本文所用，术语“变体 CFH 基因”是指包括与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的 DNA。如本文所用，术语“野生型 CFH DNA”和“野生型 CFH 基因”表示不包括与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的 DNA。

[0013] 本发明还涉及在从个体获得的样品中检测与人发生 AMD 相关的变体 CFH 基因的方法。这样的方法可包括：(a) 将样品与多核苷酸探针相组合，所述探针在严谨条件下与与人 AMD 相关的 CFH 基因变异杂交，但不与野生型 CFH 基因（野生型 CFH DNA 如上所述）杂交；和 (b) 确定是否发生杂交。发生杂交则指示样品中存在与年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 基因。用于本文所述方法中的样品可包含来自以下的细胞：眼、耳、鼻、牙、舌、表皮、

上皮、血液、泪、唾液、粘液、尿道、尿液、肌肉、软骨、皮肤或从中可获得足够 DNA 或 RNA 的任何其它组织或体液。可通过多种收集细胞的方式比如口腔拭子来收集样品。必要时处理样品以提供可用于本文所述方法中进行分析的 DNA 或 RNA。例如,可以处理样品使得来自该样品的 DNA 可用于扩增或与另一种多核苷酸杂交。所处理的样品可以是粗制裂解物,其中可用的 DNA 或 RNA 未从其它细胞物质中纯化,或可以纯化所处理样品以分离可用的 DNA 或 RNA。可使用提供 DNA 或 RNA 用于本文所述方法进行分析的本领域已知的任何方式处理样品。处理样品的方法包括但不限于,裂解和 / 或纯化细胞和细胞裂解物的机械、化学或分子学方式。处理方法例如可包括色谱法比如离子交换(如阳离子和阴离子)、体积排阻、凝胶过滤、亲和以及疏水相互作用色谱,或超滤、电泳、以及使用对所述多肽的特定表位有特异性的抗体进行的免疫亲和纯化。

[0014] 在另一些实施方案中,本发明提供在从个体获得的样品中检测与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 基因的方法,其包括:(a) 将样品(称为测试样品)与多核苷酸探针相组合,所述探针在严谨条件下与与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异杂交,从而产生组合;(b) 在严谨杂交条件下维持步骤(a)中所产生的组合;和(c) 将该组合中发生的杂交与对照中的杂交进行比较。在所述组合中但不在对照中发生杂交指示样品中存在与 AMD 相关的变体 CFH 基因。在另一实施方案中,在将所述组合中发生的杂交与对照中杂交进行比较时确定杂交程度。对照与测试样品相同并进行与测试样品同样的处理,只是其多核苷酸探针不与与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异相结合。作为替代,所述多核苷酸探针仅结合野生型 CFH 基因。对照可以依次或与上述组合同时进行测试。作为替代,对照的结果可以在上述组合之前或之后的参考测试中确立。用于对照的样品通常与测试样品为相同类型,并进行与测试样品同样的处理,只是其所组合的多核苷酸不与 CFH 基因中与人发生 AMD 相关的变异杂交。

[0015] 在另一种实施方案中,本发明提供在从个体获得的样品中检测与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 基因的方法,其包括:(a) 将样品的第一部分与多核苷酸探针相组合,所述探针在严谨条件下与 CFH 基因中与人发生 AMD 相关的变异杂交;(b) 将样品的第二部分与多核苷酸探针相组合,所述探针在严谨条件下与野生型 CFH 基因杂交;和(c) 确定是否发生杂交。在第一部分中但不在第二部分中发生杂交指示样品中存在与 AMD 相关的变体 CFH 基因。

[0016] 在另一实施方案中,本发明提供在从个体获得的样品中检测与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 基因的方法,其包括:(a) 将样品与一对多核苷酸引物相组合,其中第一多核苷酸引物杂交至编码 CFH 蛋白第 402 位氨基酸的 DNA 的一侧,第二多核苷酸引物杂交至编码 CFH 蛋白第 402 位氨基酸的 DNA 的另一侧;(b) 扩增样品中的 DNA,由此产生扩增的 DNA;(c) 测序扩增的 DNA;和(d) 检测 DNA 中是否存在 CFH 蛋白第 402 位处编码氨基酸以外氨基酸的变异。所述变异的存在指示在样品中检测到与人发生 AMD 相关的变体 CFH 基因。

[0017] 在另一种实施方案中,本发明提供在从个体获得的样品中检测与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 基因的方法,其包括:(a) 将样品与一对多核苷酸引物相组合,其中第一多核苷酸引物杂交至编码 CFH 蛋白第 62 位氨基酸的 DNA 的一侧,第二多核苷酸引物杂交至编码 CFH 蛋白第 62 位氨基酸的 DNA 的另一侧;(b) 扩增样品中的 DNA,由此产生扩增

的 DNA ;(c) 测序扩增的 DNA ;和 (d) 检测 DNA 中是否存在在 CFH 蛋白第 62 位处编码组氨酸以外氨基酸的变异。所述变异的存在指示在样品中检测到与人发生 AMD 相关的变体 CFH 基因。

[0018] 本领域用于扩增核酸的任何已知方法均可用于本文所述方法。例如,样品中的 DNA 可使用下列方法扩增:聚合酶链式反应 (PCR)、RT-PCR、定量 PCR、实时 PCR、快速扩增多态性 DNA 分析、快速扩增 cDNA 末端 (RACE) 或滚环扩增。

[0019] 在另一些实施方案中,本发明提供鉴定或辅助鉴定有患 AMD 风险的个体的方法。在一种具体实施方案中,这样的方法包括分析从所述个体获得的样品中是否存在与人发生 AMD 有关的变体 CFH 基因。变体 CFH 基因的存在指示该个体有患 AMD 的风险。

[0020] 在另一种实施方案中,鉴定或辅助鉴定有患 AMD 风险的个体的方法包括:(a) 组合来自个体的样品与多核苷酸探针,该探针在严谨条件下与 CFH 基因中与人发生 AMD 相关的变异杂交,但不与野生型 CFH 基因杂交;以及 (b) 确定是否发生杂交。若发生杂交则表明个体有患 AMD 的风险。

[0021] 在另一种实施方案中,鉴定或辅助鉴定有患 AMD 风险的个体的方法包括:(a) 从个体获得 DNA ;(b) 测序包含编码 CFH 蛋白第 402 位氨基酸的核苷酸的 DNA 区域;和 (c) 确定该 DNA 中是否存在这种变异,该变异在 CFH 蛋白第 402 位编码组氨酸以外的氨基酸。所述变异的存在指示个体有患 AMD 的风险。

[0022] 在另一种实施方案中,鉴定或辅助鉴定有患 AMD 风险的个体的方法包括:(a) 从个体获得 DNA ;(b) 测序包含编码 CFH 蛋白第 62 位氨基酸的核苷酸的 DNA 区域;和 (c) 确定该 DNA 中是否存在这种变异,该变异在 CFH 蛋白第 62 位编码缬氨酸以外的氨基酸。所述变异的存在指示个体有患 AMD 的风险。

[0023] 在另一种实施方案中,本发明提供在从个体获得的样品中检测与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 多肽的方法。这样的方法包括:(a) 将样品与抗体相组合,该抗体结合与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 多肽;和 (b) 确定是否发生结合。若发生结合则指示样品中存在与发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 多肽。

[0024] 在另一种实施方案中,本发明提供用于检测来自个体的样品中的变体 CFH 基因的诊断试剂盒。诊断试剂盒例如可包含:(a) 其中放置多核苷酸探针的至少一个容器装置,该多核苷酸探针在严谨条件下与 CFH 基因中与人发生 AMD 相关的变异杂交;和 (b) 使用诊断试剂盒用于检测样品中变体 CFH 基因的标签和 / 或指导。

[0025] 在另一种实施方案中,用于检测来自个体的样品中变体 CFH 基因的诊断试剂盒例如可包含:(a) 其中放置多核苷酸引物的至少一个容器装置,该多核苷酸引物在严谨条件下杂交至与人发生年龄相关黄斑变性有关的 CFH 基因变异的一侧附近;和 (b) 使用诊断试剂盒用于检测样品中变体 CFH 基因的标签和 / 或指导。任选地,该诊断试剂盒还包含第二多核苷酸引物,其在严谨条件下杂交至与人发生年龄相关黄斑变性有关的 CFH 基因变异的另一侧。

[0026] 本发明还涉及用于治疗患 AMD 的对象的组合物。在一个具体实施方案中,用于治疗患 AMD 的对象的组合物包含有效量的分离或重组制备的 CFH 多肽或其片段、以及药学可接受的载体。在一个具体实施方案中,该 CFH 多肽或其片段抑制 C3 的活化。在另一个实施方案中,本发明提供治疗患 AMD 的对象的方法,其包括向该对象施用有效量的分离或重组

制备的 CFH 多肽或其片段、以及药学可接受的载体。

[0027] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗患 AMD 的对象的方法,其包括向该对象施用有效量的分离或重组制备的编码 CFH 多肽或其片段的核酸分子、以及药学可接受的载体。如本文所用,术语“有效量”是指分离或重组制备的 CFH 核酸或多肽或包含 CFH 核酸或多肽的组合物的量,其量足以治疗对象或治疗所述疾病本身。例如,有效量足以延迟、减缓或预防 AMD 或相关症状的发作或进展。

[0028] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗患 AMD 的对象的方法,其包括向该对象施用有效量的分离或重组制备的编码 CFH 多肽或其片段的核酸分子、以及药学可接受的载体。

[0029] 在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗患有年龄相关黄斑变性或有此风险的对象组合物,其包含:(a) 包含反义序列的核酸分子,所述反义序列与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 基因或 mRNA 杂交;和 (b) 药学可接受的载体。在某些实施方案中,反义序列与变体 CFH 基因的杂交降低了从该变体 CFH 基因转录的 RNA 的量。在某些实施方案中,反义序列与变体 CFH mRNA 的杂交降低了从该变体 CFH mRNA 翻译的蛋白质的量,和/或改变了变体 CFH mRNA 的剪接。包含与变体 CFH 基因或 mRNA 杂交的反义序列的核酸分子可包含一个或更多个修饰核苷酸或核苷,其增强体内稳定性、跨细胞膜的转运、或与变体 CFH 基因或 mRNA 的杂交。在另一些实施方案中,本发明提供用于治疗患年龄相关黄斑变性或有此风险的对象的方法,其包括向所述对象施用有效量的核酸分子、以及药学可接受的载体,所述核酸分子包含与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 基因或 mRNA 相杂交的反义序列。

[0030] 在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗患年龄相关黄斑变性或有此风险的对象组合物,其包含:(a) 包含 siRNA 或 miRNA 序列或者其前体的核酸分子,其与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 基因或 mRNA 杂交;和 (b) 药学可接受的载体。在某些实施方案中,包含 siRNA 或 miRNA 序列或者其前体的核酸分子与变体 CFH 基因的杂交降低了从变体 CFH 基因转录的 RNA 的量。在另一些实施方案中,包含 siRNA 或 miRNA 序列或者其前体的核酸分子与变体 CFH mRNA 的杂交降低了从变体 CFH mRNA 翻译的蛋白质的量和/或改变了变体 CFH mRNA 的剪接。包含与变体 CFH 基因或 mRNA 杂交的反义序列的核酸分子可包含一个或更多个修饰核苷酸或核苷,其增强体内稳定性、跨细胞膜的转运、或与变体 CFH 基因或 mRNA 的杂交。在另一些实施方案中,本发明提供用于治疗患年龄相关黄斑变性或有此风险的对象的方法,包括向所述对象施用有效量的含 siRNA 或 miRNA 序列或者其前体的核酸分子、以及药学上可接受的载体,所述核酸分子与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 基因或 mRNA 杂交。

[0031] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗患年龄相关黄斑变性或有此风险的对象组合物,其包含:(a) 与变体 CFH 多肽结合的适配体,所述变体 CFH 多肽与人发生年龄相关黄斑变性有关;和 (b) 药学可接受的载体,其中适配体与变体 CFH 多肽的结合降低了变体 CFH 多肽的活性。在另一些实施方案中,本发明提供用于治疗患年龄相关黄斑变性或有此风险的对象的方法,其包括向所述对象施用有效量的适配体、以及药学上可接受的载体,所述适配体与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 多肽相结合。

[0032] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗患年龄相关黄斑变性或有此风险的对象



的组合物,其包含:(a)与变体 CFH 多肽结合的适配体,所述变体 CFH 多肽与人发生年龄相关黄斑变性有关;和(b)药学可接受的载体。在某些实施方案中,该小分子与变体 CFH 多肽的结合降低了变体 CFH 多肽的活性。在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗患年龄相关黄斑变性或有此风险的对象的方法,包括向所述对象施用有效量的小分子、以及药学可接受的载体,所述小分子与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 多肽相结合。

[0033] 在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗患年龄相关黄斑变性或有此风险的对象的方法,其包含:(a)与变体 CFH 多肽结合的抗体,所述变体 CFH 多肽与人发生年龄相关黄斑变性有关;和(b)药学可接受的载体。该抗体与变体 CFH 多肽的结合降低了变体 CFH 多肽的活性。在另一个实施方案中,本发明还提供用于治疗患年龄相关黄斑变性或有此风险的对象的方法,包括向所述对象施用有效量的抗体、以及药学可接受的载体,所述抗体与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFH 多肽相结合。

[0034] 本文所述用于治疗患 AMD 的对象的方法和组合物可用于预防性治疗已诊断或预测有患 AMD 风险的个体。例如,所述组合物以足以延迟、减缓或预防 AMD 或其相关症状发作的量和剂量施用。作为替代,本文所述方法和组合物可用于治疗患 AMD 的个体。例如,所述组合物以足以完全或部分地延迟和减缓病情进展的量和剂量施用,或者以足以逆转该病情的量和剂量来施用。

[0035] 如本文对 CFH 所描述,人 CFH 样基因(如 CFHL1、CFHL3 和 CFHL4)的变异也可用于鉴定或辅助鉴定有患 AMD 风险的个体。CFHL1、CFHL3 和 CFHL4 中的变异还可用于诊断或辅助诊断 AMD,鉴定或辅助鉴定有患 AMD 风险的个体,诊断或辅助诊断 AMD 的方法,用于这些方法的多核苷酸(如探针,引物),包含探针或引物的诊断试剂盒,治疗患 AMD 或有此风险的个体的方法,以及用于治疗患 AMD 或有此风险的个体的组合物。表 8-10 中可见与发生 AMD 相关的 CFHL1、CFHL3 和 CFHL4 中变异的实例。这些变异可在 CFHL 基因(即 CFHL1、CFHL3 和 CFHL4)的编码区或非编码区,其可用于本文所述的方法和组合物。

[0036] 在一种实施方案中,本发明提供用于检测或辅助检测与人发生 AMD 相关的 CFHL 基因(即 CFHL1、CFHL3 和 CFHL4)的多核苷酸,在具体实施方案中,检测或辅助检测与人 AMD 相关的 CFHL 基因的变异。本文还提供用于检测来自个体的样品中变体 CFHL 基因的诊断试剂盒。这些试剂盒可用于鉴定或辅助鉴定有患 AMD 风险的个体,以及用于诊断或辅助诊断个体中的 AMD。

[0037] 在另一种实施方案中,本发明提供用于检测来自个体的样品中变体 CFHL 基因比如 CFHL1、CFHL3 或 CFHL4 的分离多核苷酸,包括特异性检测与人发生年龄相关黄斑变性有关的 CFHL 基因变异的核酸分子。

[0038] 在另一种实施方案中,本发明提供多核苷酸引物,其在严谨条件下杂交至人发生年龄相关黄斑变性的 CFHL 基因变异的邻近。在某些实施方案中,本发明提供一对多核苷酸引物,其特异性检测与人发生年龄相关黄斑变性有关的 CFHL 基因变异,其中第一多核苷酸引物杂交至变异的一侧而第二多核苷酸引物杂交至该变异的另一侧。该对多核苷酸引物可以如下方式杂交至 CFHL 基因区域:接近该变异的杂交引物末端距离约 100-约 10,000 个核苷酸。

[0039] 本发明还涉及在从个体获得的样品中检测与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体 CFHL 基因的方法。这样的方法可包括:(a)将样品与多核苷酸探针相组合,所述探针在严

谨条件下与人发生AMD相关的CFHL基因变异相杂交但不与野生型CFHL基因杂交；和(b)确定是否发生杂交。若发生杂交则指示样品中存在与年龄相关黄斑变性有关的变体CFHL基因。如本文所用，术语“野生型CFHL基因”表示与发生AMD不相关的CFHL基因，比如CFHL1、CFHL3或CFHL4。

[0040] 在另一些实施方案中，本发明提供在从个体获得的样品中检测与人发生年龄相关黄斑变性有关的变体CFHL基因的方法，其包括(a)将样品(称为测试样品)与多核苷酸探针相组合，所述探针在严谨条件下与人发生AMD相关的CFHL基因变异杂交，从而产生组合；(b)在严谨杂交条件下维持步骤(a)中所产生的组合；和(c)将该组合中发生的杂交与对照中的杂交相比较。若对照中无杂交而该组合中发生杂交则指示样品中存在与AMD相关的变体CFHL基因。在另一实施方案中，在将所述组合中发生的杂交与对照中杂交进行比较时确定杂交程度。对照与测试样品相同并进行与测试样品同样的处理，只是其多核苷酸探针不与CFHL基因中与人发生AMD相关的变异结合。作为替代，该多核苷酸探针仅结合野生型CFHL基因。

[0041] 在另一种实施方案中，本发明提供在从个体获得的样品中检测与人发生AMD有关的变体CFHL基因的方法，其包括：(a)将样品的第一部分与多核苷酸探针相组合，所述探针在严谨条件下与CFHL基因中与人发生AMD相关的变异杂交；(b)将样品的第二部分样品与多核苷酸探针相杂交，所述探针在严谨条件下与野生型CFHL基因杂交；和(c)确定是否发生杂交。若第一部分发生杂交而第二部分未杂交则指示样品中存在与AMD相关的变体CFHL基因。

[0042] 在另一些实施方案中，本发明提供鉴定或辅助鉴定有发生AMD风险的个体的方法。在一种具体实施方案中，这样的方法包括分析从该个体获得的DNA中是否存在与人发生AMD相关的变体CFHL基因。存在变体CFHL基因指示该个体有发生AMD的风险。

[0043] 在另一种实施方案中，鉴定或辅助鉴定有发生AMD风险的个体的方法包括：(a)将从个体获得的样品与多核苷酸探针相组合，所述探针在严谨条件下与CFHL基因中与人AMD相关的变异杂交；和(b)确定是否发生杂交。发生杂交指示该个体有发生AMD的风险。

[0044] 在另一种实施方案中，本发明提供用于检测来自个体的样本中变体CFHL基因的诊断试剂盒。诊断试剂盒例如可包含：(a)其中放置多核苷酸探针的至少一个容器装置，该探针在严谨条件下与CFHL基因中与人发生AMD相关的变异杂交；和(b)使用诊断试剂盒用于检测样品中变体CFHL基因的标签和/或指导。

[0045] 在另一种实施方案中，用于检测来自个体的样品中变体CFHL基因的诊断试剂盒例如可包含：(a)其中放置多核苷酸引物的至少一个容器装置，该引物在严谨条件下杂交至邻近与人发生年龄相关黄斑变性有关的CFHL基因变异的一侧；和(b)使用所述诊断试剂盒用于检测样品中变体CFHL基因的标签和/或指导。任选地，该诊断试剂盒还包含第二多核苷酸引物，其在严谨条件下杂交至与人发生年龄相关黄斑变性有关的CFHL基因变异的另一侧。

[0046] 根据说明书、随后的附图和权利要求书，本发明的实施方案和实施、其它实施方案以及它们的特性和特征将是显而易见的，所有的权利要求在此通过参考而并入本发明内容部分中。

## 附图说明

[0047] 图 1A-1B 表示与 AMD 相关基因的基因组范围关联性研究的统计数据。图 1A 表示基因组范围关联性扫描的  $p$ - 值。

[0048] 以染色体顺序 (chromosomal order) 对每个 SNP 的  $-\log_{10}(p)$  进行作图。图上 SNP 之间的间距是均匀的且不反映 SNP 在染色体上的距离。水平虚线表示经 Bonferroni 校正后对  $p = 0.05$  的截断值。垂直线表示染色体边界。图 1B 表示病例与对照之间基因型频率的变异。

[0049] 图 2A-2D 表示与 AMD 相关 SNP 的数据。图 2A 表示跨 CFH 区域的连锁不平衡 (LD), 作为成对的  $D'$  值作图。图 2B 表示在数据中具有两种相关 SNP 的强 LD 中的区域。垂直条代表数据组中可获得 SNP 的大概位置。阴影区域是在 HapMap 数据中发现的单倍型块。图 2C 表示跨该区域的 HapMap CEU 数据中的单倍型块。较暗的阴影表示较高的  $D'$  值。较亮的阴影表示具有低 LOD 评分的高  $D'$ 。黑线表示单倍型块的边界。图 2D 表示来自跨所述 6-SNP 区域的单倍型的最大简约性进化树 (maximum parsimony cladogram)。各线的数字表示 6 个 SNP 中的哪个沿着该分枝变化。SNP4 是 rs380390 而 SNP6 是 rs1329428, 其是最先鉴定的与 AMD 相关的两个 SNP。

[0050] 图 3A-3C 表示 CFH 蛋白在人视网膜中的免疫荧光定位。图 3A 表示用抗 - 人 CFH 抗体染色的人视网膜切片。图 3B 表示用与 CFH 蛋白一起预孵育的抗 - 人 CFH 抗体染色的人视网膜切片作为阴性对照。细胞核通过 DAPI 染色识别。图 3A 中圈定区域的放大图示于图 3C 中。从各图像中采集荧光和 DIC 通道并在各图板 (panel) 中分别表现为左和右照片 (picture)。图 3A 和图 3B 中的荧光照片是来自 CFH 标记和 DAPI 染色细胞核的合成图像。图 3C 中的 DIC 照片是 CFH 标记和 DIC 通道的合成图像。DIC 图像中的黑点对应 RPE 和脉络膜中的黑色素颗粒。抗 -CFH 抗体主要染色脉络膜 (图 3A), 在管腔壁和邻近 RPE 的区域尤为强烈 (附图 3C), 使用纯化的人 CFH 蛋白可竞争除去免疫反应性 (如图 3B)。来自 RPE 的荧光信号源自脂融合 (lipofusion) 的自发荧光, 其不能被人因子 H 蛋白竞争性除去。GC: 神经节细胞层, INL: 内核层, ONL: 外核层, RPE: 视网膜色素上皮。比例尺: 图 3A 和 3B 为  $40 \mu\text{m}$ , 图 3C 为  $20 \mu\text{m}$ 。

[0051] 图 4A-4E 表示已活化补体 C5b-9 的免疫组化。举例说明了来自三名患者的组织。图 4A 和 4B 分别表示来自患者 1 和 2 的死后眼底图像。组织学例示的位点用星号指示。图 4C 表示来自患者 1 的组织, 其遍及玻璃膜 (Bruch' s membrane) 且在毛细血管间支柱 (pillar) (细黑箭头) 中对 C5b-9 是免疫阳性。上面的视网膜色素上皮是肥大的, 相关的视网膜证明市场光感受器损失 (market photoreceptor loss)。补体沉积也存在于脉络膜动脉的弹性膜内 (双头黑箭头), 以及脉络膜静脉壁内 (白箭头)。图 4D 表明在患者 2 中在玻璃膜、毛细血管间支柱 (箭头) 和玻璃疣 (星号) 中的 C5b-9 沉积。脉络膜静脉内面也是免疫阳性的 (白箭头)。图 4E 表示来自患者 3 的组织, 其是具有早期 AMD 组织学证据的 86 岁老者。遍及玻璃膜、在玻璃疣 (星号) 中和在脉络膜静脉内壁 (白箭头) 中注意到已活化补体的沉积。比例尺: 图 4C 和 4D 中为  $20 \mu\text{m}$ , 图 4E 中为  $15 \mu\text{m}$ 。

[0052] 图 5 表示人补体因子 H 的多肽序列 (GenBank 登记号 CAA68704)。

## 具体实施方式

[0053] 为了提供对本发明的全面理解,现将描述某些例示性的实施方案,包括用于鉴定或辅助鉴定有发生 AMD 风险的个体以及用于诊断或辅助诊断 AMD 的组合物和方法。但是,本领域普通技术人员应理解到,本文所述的组合物和方法可以被改变和修饰以适于待解决应用并且本文所述的组合物和方法可用于其它适当的应用,这些另外的增加和修饰没有偏离其范围。

#### [0054] 1、总览

[0055] 发现 CFH 基因变异与 AMD 相关可用于早期诊断和治疗易患 AMD 的个体。确定个体内 CFH 基因的遗传组成可用于在早期阶段或者甚至在个体表现出任何 AMD 症状之前治疗 AMD。此外,基因型 CFH 的诊断测试可使得个体改变它们的行为从而最大程度减小患 AMD 的环境风险(如吸烟)。因此,本发明涉及鉴定与易患 AMD 相关的变体 CFH 基因,其可用于鉴定或辅助鉴定有发生 AMD 风险的个体以及可用于诊断或辅助诊断 AMD。其还涉及用于鉴定或辅助鉴定有发生 AMD 风险的个体的方法、诊断或辅助诊断 AMD 的方法、用于这些方法的多核苷酸(如探针、引物)、包含探针或引物的诊断试剂盒、治疗患 AMD 或有此风险的个体的方法以及用于治疗患 AMD 或有此风险的个体的组合物。

[0056] 根据本发明,CFH 基因的共有变异已显示与 AMD 高度相关。本发明涉及用于检测这些使人易患 AMD 的变异的方法和组合物。CFH 基因可以是该基因的 cDNA 或基因组形式,其可包括上游和下游调控序列。CFH 多肽可由全长编码序列或该编码序列的任意部分编码,只要保留所述全长或片段的期望活性或功能(如,酶促活性、配体结合、信号转导等)即可。CFH 核苷酸序列的实例包括人核苷酸序列(SEQ ID NO:1 或 2)、小鼠核苷酸序列(SEQ ID NO:3)以及大鼠核苷酸序列(SEQ ID NO:4)。本发明的多核苷酸探针和引物可与 CFH 基因的任意连续部分杂交,比如 SEQ ID NO:1-4 中所示的 CFH 基因。CFH 多肽序列的实例包括人多肽序列(SEQ ID NO:5 或 6 和图 5)、小鼠多肽序列(SEQ ID NO:7)和大鼠多肽序列(SEQ ID NO:8)。CFH 基因还可包括位于 5' 和 3' 末端两端邻近编码区并距每端约 1-2kb 的序列,使得该基因对应全长 mRNA 的长度。位于编码区 5' 端且存在于 mRNA 上的序列称为 5' 非翻译序列。位于编码区 3' 端或下游且存在于 mRNA 上的序列称为 3' 非翻译序列。

[0057] CFH 基因是补体激活调节因子(RCA)基因簇的成员且编码具有二十个短共有重复(SCR)结构域的蛋白质,每个所述结构域有 60 个氨基酸。该蛋白质被分泌到血流中,在补体激活调控中起关键作用(Rodriguez de Cordoba et al., Mol Immunol. 41: 355-67(2004))。补体系统防止感染并攻击疾病和发育异常的细胞,通常不攻击健康细胞。参与免疫监督和疾病应答的细胞被募集以增强活化补体成分的裂解作用。当 C3 转化酶被激活时,其导致产生 C3a 和 C3b,然后产生终末 C5b-9 复合物。细胞上和循环中的 CFH 通过抑制 C3 活化成 C3a 和 C3b、以及通过灭活存在的 C3b 来调节补体活性。早前已经报道 CFH 基因变异与溶血尿毒综合征(HUS)以及慢性低补体血性肾病相关。还已经表征了选择性转录剪接变体,其编码不同的亚型。

#### [0058] 2、CFH 多核苷酸探针和引物

[0059] 在某些实施方案中,提供了分离和/或重组的多核苷酸,其特异性检测与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。本发明的多核苷酸探针以特异性方式杂交至这种 CFH 基因中的变异(称为感兴趣变异)及其旁侧序列,并由此通常具有与所述变异及旁侧区序列完全或部分互补的序列。本发明的多核苷酸探针可杂交至靶 DNA 的一段,使得变异匹配探针的中心位

置,或者变异匹配探针的末端位置。在一种实施方案中,本发明的分离多核苷酸探针在严谨条件下与包含变体 CFH 基因、或其等位基因变体一部分的核酸分子杂交,该基因与人发生 AMD 相关。在另一种实施方案中,本发明的分离多核苷酸探针在严谨条件下与包含 CFH 基因或其等位基因变体的至少 10 个连续核苷酸的核酸分子杂交,其中所述核酸分子包含与人发生 AMD 相关的变异。

[0060] 在某些实施方案中,本发明的多核苷酸探针是等位基因特异性探针。用于分析多态性的等位基因特异性探针的设计和应用例如描述于 Saiki et al., Nature324: 163-166(1986); Dattagupta, EP 235726; 以及 Saiki W089/11548。等位特异性探针可设计成与来自某一个体的一段靶 DNA 杂交但不与来自另一个体的对应区段相杂交,这是因为在所述两个个体的对应区段中存在不同的多态性形式或变异。杂交条件应足够严谨,从而在等位基因之间有显著不同的杂交强度。在某些实施方案中,探针仅与一种等位基因杂交。

[0061] 使个体易患 AMD 的 CFH 基因中的许多变异可通过本文所述方法和多核苷酸检测。例如,可检测与 AMD 相关的编码区、外显子、外显子-内含子边界、信号肽、5'-非未翻译区、启动子区、增强子序列、3'-非翻译区或内含子的任何核苷酸多态性。这些多态性包括但不限于以下变化:改变由 CFH 基因所编码蛋白质的氨基酸序列,产生选择性剪接产物,创建截短型产物,引入过早终止密码子,引入隐藏(cryptic)外显子,或大或小地改变表达程度,改变 CFH 表达的组织特异性,在由 CFH 所编码蛋白质的三维结构中引入变化,在由 CFH 所表达蛋白质的结合亲和力或特异性方面引入变化,或改变由 CFH 所编码蛋白质的功能。在一个具体实施方案中,CFH 基因变异在 CFH 蛋白质第 402 位编码组氨酸以外的氨基酸(如酪氨酸)。在另一个具体实施方案中,CFH 基因变异在 CFH 蛋白质第 62 位编码缬氨酸以外的氨基酸(如异亮氨酸)。在表 4 和 5 中记载了使个体易患 AMD 的 CFH 基因变异的其它实例。例如,其它变体基因,比如变异在编码区中的那些(如编码下列的变异:在 CFH 蛋白第 58 位编码丝氨酸以外的氨基酸,比如丙氨酸;在 CFH 蛋白第 127 位编码精氨酸以外的氨基酸,比如组氨酸;在 CFH 蛋白第 400 位编码谷氨酰胺以外的氨基酸,比如赖氨酸;在 CFH 蛋白第 609 位编码缬氨酸以外的氨基酸,比如异亮氨酸;在 CFH 蛋白第 890 位编码丝氨酸以外的氨基酸,比如异亮氨酸;在 CFH 蛋白第 936 位编码谷氨酸以外的氨基酸,比如天冬氨酸;在 CFH 蛋白第 1007 位编码缬氨酸以外的氨基酸,比如亮氨酸;在 CFH 蛋白第 1050 位编码天冬酰胺以外的氨基酸,比如酪氨酸;在 CFH 蛋白第 1166 位编码脯氨酸以外的氨基酸,比如谷氨酰胺;在 CFH 蛋白第 1210 位编码精氨酸以外的氨基酸,比如半胱氨酸。参见表 4 和 5) 可使用本文对其它变异描述的方法和组合物进行检测。或者,变异在非编码区的变体基因,比如表 4 和 5 中所示的那些,可使用本文所述方法和组合物检测。所述多核苷酸可进一步理解为包括作为本文所述多核苷酸之变体的多核苷酸,条件是该变体多核苷酸保留它们特异性检测与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的能力。变体多核苷酸例如可包括差异为一个或多个核苷酸取代、增加或缺失的序列。

[0062] 在某些实施方案中,所述分离多核苷酸是探针,其在严谨条件下与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异杂交。如本文所用,术语“杂交”用于指互补核酸的配对。术语“探针”是指可杂交至另一感兴趣核酸的多核苷酸。多核苷酸可天然存在,如在纯化的限制性消化物中,或可以经合成、重组或核酸扩增(如 PCR 扩增)制备。

[0063] 本领域公知如何使用核酸分子进行杂交试验。本领域技术人员熟知本发明所需

的杂交条件并易于理解促进 DNA 杂交的适当严谨性条件可以变化。这样的杂交条件可参见标准教科书,比如 *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory (2001); 和 *Current Protocols in Molecular Biology*, eds. Ausubel et al., John Wiley & Sons (1992)。特别适用于本发明方法的是在严谨条件下可与变体 CFH 基因或变体 CFH 基因的区域杂交的多核苷酸。在严谨条件下,与变体 CFH 基因杂交的多核苷酸不与野生型 CFH 基因杂交。

[0064] 本领域技术人员易于理解,核酸杂交受很多条件影响,比如:盐浓度、温度、有机溶剂、碱基组成、互补链的长度、和杂交核酸之间核苷酸碱基错配数。严谨温度条件一般包括超过 30°C 的温度,或可超过 37°C 或 45°C。严谨性随温度而增加。例如,超过 45°C 的温度是高度严谨的条件。严谨的盐条件通常是低于 1000mM,或可低于 500mM 或 200mM。例如,可在约 45°C、6.0x 氯化钠 / 柠檬酸钠 (SSC) 下进行杂交,随后于 50°C 用 2.0x SSC 洗涤。例如,洗涤步骤中的盐浓度可选自 50°C、约 2.0x SSC 的低严谨性至 50°C、约 0.2x SSC 的高严谨性。此外,洗涤步骤的温度可由室温约 22°C 的低严谨条件升高至约 65°C 的高严谨条件。温度和盐均可改变,或者温度或盐浓度中一种可维持恒定而另一种变量发生变化。特别适用于本发明方法的是能在严谨条件下与变体 CFH 基因或变体 CFH 基因之区域杂交的多核苷酸。但应理解到,本发明中的适当严谨性条件可以改变以促进 DNA 杂交。在某些实施方案中,本发明的多核苷酸在高严谨性条件下与变体 CFH 基因或变体 CFH 基因之区域杂交。在严谨条件下,与 CFH 基因变异杂交的多核苷酸不与野生型 CFH 基因杂交。在一种实施方案中,本发明提供在低严谨条件下杂交的核酸,该条件是室温下 6.0x SSC、室温后用 2.0x SSC 在室温洗涤。但是,参数的组合较任何单一参数更为重要。例如参见 Wetmur and Davidson, 1968。探针序列还可在某些条件下与双链 DNA 特异性杂交从而形成三链或更高级的 DNA 复合物。这些探针的制备和适宜的杂交条件为本领域所公知。获得编码本文所公开生物合成构建体的一种方法是通过组装在常规自动化寡核苷酸合成仪中制备的合成寡核苷酸。

[0065] 本发明的多核苷酸探针或引物可被标记,从而可在多种检测系统中进行检测,包括但不限于,酶(如 ELISA, 以及基于酶的组化分析)、荧光、放射性、化学和发光系统。本发明的多核苷酸探针或引物还可包括猝灭剂部分,当其置于标记(如荧光标记)附近时,使得标记物没有或几乎没有信号。可通过直接或间接方式进行标记检测(如通过生物素 / 亲合素或生物素 / 链亲合素连接)。本发明不意图受限于任何具体的检测系统或标记。

[0066] 在另一种实施方案中,本发明的分离多核苷酸是一种引物,其在严谨条件下杂交至与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的邻近、上游或下游。所述分离多核苷酸在严谨条件下可与一种核酸分子杂交,该核酸分子包含全部或部分的与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。作为替代,该分离多核苷酸在严谨条件下可与包含与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的至少 50 个连续核苷酸的核酸分子杂交。例如,本发明的多核苷酸引物可杂交至编码 CFH 蛋白第 402 位氨基酸的 CFH 基因区域的邻近、上游或下游。作为替代,本发明的多核苷酸引物可杂交至编码 CFH 蛋白第 62 位氨基酸的 CFH 基因区域的邻近、上游或下游。

[0067] 如本文所用,术语“引物”是指一种多核苷酸,当其处于合成与核酸链互补的引物延伸产物的条件(例如,存在核苷酸、诱导剂比如 DNA 聚合酶、以及适宜的温度、pH、和电解质浓度)下时能作为核酸合成的起始点。作为替代,当处于两种非连接核酸发生连接(例如,存在邻近的核酸、诱导剂比如 DNA 连接酶、以及适宜的温度、pH、和电解质浓度)的条件

下时,引物可连接至邻近的核酸。本发明的多核苷酸引物可天然存在,如在纯化的限制性消化物中,或可通过合成制备。为了扩增的最大效率,引物优选是单链的,但也可以是双链的。如果是双链的,在使用前首先处理引物以分离其链。优选地,引物是寡聚脱氧核糖核苷酸。引物的确切长度取决于许多因素,包括温度,引物来源和所用方法。在某些实施方案中,本发明的多核苷酸引物至少为 10 个核苷酸长并杂交至与在人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的一侧或另一侧。所述多核苷酸可包含改变,比如一个或多个核苷酸的替换、增加或缺失,条件是它们以相同的特异性程度与目标变体 CFH 基因杂交。

[0068] 在一种实施方案中,本发明提供特异性检测与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的一对引物。在此情况下,第一引物杂交至该变异的上游,第二引物杂交至该变异的下游。应该理解,引物之一杂交至包含与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的 DNA 区域的一条链,而第二引物杂交至包含与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的 DNA 区域的互补链。如本文所述,术语“DNA 区域”是指 DNA 的亚染色体长度。

[0069] 在另一种实施方案中,本发明提供杂交至靶 DNA 上位点的等位基因-特异性引物,其与与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异相重叠。本发明的等位基因特异性引物仅引发与该引物完美互补的等位基因形式发生扩增。该引物例如可与在远端位点杂交的第二引物联合使用。由此可从两种引物开始扩增,得到可检测的产物,其指示是否存在与人发生 AMD 相关的变体 CFH 基因。

### [0070] 3、检测分析

[0071] 在某些实施方案中,本发明涉及用于检测与发生年龄相关黄斑变性有关的 CFH 基因变异的多核苷酸。优选地,这些多核苷酸可在严谨杂交条件下杂交至包含与发生年龄相关黄斑变性有关的 CFH 基因变异的 DNA 区域。

[0072] 本发明的多核苷酸可用于检测与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的任何分析中。这些方法例如可包括 DNA 测序、杂交、连接、或引物延伸方法。此外,这些方法的任何联合可用于本发明。

[0073] 在一种实施方案中,通过 DNA 测序检测和 / 或确定是否存在与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。DNA 序列测定可通过标准方法完成,比如双脱氧链终止技术和凝胶电泳,或通过其它方法比如焦磷酸测序 (Biotage AB, Uppsala, Sweden)。例如,通过双脱氧链终止法的 DNA 测序可使用未标记的引物和标记的(如荧光或放射性)终止子进行。作为替代,可使用标记的引物和未标记的终止子进行测序。样品中 DNA 的核酸序列可与野生型 DNA 的核酸序列相比较,以鉴定是否存在与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。

[0074] 在另一种实施方案中,通过杂交检测和 / 或确定与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。在一种实施方案中,多核苷酸探针与与 AMD 相关的 CFH 基因变异及旁侧核苷酸杂交,但不与野生型 CFH 基因杂交。该多核苷酸探针可包含荧光、放射性或化学标记的核苷酸以便于检测杂交。可通过本领域已知的标准方法比如 Northern 印迹、Southern 印迹、荧光原位杂交 (FISH) 或通过固定于固相载体上的多核苷酸(比如 DNA 阵列或微阵列)杂交来实施并检测杂交。如本文所用,术语“DNA 阵列”和“微阵列”是指可杂交阵列元件的有序排列。阵列元件可安排成优选至少一种或多种不同的阵列元件固定于衬底表面。各阵列元件的杂交信号可独立区分。在一个优选实施方案中,所述阵列元件包含多核苷酸,尽管本发明还可与 cDNA 或其它类型的核酸阵列元件一起使用。

[0075] 在一个具体实施方案中,使用多核苷酸探针用于通过 FISH 杂交基因组 DNA。FISH 例如可用于中期相细胞中以检测基因组 DNA 的缺失。使基因组 DNA 变性以分离 DNA 双螺旋结构中的互补链。然后将本发明的多核苷酸探针加入到变性基因组 DNA 中。若存在与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异,则该探针与基因组 DNA 杂交。然后可通过荧光显微镜检测探针信号(如荧光)以确定是否存在信号。不存在信号则指示不存在与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。在另一具体实施方案中,将标记的多核苷酸探针施用于 DNA 阵列上的固定化多核苷酸。例如可通过测量洗涤后保留在 DNA 阵列上的标记探针的强度来检测杂交。本发明的多核苷酸还可用于商业分析,比如 Taqman 分析 (Applied Biosystems, Foster City, CA)。

[0076] 在另一种实施方案中,通过使用 DNA 聚合酶的引物延伸来检测和 / 或确定是否存在与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。在一种实施方案中,本发明的多核苷酸引物在紧邻变异处杂交。可使用采用标记双脱氧核苷酸终止子的单碱基测序反应来检测变异。若存在变异则导致标记终止子的掺入,而不存在变异则不导致掺入所述终止子。在另一种实施方案中,本发明的多核苷酸引物杂交至与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。该引物或其部分将不与野生型 CFH 基因杂交。若存在变异则导致引物延伸,而不存在变异则不导致引物延伸。所述引物和 / 或核苷酸可进一步包括荧光、放射性或化学探针。可通过测量延伸产物的强度以检测由引物延伸所标记的引物,比如通过凝胶电泳、质谱,或检测荧光、放射性或化学标记的任何其它方法。

[0077] 在另一种实施方案中,通过连接来检测和 / 或确定与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。在一种实施方案中,本发明的多核苷酸引物杂交至与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。该引物或其部分将不与野生型 CFH 基因杂交。还提供在紧邻第一引物处与 CFH 基因区域杂交的第二多核苷酸。这两种多核苷酸引物之一或二种可以被荧光、放射性、或化学标记。若存在与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异,在 DNA 连接酶存在下将发生两种多核苷酸引物的连接作用。连接作用可通过凝胶电泳、质谱检测,或通过测量荧光、放射性或化学标记的强度来检测。

[0078] 在另一种实施方案中,通过单碱基延伸 (SBE) 来检测和 / 或确定与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的存在。例如,可使用荧光标记的引物,其与在添加碱基的标记和引物的标记之间的荧光共振能量转移 (FRET) 相偶联。典型地,该方法,比如 Chen et al., (PNAS94 : 10756-61 (1997), 在此引入作为参考) 所述的方法,使用在 5' 末端标记有 5- 羧基荧光素 (FAM) 的基因座特异性多核苷酸引物。该标记引物被设计成 3' 端紧邻感兴趣多态性位点。标记引物与基因座杂交,使用荧光标记的双脱氧核糖核苷酸 (ddNTPs) 以染料终止子测序方式进行标记引物的单碱基延伸,只是不存在脱氧核糖核苷酸。作为对标记引物波长处激发的响应而使添加 ddNTP 的荧光增强被用于推断所添加核苷酸的身份。

[0079] 与发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的检测方法可包括扩增含该变异的 DNA 区域。可使用任何扩增方法。在一种具体实施方案中,含该变异的 DNA 区域通过使用聚合酶链式反应 (PCR) 扩增。PCR 最早由 Mullis 描述 (参见如 U. S. Pat. Nos. 4, 683, 195, 4, 683, 202 和 4, 965, 188, 在此引入作为参考), 其描述了在基因组 DNA 混合物中无需克隆或纯化而增加 DNA 区域的浓度的方法。其它 PCR 方法也可用于核酸扩增,包括但不限于 RT-PCR、定量 PCR、实时 PCR、快速扩增多态性 DNA 分析、快速扩增 cDNA 末端 (RACE) 或滚环扩增。例如,本发明的多核苷酸引物可与 DNA 混合物 (或可用本发明多核苷酸引物扩增的任何多核苷酸序列)



相合并,其中该 DNA 包含 CFH 基因。该混合物还包括热循环反应所必需的扩增试剂(如,脱氧核糖核苷三磷酸,缓冲剂,等)。根据标准 PCR 方法,混合物经历一系列变性、引物退火和聚合酶延伸步骤以扩增包含 CFH 基因变异的 DNA 区域。所扩增 DNA 区域的长度由引物之间的相对位置决定,因此,该长度是可以控制的参数。例如,该引物的杂交可以如下方式发生,使得邻近变异的引物末端间隔有 1-10,000 个碱基对(如,10 个碱基对(bp)、50bp、200bp、500bp、1,000bp、2,500bp、5,000bp 或 10,000bp)。

[0080] 使用本领域技术人员已知的标准仪器扩增和检测所扩增的 DNA。例如,已开发了許多仪器用于进行核酸扩增,尤其是 PCR,例如 Johnson et al,美国专利号 5,038,852(计算机控制的热循环仪);Wittwer et al, *Nucleic Acids Research*, 17:4353-4357(1989)(毛细管 PCR);Hallby,美国专利号 5,187,084(基于空气的温度控制);Garner et al, *Biotechniques*, 14:112-115(1993)(在 864-孔板中的高通量 PCR);Wilding et al, International application No. PCT/US93/04039(在微-加工结构中的 PCR);Schnipelsky et al, 欧洲专利申请号 90301061.9(公开号 0381501A2)(抛弃型单次使用的 PCR 装置),等等。在某些实施方案中,本文所述发明利用实时 PCR 或本领域已知的其它方法比如 Taqman 分析。

[0081] 在某些实施方案中,与人发生 AMD 相关的变体 CFH 基因可用单链构象多态性分析来检测,其通过单链 PCR 产物的电泳迁移率改变而确定碱基差异,如 Orita et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86, 2766-2770(1989) 中所述。扩增的 PCR 产物可如上述产生、并加热或经其它方式变性,从而形成单链扩增产物。单链核酸可再折叠或形成二级结构,这部分取决于碱基序列。单链扩增产物的不同电泳迁移率可以与靶序列的等位基因之间的碱基序列差异相关联。

[0082] 在一种实施方案中,结合本文所述的一种方法(比如 DNA 测序)来分析扩增的 DNA。作为替代,分析该扩增的 DNA 时还可通过与标记探针杂交、杂交至 DNA 阵列或微阵列,通过掺入生物素化引物并随后用亲合素-酶偶联体检测,或通过将 <sup>32</sup>P- 标记的脱氧核苷三磷酸比如 dCTP 或 dATP 掺入所扩增片段。在一个具体实施方案中,通过电泳或色谱法确定所扩增 DNA 的长度来分析扩增的 DNA。例如,扩增的 DNA 通过凝胶电泳分析。本领域公知凝胶电泳的方法。例如参见 *Current Protocols in Molecular Biology*, eds. Ausubel et al., John Wiley & Sons:1992。扩增的 DNA 例如可通过荧光或放射性方式或使用其它嵌入 DNA 的染料或标记物进行观察。还可将该 DNA 转移至固相载体比如硝酸纤维素膜并在凝胶电泳之后进行 Southern 印迹。在一种实施方案中,使 DNA 暴露于溴化乙锭并在紫外光下显示。

#### [0083] 4、编码 CFH 多肽的治疗性核酸

[0084] 在某些实施方案中,本发明提供编码本文所述 CFH 多肽包括其功能性变体的分离和/或重组核酸。例如 SEQ ID NO:1 或 2 是编码 CFH 的核酸序列且 SEQ ID NO:5 或 6 以及图 5 编码 CFH 多肽。所述核酸可以是单链的或是双链的。这样的核酸可以是 DNA 或 RNA 分子。这些核酸例如可用于制备 CFH 多肽的方法或直接用作治疗剂(如在基因治疗方法中)。

[0085] 可以理解,所述的编码 CFH 多肽的核酸还包括作为 SEQ ID NO:1 或 2 变体的核酸。变体核苷酸序列包括差异一个或多个核苷酸替换、添加或缺失的序列,比如等位基因变体;并由此将包括不同于 SEQ ID NO:1 或 2 所示编码序列的核苷酸序列不同的编码序列。可以测试与 SEQ ID NO:1 或 2 所示编码序列的核苷酸序列不同的编码序列抑制 C3 活化为 C3a 和

C3b 的能力以及灭活已有 C3 的能力。

[0086] 在某些实施方案中,本发明提供与 SEQ ID NO :1 或 2 有至少 80%、85%、90%、95%、97%、98%、99% 或 100% 一致性的分离或重组的核酸序列。本领域普通技术人员将意识到,与 SEQ ID NO :1 或 2 互补的核酸序列以及 SEQ ID NO :1 或 2 的变体也在本发明范围内。在其它实施方案中,本发明的核酸序列可以是分离的、重组的和 / 或与异源核苷酸序列融合的,或在 DNA 文库中。

[0087] 在另一些实施方案中,本发明的核酸还包括在严谨条件下与 SEQ ID NO :1 或 2 所示核苷酸序列、SEQ ID NO :1 或 2 的互补序列、或其片段杂交的核酸。如前所述,本领域普通技术人员将容易理解到促进 DNA 杂交的适当严谨条件可以变化。例如,可以在  $6.0 \times$  氯化钠 / 柠檬酸钠 (SSC) 约  $45^\circ\text{C}$  杂交,随后  $2.0 \times$  SSC  $50^\circ\text{C}$  洗涤。例如,洗涤步骤的盐浓度可以在从约  $2.0 \times$  SSC  $50^\circ\text{C}$  的低严谨性至约  $0.2 \times$  SSC  $50^\circ\text{C}$  的高严谨性之间选择。此外,洗涤步骤中的温度可由室温约  $22^\circ\text{C}$  的低严谨条件升高到约  $65^\circ\text{C}$  的高严谨条件。温度和盐均可变化,或者温度或盐浓度之一保持恒定而另一变量则发生改变。在一种实施方案中,本发明提供在  $6 \times$  SSC 室温随后  $2 \times$  SSC 室温洗涤的低严谨条件下杂交的核酸。

[0088] 因遗传密码的简并性而不同于 SEQ ID NO :1 或 2 所示核酸的分离核酸也在本发明范围内。例如,很多氨基酸对应不止一个三联体。指定相同氨基酸的密码子或同义密码子(例如,CAU 和 CAC 是组氨酸的同义密码子)可导致“沉默”变异,其不影响蛋白质的氨基酸序列。但是,可以预期不引起目标蛋白质的氨基酸序列改变的 DNA 序列多态性将存在于哺乳动物细胞中。本领域技术人员将理解,由于天然等位基因变异,编码特定蛋白质的核酸的一个或更多个核苷酸(高达约 3-5% 的核苷酸)中的这些变异可存在于给定物种的个体中间。任何和所有的这些核苷酸变异以及所得的氨基酸多态性均在本发明范围内。

[0089] 可使用标准重组方法制备本发明的核酸和多肽。例如,本发明的重组核酸可以在表达构建体中与一个或多个调控核苷酸序列可操作性连接。调控核苷酸序列一般将适于用于表达的宿主细胞。本领域已知用于许多宿主细胞的许多类型的适当表达载体和适宜的调控序列。通常,所述一种或多种调控核苷酸序列可包括但不限于启动子序列、前导或信号序列、核糖体结合位点、转录起始和终止序列、翻译起始和终止序列以及增强子或激活子序列。本领域公知的组成型或诱导型启动子包括在本发明内。这些启动子可以是天然存在的启动子或组合超过一种启动子的杂合启动子。表达构建体可在附加体上存在于细胞中,比如质粒,或者表达构建可插入染色体中。表达载体还可包含选择标记基因从而允许选择转化的宿主细胞。选择标记基因是本领域公知的并可随所使用的宿主而改变。

[0090] 在本发明的某些实施方案中,感兴趣核酸被提供于表达载体中,该载体包含编码 CFH 多肽的核苷酸序列并与至少一种调控序列可操作性连接。调控序列是本领域已知的并选用于指导 CFH 多肽的表达。因此,术语调控序列包括启动子、增强子、终止序列、优选的核糖体结合位点序列、优选的 mRNA 前导序列、优选的蛋白质加工序列、优选的用于蛋白质分泌的信号序列、以及其它表达控制元件。调控序列的实例描述于 Goeddel ;Gene Expression Technology :Methods in Enzymology, Academic Press, San Diego, CA (1990) 中。例如,在这些载体中可使用当与之可操作性连接时即控制 DNA 表达的许多表达控制序列中的任意一种以表达编码 CFH 多肽的 DNA 序列。这种有用的表达控制序列,例如包括 SV40 的早期和晚期启动子、tet 启动子、腺病毒或细胞巨化病毒立即早期启动子、RSV 启动子、lac 系统、

trp 系统、TAC 或 TRC 系统、其表达由 T7RNA 聚合酶指导的 T7 启动子、 $\lambda$  噬菌体的主要操纵基因和启动子区、fd 衣壳蛋白的控制区、3-磷酸甘油酸激酶或其它糖酵解酶的启动子、酸性磷酸酶的启动子如 Pho5、酵母  $\alpha$ -接合因子的启动子、杆状病毒系统的多角体启动子和已知控制原核或真核细胞或其病毒的基因表达的其它序列、及其多种组合。应该理解表达载体的设计可以取决于这样的因素，比如：待转化宿主细胞的选择和 / 或期望表达蛋白的类型。此外，还应考虑载体的拷贝数、控制该拷贝数的能力以及由该载体编码的任何其它蛋白质比如抗生素标记的表达。

[0091] 本发明的重组核酸可以通过将所克隆的基因或其部分连接到适于在原核细胞或真核细胞（酵母、禽、昆虫或哺乳动物）或二者中表达的载体中。例如，生产重组 CFH 多肽的表达载体治理和其它载体。例如合适的载体包括下列类型的质粒：用于在原核细胞比如大肠杆菌中表达的 pBR322-来源的质粒、pEMBL-来源的质粒、pEX-来源的质粒、pBTac-来源的质粒、和 pUC-来源的质粒。

[0092] 这些哺乳动物表达载体包含辅助载体在细菌中增殖的原核序列、以及一个或多个在真核细胞内表达的真核转录单元。pcDNA1/amp、pcDNA1/neo、pRc/CMV、pSV2gpt、pSV2neo、pSV2-dhfr、pTk2、pRSVneo、pMSG、pSVT7、pko-neo 和 pHyg 来源的载体是适于转染真核细胞的哺乳动物表达载体的实例。这些载体中的一些经来自细菌质粒比如 pBR322 的序列修饰，以辅助在原核和真核细胞中复制和抗药性选择。作为替代，病毒衍生物比如牛乳头瘤病毒 (BPV-I) 或 Epstein-Barr 病毒 (pHEBo、pREP-源的或 p205) 可用于在真核细胞内瞬时表达蛋白质。其它病毒（包括逆转录病毒）表达系统的实例参见下面关于基因治疗给药体系的说明中。本领域公知用于制备质粒和转化宿主生物的多种方法。对于适于原核和真核细胞的其它表达系统以及一般性重组方法参见 Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory (2001)。有时，可能希望通过使用杆状病毒表达系统表达重组多肽。这些杆状病毒表达系统的实例包括 pVL-源的载体（比如 pVL1392、pVL1393 和 pVL941）、pAcUW-源的载体（比如 pAcUW1）和 pBlueBac-源的载体（比如包含  $\beta$ -gal 的 pBlueBac III）。

[0093] 在一种实施方案中，将设计载体用于在 CHO 细胞中生产目标 CFH 多肽，比如 Pcmv-Script 载体 (Stratagene, La Jolla, Calif.)、pcDNA4 载体 (Invitrogen, Carlsbad, Calif.) 和 pCI-neo 载体 (Promega, Madison, Wis)。在其它实施方案中，将设计所述载体用于在原核宿主细胞（如，大肠杆菌和枯草杆菌）、真核宿主细胞如酵母细胞、昆虫细胞、骨髓瘤细胞、成纤维细胞 3T3 细胞、猴肾或 COS 细胞、貂-肺上皮细胞、人包皮成纤维细胞、人胶质母细胞瘤、和畸胎瘤细胞中生产目标 CFH 多肽。作为替代，所述基因可在无细胞系统比如兔网织红细胞裂解物系统中表达。

[0094] 显然，目标基因构建体可用于在培养物中扩增的细胞中表达目标 CFH 多肽以生产蛋白质，包括融合蛋白或变体蛋白，用于纯化。

[0095] 本发明还涉及用重组基因转染的宿主细胞，该重组基因包括一个或多个目标 CFH 多肽的编码序列（如 SEQ ID NO:1 或 2）。该宿主细胞可以是任何原核或真核细胞。例如，本发明的 CFH 多肽可在细菌细胞比如大肠杆菌、昆虫细胞（如使用杆状病毒表达系统）、酵母、或哺乳动物细胞内表达。本领域技术人员已知其它适宜的宿主细胞。

[0096] 因此，本发明还涉及生产目标 CFH 多肽的方法。例如，用编码 CFH 多肽的表达载体

转染的宿主细胞可在适当条件下培养以进行 CFH 多肽表达。CFH 多肽可以分泌并从包含该 CFH 多肽的细胞和培养基混合物中分离。作为替代,多肽可保留在胞质内或膜组分中,并收获、裂解细胞,分离所述蛋白。细胞培养物包括宿主细胞、培养基和其它副产物。本领域公知适宜的细胞培养基。使用本领域已知的蛋白质纯化技术可从细胞培养基、宿主细胞或二者中分离多肽,包括离子交换色谱、凝胶过滤色谱、超滤、电泳和用对该多肽特定表位具有特异性之抗体的免疫亲和纯化。在一个具体实施方案中,CFH 多肽是包含辅助纯化 CFH 多肽的结构域的融合蛋白。

[0097] 在另一种实施方案中,编码纯化前导序列的融合基因,比如在重组 CFH 多肽期望部分之 N 端的多聚 (His)/ 肠激酶切割位点序列,可以允许通过亲和色谱法使用  $\text{Ni}^{2+}$  金属树脂纯化所表达的融合蛋白。随后可通过使用肠激酶处理除去纯化前导序列以提供纯化的多肽 (如,参见 Hochuliet al., (1987) *J. Chromatography* 411 :177 ;和 Janknecht et al., *PNASUSA* 88 :8972)。

[0098] 制备融合基因的技术是公知的。基本上,根据常规技术连接编码不同多肽序列的多种 DNA 片段,采用平末端或粘末端连接、限制酶消化从而提供适当末端,适当时填平粘性末端,碱性磷酸酶处理以避免不期望的连接,和酶促连接。在另一种实施方案中,可通过常规技术包括自动 DNA 合成仪合成融合基因。作为替代,基因片段的 PCR 扩增可使用锚定引物,其在两个相继基因片段之间产生互补突出端,随后可退火而产生嵌合基因序列 (例如参见 *Current Protocols in Molecular Biology*, eds. Ausubel et al., John Wiley & Sons :1992)。

[0099] 5、其它的治疗方式

[0100] 反义多核苷酸

[0101] 在某些实施方案中,本发明提供包含反义序列的多核苷酸,所述反义序列通过反义机制抑制变体 CFH 基因的表达。反义技术已广泛用于调控基因表达 (Buskirk et al., *Chem Biol* 11,1157-63(2004) ;and Weisset al., *Cell Mol Life Sci*55, 334-58(1999))。如本文所用,“反义”技术表示施用或原位产生在细胞条件下与编码一或多种靶蛋白的感兴趣靶核酸 (mRNA 和 / 或基因组 DNA) 特异性杂交 (如结合) 的分子或其衍生物,从而抑制该蛋白表达,例如通过抑制转录和 / 或翻译,比如经立体阻碍、改变剪接或诱导转录本的切割或其它酶促灭活。所述结合可以是常规的碱基对互补或,或者例如当结合于 DNA 双链时通过双螺旋大沟的特异性相互作用。通常,“反义”技术是指本领域常规使用的技术范畴,包括依赖与核酸序列特异性结合的任何疗法。

[0102] 包含本发明反义序列的多核苷酸例如可以作为表达质粒的组分来递送,当该质粒在细胞中转录时,产生与靶核酸的至少独特部分互补的核酸序列。作为替代,包含反义序列的多核苷酸可在靶细胞外产生,当将其引入靶细胞时,通过与靶核酸杂交而抑制表达。可修饰本发明的多核苷酸从而使其耐受内源性核酸酶,如核酸外切酶和 / 或核酸内切酶,并由此在体内稳定。用于本发明多核苷酸中的核酸分子的实例是 DNA 的氨基磷酸酯、硫代磷酸酯和甲基磷酸酯类似物 (还参见美国专利号 5, 176, 996 ;5, 264, 564 ;和 5, 256, 775)。已综述了构建适用于反义技术的多核苷酸的一般方法,例如见 van der krol et al. (1988) *Biotechniques*6 :958-976 ;和 Stein et al. (1988) *Cancer Res* 48 :2659-2668。

[0103] 反义方法包括设计与编码变体 CFH 基因的靶核酸互补的多核苷酸 (DNA 或 RNA)。

反义多核苷酸可与 mRNA 转录本相结合并阻止感兴趣蛋白质的翻译。尽管优选绝对互补,但并不要求如此。在双链反义多核苷酸的情况下,由此可测试双链 DNA 的单链,或者可分析三链体的形成。杂交能力将取决于互补程度和反义序列的长度。通常,杂交核酸越长,其可以包含与靶核酸越多的碱基错配并仍然形成稳定的双链体(或根据情况时的三链体)。本领域技术人员可通过使用测定杂交复合物熔链温度的常规方法来确定可容忍的错配程度。

[0104] 与 mRNA 靶的 5' 末端比如 5' 非翻译序列直到且包括 AUG 起动密码子互补的反义多核苷酸,应最为有效地抑制该 mRNA 的翻译。但是,最近表明与 mRNA 的 3' 非翻译序列互补的序列也同样有效地抑制 mRNA 翻译(Wagner, R. 1994. Nature 372 :333)。由此,与变体 CFH 基因的 5' 或 3' 非翻译、非编码区互补的反义多核苷酸可用于反义方法中抑制变体 CFH mRNA 的翻译。与 mRNA 的 5' 非翻译区域互补的反义多核苷酸应包括 AUG 起动密码子的互补物。与 mRNA 编码区互补的反义多核苷酸是较低效的翻译抑制剂但也可用于本发明。无论是否设计成杂交至 mRNA 的 5'、3' 或编码区,反义核苷酸至少应为六个核苷酸长度,优选低于约 100 且更优选低于约 50、25、17 或 10 个核苷酸长度。

[0105] 不管所选择的靶序列,优选首先进行体外研究以定量该反义多核苷酸抑制变体 CFH 基因表达的能力。优选在这些研究中使用对照以区分反义基因抑制和反义多核苷酸的非特异性生物作用。还优选在这些研究中比较靶 RNA 或蛋白质的水平与内对照 RNA 或蛋白质的水平。此外,可以设想使用所述反义多核苷酸所得的结果与使用对照反义多核苷酸所得结果进行比较。优选对照反义多核苷酸与测试反义多核苷酸具有大致相同的长度并且对照反义多核苷酸与感兴趣反义序列的差异不超过阻止与靶序列特异性杂交所必要的那些。

[0106] 本发明的多核苷酸,包括反义多核苷酸,可以是 DNA 或 RNA 或其嵌合混合物或衍生物或修饰形式,是单链的或双链的。本发明的多核苷酸可以在碱基部分、糖部分或磷酸骨架进行修饰例如以提高该分子的稳定性、杂交等。本发明的多核苷酸可包括其它附加基团比如肽(如,为靶向宿主细胞受体)或辅助跨细胞膜(例如参见, Letsinger et al., 1989, Proc Natl Acad Sci USA 86 :6553-6556 ; Lemaitre et al., 1987, Proc Natl Acad Sci USA 84 :648-652 ; PCT 公开号 W088/09810, 公开于 1988 年 12 月 15 日)或血脑屏障(例如参见 PCT 公开号 W089/10134, 公开于 1988 年 4 月 25 日)转运的试剂,杂交-触发的切割剂(例如参见, Krol et al., 1988, Bio Techniques 6 :958-976)或嵌入试剂(例如参见, Zon, Pharm. Res. 5 :539-549 (1988))。为此,本发明的多核苷酸可以缀合至另一个分子,比如肽、杂交触发的交联剂、转运试剂、杂交触发的切割剂等。

[0107] 本发明的多核苷酸,包括反义多核苷酸,可包含至少一种修饰碱基部分,其选自包括但不限于以下的组:5-氟尿嘧啶,5-溴尿嘧啶,5-氯尿嘧啶,5-碘尿嘧啶,次黄嘌呤,黄嘌呤,4-乙酰胞嘧啶,5-(羧基羟基三乙基)尿嘧啶,5-羧甲基氨基甲基-2-硫代尿苷,5-羧甲基氨基甲基尿嘧啶,二氢尿嘧啶, $\beta$ -D-半乳糖基 Q 核苷(galactosylqueosine),肌苷,N6-异戊烯基腺嘌呤,1-甲基鸟嘌呤,1-甲基次黄嘌呤,2,2-二甲基鸟嘌呤,2-甲基腺嘌呤,2-甲基鸟嘌呤,3-甲基胞嘧啶,5-甲基胞嘧啶,N6-腺嘌呤,7-甲基鸟嘌呤,5-甲基氨基甲基尿嘧啶,5-甲氧基氨基甲基-2-硫代尿嘧啶, $\beta$ -D-半乳糖基 Q 核苷,5-甲氧基羧甲基尿嘧啶,5-甲氧尿嘧啶,2-甲基硫代-N6-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧代乙酸(v), wybutoxosine,假尿嘧啶,Q 核苷(queosine),2-硫代胞嘧啶,5-甲基-2-硫代尿嘧啶,2-硫代尿嘧啶,4-硫代尿嘧啶,5-甲基尿嘧啶,尿嘧啶-5-氧代乙酸甲酯,尿嘧啶-5-氧代乙酸

(v), 5-甲基-2-硫代尿嘧啶, 3-(3-氨基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶, (acp3)<sub>w</sub>, 以及 2,6-二氨基嘌呤。

[0108] 本发明的多核苷酸还可以包含至少一种修饰的糖部分, 其选自包括但不限于以下的组: 阿拉伯糖、2-氟阿拉伯糖、木酮糖和己糖。

[0109] 本发明的多核苷酸还可含有中性肽样骨架。这些分子被称为肽核酸 (PNA)-寡聚物并例如描述于 Perry-0' Keefe et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci USA 93:14670 和 Eglom et al. (1993) Nature 365:566 中。PNA 寡聚物的一个优势是它们与互补 DNA 结合的能力基本不依赖介质的离子强度, 这是由于该 DNA 的中性骨架。在另一实施方案中, 本发明的多核苷酸含有至少一种修饰的磷酸酯骨架, 其选自硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、二硫代氨基磷酸酯、氨基磷酸酯、二氨基磷酸酯、甲基磷酸酯、烷基磷酸三酯、和 formacetal 或其类似物。

[0110] 在另一实施方案中, 本发明的多核苷酸, 包括反义多核苷酸, 是异头寡核苷酸。异头寡核苷酸与互补 RNA 形成特异性双链杂合体, 与常规单位相反, 其链相互平行 (Gautier et al., 1987, Nucl. Acids Res. 15:6625-6641)。所述寡核苷酸是 2'-O-甲基核糖核苷酸 (Inoue et al., 1987, Nucl. Acids Res. 15:6131-6148) 或嵌合的 RNA-DNA 类似物 (Inoue et al., 1987, FEBS Lett. 215:327-330)。

[0111] 本发明的多核苷酸, 包括反义多核苷酸, 可通过本领域已知的标准方法合成, 如通过使用自动 DNA 合成仪 (比如购自 Biosearch, Applied Biosystems 等)。例如, 硫代磷酸寡核苷酸可通过 Stein et al. Nucl. Acids Res. 16:3209 (1988) 的方法合成, 甲基磷酸酯寡核苷酸可通过使用受控孔径玻璃聚合物载体而制备 (Sarin et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:7448-7451 (1988)), 等等。

[0112] 尽管可以使用与 mRNA 编码区互补的反义序列, 最优选的是与转录的非翻译区以及包含起始甲硫氨酸的区域互补的那些。

[0113] 可将反义多核苷酸递送至体内表达靶基因的细胞。已开发了许多方法用于将核酸递送至细胞, 如, 可将它们直接注射入组织位点, 或可系统性施用被设计成靶向期望细胞的修饰核酸 (如, 与特异性结合靶细胞表面所表达受体或抗原的肽或抗体相连接的反义多核苷酸)。

[0114] 但是, 在某些情况下可能难以实现足以减弱变体 CFH 基因或 mRNA 活性的反义多核苷酸的细胞内浓度。因此, 另一种方法利用重组 DNA 构建体, 其中将反义多核苷酸置于强 pol III 或 pol II 启动子的控制下。使用这种构建体转染患者体内的靶细胞将导致转录足够量的反义多核苷酸, 其将与变体 CFH 基因或 mRNA 形成互补碱基对并由此减弱 CFH 蛋白的活性。例如, 可将载体引入体内, 使得其被细胞吸收并指挥靶向变体 CFH 基因或 mRNA 的反义多核苷酸的转录。这种载体可以保持游离型或成为染色体整合型, 只要其可经转录产生期望的反义多核苷酸。这种载体可通过本领域的标准重组 DNA 技术方法构建。载体可以是质粒、病毒或本领域已知的其它载体, 用于在哺乳动物细胞中复制和表达。启动子可以可操作性地连接至编码反义多核苷酸的序列。编码反义多核苷酸的序列的表达可以通过本领域已知的在哺乳动物细胞优选人细胞中起作用的任何启动子。这些启动子可以是诱导型或是组成型。这些启动子包括但不限于: SV40 早期启动子区 (Bernoist and Chambon, Nature 290:304-310 (1981))、在劳斯肉瘤病毒的 3' 长末端重复中包含的启动子 (Yamamoto et al.,

Cell122 :787-797(1980))、疱疹胸苷激酶启动子 (Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA 78 :1441-1445(1981))、金属硫蛋白基因的调节序列 (Brinster et al, Nature 296 :3942(1982)) 等。任意类型的质粒、粘粒、YAC 或病毒载体可用于制备可直接导入组织位点的重组 DNA 构建体。作为替代,可使用选择性感染期望组织的病毒载体,此时可通过另外途径(如全身)来施用。

[0115] RNAi 构建体 -siRNA 和 miRNA

[0116] RNA 干扰 (RNAi) 是描述双链 (ds)RNA- 依赖型基因特异性转录后沉默的现象。在哺乳动物细胞实验操作中利用这一现象的初步尝试却被作为对长 dsRNA 分子起反应而激活的强烈且非特异性抗病毒防御机制所干扰。Gil et al. Apoptosis 2000,5 :107-114。通过证明合成的 21 核苷酸 RNA 双链可介导哺乳动物细胞内基因特异性 RNAi 而不引发一般性抗病毒防御机制从而显著发展该领域。Elbashir et al. Nature2001,411 :494-498 ; Caplen et al. Proc Natl Acad Sci 2001,98 :9742-9747。结果,小干扰 RNA (siRNA) 和微 RNA(miRNA) 已经成为分析基因功能的强有力工具。化学合成小 RNA 是获得有前景结果的一种途径。许多研究小组也寻求开发可在细胞内产生这种 siRNA 的 DNA 基载体。近来,若干小组已实现了这一目标并公布了相似的策略,通常涉及短发夹 (sh)RNA 的转录,该 (sh)RNA 在细胞内被有效加工形成 siRNA。Paddison et al. PNAS 2002,99 :1443-1448 ;Paddison et al. Genes & Dev 2002,16 :948-958 ;Sui et al. PNAS 2002,8 :5515-5520 ;和 Brummelkamp et al. Science 2002,296 :550-553。这些报告描述了可特异性靶向许多内源性和外源性表达基因的 siRNA 的产生方法。

[0117] 因此,本发明提供包含 RNAi 序列的多核苷酸,其通过 RNAi 或 miRNA 机制起作用而减弱变体 CFH 基因的表达。例如,本发明的多核苷酸可包含减弱或抑制变体 CFH 基因表达的 miRNA 或 siRNA 序列。在一种实施方案中,miRNA 或 siRNA 序列约为 19 个核苷酸至约 75 个核苷酸长,或优选地,约 25 个碱基对至约 35 个碱基对长。在某些实施方案中,该多核苷酸为可被核糖核酸酶(如 Drosha 和 Dicer) 加工的发夹环或茎环。

[0118] RNAi 构建体包含在细胞生理条件下与变体 CFH 基因的 mRNA 转录本的至少一部分的核苷酸序列杂交的核苷酸序列。该双链 RNA 仅需要与能够介导 RNAi 的天然 RNA 足够相似。靶序列与 RNAi 构建体序列之间可容忍的核苷酸错配数目在 5 个碱基对中不超过 1 个,或在 10 个碱基对中不超过 1 个,或在 20 个碱基对中不超过 1 个,或在 50 个碱基对中不超过 1 个。更重要的是,该 RNAi 构建体可特异性靶向变体 CFH 基因。siRNA 双链体中央的错配是最关键的并可基本上消除靶 RNA 的切割。相反,在与靶 RNA 互补的 siRNA 链 3' 末端的核苷酸对于靶识别的特异性没有明显的贡献。

[0119] 可通过本领域已知的序列比较和比对算法优化序列一致性(参见 Gribskov and Devereux, Sequence Analysis Primer, Stockton Press,1991,及其引用的参考),并且例如通过用于在 BESTFIT 软件程序中的 Smith-Waterman 算法使用缺省参数(如 University of Wisconsin Genetic Computing Group) 计算核苷酸序列间的百分差异。优选抑制性 RNA 和靶基因的部分之间超过 90% 序列一致性或甚至 100% 序列一致性。作为替代,所述 RNA 的双链区在功能上可定义为能与靶基因转录物的一部分相杂交的核苷酸序列(如 400mM NaCl, 40mM PIPES pH6.4, 1mM EDTA, 50°C 或 70°C 杂交 12-16 小时;随后洗涤)。

[0120] 可通过本文所述制备多核苷酸的任意方法来生产包含 RNAi 序列的多核苷酸。例

如,包含 RNAi 序列的多核苷酸可通过化学合成法或通过重组核酸技术制备。所处理细胞的内源性 RNA 聚合酶可介导体内转录,或者克隆的 RNA 聚合酶可用于体外转录。本发明的多核苷酸,包括野生型或反义多核苷酸,或通过 RNAi 机制调节靶基因活性的那些,可以包括对磷酸-糖骨架或核苷的修饰,例如从而降低对细胞核酸酶的敏感性、提高生物利用度、改善制剂特性和/或改变其它药物代谢动力学性质。例如,可修饰天然 RNA 的磷酸二酯连接以包括至少一个氮或硫杂原子。可针对性修饰 RNA 结构以允许特异性遗传抑制同时避免对 dsRNA 的一般性应答。同样,可修饰碱基以阻断腺苷脱氨酶的活性。本发明的多核苷酸可通过酶促或部分/全部有机合成而制备,通过体外酶促或有机合成可导入任何经修饰的核糖核苷酸。

[0121] 化学修饰 RNA 分子的方法可以适用于修饰 RNAi 构建体(例如参见,Heidenreich et al. (1997) *Nucleic Acids Res*, 25:776-780; Wilson et al. (1994) *J Mol Recog* 7:89-98; Chen et al. (1995) *Nucleic Acids Res* 23:2661-2668; Hirschbein et al. (1997) *Antisense Nucleic Acid Drug Dev* 7:55-61)。仅为了举例说明, RNAi 构建体的骨架可以用硫代磷酸酯、氨基磷酸酯、二硫代磷酸酯、嵌合的甲基膦酸酯-磷酸二酯、肽核酸、包含 5-丙炔基-嘧啶的寡聚物或糖修饰物(如 2'-取代的核糖核酸苷,  $\alpha$ -构型)修饰。

[0122] 双链结构可通过单个自身互补的 RNA 链或两个互补的 RNA 链形成。RNA 双链可在细胞内或细胞外开始形成。所述 RNA 可以以允许每细胞至少递送一个拷贝的量引入。越高剂量(如,每细胞至少 5、10、100、500 或 1000 个拷贝)双链材料可获得越有效的抑制,但较低剂量也可以有效用于特定应用。抑制是序列特异性的,因为对应 RNA 双链区的核苷酸序列因遗传抑制而被靶向。

[0123] 在某些实施方案中,所述 RNAi 构建体是“siRNA”。这些核酸约为 19-35 个核苷酸长,更优选 21-23 个核苷酸长,例如在长度上与核酸酶“dicing”切割较长双链 RNA 所产生的片段相当。该 siRNA 被理解为募集核酸酶复合物并通过与特异性序列配对而将该复合物引导至靶 mRNA。结果,靶 mRNA 被所述蛋白质复合物中的核酸酶降解或者翻译被抑制。在一个具体实施方案中,所述 21-23 个核苷酸的 siRNA 分子包含 3' 羟基。

[0124] 在另一些实施方案中,所述 RNAi 构建体是“miRNA”。微 RNA(miRNA) 是小的非编码 RNA,通过与同源 mRNA 相互作用而指导基因表达的转录后调节。miRNA 通过与蛋白质编码基因的靶 mRNA 的互补位点相结合而控制基因表达。miRNA 类似于 siRNA。通过较大双链前体分子的核酸裂解切割而加工 miRNA。这些前体分子通常是约 70 个核苷酸长的发夹结构,在发夹中具有碱基配对的 25 或更多个核苷酸。RNA 酶 III-样酶 Drosha 和 Dicer(其也可用于加工 siRNA)切割 miRNA 前体而产生 miRNA。所加工的 miRNA 是单链的并结合在称为 RISC 或 miRNP 的蛋白质复合物内。这种 RNA-蛋白质复合物靶向互补 mRNA。miRNA 抑制靶 mRNA 的翻译或指导其切割。(Brennecke et al., *Genome Biology* 4:228(2003); Kim et al., *Mol. Cells* 19:1-15(2005))。

[0125] 在某些实施方案中,miRNA 和 siRNA 构建体可通过加工较长的双链 RNA 而产生,例如在酶 Dicer 或 Drosha 的存在下。Dicer 和 Drosha 是特异性切割 dsRNA 的 RNA 酶 III-样核酸酶。Dicer 具有独特结构,其包括解旋酶结构域和双 RNA 酶 III 基序。Dicer 还包含与 RDE1/QDE2/ARGONAUTE 家族同源的区域,该家族在遗传学上与低等真核生物中的 RNAi 相关。实际上,在许多情况下,在原本非允许细胞(non-receptive)中,比如培养的真核细



胞或者培养的哺乳动物细胞（非卵母细胞）或完整有机体中，Dicer 的激活或过表达足以允许 RNA 干扰。利用 Dicer 以及其它 RNAi 酶的方法和组合物描述于美国专利申请公开 No. 2004/0086884 中。

[0126] 在一种实施方案中，使用果蝇 (*Drosophila*) 体外系统。在这一实施方案中，含 RNAi 序列或 RNAi 前体的多核苷酸与来自果蝇胚胎的可溶提取物相组合，从而得到一种组合。将该组合保持在将 dsRNA 加工成约 21 至约 23 个核苷酸的 RNA 分子的条件。下。

[0127] 可使用本领域技术人员已知的许多技术纯化 miRNA 和 siRNA 分子。例如，凝胶电泳可用于纯化这些分子。作为替代，非变性方法，比如非变性柱色谱法，可用于纯化 siRNA 和 miRNA 分子。此外，色谱法（如体积排阻色谱）、甘油梯度离心、使用抗体的亲和纯化可用于纯化 siRNA 和 miRNA。

[0128] 在某些实施方案中，效应子结构域的 siRNA 序列的至少一条链具有长约 1 至约 6 个核苷酸或 2 至 4 个核苷酸的 3' 突出端。在另一些实施方案中，3' 突出端长 1-3 个核苷酸。在某些实施方案中，一条链具有 3' 突出端，而另一条链或者为平端或者也具有突出端。各链的突出端长度可以相同或不同。为了进一步增强 siRNA 序列的稳定性，可以稳定化 3' 突出端以防止降解。在一种实施方案中，通过加入嘌呤核苷酸比如腺嘌呤或鸟苷核苷酸而稳定化 RNA。作为替代，使用修饰类似物替换嘧啶核苷酸被容忍且不影响 RNAi 的效力，例如使用 2' - 脱氧胸苷替换尿嘧啶核苷 3' 突出端。缺少 2' 羟基显著增强突出端在组织培养基中对核酸酶的抗性并在体内可以是有益的。

[0129] 在某些实施方案中，包含 RNAi 序列或 RNAi 前体的本发明多核苷酸为发夹结构（称为发夹 RNA）。该发夹 RNA 可外源合成或可通过 RNA 聚合酶 III 启动子的转录在体内形成。制备和使用这种发夹 RNA 以在哺乳动物细胞中用于基因沉默的实例已经描述，例如见 Paddison et al., *Genes Dev*, 2002, 16 :948-58 ;McCaffrey et al., *Nature*, 2002, 418 : 38-9 ;McManus et al., *RNA* 2002, 8 :842-50 ;Yu et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 : 6047-52) 中。优选地，将该发夹 RNA 在细胞或动物中工程化以确保连续且稳定的抑制期望基因。本领域已知通过在细胞中加工发夹 RNA 可制备 miRNA 和 siRNA。

[0130] 在另一些实施方案中，使用质粒递送双链 RNA，如作为转录产物。转录编码序列后，互补性 RNA 转录物碱基配对而形成双链 RNA。

[0131] 适配体和小分子

[0132] 本发明还提供特异性结合与 AMD 相关的变体 CFH 多肽的治疗性适配体 (aptamer)，由此调节变体 CFH 多肽的活性。“适配体”可以是能以高亲和力和特异性结合特异性分子的核酸分子，比如 RNA 或 DNA (Ellington et al., *Nature* 346, 818-22 (1990) ;和 Tuerk et al., *Science* 249, 505-10 (1990))。最典型地通过在体外选择与靶分子的结合而获得适配体。例如，可以通过从多核苷酸池中与变体 CFH 多肽的结合进行体外选择而获得与变体 CFH 多肽特异性结合的适配体。但是，体内选择适配体也是可能的。适配体具有在一定环境中与目标靶分子形成复合物的特异性结合区域，在相同环境中其它物质不与所述核酸形成复合物。通过结合的特异性由适配体对其配体（如变体 CFH 多肽）的相对解离常数 (Kd) 来定义，其中该相对解离常数与适配体对于该环境中其它物质或一般地不相关分子的解离常数相比较。与不相关物质相比，配体（如变体 CFH 多肽）在结合适配体时具有更大的亲和力。通常，适配体对其配体的 Kd 相比适配体对于环境中不相关物质或共存物质的 Kd 至少低 10

倍。更优选地,该  $K_d$  至少低约 50 倍、更优选至少低约 100 倍,最优选至少低约 200 倍。适配体通常约为 10 至约 300 个核苷酸长。更通常地,适配体约为 30 至约 100 个核苷酸长。

[0133] 本领域已知选择对感兴趣靶标有特异性的适配体的方法。例如,有机分子、核苷酸、氨基酸、多肽、细胞表面的靶特征、离子、金属、盐、糖均已表明适于分离可与各自配体特异性结合的适配体。例如,有机染料比如 Hoechst 33258 已成功用作体外选择适配体的靶配体 (Werstuck and Green, *Science* 282 :296-298(1998))。其它小有机分子比如多巴胺、茶碱、磺酰罗丹明 B 和纤维二糖也已用作配体以分离适配体。也已分离抗生素的适配体,比如卡那霉素 A、利维霉素、妥布霉素、新霉素 B、紫霉素、氯霉素和链霉素。对于识别小分子的适配体的综述,参见 Famulok, *Science* 9 :324-9(1999)。

[0134] 本发明的适配体可完全由 RNA 组成。但在本发明的其它实施方案中,适配体可完全或部分由 DNA 组成或部分由其它核苷酸类似物组成。为了特异性抑制体内翻译,优选 RNA 适配体。优选将这种 RNA 适配体作为 DNA 引入细胞并转录为 RNA 适配体。作为替代,可将 RNA 适配体自身引入细胞。

[0135] 通常通过使用已知的称为 SELEX 的体内或体外(最经常体外)选择技术开发与特定配体结合的适配体 (Ellington et al., *Nature* 346,818-22(1990); and Tuerk et al., *Science* 249,505-10(1990))。制备适配体的方法例如还描述于美国专利 No. 5,582,981, PCT 公开 No. W000/20040, 美国专利 No. 5,270,163, Lorsch and Szostak, *Biochemistry*, 33:973(1994), Mannironi et al., *Biochemistry* 36 :9726(1997), Blind, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 :3606-3610(1999), Huizenga and Szostak, *Biochemistry*, 34 :656-665(1995), PCT 公开 No. W099/54506, W099/27133, W097/42317 和美国专利 No. 5,756,291 中。

[0136] 通常,以它们最基本的形式,鉴定适配体的体外选择技术涉及首先制备具有期望长度且包含至少一些随机或突变区域的 DNA 大库 (large pool)。例如,用于适配体选择的常见寡核苷酸库可包含 20-100 个随机核苷酸的区域,在两端旁侧有约 15-25 个核苷酸长的确定序列区,用于结合 PCR 引物。使用标准 PCR 技术扩增寡核苷酸库,尽管也可使用忠实、高效扩增选定核苷酸序列的任何方式。然后在体外转录该 DNA 库以产生 RNA 转录物。然后对该 RNA 转录物进行亲和色谱,尽管也可使用基于特异性结合另一分子(如蛋白或任何靶分子)的能力而选择核酸的任何方法。使用亲和色谱时,通常使转录物经过柱子或与磁珠等接触,其上已固定了靶配体。库中结合于配体的 RNA 分子被保留在柱上或珠上,不结合的序列被洗掉。然后逆转录与配体结合的 RNA 分子并再次经 PCR 扩增(通常在洗脱后)。然后使所选库序列经历另一轮相同类型的选择。通常,库序列经历总共约 3-10 轮重复的选择过程。然后使用标准方法对 cDNA 进行扩增、克隆和测序以鉴定可用作靶配体的适配体的 RNA 分子序列。一旦成功地鉴定了适配体序列,通过从包含诱变的适配体序列的寡核苷酸库起始再进行选择循环可进一步优化适配体。为了用于本发明,优选在模拟正常生理条件的盐浓度和温度下选择结合配体的适配体。

[0137] 尽管完全缺乏关于结合期望配体的结构类型的已有知识,体外选择过程的独特性允许分离结合期望配体的适宜适配体。

[0138] 适配体与相关配体的结合常数优选使得配体具有结合适配体的功能并且在施用该配体时所得配体浓度下配体具有期望的作用。对于体内应用,例如,结合常数应使得在远

低于血清或其它组织中可达到的配体浓度之下发生结合。优选地,体内应用所需的配体浓度还低于可引起机体不期望作用的浓度。

[0139] 本发明还提供特异性结合于与 AMD 相关的变体 CFH 多肽的小分子和抗体,由此抑制变体 CFH 多肽的活性。小分子的实例包括但不限于药物、代谢物、中间体、辅因子、过渡态类似物、离子、金属、毒素以及天然和合成的聚合物(如蛋白质、肽、核酸、多糖、糖蛋白、激素、受体和细胞表面比如细胞壁和细胞膜)。

[0140] 抗体

[0141] 本发明的另一方面涉及抗体。在一种实施方案中,与变体 CFH 多肽特异性反应的抗体可用于检测是否存在变体 CFH 多肽或抑制变体 CFH 多肽的活性。例如,通过使用源自变异 CFH 肽的免疫原,采用标准方法可制备抗-蛋白质/抗-肽抗血清或单克隆抗体(例如见 *Antibodies: A Laboratory Manual* ed. by Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press: 1988))。哺乳动物,比如小鼠、大鼠或兔可用免疫原性形式的变体 CFH 肽、可引起抗体应答的抗原性片段、或融合蛋白进行免疫。在一个具体实施方案中,接种小鼠不表达内源性 CFH,由此有利于分离否则将作为抗自身抗体而被清除的抗体。向蛋白质或多肽赋予免疫原性的技术包括与载体缀合或本领域公知的其它技术。变体 CFH 肽的免疫原性部分可在佐剂存在下施用。免疫的进程可通过检测血浆或血清中的抗体效价而监测。标准 ELISA 或其它免疫分析可与作为抗原的免疫原一起使用以评价抗体水平。

[0142] 使用变体 CFH 多肽的抗原制备物免疫动物后,可获得抗血清,且需要时,可从血清中分离多克隆抗体。为了制备单克隆抗体,可从免疫动物中收获抗体产生细胞(淋巴细胞),并通过标准的体细胞融合方法与永生化细胞比如骨髓瘤细胞融合以得到杂交瘤细胞。本领域公知这些技术,例如包括杂交瘤技术(最初由 Kohler and Milstein 开发, (1975) *Nature*, 256:495-497)、人 B 细胞杂交瘤技术 (Kozbar et al., (1983) *Immunology Today*, 4: 72) 和 EBV-杂交瘤技术以制备人单克隆抗体 (Cole et al., (1985) *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. pp. 77-96)。杂交瘤细胞可经免疫化学筛选用以制备与变体 CFH 多肽特异性反应的抗体并从包含这些杂交瘤细胞的培养物中分离出单克隆抗体。

[0143] 本文所用术语“抗体”意在包括也可与变体 CFH 多肽特异性反应的片段。使用常规技术可将抗体片段化,并可使用上述用于完整抗体的相同方式筛选片段。例如通过使用胃蛋白酶处理抗体可产生 F(ab)<sub>2</sub> 片段。可处理所得 F(ab)<sub>2</sub> 片段以还原二硫键从而产生 Fab 片段。本发明抗体还意在包括双特异性、单链、以及嵌合体和人源化分子,其对变体 CFH 多肽具有亲和力,其亲和力来自所述抗体的至少一个 CDR 区。在优选的实施方案中,抗体进一步包含连接其上并可被检测的标签(如,该标记物可以是放射性同位素、荧光化合物、酶或酶辅因子)。

[0144] 在某些实施方案中,本发明的抗体是单克隆抗体,在某些实施方案中,本发明提供产生特异性结合变体 CFH 多肽的新型抗体的方法。例如,产生特异性结合变体 CFH 多肽的单克隆抗体的方法可包括向小鼠小鼠施用一定量的包含 CFH 多肽的免疫原组合物,其量可有效刺激可检测的免疫应答,从小鼠获得抗体产生细胞(如脾细胞)并使该抗体产生细胞与骨髓瘤细胞融合以获得产生抗体的杂交瘤,测试该产生抗体的杂交瘤以鉴定产生特异性结合变体 CFH 多肽的单克隆抗体的杂交瘤。一旦获得,杂交瘤可在细胞培养中扩增,任选在

杂交瘤-衍生细胞产生特异性结合 CFH 多肽的单克隆抗体的培养条件下。单克隆抗体可从细胞培养物中纯化。

[0145] 如本领域通常的理解,与抗体相关的所用术语“特异性反应”意指,抗体在感兴趣抗原(如变体 CFH 多肽)和非感兴趣的其它抗原之间具有足够选择性,使得该抗体至少可用于检测特定类型生物样品中感兴趣抗原的存在。在使用该抗体的某些方法中,比如治疗性应用,可能需要结合时的较高特异性。单克隆抗体通常更易于(与多克隆抗体相比)有效区别期望抗原与交叉反应的多肽。影响抗体:抗原相互作用特异性的一个特性是抗体对抗原的亲合力。尽管一定范围的不同亲合力均可实现期望的特异性,通常优选抗体具有约  $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-9}$  或更低的亲合力(解离常数)。

[0146] 此外,用于筛选抗体以鉴定所需抗体的技术可影响所需抗体的性质。例如,如果抗体用于结合溶液中的抗原,可能期望在溶液中测试结合。许多不同技术可用于测试抗体和抗原之间的相互作用以鉴定特别期望的抗体。这些技术包括 ELISA、表面等离子体共振结合分析(如 Biacore 结合分析, Bia-core AB, Uppsala, Sweden)、夹心分析法(如,顺磁珠系统,来自 IGEN International, Inc., Gaithersburg, Maryland)、Western 印迹、免疫沉淀分析和免疫组化法。

[0147] 6、筛选测验

[0148] 在某些方面,本发明涉及 CFH 多肽在鉴定作为 CFH 多肽激动剂或拮抗剂的化合物(试剂)中的用途。通过这种筛选鉴定的化合物可在眼细胞(如上皮和内皮细胞)以及其它组织(如肌肉和/或神经元)的细胞中进行测试以评价它们在体内或体外调节 CFH 活性的能力。在某些方面,通过这种筛选鉴定的化合物调节玻璃疣沉积的形成。任选地,可在动物模型中进一步测试这些化合物以评价它们在体内调节 CFH 活性的能力。

[0149] 存在许多方法可以筛选靶向 CFH 多肽的治疗剂。在某些实施方案中,可进行化合物的高通量筛选以鉴定影响 CFH 多肽活性的试剂。很多分析方法,以及基于本公开的内容在此未清楚描述的方法也可以被本领域技术人员所理解。如本文所述,本发明的测试化合物(药物)可通过任何组合化学的方法创制。作为替代,所述化合物可以在体内或体外合成的天然存在的生物分子。待测试其作为 CFH 活性调节剂能力的化合物(试剂)例如可由细菌、酵母、植物或其它生物产生(如天然产物)、经化学制备(如小分子,包括肽模拟物)或重组产生。本发明所涵盖的测试化合物包括非肽有机分子、肽、多肽、肽模拟物、糖、激素和核酸分子。

[0150] 本发明的测试化合物可作为单个、离散的实体提供或在较复杂的文库(比如通过组合化学制备)中提供。这些文库例如可包含醇、卤代烃、胺、酰胺、酯、醛、醚及其它类型的有机化合物。向测试系统提供测试化合物可以是分离的形式或可以作为化合物的混合物,尤其在初始筛选步骤中。任选地,化合物可任选用其它化合物来衍生且具有辅助分离化合物的衍生基团。衍生基团的非限制性实例包括生物素、荧光素、地高辛、绿色荧光蛋白、同位素、多组氨酸、磁珠、谷胱甘肽 S 转移酶(GST)、光活性交联剂或其任意组合。

[0151] 在测试化合物与天然提取物文库的许多药物筛选项目中,为了在给定时间内测试尽可能多的化合物可以期望使用高通量分析。在无细胞系统中进行的分析,比如可源自纯化或半纯化的蛋白质,通常被优选作为“初步”筛选,由此在该筛选中产生的系统可快速开发并较易检测由测试化合物所介导的分子靶中的改变。而且,在体外系统中通常可忽略测

试化合物的细胞毒性或生物利用度的影响,从而分析主要致力于药物对分子靶标的影响。

[0152] 在某些实施方案中,通过它们与本发明 CFH 多肽相互作用的能力鉴定所述化合物。化合物与 CFH 多肽的相互作用可以是共价的或非共价的。例如,该相互作用可以在蛋白质水平使用体外生化方法进行鉴定,包括光交联、放射性标记配体结合和亲和层析 (Jakoby WB et al., 1974, *Methods in Enzymology* 46 :1)。在某些情况下,化合物可通过基于机理的分析进行筛选,比如检测结合 CFH 多肽的化合物的分析。这可包括固相或液相结合事件。作为替代,编码 CFH 多肽的基因可与报告系统 (如  $\beta$ -半乳糖苷酶、萤光素酶或绿色荧光蛋白) 一起转染入细胞并优选通过高通量筛选来筛选文库或用该文库中的个别成员进行筛选。其它基于机理的结合分析可以使用,例如检测自由能改变的结合分析。进行结合分析时可使用固定于孔、珠或芯片上的或者被固定化抗体所俘获的或者经毛细管电泳分辨的靶标。所结合的化合物通常可使用比色法或荧光或表面等离子体共振来检测。

#### [0153] 7、药物组合物

[0154] 用于治疗患有 AMD 的对象的方法的本文所述方法和组合物可用于预防性治疗已诊断或预测有发生 AMD 风险的个体。在此情况下,以足以延迟、减缓或预防 AMD 或相关症状发作的量和剂量来施用所述组合物。作为替代,本发明所述方法和组合物可用于治疗性治疗患有 AMD 的个体。在此情况下,以足以完全或部分地延迟或减缓病情进程的量和剂量、或足以逆转病情至消除该疾病之程度的量或剂量来施用所述组合物。应该理解,用于治疗已诊断或预测有发生 AMD 风险的对象的有效期是足以治疗对象或治疗该疾病本身的剂量或量。

[0155] 在某些实施方案中,本发明化合物 (如分离或重组制备的编码 CFH 多肽的核酸分子或者分离或重组制备的 CFH 多肽) 与药学可接受的载体一起配制。例如,CFH 多肽或编码 CFH 多肽的核酸分子可单独或作为药物制剂 (治疗组合物) 的组分来施用。所述化合物可以配制成用于人类医学中使用的任何常规方式来施用。

[0156] 在某些实施方案中,本发明的治疗方法包括局部外用 (topically)、全身或定点 (locally) 施用。例如,本发明的治疗组合物可配制成用于例如注射 (如静脉内、皮下或肌肉内)、吸入或吹入 (通过口或鼻) 或者口服、口腔含化、舌下、透皮、鼻腔或肠胃外施用。本文所述组合物可被配制为植入物或装置的一部分。当施用,用于本发明的治疗组合物是无热源的、生理可接受的形式。此外,该组合物可以被胶囊化或以粘性形式注射以递送至存在靶细胞比如眼细胞的部位。技术和剂型通常可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA。除 CFH 多肽或编码 CFH 多肽的核酸分子外,治疗用试剂可任选包括在上述任一组合中。此外,作为替代或额外地,治疗用试剂可与根据本发明方法的 CFH 多肽或编码 CFH 多肽的核酸分子同时或相继施用。

[0157] 在某些实施方案中,本发明的组合物可以口服给药,例如采用如下形式:胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂 (使用着味基质,通常是蔗糖与阿拉伯胶或者黄蓍胶)、粉剂、颗粒剂或者作为在含水或非水液体中的溶液剂或混悬剂,或者作为水包油或油包水液体乳液剂,或者作为酏剂或糖浆,或者作为软锭剂 (使用惰性基质,比如凝胶与甘油、或蔗糖与阿拉伯胶) 和 / 或作为漱口剂等,每个包含预定量的作为活性成分的试剂。试剂还可作为推注剂 (bolus)、药糖剂 (electuary) 或糊剂 (paste) 来施用。

[0158] 在用于口服的固体剂型 (胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等) 中,本发明的一种或多种治疗化合物可与一种或多种药学可接受的载体比如柠檬酸钠或磷酸氢钙和 /

或下列任何物质相混合：(1) 填充剂或增容剂比如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和 / 或硅酸；(2) 粘合剂，比如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和 / 或阿拉伯胶；(3) 保湿剂比如甘油；(4) 崩解剂，比如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、与碳酸钠；(5) 溶液阻滞剂比如石蜡；(6) 吸收加速剂比如季铵化合物；(7) 润湿剂比如鲸蜡醇与单硬脂酸甘油酯；(8) 吸附剂比如高岭土与膨润土；(9) 润滑剂，比如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸盐及其混合物；和 (10) 着色剂。在胶囊剂、片剂和丸剂中，药物组合物还可包含缓冲剂。相似类型的固体组合物还可用作使用比如乳糖或奶糖 (milk sugars) 以及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂的软或硬填充明胶胶囊的填充剂。

[0159] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆和酏剂。除活性成分外，液体剂型可包含通常用于本领域的惰性稀释剂，比如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂比如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（特别地，棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和失水山梨醇脂肪酸酯、及其混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物还可包括辅剂比如润湿剂、乳化剂和助悬剂、增甜剂、着味剂、着色剂、香味剂和防腐剂。

[0160] 混悬剂，除活性物质之外，可包含助悬剂比如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇、和失水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶、及其混合物。

[0161] 本文公开的某些组合物可局部外部施用于皮肤或粘膜。该局部外用制剂可进一步包括一种或多种已知有效作为皮肤或角质层渗透增强剂的许多试剂。例如 2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、丙二醇、甲醇或异丙醇、二甲基亚砷和氮酮 (azone)。还可包括另外试剂以制备化妆品可接受的制剂。例如脂肪、蜡、油、染料、香料、防腐剂、稳定剂和表面活性剂。还可包括本领域已知的角质溶解剂。例如水杨酸与硫。

[0162] 局部或透皮给药的剂型包括粉剂、喷剂、膏剂、糊剂、乳剂、洗液、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药学可接受的载体混合，以及与所需的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。除本发明所述化合物（如分离或者重组制备的编码 CFH 多肽的核酸分子或者分离或重组制备的 CFH 多肽）外，膏剂、糊剂、乳剂与凝胶剂可包含赋形剂，比如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌、或其混合物。

[0163] 除所述化合物外，粉末与喷剂可以包含赋形剂，比如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷剂还可包含常规抛射剂比如氯氟烃与挥发性非取代烃比如丁烷与丙烷。

[0164] 应该理解，为个体确定给药方案时应考虑例如改变本发明所述化合物（如分离或者重组制备的编码 CFH 多肽的核酸分子或者分离或重组制备的 CFH 多肽）作用的许多因素、AMD 的严重程度或阶段、给药途径和个体特性比如年龄、体重和体型大小。本领域普通技术人员可确定治疗对象所需的剂量。在一种实施方案中，该剂量的范围可以是约 1.0ng/kg- 约 100mg/kg 对象体重。基于组合物，所述剂量可以连续给予或以周期性间隔给予。例如，在一个或多个分开的时机。多次给予具体组合物所需的时间间隔可以由本领域技术人员无需过多试验即可确定。例如，化合物可以每小时、每天、每周、每月、每年（如以时间释放形式）给予或作为一次给药。

[0165] 在某些实施方案中,适于胃肠外施用的药物组合物可含有 CFH 多肽或编码 CFH 多肽的核酸分子,并组合有一种或多种药学可接受的无菌等渗含水或非水溶液、分散剂、混悬剂或乳液剂,或在临用前即时可重构成无菌注射溶液或分散剂的无菌粉末,其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抗菌剂、使制剂与目标受体的血液等渗的溶质或者助悬剂或增稠剂。可用于本发明药物组合物的适宜的含水和非水载体的实例包括水、乙醇、多元醇(比如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适宜的混合物、植物油比如橄榄油、和可注射的有机酯比如油酸乙酯。例如通过使用涂敷材料(coating materials)比如卵磷脂,在分散剂的情况下通过保持期望颗粒大小以及通过使用表面活性剂可维持适当的流动性。

[0166] 本发明的组合物还可包含辅剂,比如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包括许多抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等可预防微生物作用。还可以期望在该组合物中包括等渗剂比如糖、氯化钠等。另外,通过包含延迟吸收剂比如单硬脂酸铝与明胶可导致注射药物形式的吸收延长。

[0167] 在某些实施方案中,本发明还提供用于在体内产生 CFH 多肽的基因疗法。该疗法通过将 CFH 多核苷酸序列引入缺少正常 CFH 功能的细胞或组织内以实现其疗效。使用重组表达载体比如嵌合病毒或胶体分散体系可实现 CFH 多核苷酸序列的递送。靶向性脂质体也可用于治疗性递送 CFH 多核苷酸序列。

[0168] 如本文所教导的可用于基因疗法的多种病毒载体包括腺病毒、疱疹病毒、痘苗病毒、或 RNA 病毒比如逆转录病毒。逆转录病毒载体可以是鼠或禽逆转录病毒的衍生物。其中可插入单外源基因的逆转录病毒载体的实例包括但不限于:莫洛尼鼠白血病毒(MoMuLV)、哈维鼠肉瘤病毒(HaMuSV)、鼠乳腺肿瘤病毒(MuMTV)以及劳斯肉瘤病毒(RSV)。许多其它的逆转录病毒载体可以掺入多个基因。这些载体均可转移或掺入选择标记基因以便识别并产生转导细胞。通过附加例如糖、糖脂或蛋白质可使得逆转录病毒载体具有靶特异性。优选使用抗体进行靶向。本领域技术人员将认识到可将特异性多核苷酸序列插入逆转录病毒基因组中或附着于病毒包膜上,以允许靶特异性递送包含 CFH 多核苷酸的逆转录病毒载体。在一种优选实施方案中,载体靶向眼细胞或组织。

[0169] 作为替代,通过常规磷酸钙转染,组织培养细胞可用编码逆转录病毒结构基因 gag、pol 和 env 的质粒直接转染。然后用包含感兴趣基因的载体质粒转染这些细胞。所得细胞将逆转录病毒载体释放入培养基中。

[0170] 用于 CFH 多核苷酸的另一靶向递送系统是胶体分散体系。胶体分散系包括高分子复合物、纳米胶囊、微球、小珠以及基于脂质的系统,包括水包油乳液、胶束、混合胶束和脂质体。本发明优选的胶体体系是脂质体。脂质体是可用作体外与体内递送载体的人工膜泡。RNA、DNA 和完整病毒粒子可被包封在水性内部并以生物活性形式递送至细胞(例如参见, Fraley, et al., Trends Biochem. Sci., 6:77, 1981)。使用脂质体载体的高效基因转移方法是本领域已知的,例如参见 Mannino, et al., Biotechniques, 6:682, 1988。脂质体的组成通常是磷脂的组合,通常还组合有甾类尤其是胆固醇。还可使用其它磷脂或其它脂质。脂质体的物理性质取决于 pH、离子强度和是否存在二价阳离子。

[0171] 用于脂质体制备的脂质的实例包括磷脂酰化合物,比如磷脂酰甘油、磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺、鞘脂类、脑苷脂类、以及神经节苷脂。示例性的磷脂包括卵磷脂酰胆碱、二棕榈酰基磷脂酰胆碱以及二硬脂酰基磷脂酰胆碱。脂质体的靶向也可能基于

例如器官特异性、细胞特异性以及细胞器特异性,这些为本领域已知。

[0172] 此外,药物制剂可以基本由在可接受稀释剂中的基因递送系统组成,或者可以包含其中包埋了基因递送载体的缓慢释放基质。作为替代,当由重组细胞完整地制备整个基因递送系统时,例如逆转录病毒包装,该药物制剂可包含产生所述基因递送系统的一个或多个细胞。就后者而言,例如通过可再释放和可生物降解的装置可提供引入病毒包装细胞的方法。近年来,已开发并体内试验了许多缓慢释放聚合物装置用于受控的药物递送,包括蛋白质生物药物,还可以通过操控聚合物组成和形式来改变病毒粒子的释放。许多生物相容性聚合物(包括水凝胶),包括可生物降解以及不可降解的聚合物,均可用于形成通过在特定靶点植入的细胞而持续释放病毒粒子的植入物。本发明的这些实施方案可用于递送外源纯化病毒,其已被掺入聚合物装置中,和用于递送由包封在聚合物装置内的细胞产生的病毒粒子。

[0173] 本领域普通技术人员可确定治疗对象所需的量。应该理解,为个体确定给药方案时,应考虑例如改变本发明所述化合物作用的多种因素、AMD 的严重性或阶段、给药途径以及个体的独特性质比如年龄、体重和体型大小。本领域普通技术人员可确定治疗对象所需的剂量。在一种实施方案中,该剂量的范围可以是约 1.0ng/kg- 约 100mg/kg 对象体重。可持续给药或周期性间隔给药。例如,在一个或多个分开的时期。本领域技术人员无需过多试验即可确定多次给予特定组合物所需的时间间隔。例如,可以每小时、每天、每周、每月、每年(如以时间释放形式)施用化合物或作为一次施用。如本文所用,术语“对象”意指能受 AMD 影响的任何个体动物。对象包括但不限于人、灵长类、马、鸟、牛、猪、狗、猫、小鼠、大鼠、豚鼠、雪貂和兔。在一个优选实施方案中,对象是人。

[0174] 用于本文所述方法的样品可包含来自眼、耳、鼻、牙、舌、表皮、上皮、血、泪、唾液、粘液、尿道、尿、肌肉、软骨、皮肤或任何其它组织的细胞或体液,从中可得到充足的 DNA 或 RNA。

[0175] 样品应经充分加工以提供 DNA 或 RNA 以用于本文所述方法中进行分析。例如,可加工样品以便来自该样品的 DNA 可用于扩增或与另一个多核苷酸杂交。所加工的样品可以是粗制裂解物,其中可用的 DNA 或 RNA 没有从其它细胞物质中纯化。作为替代,可加工样品以从其天然来源的一种或多种污染物中分离可用的 DNA 或 RNA。可使用本领域已知的任何方法加工样品以使得 DNA 或 RNA 可用于本文所述方法中进行分析。加工样品的方法非限制性地可包括裂解和/或纯化细胞与细胞裂解物的机械、化学或分子手段。加工方法可包括例如离子交换色谱、体积排阻色谱、亲和色谱、疏水作用色谱、凝胶过滤色谱、超滤、电泳和使用对所述多肽的特定表位具有特异性之抗体的免疫亲和纯化。

#### [0176] 8. 试剂盒

[0177] 本文还提供试剂盒,如,用于治疗目的的试剂盒或用于在来自个体的样品中检测变体 CFH 基因的试剂盒。在一种实施方案中,试剂盒包含至少一个容器装置,其中放置预定剂量的多核苷酸探针,该探针在严谨条件下杂交至与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异。在另一种实施方案中,试剂盒包含至少一个容器装置,其中放置预定剂量的多核苷酸引物,该引物在严谨条件下杂交至邻近与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的一侧。在另一个实施方案中,在严谨条件下杂交至与人发生 AMD 相关的 CFH 基因变异的另一侧的第二多核苷酸引物以预定剂量提供。试剂盒进一步包含使用该治疗试剂盒或检测样品中 CFH 的诊断试剂盒



的标签和 / 或说明。试剂盒还可包括包装材料, 比如但不限于冰、干冰、泡沫聚苯乙烯、泡沫、塑料、玻璃纸、收缩包装、气泡包、纸、卡板、淀粉花生、扭曲带、金属夹、金属罐、燥石膏、玻璃、和橡胶 ( 参见 [www.papermart.com](http://www.papermart.com) 可得的产品, 例如包装材料 ) 。

[0178] 除非另有说明, 本发明方法的实施将采用细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学、重组 DNA 和免疫学的常规技术, 其在本领域技能之内。这样的技术在文献中有充分地说明。例如参见, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory (2001); *DNA Cloning, Volumes I and II* (D. N. Glover ed., 1985); *Oligonucleotide Synthesis* (M. J. Gait ed., 1984); *Mullis et al. U. S. Patent No. 4,683,195*; *Nucleic Acid Hybridization* (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); *Transcription And Translation* (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); *Culture Of Animal Cells* (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); *Immobilized Cells And Enzymes* (IRL Press, 1986); *B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984); *the treatise, Methods In Enzymology* (Academic Press, Inc., N. Y.); *Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells* (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); *Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155* (Wu et al. eds.), *Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology* (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); *Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV* (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986); *Manipulating the Mouse Embryo*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1986)。

[0179] 实施例

[0180] 下面的实施例用于解释说明的目的而非意在以任何方式进行限定。

[0181] 实施例 1: 对 AMD 相关基因的全基因组 SNP 关联性

[0182] 本文描述了对与 AMD 相关基因的全基因组病例对照的关联性研究。两个关键因素用于设计该试验; 选择明确定义的表型用于病例和对照。病例的定义基于存在至少一些大玻璃疣的定量照相评价并结合威胁视觉的 AMD ( 地理萎缩症 (geographic atrophy) 或新血管 AMD) 的照相证据。对照的定义基于没有玻璃疣或仅有少量小玻璃疣的研究参与者。使用统计学保守方法以校正所测试的大量 SNP 来分析数据, 由此保证假阳性的实际概率不超过所报道的 p- 值。

[0183] 将参与年龄相关眼病研究 (Age-Related Eye Disease Study, AREDS) (AREDS Research Group, *Arch Ophthalmol* 119, 1417, (2001)) 的个体的亚组用于该关联性研究。从 AREDS 样本中, 在最近的研究访问中, 96 个病例对象被鉴定为或者有单眼新生血管形成 (50 例) 或者在黄斑中央或非中央区域有地理萎缩 (46 例)。这些病例对象的另一眼要求具有至少一个大玻璃疣 ( 直径  $>125 \mu\text{m}$  ) 且玻璃疣总面积相当于直径至少为  $1061 \mu\text{m}$  的圆。选择具有大玻璃疣和威胁视觉的 AMD 的研究参与者, 因为可能有发展成脉络膜新血管形成或地理萎缩的许多前兆。对照组为 50 名来自在参与 AREDS 期间没有或很少有玻璃疣 ( 在每眼中直径  $<63 \mu\text{m}$  ) 的 AREDS 样本的个体。所有个体自我识别为 “白人, 非西班牙裔”。尽可能地, 在病例组与对照组中保持同样的性别以及吸烟状态的比例。有意地选择较病例组年长者作为对照组以增加它们保持没有 AMD 的概率 ( 表 1) 。

[0184] 表 1. 样品表型总结

[0185]

	病例 (n = 96)	对照 (n = 50)
男性 (%)	44	54
从不吸烟 (%)	36	52
原来吸烟 (%)	58	48
目前吸烟 (%)	5	0
平均年龄 ( $\pm$ s. d.) (岁)	79 $\pm$ 5.2	82 $\pm$ 2.2
年龄范围 (岁)	65-89	78-87
一只眼睛具有新血管 AMD, 另一只眼睛具有至少一个大玻璃疣 (%)	52	0
一只眼睛具有地理萎缩性 AMD, 另一只眼睛具有至少一个大玻璃疣 (%)	48	0
两只眼睛很少或没有玻璃疣 (%)	0	100

[0186] 实施例 2: 在研究群体中个体的基因分型和 SNP 鉴定

[0187] 使用 Affymetrix GeneChip Mapping100K Set 微阵列对每个个体进行基因分型 (H. Matsuzaki et al., Nat Methods1, 109(2004))。该作图分析由两种各约 50,000SNP 的芯片 (XbaI 和 HindIII) 的组成, 用于每个个体。约 250ng 基因组 DNA 经两种限制性酶 XbaI 和 HindIII 消化并根据 Affymetrix 操作方案加工 (H. Matsuzaki et al., Nat Methods1, 109(2004))。使用 GDAS 软件 (Affymetrix) 分析图像。对于来自各芯片的数据, 使用两种内部质量控制措施: 呼叫率总是超过 95% 且对于 X 染色体的杂合性正确地鉴定个体的性别。将 31 个相同的 SNP 置于两芯片上并检验它们对于同一个体获得相同的基因型以确保样品没有混淆。

[0188] 进行三次试验以测试该系统的重复性。首先, 使用 Xba 芯片处理 4 个样品两次。接着, 与样品平行将由 Affymetrix 提供的参考 DNA 阳性对照的两个复本在 Xba 芯片上分析。最后, 使用 Affymetrix10K SNP 平台比较 3 个个体的结果以检验该分析的准确性 (H. Matsuzaki et al., Genome Res 14, 414(2004))。

[0189] 评价对于各 SNP 产生基因型呼叫的个体的百分比, 以检查对于每个个体 SNP 的基因分型质量。呼叫率 100% 的 SNP 意味着每一个体均对于该 SNP 成功地分配了基因型且没有丢失数据。呼叫率需要至少为 85% 以除去基因型一致性存在问题的 SNP。还除去在数据中为单态性的 SNP, 因为这些 SNP 无法提供信息。除去其中基因型频率偏离 Hardy-Weinberg 平衡预期 ( $HWD \chi^2 > 25, P = 0.05, 1df$ , 经 Bonferroni 校正后) 的 SNP, 因为其较真实不平衡可能包含更多基因分型错误。在全部样品中没有观察到纯合子的 SNP 也因可能由于错误而除去。总之, 在基因分型的 116,204 个 SNP 中, 105,980 个具有呼叫率至少 85% 的 SNP, 并且观察到两个等位基因, 至少观察到一个纯合子, 并且发现  $HWD \chi^2 \leq 25$  从而被考虑。其中, 分析了位于 22 个常染色体上的 103,611 个 SNP。表 2 中可见基因分型质量的总结。

[0190] 表 2. 基因分型质量控制和信息提供

[0191]

每芯片数据质量	
每芯片的中值呼叫率	99.1%
每芯片的最小呼叫率	95.6%
性别匹配的芯片	292 (100%)
每个体数据质量	
每个体的中值呼叫率	99.1%
每个体的最小呼叫率	96.7%
两芯片之间共有SNP的平均匹配数目	30.7/31
两芯片之间共有SNP的最小匹配数目*	28/31
重复性	
Xba重复一致性(重复4次)	99.886%
Xba阳性对照一致性(重复2次)	99.870%
10K一致性(重复3次)	99.767%
呼叫率(每SNP)	
SNP的总数目	116204
具有100%呼叫率的SNP	81456
具有85% - 100%呼叫率的SNP	33262
具有低于85%呼叫率的SNP	1486
基因座位多态性	
未观察到多态性的SNP的数目	8538
具有小等位基因频率<0.01的SNP的数目	3604
仅观察到杂合体的SNP的数目	19
未观察到杂合体的多态性SNP的数目	71
Hardy-Weinberg平衡	
明显在平衡之外的SNP的数目	231

[0192] \*对于大部分,当SNP不匹配时,其是因为SNP之一未被呼叫。在4485个比较中仅观察到3个错配,其相当于99.93%的一致性。

[0193] 实施例3:SNP与疾病状态关联性的统计学分析

[0194] 对每个SNP测试等位基因与疾病状态的关联性。构建等位基因频率的2x2列联表(contingency table)。在无效假设与1自由度无关联性下基于中央 $\chi^2$ 分布,计算Pearson  $\chi^2$ 值和P-值。通过使用Bonferroni校正以校正多次测试的这种名义P-值,其中仅考虑p值小于 $0.05/103,611 = 4.8 \times 10^{-7}$ 的SNP。这就产生了Bonferroni-校正的P-值。该校正已知是保守的且由此可能“过度校正”原始p-值(L. M. McIntyre, E. R. Martin, K. L. Simonsen, N. L. Kaplan, Genet Epidemiol 19, 18(2000))。尽管该技术可能忽略真是关联性,但其调整了大量多重比较且得到了没有低估假阳性率的p-值。

[0195] 基因组对照的两种方法用于寻找群体分层(stratification), GC和GCF(B. Devlin, S. A. Bacanu, K. Roeder, Nat Genet 36, 1129(2004))。在第一种方法中,中位 $\chi^2$ 值被当作很多SNP被假设与该疾病无关联性(无关SNP)的等位基因关联性。该测试统计 $\chi^2_{(1)}$ 值除以该中值,使用 $\chi^2$ 分布检验显著性。作为替代,对于GCF方法,使用无关 $\chi^2$ 统计的均值而非中值;商数(quotient)的显著性经F(1, L)分布来检验,其中L是所用无关SNP的数

目 (B. Devlin, S. A. Bacanu, K. Roeder, NatGenet36, 1129 (2004))。使用两种不同组的不相关 SNP :除两种显著 (见下) SNP 外,所有 SNP 均成功地基因分型,两芯片之间共有的 31 个 SNP 的组合用于该分析 (参见上述实施例 2)。

[0196] 通过寻找在其中观察到所有四个配子 (R. R. Hudson, N. L. Kaplan, Genetics 111, 147 (1985)) 的邻近 SNP 且在那结合该区域而定义候选区。为了观察在候选区内 SNP 之间的连锁不平衡,使用 PHASE2.1 版本推断该区域中的单倍型频率 (M. Stephens, P. Donnelly, Am JHum Genet 73, 1162 (2003); M. Stephens, N. J. Smith, P. Donnelly, Am JHum Genet 68, 978 (2001))。基于推断的在整个区域的单倍型频率,通过首先计算由整体单倍型频率所隐含的两-基因座单倍型频率以计算成对连锁不平衡。然后使用标准方程 (D. L. Hartl, A. G. Clark, Principles of Population Genetics (Sinauer Associates, Sunderland, MA, ed. Third, 1997)) 并使用 GOLD 程序作图 (G. R. Abecasis, W. O. Cookson, Bioinformatics 16, 182 (2000)) 计算连锁不平衡的度量  $D'$  值。

[0197] 为了定义 4-配子区内的较小单倍型模块,使用 HapMap 数据网站 (<http://www.hapmap.org>)。下载 SNP 在 rs10494744 至 rs10484502 区域中的 SNP 基因型。下载 CEU 群体 (北欧和西欧祖先的 CEPH 犹他州群体) 基因型并使用 Haploview 3.0 版本观察。然后使用 Gabriel et al (S. B. Gabriel et al., Science 296, 2225 (2002)) 的方法和参数来定义单倍型模块。

[0198] 跨由 HapMap 模块限定的较窄区域的单倍型也可通过 PHASE2.1 版本推断。考虑进一步分析估计频率至少为 1% 的单倍型。使用最大简约的 PHYLIP 3.62 ("dnapsars" 程序) 来构建系统树。对于单倍型,计算巢式进化枝框架 (nested cladistic framework) 中的优势比 (P. Armitage, G. Berry, Statistical Methods in Medical Research (Blackwell Scientific Publications, Oxford, ed. Second, 1987); A. R. Templeton, E. Boerwinkle, C. F. Sing, Genetics 117, 343 (1987))。

[0199] 计算优势比、置信区间和群体归因风险度 (population attributable risk), 其描述于 P. Armitage, G. Berry, Statistical Methods in Medical Research (Blackwell Scientific Publications, Oxford, ed. Second, 1987) 中。感兴趣等位基因的群体频率 (参见下面实施例 4) 相对高,对于纯合 rs380390 和 rs1329428 分别为 23% 和 41%。因此,从此处所用的病例对照设计研究中所必需计算的优势比将过高估计 (没有改变显著性水平) 需要计算生命期风险的等价相对风险估计。前瞻性队列研究设计将提供在有或没有遗传等位基因的个人的生命期风险的有效估计。

[0200] 实施例 4:补体因子 H 基因的多态性与 AMD 相关

[0201] 在常染色体 SNP 中只有两个, rs380390 和 rs10272438, 与疾病状态显著相关 (Bonferroni 校正后分别为  $p = 0.0043$  和  $p = 0.0080$ ; 图 1A)。对于病例-对照关联性研究比如这的一个的一种批评是群体分层可导致假阳性结果。如果从具有不同等位基因频率的、不同祖先的群体中抽取病例和对照,有可能检测到这些群体差异而非与疾病相关的基因座。本研究中的所有个体自我识别起种族为非西班牙裔白人,从同一 AREDS 群体中抽取所有病例和对照个体。存在一些差别:从办公室人员中招募病例而从无线电和报纸广告人员中招募对照 (AREDS Research Group, Ophthalmology 107, 2224 (2000))。发现 >100,000 个中有两个 SNP 提示没有遗传分层,但使用基因组控制方法以控制该概率 (B. Devlin,

S. A. Bacanu, K. Roeder, Nat Genet 36, 1129 (2004))。始终发现这些测试的显著性没有扩大，因此这两个 SNP 与疾病显著相关。

[0202] SNP rs380390 在所有个体中成功地基因分型。在 21 个个体中，没有确定 SNP rs10272438 的基因型，这似乎超出了 Hardy-Weinberg 平衡 ( $HWE \chi^2 = 36$ )，表明可能出现基因分型错误。通过重测序确定丢失的基因型。包括这些额外的基因型之后，经 Bonferroni 校正后关联性不再显著。此外，具有第 3 低 p- 值的 SNP，rs1329428 (Bonferroni 校正后  $p = 0.14$ )，在同一染色体上距离 rs380390 为 1.8kb。这两个邻近基因座处的基因型频率在病例与对照人群中明显不同 (图 1B)。rs380390 的 C 等位基因和 rs1329428 的 C 等位基因的纯合子明显发生 AMD 的风险增加 (表 1)。由这些基因型造成的风险占群体中观察到病例的约 45% (rs380390)–61% (rs1329428) (表 3)。因此，我们决定集中于这两种 SNP 作为标记我们最有前景的基因座。

[0203] 表 3. 对于不同基因型和单倍型的风险比和群体归因风险度

[0204]

	rs380390 (C/G)	rs1329428 (C/T)
风险等位基因	C	C
等位相关 $\chi^2$ 名义 p- 值	4.1e-08	1.4e-06
优势比 (显性) (95% CI)	4.6 (2.0–11)	4.7 (1.0–22)
PAR (95% CI)	70% (42%–84%)	80% (0%–96%)
HapMap CEU 中的频率	0.70	0.82
优势比 (隐性) (95% CI)	7.4 (2.9–19)	6.2 (2.9–13)
PAR (95% CI)	46% (31%–57%)	61% (43%–73%)
HapMap CEU 中的频率	0.23	0.41

[0205] 显性和隐性是指由具有至少一拷贝 (显性) 和两拷贝 (隐性) 风险等位基因组成的风险因子。PAR 是群体归因风险度。显性优势比和 PAR 比较 AMD 在具有一拷贝风险等位基因的个体中相对于没有风险等位基因拷贝的个体中的可能性。隐性优势比和 PAR 比较 AMD 在具有两拷贝风险等位基因的个体中相对于不超过一拷贝风险等位基因的个体中的可能性。从 CEU HapMap 群体 (北欧和西欧祖先的犹他居民的 CEPH 收藏) 中取得风险基因型的群体频率。

[0206] rs380390 和 rs1329428 位于补体因子 H (CFH) 的基因的内含子中。由于这两个 SNP 是非编码的并且似乎都不改变保守序列，这两个 SNP 可能与对应的功能突变处于连锁不平衡中。为了圈定其中可能存在功能突变的区域，分析遍及该区域的连锁不平衡 (图 2A)。这两个关联 SNP 位于长约 500kb 的高度连锁不平衡区域中。由于这一区域较其它常见的高度连锁不平衡块更长 (S. B Gabriel et al., Science 296, 2225 (2002)) 且在该区域很长一段内没有我们数据组中的 SNP (图 2B)，使用具有更密集 SNP 覆盖的其它数据源来细化该区域。

[0207] 来自 International HapMap 计划的数据用于分析北欧和西欧祖先的犹他居民群体 (CEPH 样本) 中连锁不平衡的模式 (The International HapMap Consortium, Nature 426, 789 (2003))。在感兴趣的 500kb 区中，在该数据组中存在 152 个 SNP。使用连锁不平衡块的标准定义 (S. B Gabriel et al., Science 296, 2225 (2002))，发现这两个相关 SNP 存在于 41kb 长的块内并且完全包含在 CFH 基因之内 (图 2C)。

[0208] 从本研究数据组中在该 41kb 区域存在 6 个 SNP。这些 SNP 形成 4 个频率高于 1% 的优势单倍型 (表 4)。综合而言，这 4 个单倍型代表本研究中 99% 的染色体。重建所推断

的单倍型并构建系统进化树允许评价单倍型之间的进化关系（图 2D）。使用对各个体所推断的单倍型，计算在显性和隐性模型下巢式进化枝框架中的疾病优势比（A. R. Templeton, E. Boerwinkle, C. F. Sing, *Genetics* 117, 343 (1987)）。单倍型 N1 赋予了最高的风险，其是包含在 SNP rs380390 处风险等位基因的仅有单倍型。

[0209] 表 4. 具有推定疾病变体的单倍型块中的单倍型

[0210]

名称	rs2019727	rs10489456	rs3753396	rs380390	rs2284664	rs1329428	频率
N1	A	C	T	C	C	G	0.59
N1	A	C	T	G	C	G	0.0068
N3	A	C	T	G	T	A	0.12
N4	A	T	C	G	C	G	0.15
N5	T	C	T	G	C	A	0.12
N6	T	C	T	G	C	G	0.0071

[0211] 使用程序 PHASE 估算单倍型频率（M. Stephens, P. Donnelly, *Am J Hum Genet* 73, 1162 (2003) ; M. Stephens, N. J. Smith, P. Donnelly, *Am J Hum Genet* 68, 978 (2001)）。用于构建所述单倍型的 SNP 是来自 HapMap 数据所定义 41kb 单倍型块中发现的作图微阵列的 SNP。频率是各单倍型在组合的病例和对照群体中的估计频率。在初始分析中显示关联性的两种 SNP 以黑体表示。

[0212] 具有至少一拷贝该单倍型使 AMD 风险增加 4.6 倍 (95% CI 2.0–11)。具有两拷贝该单倍型使 AMD 风险增加 7.4 倍 (95% CI 3.0–19)。由此，应在单倍型 N1 周围发现功能相关的突变。该突变将发生于 CFH 基因的某处，因为该 41kb 单倍型块完全在 CFH 内。

[0213] 实施例 5：重测序证明 CFH 中的变异与 AMD 相关

[0214] 为了鉴定引起易感 AMD 的功能突变，选择 96 名个体（66 名病例和 30 名对照）用于外显子的重测序，包括外显子 / 内含子连接处。选择大多数这些个体的原因或者是 SNP rs380390 是纯合的（代表相反风险组）或者是 SNP rs10272438 没有成功地基因分型（相同的板用于重测序该 SNP 进行基因分型）。随机选择 3 名另外个体以得到整板 96 例。由 GenAissance (New Haven, CT) 进行引物设计、PCR 扩增、双向测序 PCR 产物和突变分析。

[0215] 测序所有 CFH 外显子，包括 41kb 块之外的，以及 SNP rs380390 区作为对照。优先测序 SNP rs380390 处的纯合子以便更易于确定单倍型。在 93 名个体中成功地重测序 SNP rs380390；来自重测序的基因型在所有病例中匹配原来的基因型。鉴定了共 50 个多态性；其中 17 个具有至少 5% 的较小等位基因频率 (minor allele frequency) (表 5)。在这 17 个中，三个代表非同义突变。若这些 SNP 基于等位基因关联性  $\chi^2$  量度进行排列，在非非同义突变中 SNP rs1061170 最为相关。该 SNP 代表酪氨酸和组氨酸之间的突变。该 SNP 位于 CFH 外显子 9 中，在 41kb 单倍型块的仅 2kb 上游。将该 SNP 加入单倍型分析中显示，97% 具有最高风险单倍型 (N1) 的染色体也具有该风险等位基因 (His)。

[0216] 表 5. 通过重测序鉴定的新多态性

[0217]

区域	位置	变化	类型	MAF	AA 变化	rs 号
启动子	120992	A/G	非编码的	0.005263		
启动子	120865	A/G	非编码的	0.010526		
启动子	120546	C/T	非编码的	0.242105		rs3753394
启动子	120410	T/C	非编码的	0.005263		

启动子	120294	A/G	非编码的	0.005263		
内含子 1	99391	C/T	非编码的	0.117021		rs511397
外显子 2	99242	T/G	非同义的	0.005319	Ser 58 Ala	
外显子 2	99230	G/A	非同义的	0.117021	Val 62 Ile	rs800292
内含子 2	99114	G/A	非编码的	0.005319		
内含子 3	98283	T/C	非编码的	0.005263		
内含子 3	98188	T/G	非编码的	0.005263		
外显子 4	96315	G/A	非同义的	0.005263	Arg 127 His	
外显子 7	87139	A/C	同义的	0.415789		rs1061147
内含子 7	83059	T/C	非编码的	0.005263		
内含子 7	82966	G/T	非编码的	0.410526		rs482934
内含子 7	82957	A/G	非编码的	0.005263		
外显子 9	82232	C/A	非同义的	0.005208	Gln 400 Lys	
外显子 9	82226	C/T	非同义的	0.414894	His 402 Tyr	rs1061170
内含子 9	58652	T/C	非编码的	0.005319		
外显子 10	58516	G/A	同义的	0.22043		rs2274700
内含子 10	58319	A/G	非编码的	0.005319		rs203678
内含子 10	58260	C/G	非编码的	0.005319		
内含子 10	56838	G/T	非编码的	0.367021		rs203674
外显子 12	47084	G/A	非同义的	0.005263	Val 609 Ile	
内含子 12	46992	T/G	非编码的	0.005208		
外显子 13	45721	A/G	同义的	0.143617		rs3753396
外显子 15	43875	A/G	同义的	0.005376		
内含子 15	40549	A/G	非编码的	0.215054		rs7514261
内含子 15	40445	C/T	非编码的	0.021277		
内含子 15	40412	G/C	非编码的	0.365591		rs380390
内含子 15	40335	G/C	非编码的	0.005319		rs380060
内含子 15	40179	C/T	非编码的	0.215054		rs7540032
内含子 15	35577	T/G	非编码的	0.005208		rs435628
内含子 15	35537	C/A	非编码的	0.357895		rs375046
内含子 16	35263	C/T	非编码的	0.005263		rs428060
外显子 17	34821	C/T	同义的	0.026316		
外显子 17	34786	G/T	非同义的	0.005263	Ser 890 Ile	rs515299
内含子 17	31825	A/C	非编码的	0.005319		
外显子 18	31689	G/T	非同义的	0.154255	Glu 936Asp	rs1065489
内含子 18	30673	T/G	非编码的	0.005556		rs385892
内含子 18	30547	T/C	非编码的	0.111702		rs16840522
内含子 18	30546	A/G	非编码的	0.005319		rs385543
外显子 19	30396	G/T	非同义的	0.005319	Val 1007Leu	rs534399
内含子 19	28886	T/C	非编码的	0.154255		rs513699
外显子 20	28877	C/T	同义的	0.154255		rs513729
外显子 20	28867	A/T	非同义的	0.015957	Asn1050Tyr	
内含子 20	28592	A/G	非编码的	0.012987		
内含子 20	26589	G/C	非编码的	0.005618		
外显子 22	25219	C/A	非同义的	0.005556	Pr01166Gln	
外显子 22	25088	C/T	非同义的	0.005618	Arg 1210 Cys	

[0218] 各多态性的定位表示在 GenBank 登记号 AL049744.8 (SEQ ID NO :9) 上或 GenBank 登记号 AL049744.8 的互补 DNA 链上的位置。MAF 是较小等位基因频率。

[0219] 其它数据支持了这一发现 :CFH 中突变与 AMD 相关。CFH 基因位于染色体 1q31, 该区域先前已经 6 次独立的连锁扫描鉴定为与 AMD 相关 (J. Majewski et al., Am J Hum Genet 73, 540 (2003) ; J. M. Seddon, S. L. Santangelo, K. Book, S. Chong, J. Cote, Am J Hum

Genet 73,780(2003);D.E.Weeks et al., Am J Hum Genet 75,174(2004);G.R.Abecasis et al., Am J Hum Genet 74,482(2004);S.K.Iyengar et al., AmJ Hum Genet 74, 20(2004);and D.W.Schultz et al.,Hum Mol Genet 12,3315(2003)。在这些连锁研究之一中,使用单个大家系,作者推断该区域中不同基因中的突变(HEMICENTIN-1)负责AMD(D.W.Schultz et al., Hum Mol Genet 12,3315(2003))。该结论基于观察到在所有测试的多态性中只有HEMICENTIN-1突变与疾病状态完美共分离。但在三个独立的、基于单个群体的关联性研究中没有发现HEMICENTIN-1中突变与AMD一般性相关(G.R.Abecasis et al., Am J Hum Genet 74,482(2004);M.Hayashi et al.,Ophthalmic Genet 25,111(2004);and G.J.McKay et al.,Mol Vis 10,682(2004))。CFH中突变,如本文所述,由此更可能是在染色体1q31处观察到连锁信号的原因。

#### [0220] 实施例6:C5b-9复合物在患AMD的对象眼中的免疫定位

[0221] 补体级联的许多成分,包括末端C5b-9复合物,已被鉴定为患AMD的对象眼中玻璃疣的组分(L.V.Johnson, W.P.Leitner, M.K.Staples, D.H.Anderson, Exp Eye Res 73,887(2001);R.F.Mullins, S.R.Russell, D.H.Anderson, G.S.Hageman, FASEB J 14, 835(2000))。检查4名AMD患者的眼睛以寻找C5b-9的存在(图4)。检查了4名捐献者死后视网膜。3名通过抗盲基金(FFB,the Foundation FightingBlindness)眼睛捐献项目获得。所有这些均经临床诊断为干AMD。通过耶鲁医学院尸检部门获得一对石蜡包埋的来自86岁高龄高加索女性的眼睛。没有获得临床病史。在组织学上,这些视网膜具有多个大的或与最小RPE融合中的玻璃疣并且光感受器丧失符合早期AMD诊断。从耶鲁医学院获得了研究人死后捐赠眼球的许可。

[0222] 摘除术后,将眼球固定于4%多聚甲醛、0.5%戊二醛的0.1M磷酸缓冲液中几天。将固定的眼球移至2%多聚甲醛中储存。从各AMD供体眼球中获取6个0.5cm圆孔组织。其中3个选自连接处萎缩的中央视网膜与更正常视网膜,其余3个选自周边视网膜。将视网膜组织塞包埋入石蜡中并切成5 $\mu$ m切片。

[0223] 脱除石蜡并再水化后,通过在微波炉内在10mM柠檬酸钠(pH6.0)中煮沸10分钟以进行抗原恢复。允许切片冷却20分钟,之后在5% $H_2O_2$ 中进行5分钟的内源性过氧化酶阻断。使用抗人活化补体C5b-9的小鼠单克隆抗体(Quidel Corporation,San Diego,CA, catalogue#A239)进行免疫组化。一级抗体的使用浓度为1:250的1XPBS。生物素化山羊抗小鼠(cat#B A9200)二级抗体(Vector,Burlingame,CA)以1:200的浓度使用。镍增强二氨基联苯胺(DAB;cat#SK4100;Vector)用于显示结合抗体。通过省略一级抗体而获得阴性对照。使用装备有鉴别干涉对比透镜的Zeiss Axioplan显微镜和Zeiss Axiocam数码相机获得图象。

#### [0224] CFH免疫荧光显微分析

[0225] 将供体眼球包埋入最适切割温度化合物(OCT;Miles Laboratory,Elkhart, IN)中,快速冷冻,并于-70 $^{\circ}$ C保存。以8-10 $\mu$ m切割冷冻视网膜切片并置于载玻片上(Superfrost/Plus;Fisher Scientific,Fair Lawn,NJ)。所得的所有人眼球均征得供者知情同意,根据赫尔辛基宣言和Institutional Review Board(IRB)的原则进行使用人眼球的研究。

[0226] 为了免疫荧光标记,将人视网膜的冷冻切片固定于4%多聚甲醛的磷酸盐缓冲液



(PBS) 中 10 分钟。使用稀释于 IC 缓冲液 (PBS, 含 0.2% Tween-20、0.1% 叠氮化钠) 中的 5% 正常驴血清 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) 封闭该组织切片 30 分钟, 使用在染色缓冲液 (IC 缓冲液加 1% 正常驴血清) 中以 1:200 稀释的羊抗-人因子 H 抗体 (Quidel, Santa Clara, CA) 在室温孵育 1 小时。切片在 IC 缓冲液中重复洗涤并用 1:250 稀释于染色缓冲液中的核染料 4',6'-二氨基-2-苯基吡啶 (DAPI; 1  $\mu$ g/mL) 和 Alexa-488 驴抗-羊抗体 (Molecular Probes, Eugene, OR) 孵育 1 小时。用 IC 缓冲液重复洗涤后, 将切片覆盖于封固剂 (Gel Mount; Biomed, Foster City, CA) 中并盖上玻片。对于对照, 使用纯化的人因子 H 蛋白 (Calbiochem, La Jolla, CA) 以 3  $\mu$ g 比 1  $\mu$ l 抗体的比例与抗-人因子 H 抗体一起预孵育 1 小时。然后如前所述将预处理的抗体用于染色组织切片。在装有 Nomarski 光学系统的激光扫描共焦显微镜 (SP2 型; Leica Microsystems, Exton, PA) 上分析样本。在相同的扫描条件下获取免疫标记和阴性对照切片的图象。图象用 Photoshop (Adobe Systems, San Jose, CA) 处理。

[0227] 在所有患者中, 注意到在玻璃膜 (Bruch's membrane) 内有活化补体 C5b-9 沉积。免疫染色经常扩展至包括毛细血管间的立柱 (intercapillary pillars), 并且在玻璃疣内有强染色。在血管基底 (stroma vascularis) 中很少观察到染色。但是, 当其存在时, 其总是位于脉络丛静脉的内壁 (朝向视网膜) 中, 以及在极少情况下位于动脉内壁中。在视网膜或切片的其它地方没有观察到 C5b-9 免疫染色。阴性对照没有显示任何染色。关于玻璃疣组成的这些和其它生化分析可表明 AMD 是由于异常的炎症过程, 其中不恰当的补体活化发挥了作用 (G. S. Hageman et al., Prog Retin Eye Res 20, 705 (2001))。这得到了 AMD 小鼠模型的支持, 其中在玻璃疣内发现了补体成分 (J. Ambati et al., NatMed 9, 1390 (2003))。

[0228] 此外, 年龄和吸烟, AMD 的两种明显风险因素, 影响补体因子 H 的血浆水平 (J. Esparza-Gordillo et al., Immunogenetics 56, 77 (2004))。在来自人 RPE 和脉络膜的 EST 文库也观察到 CFH 序列 (G. Wistow et al., Mol Vis 8, 205 (2002))。免疫荧光试验证实 CFH 存在于眼睛的该区域 (图 3)。从人视网膜切片的两个不同区域所得的荧光图象以及它们相应的 DIC 图象显示在脉络膜血管和邻近 RPE (似乎在玻璃膜下面) 的区域内强烈染色 (图 3)。这一发现与下面的发现相一致: RPE 和脉络膜产生在玻璃疣中发现的若干补体成分的 mRNA (R. F. Mullins, S. R. Russell, D. H. Anderson, G. S. Hageman, FASEB J 14, 835 (2000))。在 AMD 中发现的具有相似组成的玻璃疣也发现于 II 型膜增生性肾小球肾炎 (MPGNII) (一种肾病, R. F. Mullins, N. Aptsiauri, G. S. Hageman, Eye 15, 390 (2001)) 患者的眼中; 因子 H 缺乏可引起 MPGNII (S. R. DCordoba, J. Esparza-Gordillo, E. G. d. Jorge, M. Lopez-Trascasa, P. Sanchez-Corral, Mol Immunol 41, 355 (2004))。我们的免疫染色试验 (图 3 和 4) 提示 AMD 的发病原因, 其中损失、损害和缺乏因子 H 导致在脉络膜毛细血管 (较严重) 和脉络膜血管 (较轻微) 内有补体沉积, 随后血浆蛋白泄漏至玻璃膜中。最后, 80mg/天的锌营养补充降低 AMD 风险; 生化研究表明因子 H 功能对于锌浓度敏感 (AREDS Research Group, Arch Ophthalmol 119, 1417, (2001); A. M. Blom, L. Kask, B. Ramesh, A. Hillarp, Arch Biochem Biophys 418, 108 (2003))。

[0229] 本发明还提供用于鉴定或辅助鉴定有发生 AMD 风险的个体以及用于诊断或辅助诊断 AMD 的多核苷酸。尽管已讨论了本发明的具体实施方案, 但上述说明是示例性的而非限制性的。根据本说明书, 本发明的许多变化对于本领域技术人员是显而易见的。本发明的

全部范围应通过参考权利要求书及其等同物的全部范围、和说明书以及这些改变而确定。

[0230] 本文提及的所有出版物和专利在此通过参考全部引入，如同每个出版物和专利已具体地和各自地指出通过参考而引入。发生冲突时，以本申请包括其中的任何定义为准。

[0231] 还并入以与进入公共数据库相关的登记号为参考的任何多核苷酸和多肽序列，比如那些由基因组研究所 (TIGR) ([www.tigr.org](http://www.tigr.org)) 和 / 或国立生物技术信息中心 (NCBI) ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) 维护的序列。

[0232] 表 6. 重测序使用的引物序列

[0233]

区域	正向引物序列	反向引物序列
启动子	AGAATCGTGGTCTCTGTGTGTGG	AGCAGCTGGTGATATCCTCTGG
启动子	TCAAATGAGAGTGAGCCAGTTGC	CTGTTCAACGTCAGTTCTCC
外显子 1	GTGGGAGTGCAGTGAGAATTGG	AACTCAACAATGTCAAAAGCC
外显子 2	GATAGACCTGTGACTGTCTAGGC	GGCAATAGTGATATAATTCAGGC
外显子 3	ACCTCAGCCTCCCAAAGTGC	TGCATACTGTTTTCCACTCTCC
外显子 4	AAGGAGGAGGAGAAGGAGGAAGG	CAGGCTGCATTCGTTTTTGG
外显子 5	CCACTCCCATAGAAAAGAATCAGG	ACTTCTTGCACCAGTCTCTTCC
外显子 6	GATAAATCATTTATTAAGCGG	GAACCTTGAACACAGAAAATGC
外显子 7	GGATGACTTTGGAGAAGAAGG	TATGAGTTTCGGCAACTTCG
外显子 8	TCATCTTCATTAACAAAGACC	AGATCTATTTTGGTCACTTTCG
外显子 9	CTTTGTAGTAACTTTAGTTCCG	TTATACACAGTTGAAAACC
外显子 10	GGCAACTCTGAGCTTATTTTCC	AGAGTAGGAAAAGCCTGAATGG
外显子 11	CATAGATTATTTTGTACGG	CAAAACTCCCTTCTTTTCCC
外显子 12	ATCTGATGCCCTCTGTATGACC	ATTCAGTACTCAATACATGTCC
外显子 13	CACCATTCTTGATTGTTTAGG	GAATCTCCATAGTAATAAGG
外显子 14	CAATGTGTTGATGGAGAGTGG	ATTGAATTATAAGCAATATGC
外显子 15	CATTTACGCGACAGAATACAGG	GTGTGTGTGTGTGTGTGTGC
内含子 15	AAGGCAGGAAAGTGCCTTATGC	GTCAAATTAAGTAAAATCACC
外显子 16	AACTGTTACACAGCTGAAAAG	GTGGTGATTGATTAATGTGC
外显子 17	GGTGGAGGAATATATCTTTGC	ATAGAATAGATTCAATCATGC
外显子 18	CGATAGACAGACAGACACCAGAAGG	CAGCTATAATTTCCACAGCAGTCC
外显子 19	GTGTAATCTCAATTGCTACGGCTACC	CAAGTAGCTGGGACTTCAGATGC
外显子 20	TAGTTTCATGTCTTTTCTCTC	GAATTTTAAGCACCATCAGTC
外显子 21	CCAGGACTCATTTCTTTACC	CTTCTGACAGAAATATTTGG
外显子 22	TGATGTTTCTACATAGTTGG	GGAGTAAAACAATACATAAAAAATG

[0234]

表 7. 通过重测序鉴定的可与发生 AMD 相关的 CFH 变异. 各变异显示在其周边 DNA 序列的环境中. 各变异的位置是指 GenBank 登记号 AL049744.8 上或 GenBank 登记号 AL049744.8 之互补 DNA 链上的位置

区域	位置	常见/罕见	常见/稀有	稀有/稀有	Log <sub>10</sub> HW P-值	变化	序列环境
启动子	120992	94	1	0	0	A/G	GTACTGGGTTTCTGGGATGTAAT [A/G] ATGTTTCAGTGTGTTTGACCTTGGTGG
启动子	120865	94	0	1	-2.2764618	A/G	ACAAAGTTTAAAAATCCACCAATTC [A/G] AITGTTGATTTTGGGATTTATAAA
启动子	120546	57	30	8	-0.7719879	C/T	AGGGTTATGAAATCCAGAGGATAT [C/T] ACCAGTCTGTGTTGCACATACCA
启动子	120410	94	1	0	0	T/C	GAGTGCAGTGAGAAATGGGTTTAAAC [T/C] TCTGGCAATTTCTGGGCTTGTGGCTT
启动子	120294	94	1	0	0	A/G	TTTCCAGCAAGTCTTCTCCACCT [A/G] ATCACAATTC TTGGAAGAGGAGAAC
内含子 1	99391	72	22	0	0.4512837	C/T	TAAATATACTGTACATTTAAATAGA [C/T] ACTTTATGCACATTAITTTGTTTTA
外显子 2	99242	93	1	0	0	T/G Ser 58 Ala	CTATAAATGCCCGCCCTGGATATAGA [T/G Ser 58 Ala] CTCTTGGAAAATGTAATAATGTTATG
外显子 2	99230	72	22	0	0.4512837	G/A Val 62 Ile	CCCTGGATATAGATCTCTGGAAAT [G/A Val 62 Ile] TAATAATGGTATGCAGGAAGGAGAG
内含子 2	99114	93	1	0	0	G/A	GAAAACCTAGGTGTAAAATACTTAA [G/A] ATTTAATAATGTAGCAATTAATGCCCT
内含子 3	98485	75	20	0	0.2285278	-T/T/Q	CATACTAAATCATAAATCTTTTTTTT [-T/T/Q] CGTTTTAGAAAAGCCCTGTGGACAT
内含子 3	98283	94	1	0	0	T/C	ATATAITTTTAAAGTTTATATATTT [T/C] TCTATGACCAITTTAAAAAGTAAATA
内含子 3	98188	94	1	0	0	T/G	GGATACCATATATCTCTCTTAAACAT [T/G] GAAAATAATTAATAATGAAGTATAACTT
外显子 4	96315	94	1	0	0	G/A Arg 127 His	CAATTGCTAGTGGAGTTAAATACC [G/A Arg 127 His] TGAATGTGCACAGATGGATGGAAC
内含子 4	96211	94	1	0	0	-T/T/Q	AATAAATATCTAAGATTTAAAAAAA [-T/T/Q] GTCCTACATTAATAATCTTAAAGT
外显子 7	87139	46	19	30	-7.9849797	A/C (C) Ala 307 Ala	ATCTGCCAACCCGGGAAATACAGC [A/C (C) Ala 307 Ala] AAATGCACAAGTACTGGCTGGATAC
内含子 7	83071	94	1	0	0	-ATGAGATATAGAA/Q	AGACCTCTCTGTTACATATCTCAGT [-ATGAGATATAGAA/Q] CATCTGAGTCTATCATTTGTTTGG
内含子 7	83059	94	1	0	0	T/C	TTACATATCTCAGTCTGAGTTC [T/C] ATCAITTTGTTTGGCTAGAAACCC
内含子 7	82966	48	16	31	-10.039955	G/T	TGATAAAAATTTATCTCTAATATGA [G/T] TGTHTTATACAGTAAAAATTTCTTTA
内含子 7	82957	94	1	0	0	A/G	TTTATCTCTAATATGAGTGTHTTAT [A/G] CAGTAAAATTTCTTTATACATTTTTT
外显子 9	82232	95	1	0	0	C/A Gln 400 Lys	TCCTTATTTGGAAAATGGATATAAT [C/A Gln 400 Lys] AAAATCATGGAGAAAAGTTTGTACA
外显子 9	82226	46	18	30	-8.6038781	C/T His 402 Tyr	TTTGGAAAATGGATATAATCAAAAAT [C/T His 402 Tyr] ATGGAAAGAAAGTTTGTACAGGTTAA
内含子 9	58652	93	1	0	0	T/C	TATATTACATATTACTTAAATCT [T/C] ATAAAATGTTATGATCAATGCTT
外显子 10	58516	59	27	7	-0.8677698	G/A Ala 473 Ala	ATACATATGCTTTAAAGAAAAGC [G/A Ala 473 Ala] AAATATCAATGCCAACTAGGATATG
内含子 10	58319	93	1	0	0	A/G	TGGGGCTGTATATAATTTCAITTTGA [A/G] AAGATAAGAAAATAAAACCTGCAGG
内含子 10	58260	93	1	0	0	C/G	AGACATCAAATTTTTTTCCTTTTCA [C/G] ATTAATTAATCAGATATTAGTCTGT
内含子 10	56838	54	11	29	-13.007209	G/T	TTTGTACGGTACCCTAATTTATAGTA [G/T] ATCTAAATCAATAAAGCTTTTCTTTC
外显子 12	47084	94	1	0	0	G/A Val 609 Ile	ATTTACAATAGTGGACCTAAATCC [G/A Val 609 Ile] TTCAGCTACACTTTGGATTGTC
内含子 12	46992	95	1	0	0	T/G	ATTGCTGAAAATAAGAAATTAGAACTI [T/G] GAATACCAACTTTTTTCTTTATTAAT
外显子 13	45721	71	19	4	-1.0457792	A/Q Gln 672 Gln	TAAATGAAGGACCTAATAAAAATCA [A/Q Gln 672 Gln] TGTGTTGATGGAGATGGACAACTT

[0235]

外显子15	43875	92	1	0	0	A/G Gly 783 Gly	CTAACATAAGGTTACAGATGTAGAGG [A/G Gly 783 Gly] AAAGAAGGATGGATACACACAGTCT
内含子15	40549	60	26	7	-0.9218916	G/A	AACTCAGAAATATCCCTTGGCAGTT [G/A] TTCTCTTCAGAAATTTGAGATAT
内含子15	40445	90	4	0	0	C/T	CTTGTGAAATTCCAATTTATGTAA [C/T] CAATCACTTTTCATTCGCTTTTC
内含子15	40412	54	10	29	-13.609694	G/C	TTTTCATTGGCTTTTTCAAACTT [G/C] GTCTATAACTTTTGATAATTTGATT
内含子15	40335	93	1	0	0	G/C	TCATTAACCTAATTTGATTTTCTTT [G/C] AGAATTTCTGGGTGGGTTTCTAAT
内含子15	40179	60	26	7	-0.9218916	C/T	CCACATGGTAGTATCCATCTGGAT [C/T] TTAAGCTAATCTTCACTTTTATTTAT
内含子15	35577	95	1	0	0	T/G	CATAAATATATTTTTCATCAAAA [T/G] TCTAATTTTAAATTTTATTTT
内含子15	35537	55	12	28	-12.229741	C/A	TTTTATTTTATTTTATTAATAA [C/A] ATTAATTAATTTTAAATAATTTT
内含子16	35263	94	1	0	0	C/T	ATGAGTTAATATCTCTTGTGCTT [C/T] GTGTAAACAAGAGAAGTCTTTC
外显子17	34821	90	5	0	0	C/T His 878 His	GTTCACAACCCTCAGATAGAACA [C/T His 878 His] GGAACCAATAATCATCCAGGTGTT
外显子17	34786	94	1	0	0	G/T Ser 890 Ile	AAITCATCCAGGCTCTCACAAAGAA [G/T Ser 890 Ile] TTAIGCCACATGGGACTAAAATGAGT
内含子17	31825	93	1	0	0	A/C	ATTGTGTACTTCTCTGTGATGTC [A/C] TAGTAGCTCCTGTATTTTATTTT
外显子18	31689	70	19	5	-1.4115003	G/T Glu 936 Asp	GCCTTCTGTGAAATCTCCACCTGA [G/T Glu 936 Asp] AITTCATGTTGTGTAGCTCA
内含子18	30673	89	1	0	0	T/G	GCTACGGCTACCAATATTTCTTCAG [T/G] CTCTCAATAATGATTTCTAATCTGTA
内含子18	30547	78	11	5	-2.9058654	T/C	IGTTGTACAGTATTCATTTGATCTA [T/C] ATATCCGTAATTTAGAAATCCATTAC
内含子18	30546	93	1	0	0	A/G	GTGTACAGTATTCATTTGATCTAT [A/G] TATCGCTAATTTAGAAATCCATTACA
外显子19	30396	93	1	0	0	G/T Val 1007 Leu	CATACCATGGGAGAGAGAAGGAT [G/T Val 1007 Leu] IGTATAAGCGGGTGAGCAAGTGAC
内含子19	28886	65	29	0	0.9350138	T/C	GGTGGAACCCACTTCTTTTTTCTA [T/C] TCAGACACCTCCTGTGTGAAATCCGC
外显子20	28877	65	29	0	0.9350138	C/T Thr 1046 Thr	ACTTCTTTTTTCTAATTCAGACAC [C/T Thr 1046 Thr] TCCGTGTGAAATCCGCCACAGTAC
外显子20	28867	91	3	0	0	A/T Asn 1050 Tyr	TTCTAATTCAGACACCTCCTGTGTG [A/T Asn 1050 Tyr] ATCCGCCACAGTACAAATTCCTTA
内含子20	28592	75	2	0	0	A/G	AATAGATTTTCAANTGCAATAAAA [A/G] TGAAGTGTGTTGGTGTAAATTCAAAT
内含子20	26589	88	1	0	0	G/C	TGATAATATACAGTCTGTGTTT [G/C] CGTTGGCTTATTTGAAGCTGTATT
外显子22	25219	89	1	0	0	C/A Pro 1166 Gln	GTTYACTGTTTTTATTTTCAGATC [C/A Pro 1166 Gln] GTGTGTAAATCCCGAGAAATTTATG
外显子22	25088	88	1	0	0	C/T Arg 1210 Cys	TAAACGGGATATCGTCTTTCATCA [C/T Arg 1210 Cys] GTTCTCACACATTTGGGAACAACATG

[0236]

表 8. CFHLI 中可与发生 AMD 相关的变异。各变异显示在其周边 DNA 序列的环境中。各变异的位置是指 GenBank 登记号 AL049741.7 上或 GenBank 登记号 AL049741.7 互补 DNA 链上的位置。

区域	位置	常见/罕见	常见/稀有	稀有/稀有	Log HW P-值	变化	序列环境
启动子	24634	49	9	22	-10.77769145	A/G	AAATACCCATTCTCAAAGTCCATC [A/G] GAACAAAATTAATTTGAAAGTAAAT
启动子	24630	57	24	2	0	C/G	ACCCATTCTCAAAGTCCATCAGAA [C/G] AAAATATTTTGAAGTAAATTTGT
启动子	24620	50	9	24	-11.71118554	T/C	AAGTCCATCAGACAAAATTAAT [T/C] TGAAGTAAATTTGTCAAACAATT
启动子	24607	49	8	22	-11.37722688	T/G	AAACAAAATTAATTTGAAGTAAATTT [T/G] GTTCAAACAATTTGGGAACCAATTAC
启动子	24558	74	2	0	0	G/T	ACATACCAAAAATTAATTTCTGATTT [G/T] ACTTTTATAGTCAAAAATATGAA
启动子	24543	49	6	20	-11.82719892	-C/T	TCTTGATTTGACTTTTATAGTCTA [-C/T] AAAATATGAAAACCTATTAAGAAGTT
启动子	24482	68	19	5	-1.372873106	C/T	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGA [C/T] GGAGTCTGCTCTGTCACCCCTGGCT
启动子	24445	74	19	0	0.229044145	G/A	CTCTACCCCTGCTGGAGGGAGTG [G/A] TCGGATCTCAGCTCACTCGCGAACTC
启动子	24426	68	20	5	-1.259964884	C/T	GGAGTGGTCCGATCTCAGCTCAGTG [C/T] GAACTCGCCCTCCCGAGTTCACGGC
启动子	24412	74	19	0	0.229044145	C/T	TCAGCTCACTCGGAACCTCCGGCTCC [C/T] GAGTTACGGCAATTCCTCGCCTCA
启动子	24404	74	12	1	-0.463372133	C/T	CTCGGAAGTCCGCTCCCGAGTTCA [C/T] GCCATCTCTCGCTCGCTCGCCTCCCA
启动子	24303	80	14	0	0	T/G	HTTCACTAGAGATGGGTTTCAACA [T/G] GTTAGCCAGGATGGTCTGAAGTTAC
启动子	24182	74	19	1	0	C/T	CTGATCACTTCACTTGTCTTGGCTA [C/T] TGAATGACTGAACTCTTTGGCTAGA
启动子	24141	92	1	0	0	C/T	CTTGGCTAGAAAAGAGAGGGGCTT [C/T] CTCTTCCCTCTCAATGGCCATTT
外显子1	23873	93	1	0	0	C/G	TCATGCTATAACTGTTAATGAAAG [C/G] AGATTCAAAGCAACACCACCACCAC
外显子1	23857	93	1	0	0	C/A	TAATGAAAAGCAGATTCAAAGCAACA [C/A] CACCACCAGTGAAGTATTTTAGTT
内舍子1	23622	77	12	5	-2.667405836	C/G	AITTTAAATGAGTTAATAATTAAT [C/G] TATTTTATGGAATACCTTTCTAACA
内舍子1	23583	78	13	0	0	A/G	TACTTTCAACATGCAATTAAGCAGG [A/G] AAAATAGAAATAAATTAAGTTCTCC
内舍子1	18334	71	0	20	-20.66326969	-T/T	AGTCACTGACTCTAGTATTAGTAGTG [-T/T] CTTTTCATCTCTAAATTTGTACACTG
内舍子1	18264	73	0	19	-20.20008135	C/T	GCATTTAAGCTAAAATGAAAGAAAA [C/T] ACTATAAGTGGAGATGATTAATAAT
内舍子2	17916	74	10	7	-4.384231059	G/A	GAATAGAGAAGGATATCCAGACAA [G/A] ATCATAAAGGCTTTCGATAATCACAGG
内舍子2	16939	65	17	8	-2.459665125	C/T	ATCCACTCGCCCTCAGCCTCCAAAAG [C/T] GCAGAGATTACAGAGTGGCCACT
内舍子2	16934	60	11	20	-10.15791403	A/G	CTCGCCCTCAGCCTCCAAAAGCCAG [A/G] GATTACGAGAGTGGCCACTTCACC
内舍子2	16837	89	1	0	0	T/G	ACTTCCATCTGTACATTAATCCGT [T/G] TTTGGTCTTAGGACTGTGTTCTT
内舍子3	16599	60	11	19	-9.704247488	G/A	TATGCTTATCTATTATAAAGTTT [G/A] AGAGAAATAAATCTTTTTACAGGT
内舍子3	16543	59	11	20	-10.05211275	T/A	ATAGGTTTGGCACAATCTTTTATC [T/A] TTAITCAITGATTTTCAGTTCCAA
内舍子4	13227	85	5	0	0	T/C	TTGATATATATAAAGTCTGTGTT [T/C] GTATTGGCTTATTGAACTTGTAT
外显子5	13128	89	1	0	0	T/C Pro 211 Pro	ATTTCTAGGGAAAATGTGGGCCCC [T/C Pro 211 Pro] CCACCTATTGACAAATGGGGACATTA
外显子5	13092	66	17	7	-2.450785359	G/A Pro 223 Pro	ACAATGGGACATTTACTTCAITCCC [G/A Pro 223 Pro] TTGTCAGTATATGCTCCAGCTTCAT
外显子6	11741	59	11	20	-10.05211275	G/T Arg 302 Arg	AATCAGCTTGAATTTGTGTGTAACCG [G/T Arg 302 Arg] GGATACTGCTTTTCATCAGCTTCTC
外显子6	11705	19	11	60	-9.704247488	T/A (e) Arg 314 Arg	TTTCATCAGCTTCCACACATTTGG [T/A (e) Arg 314 Arg] ACAACATGTTGGATGGAAAACCTGG
外显子6	11593	19	11	60	-9.704247488	A/C	ITAGIATAAATCAGTCTTAAATTT [A/C] ATTTTTAAGTATGTTTACTCCTT

[0237]

表 9. CFHL3 中可与发生 AMD 相关的变异。各变异显示在其周边 DNA 序列的环境中。各变异的位置是指 GenBank 登记号 AL049741.8 上或 GenBank 登记号 AL049741.8 互补 DNA 链上的位置。

区域	位置	常见/罕见	常见/稀有	稀有/稀有	Log HW P-值	变化	序列环境
启动子	3779	86	2	0	0	A/G	ATTTGACCAATTTGGGGGGGG [A/G] AAAAAACCTTGCCATGCCAAACAGC
启动子	4364	63	17	9	-3.220465172	T/G	AAATCCACAGATGATGTGAAACCAC [T/G] AACTGGAATTTATGAAGCAATTTGT
启动子	4465	64	17	9	-3.26153442	A/C	TCATGGTAGTGCACCTAAATTCAGA [A/C] CCACACTTGGTAACCTAATAATGAAA
启动子	4502	64	17	10	-3.699998612	C/A	AACTAATAATGAAAAGATTTCAAACC [C/A] CAAACAGGGGAACCTGAAAACCTTTGT
外显子1	4607	88	1	0	0	G/C Gly 18 Ala	ACCTTGGGTTTCTGTGCTAATG [G/C Gly 18 Ala] ACAAGGTAAGTTAAAAGAGATCTAA
内含子2	9382	79	2	1	-1.435387193	T/C	ATGTTATGCGATCTTATTTAATA [T/C] GGTAAACAATAATTTTAATAACTTT
内含子4	19710	56	15	8	-2.935633472	-T/Q	TCCCCACATATAAAGTATTTTTTTT [-T/Q] CAGATTCITCAGAAAAGTGTGGGCC
外显子5	19820	56	14	10	-4.079180573	C/T Pro 241 Ser	GTCAAAGAGTCGAGTACCAATGCCAG [C/T Pro 241 Ser] CCTACTATGAACITTCAGGGTCTTAA
外显子5	19885	58	14	8	-3.249405761	A/T Pro 262 Pro	GTAAATGGAGATGGTGGGAACCACC [A/T Pro 262 Pro] AGATCCATACCGTAAGTCTTAAAAE
内含子5	19917	58	14	8	-3.249405761	T/A	ATACGTAAGTCTTAAAAATCTAGA [T/A] CCTGAGAAAATCAGAGTAATAAGTT
内含子5	19928	79	1	0	0	T/C	CITAAAATCTAGATCCTGAGAAA [T/C] CAGAGTAATAAGTTTGTATATTGCT
内含子5	20057	78	0	1	-2.195899652	G/A	CAGATCTAATAATAAGTGTATAA [G/A] CTTGGAAAATCCATGTAAACAATG
内含子5	22921	69	1	0	0	G/T	TATTTTATCCCTAAACTACTACTATTAG [G/T] ATGCCATTTTATTTTCTCATGAAAGA
外显子6	23027	69	1	0	0	TA/-? 280 ?	GAAGAAAACATGAATAAAAAATAACA [TA/-? 280 ?] AAGTTAAAAGGAAGAAGTGCACAGAA
外显子6	23203	66	3	1	-1.147796072	G/A	ATAAGGCAGCATTTGTTACCCCTAAAT [G/A] TAATGCCAACITCCACCTTTCCACT
外显子6	23322	68	0	3	-5.252863221	A/G	AAAGAAAATTAATAATAATAGTTTCA [A/G] TITGCAACTAATAATAATTCACAAA

[0238]

表 10. CFHL4 中可与发生 AMD 相关的变异。各变异显示在染色体 7:32512024-33512123 中其周边 DNA 序列的环境中。

区域	位置	常见/罕见	常见/稀有	稀有/稀有	Log <sub>10</sub> EW P-值	变化	序列环境
启动子	7013	93	1	0	0	C/T	GTTTATTTCAACGGTGTGTCACA [C/T] GGCTCCTATCTTCATTTTCTCTCC
启动子	7369	91	4	0	0	C/G	AATAGTTCAGAGAGCCITTCATGCC [C/G] TGTATTAAAACTCTCTTACTTAAA
启动子	7577	91	5	0	0	C/A	CTGAACCTTGTATTTACTAACTGA [C/A] CTTAAAGCCCTAGCTTTGTGGTAGT
启动子	7585	95	1	0	0	C/G	TGATATTTACTAAGTGAACCTTAAAG [C/G] CCTAGCTTTGTGGTAGTGCACCTTAA
外显子 2	22144	94	2	0	0	T/C Asp 76 Asp	*GGGATTACATTCACATGCACACAAAGA [T/C Asp 76 Asp] GGGTGGTTGCCAACAGTCCCATGCC
外显子 3	32436	94	1	0	0	T/C Ile 132 Ile	CA-GATGGAAAATCTTCAGGTTCAAT [T/C Ile 132 Ile] ACATGTTTGCAAAAATGGATGGTCAG
内含子 5	37640	88	4	2	-2.226371993	T/G	GCTAAAGTCAGTATGTAGCACAAAAT [T/G] AA7AACTAJTAACTATTTGGATTAT
内含子 5	37701	69	18	6	-1.933221388	G/A	TATTTTATCCTAAACTACTCATTAG [G/A] ATGCATTTTATTGTCTCATGAAAAGG
外显子 6	37884	74	19	2	-0.208237586	G/A Gly 306 Gly	ACCATTGAAATTTATGTGTAATTTGG [G/A Gly 306 Gly] ATATAATGGCGAATACATCAGTTCTA

## 序列表

<110> 耶鲁大学

Hoh, Josephine

<120> 治疗眼病的方法和组合物

<130>YU-PW0-038

<150>US60/629, 363

<151>2004-11-18

<150>US60/649, 479

<151>2005-02-02

<150>US 60/672, 346

<151>2005-04-18

<160>59

<170>FastSEQ for Windows Version4.0

<210>1

<211>4004

<212>DNA

<213> 人

<400>1

```

ccttttgcag caagttcttt cctgcactaa tcacaattct tggaagagga gaactggacg 60
ttgtgaacag agttagctgg taaatgtcct cttaaaagat ccaaaaaatg agacttctag 120
caaagattat ttgccttatg ttatgggcta tttgtgtagc agaagattgc aatgaacttc 180
ctccaagaag aaatacagaa attctgacag gttcctggtc tgaccaaaaca tatccagaag 240
gcaccagggc tatctataaa tgccgccctg gatatagatc tcttgaaaat gtaataatgg 300
tatgcaggaa gggagaatgg gttgctctta atccattaag gaaatgtcag aaaaggccct 360
gtggacatcc tggagatact ccttttggta cttttaccct tacaggagga aatgtgtttg 420
aatatggtgt aaaagctgtg tatacatgta atgaggggta tcaattgcta ggtgagatta 480
attaccgtga atgtgacaca gatggatgga ccaatgatat tcctatatgt gaagttgtga 540
agtgtttacc agtgacagca ccagagaatg gaaaaattgt cagtagtgca atggaaccag 600

```



atcgggaata ccattttgga caagcagtac ggtttgtatg taactcaggc tacaagattg 660  
aaggagatga agaaatgcat tgttcagacg atggtttttg gagtaaagag aaaccaaaagt 720  
gtgtggaaat ttcattgcaaa tccccagatg ttataaatgg atctcctata tctcagaaga 780  
ttattttataa ggagaatgaa cgattttcaat ataaatgtaa catgggttat gaatacagtg 840  
aaagaggaga tgctgtatgc actgaatctg gatggcgtcc gttgccttca tgtgaagaaa 900  
aatcatgtga taatccttat attccaaatg gtgactactc acctttaagg attaaacaca 960  
gaactggaga tgaatcaccg taccagtgtg gaaatggttt ttatcctgca acccggggaa 1020  
atacagcaaa atgcacaagt actggctgga tacctgctcc gagatgtacc ttgaaacctt 1080  
gtgattatcc agacattaaa catggaggtc tatatcatga gaatatgcgt agaccatact 1140  
ttccagtagc tgtaggaaaa tattactcct attactgtga tgaacatttt gagactccgt 1200  
caggaagtta ctgggatcac attcattgca cacaagatgg atggctgcca gcagtacat 1260  
gcctcagaaa atgtttatfff ccttattttgg aaaatggata taatcaaaat catggaagaa 1320  
agttttgtaca gggtaaatct atagacgttg cctgccatcc tggctacgct cttccaaaag 1380  
cgcagaccac agttacatgt atggagaatg gctggctctcc tactcccaga tgcacccgtg 1440  
tcaaaacatg ttccaaatca agtatagata ttgagaatgg gttttatttct gaatctcagt 1500  
atacatatgc cttaaaagaa aaagcgaaat atcaatgcaa actaggatat gtaacagcag 1560  
atggtgaaac atcaggatca attacatgtg ggaaagatgg atggctcagct caaccacgt 1620  
gcattaaate ttgtgatate ccagtattta tgaatgccag aactaaaaat gacttcacat 1680  
ggttttaagct gaatgacaca ttggactatg aatgccatga tggttatgaa agcaatactg 1740  
gaagcaccac tggttccata gtgtgtgggtt acaatggttg gtctgattta cccatatggt 1800  
atgaaagaga atgcgaactt cctaaaatag atgtacactt agttcctgat cgcaagaaag 1860  
accagtataa agttggagag gtgttgaaat tctcctgcaa accaggattt acaatagttg 1920  
gacctaate cgttcagtg c taccactttg gattgtctcc tgacctcca atatgtaaag 1980  
agcaagtaca atcatgtggt ccacctctg aactcctcaa tgggaatggt aaggaaaaaa 2040  
cgaaagaaga atatggacac agtgaagtgg tggaatatta ttgcaatcct agatttctaa 2100  
tgaagggacc taataaaatt caatgtgttg atggagatg gacaacttta ccagtgtgta 2160  
ttgtggagga gactacctgt ggagatatac ctgaacttga acatggctgg gccagcttt 2220  
cttcccctcc ttattactat ggagattcag tggaaattcaa ttgctcagaa tcatttaca 2280  
tgattggaca cagatcaatt acgtgtattc atggagtatg gacccaactt ccccagtggt 2340  
tggcaataga taaacttaag aagtgcaaat catcaaattt aattatactt gaggaacatt 2400  
taaaaaaca gaaggaatc gatcataatt ctaacataag gtacagatgt agaggaaaag 2460  
aaggatggat acacacagtc tgcataaatg gaagatggga tccagaagtg aactgtcaa 2520  
tggcacaat acaattatgc ccacctccac ctgagattcc caattctcac aatagacaa 2580  
ccacactgaa ttatcgggat ggagaaaaag tatctgttct ttgccaagaa aattatctaa 2640  
ttcaggaagg agaagaaatt acatgcaaag atggaagatg gcagtcaata cactctgtg 2700  
ttgaaaaaat tccatgttca caaccacctc agatagaaca cggaaccatt aattcatcca 2760  
ggtcttcaca agaaagtat gcacatggga ctaaattgag ttatacttgt gagggtggtt 2820  
tcaggatate tgaagaaaaat gaaacaacat gctacatggg aaaatggagt tctccacctc 2880  
agtgatgaagg ccttcttgtt aaatctccac ctgagatttc tcatgggtgtt gtagctcaca 2940

tgtcagacag ttatcagtat ggagaagaag ttacgtacaa atgttttgaa ggttttggaa 3000  
 ttgatgggcc tgcaattgca aaatgcttag gagaaaaatg gtctcaccct ccatcatgca 3060  
 taaaaacaga ttgtctcagt ttacctagct ttgaaaatgc catacccatg ggagagaaga 3120  
 aggatgtgta taaggcgggt gagcaagtga cttacacttg tgcaacatat taaaaatgg 3180  
 atggagccag taatgtaaca tgcattaata gcagatggac aggaaggcca acatgcagag 3240  
 acacctcctg tgtgaatccg cccacagtac aaaatgctta tatagtgtcg agacagatga 3300  
 gtaaatatcc atctggtgag agagtacgtt atcaatgtag gagcccttat gaaatgtttg 3360  
 gggatgaaga agtgatgtgt ttaaatggaa actggacgga accacctcaa tgcaaagatt 3420  
 ctacaggaaa atgtgggccc cctccaccta ttgacaatgg ggacattact tcattcccgt 3480  
 tgtcagtata tgctccagct tcatcagttg agtaccatg ccagaacttg tatcaacttg 3540  
 agggtaaaca gcgaataaca tgtagaatg gacaatggtc agaaccacca aatgcttac 3600  
 atccgtgtgt aatatcccga gaaattatgg aaaattataa catagcatta aggtggacag 3660  
 ccaaacagaa gctttattcg agaacaggtg aatcagttga atttgtgtgt aaacggggat 3720  
 atcgtctttc atcacgttct cacacattgc gaacaacatg ttgggatggg aaactggagt 3780  
 atccaacttg tgcaaaaaga tagaatcaat cataaagtgc acacctttat tcagaacttt 3840  
 agtattaaat cagttctcaa tttcattttt tatgtattgt tttactcctt tttattcata 3900  
 cgtaaaatth ttgattaatt tgtgaaaatg taattataag ctgagaccgg tggctctctt 3960  
 cttaaaagca ccatattaaa tcttgaaaaa ctaaaaaaaaaaaa 4004

<210>2

<211>1702

<212>DNA

<213> 人

<400>2

ccttttgcag caagttcttt cctgcactaa tcacaattct tggaagagga gaactggacg 60  
 ttgtgaacag agttagctgg taaatgtect cttaaaagat ccaaaaaatg agacttctag 120  
 caaagattat ttgccttatg ttatgggcta tttgtgtagc agaagattgc aatgaacttc 180  
 ctccaagaag aaatacagaa attctgacag gttcctggtc tgaccaaaaca tatccagaag 240  
 gcaccagggc tatctataaa tgccgccctg gatatagatc tcttgaaaat gtaataatgg 300  
 tatgcaggaa gggagaatgg gttgctctta atccattaag gaaatgtcag aaaaggccct 360  
 gtggacatcc tggagatact ccttttggta cttttaccct tacaggagga aatgtgtttg 420  
 aatatggtgt aaaagctgtg tatacatgta atgaggggta tcaattgcta ggtgagatta 480  
 attacctgga atgtgacaca gatggatgga ccaatgatat tcctatatgt gaagttgtga 540  
 agtgtttacc agtgacagca ccagagaatg gaaaaattgt cagtagtgca atggaaccag 600  
 atcgggaata ccattttgga caagcagtac ggtttgtatg taactcagge tacaagattg 660  
 aaggagatga agaaatgcat tgttcagacg atggtttttg gagtaaaagag aaaccaaaagt 720  
 gtgtggaaat ttcattgcaa tccccagatg ttataaatgg atctcctata tctcagaaga 780  
 ttattttataa ggagaatgaa cgatttcaat ataaatgtaa catgggttat gaatacagtg 840

aaagaggaga tgctgtatgc actgaatctg gatggcgtcc gttgccttca tgtgaagaaa 900  
 aatcatgtga taatccttat attccaaatg gtgactactc acctttaagg attaaacaca 960  
 gaactggaga tgaaatcacg taccagtgtg gaaatggttt ttatcctgca acccggggaa 1020  
 atacagcaaa atgcacaagt actggctgga tacctgctcc gagatgtacc ttgaaacctt 1080  
 gtgattatcc agacattaaa catggaggtc tatatcatga gaatatgctg agaccatact 1140  
 ttccagtagc tgtaggaaaa tattactcct attactgtga tgaacatttt gagactccgt 1200  
 caggaagtta ctgggatcac attcattgca cacaagatgg atggctcgcca gcagtacat 1260  
 gcctcagaaa atgttatttt ccttatttgg aaaatggata taatcaaaat catggaagaa 1320  
 agtttgtaca gggtaaatct atagacgttg cctgccatcc tggctacgct cttccaaaag 1380  
 cgcagaccac agttacatgt atggagaatg gctggctctcc tactcccaga tgcatccgtg 1440  
 tcagctttac cctctgaact tctgatcgaa ggtcatccct ctccagcttg agtggatcaa 1500  
 agatgacaag ggccaatgga accaagtttg agtcttgcca ggtcaatact tgggtcctga 1560  
 gtatggtgac tagtatctgt tttgttatgt gtgtattatt ccagccagaa tgggaaatgc 1620  
 taattcagct cctccaggca gcccaatggg gctgggtggct ttgagattat taaactcttt 1680  
 ctctgctgca aaaaaaaaaa aa 1702

<210>3

<211>4252

<212>DNA

<213> 小家鼠

<400>3

aagtctttcc ctgctgtgac cacagttcat agcagagagg aactggatgg tacagcacag 60  
 atttctcttg gagtcagttg gtcccagaaa gatccaaatt atgagactgt cagcaagaat 120  
 tatttggtt atattatgga ctgtttgtgc agcagaagat tgtaaaggct ctctccaag 180  
 agaaaattca gaaattctct caggctcgtg gtcagaacaa ctatatccag aaggcaccca 240  
 ggctacctac aaatgccgcc ctggataccg aacacttggc actattgtaa aagtatgcaa 300  
 gaatggaaaa tgggtggcgt ctaaccatc caggatatgt cggaaaaagc cttgtgggca 360  
 tcccggagac acaccctttg ggctccttag gctggcagtt ggatctcaat ttgagtttgg 420  
 tgcaaagggt gtttataacct gtgatgatgg gtatcaacta ttaggtgaaa ttgattaccg 480  
 tgaatgtggt gcagatggct ggatcaatga tattccacta tgtgaagttg tgaagtgtct 540  
 acctgtgaca gaactcgaga atggaagaat tgtgagtggg gcagcagaaa cagaccagga 600  
 atactatttt ggacaggtgg tgcggtttga atgcaattca ggcttcaaga ttgaaggaca 660  
 taaggaaatt cattgctcag aaaatggcct ttggagcaat gaaaagccac gatgtgtgga 720  
 aattctctgc acaccaccgc gagtggaaaa tggagatggg ataaatgtga aaccagttta 780  
 caaggagaat gaaagatacc actataagtg taagcatggg tatgtgcccc aagaaagagg 840  
 ggatgccgct tgcacaggct ctggatggag ttctcagcct ttctgtgaag aaaagagatg 900  
 ctcacctct tatattctaa atggtatcta cacacctcac aggattatac acagaagtga 960  
 tgatgaaate agatatgaat gtaattatgg cttctatcct gtaactggat caactgttct 1020

aaagtgtaca cccactggct ggatccctgt tccaagatgt accttgaaac catgtgaatt 1080  
tccacaattc aatatggac gtctgtatta tgaagagagc ctgagacca acttcccagt 1140  
atctatagga aataagtaca gctataagtg tgacaacggg ttttcaccac cttctgggta 1200  
ttcctgggac taccttcggt gcacagcaca aggggtgggag cctgaagtcc catgcgtcag 1260  
gaaatgtggt ttccattatg tggagaatgg agactctgca tactgggaaa aagtatatgt 1320  
gcagggtcag tctttaaaag tccagtgtta caatggctat agtcttcaaa atggccaaga 1380  
cacaatgaca tgtacagaga atggctggtc ccctcctccc aaatgcatcc gtatcaagac 1440  
atgttcagca tcagatatac acattgacaa tggatttctt tctgaatctt cttctatata 1500  
tgctctaaat agagaaacat cctatagatg taagcaggga tatgtgacaa atactggaga 1560  
aatatcagga tcaataactt gccttcaaaa tggatgggtca cctcaaccct catgcattaa 1620  
gtcttgtgat atgcctgtat ttgagaatte tataactaag aatactagga catggtttaa 1680  
gctcaatgac aaattagact atgaatgtctcgttggatttg aaaatgaat ataaacatac 1740  
caaaggctct ataacatgta cttattatgg atggctctgat acaccctcat gttatgaaag 1800  
agaatgcagt gttcccactc tagaccgaaa actagtcggt tccccagaa aagaaaaata 1860  
cagagtggga gatttgttgg aattctcctg ccattcagga cacagagttg ggccagattc 1920  
agtgcaatgc taccactttg gatggctctc tggtttccct acatgtaaag gtcaagtagc 1980  
atcatgtgca ccacctcttg aaattcttaa tggggaaatt aatggagcaa aaaaagtga 2040  
atacagccat ggtgaagtgg tgaatatga ttgcaaacct agattcctac tgaagggacc 2100  
caataaaatc cagtgtgttg atgggaattg gacaaccttg cctgtatgta ttgaggagga 2160  
gagaacatgt ggagacattc ctgaacttga acatggctct gccaaagtgt ctgttccctc 2220  
ctaccacat ggagattcag tggagttcat ttgtgaagaa aacttcacaa tgattggaca 2280  
tgggtcagtt tcttgcatta gtggaaaatg gaccagctt cctaaatgtg ttgcaacaga 2340  
ccaactggag aagtgtagag tgctgaagtc aactggcata gaagcaataa aacaaaaatt 2400  
gactgaatth acgcataact ccacatgga ttacaaatgt agagacaagc aggagtacga 2460  
acgctcaatc tgtatcaatg gaaaatggga tctgaacca aactgtacaa gcaaaacatc 2520  
ctgccctct ccaccgcaga ttccaaatac ccaagtgatt gaaaccaccg tgaataactt 2580  
ggatggagaa aaattatctg ttctttgcca agacaattac ctaactcagg actcagaaga 2640  
aatggtgtgc aaagatggaa ggtggcagtc attacctcgc tgcattgaaa aaattccatg 2700  
ttcccagccc cctacaatag aacatggatc tattaattta cccagatctt cagaagaaag 2760  
gagagattcc attgagtcca gcagtcatga acatggaact acattcagct atgtctgtga 2820  
tgatggtttc aggatactg aagaaaatag gataacctgc tacatgggaa aatggagcac 2880  
tccacctcgc tgtgttggac ttcttgtgg acctccacct tcaattcctc ttggtactgt 2940  
ttctcttgag ctagagagtt accaacatgg ggaagaggtt acataccatt gttctacagg 3000  
ctttggaatt gatggaccag catttattat atgcgaagga ggaaagtgt ctgaccacc 3060  
aaaatgcata aaaacggatt gtgacgtttt acccacagtt aaaaatgcca taataagagg 3120  
aaagagcaaa aaatcatata ggacaggaga acaagtgaca ttcagatgac aatctcctta 3180  
tcaaatgaat ggctcagaca ctgtgacatg tgtaaatagt cgggtggattg gacagccagt 3240  
atgcaaagat aattcctgtg tggatccacc acatgtgcca aatgctacta tagtaacaag 3300  
gaccaagaat aaatatctac atgggtgacag agtacgttat gaatgtaata aacctttgga 3360

actatTTggg caagtggaag tgatgtgtga aaatgggata tggacagaaa aaccaaagtg 3420  
 ccgagactca acagggaaat gtgggcctcc tccacctatt gacaatggag acatcacctc 3480  
 cttgtcatta ccagtatatg aaccattatc atcagttgaa tatcaatgcc agaagtatta 3540  
 tctccttaag ggaaagaaga caataacatg tacaaatgga aagtgggtctg agccaccaac 3600  
 atgcttacat gcatgtgtaa taccagaaaa cattatggaa tcacacaata taattctcaa 3660  
 atggagacac actgaaaaga tttattcecca ttcagggggag gatattgaat ttggatgtaa 3720  
 atatggatat tataaagcaa gagattcacc gccatttcgt acaaagtgca ttaatggcac 3780  
 catcaattat cccacttgtg tataaaatca taatacattt attagttgat tttattgttt 3840  
 agaaaggcac atgcatgtga ctaatatact ttcaatttgc attgaagtat tgtttaactc 3900  
 atgtcttctc ataaatataa acatTTTTgt tatatgggtga ttaacttga actttaaaaa 3960  
 ctattgcaa aatgcaaaag cagtaattca aaactcctaa tctaaaatat gatatgtcca 4020  
 aggacaaact atttcaatca agaaagtaga tgtaagttct tcaacatctg tttctattca 4080  
 gaactttctc agatTTTcct ggataccttt tgatgtaagg tcctgattta cagtggataa 4140  
 aggatatatt gactgattct tcaaattaat atgatttccc aaagcatgta acaaccaaac 4200  
 tatcatatat tatatgacta atgcatacaa ttaattacta tataatactt tc 4252

<210>4

<211>4250

<212>DNA

<213> 褐家鼠

<400>4

acagcacata cttctcttctg agtcaactgc tcccagatag atccaagaca tgagactgtc 60  
 agcaagaatt atttggctta tattatggac tgTTTTgtgta gcagaagatt gtaaaggctc 120  
 tcctccaaga gaaaattcag aaattctctc aggttcgtgg tctgaacaac tatattcaga 180  
 aggcaactcag gcaacctaca aatgcccgcc tggataccga acacttggta ctattgtaaa 240  
 agtatgcaag aatggagaat gggTaccctc taacctatca aggatatgtc ggaaaaggcc 300  
 atgtgggcat cccggagaca caccctttgg gtcccttagg ctggcagttg gatctgaatt 360  
 tgaatttggT gcaaaggTtg tttatacatg tgatgaaggg taccaactct taggtgaaat 420  
 tgattaccgt gaatgtgatg cagatgggtg gaccaatgat attccaatat gtgaagttgt 480  
 gaagtgcttg ccagtgacag aactggagaa tggaagaatt gtgagtggTg cagcccgaacc 540  
 agaccaggaa tattattttg gacaggtggT acgctttgaa tgcaactccg gcttcaagat 600  
 tgaaggacag aaagaaatgc actgctcaga aaatggcctc tggagcaatg aaaagccaca 660  
 gtgtgtggaa atttcttgcc tgccaccacg agttgaaaat ggagatggta tatactgaa 720  
 accagtttac aaggagaatg aaagattcca atataaatgt aagcaaggTt ttgtgtacaa 780  
 agaaagaggg gatgctgtct gcacgggttc tggatggaat cctcagcctt cctgtgaaga 840  
 aatgacatgt ttgactccat atattccaaa tggatcttac acacctcaca ggattaaaca 900  
 cagaattgat gatgaaatca gatatgaatg taaaaatggc ttctatcctg caaccgatc 960  
 acctgtttca aagtgtacaa ttactggctg gatccctgct ccaagatgta gcttgaaac 1020

ttgtgatttt ccacaattca aacatggacg tctgtattat gaagaaagcc ggagacccta 1080  
 cttcccagta cctataggaa aggagtacag ctattactgt gacaacgggt ttacaacgcc 1140  
 ttcacagtca tactgggact accttcggtg cacagtaa at ggggtgggagc ctgaagttcc 1200  
 atgcctcagg caatgtattt tccattatgt ggaatatgga gaatctttat actggcaaag 1260  
 aagatatata gagggtcagt ctgcaaaagt ccagtgtcac agtggctata gtcttccaaa 1320  
 tggtaagat acaatattat gtacagaaaa tggctggctc cctcctccca aatgcgtccg 1380  
 tatcaagact tgttcagtat cagatataga aattgaaaat gggttttttt ctgaatctga 1440  
 ttatacatat gctctaaata gaaaaacacg gtatagatgt aaacagggat atgtaacaaa 1500  
 taccggagaa atatcaggaa taattacttg tcttcaagat ggatgggtcac ctcgaccctc 1560  
 atgcattaag tcttgtgata tgcctgtatt tgagaatgct atgactaaga ataataacac 1620  
 atggttttaa ctcaatgaca aattagacta tgaatgtcac attggatatg aaaatgaata 1680  
 taaacatacc aaaggctcta taacatgtac ttatgatgga tggcttagta caccctcctg 1740  
 ttatgaaaga gaatgcagca tccccctggt acaccaagac ttagttggtt tcccagaga 1800  
 agtaaaatac aaagttggag attcggttgag tttctcttgc cgttcaggac acagagttgg 1860  
 agcagattta gtgcaatgct accactttgg atggccccct aatttcccaa cgtgtgaagg 1920  
 ccaagtaaaa tcatgtgacc aacctcttga aatcccgaat ggggaaataa agggaacaaa 1980  
 aaaagttgaa tacagccatg gtgacgtggg ggaatatgat tgcaaaccta gatttctact 2040  
 gaagggaccc aataaaatcc agtgtgttga cgggaagtgg acaaccttgc cgatatgcgt 2100  
 tgagtatgag agaacatgtg gagaccttcc tgcacttgag catggctctg tccagttatc 2160  
 tgtccctccc taccaccacg gagattcagt ggagttcact tgtgcagaaa cttcacaat 2220  
 gattgggcat gcagtagttt tctgcattag tggaaaggtg accgagcttc ctcaatgtgt 2280  
 tgcaacagat caactggaga agtgtaaagc cccgaagtca actggcatag atgcaattca 2340  
 tccaaataag aatgaattta atcataactt tagtgtgagt tacagatgta gacaaaagca 2400  
 ggagtatgaa cattcaatct gcatcaatgg aagatgggat cctgaaccaa actgtacaag 2460  
 aatgagaaa agattctgcc ctctcccccc acagattcca aatgcccag tgattgaaac 2520  
 cacagtgaaa tacttggatg gagagaaagt atctgttctt tgccaagatg gttacctaac 2580  
 tcagggccca gaagaaatgg tgtgtaaaca tggaaaggtg cagtcgttac cacgctgcac 2640  
 ggaaaaaatt ccatgttccc agccccctaa aattgaacat ggatctatta agtcgcccag 2700  
 gtctcagaa gagagagatt taattgagtc cagcagttat gaacacggaa ctacattcag 2760  
 ctatgtctgt gatgatggat tcaggatata tgaagaaaat agggtaacct gcaacatggg 2820  
 aaaatggagc tctctgcctc gttgtgttgg aataccttgt ggacccccac ctcaattcc 2880  
 tcttgggtatt gtttctcatg aactagaaag ttaccaatat ggagaggagg ttacatacaa 2940  
 ttgttctgaa ggcttttgaa ttgatggacc agcatttatt aaatgtgtag gaggacagtg 3000  
 gtctgaacca ccaaatgca taaaaactga ttgtgacaac ttgcccacat ttgaaattgc 3060  
 caaacgaca gaaaagaaaa aaaaatcata caggtcagga gaacaagtga cattcagatg 3120  
 tccacctccg tategaatgg atggctctga cattgtcaca tgtgttaata cgaagtggat 3180  
 tggacagccg gtatgcaaag ataattcctg tgtgaatcca ccacatgtgc caaatgttac 3240  
 tatactaaca aggcacaaga ctaaatatcc atctgggtgac aaagtacgtt atgactgtaa 3300  
 taaacctttt gaattatttg gggaagtgga agtgatgtgc caaacggga tttggacaga 3360

accaccgaaa tgcaaagatt caacagggaa atgtgggcct cctccaccta ttgacaatgg 3420  
 agacatcacc tccttgtcat taccagtata tgcaccatta tcatcagttg aatatcaatg 3480  
 ccagaactat tatctactta agggaaataa gatagtaaca tgtagaaatg gaaagtggtc 3540  
 tcagccacca acctgcttac atgcatgtgt gataccagaa gatattatgg aaaacataa 3600  
 tatagttctc agatggaggg aaaatgcaaa gatttattcc caatcagggg agaattatga 3660  
 attcatgtgt aaacctggat atagaaaatt cagaggatca cctccgtttc gtacaaagtg 3720  
 cattgagggt cacatcaatt atcccacttg tgtataaaat cgctatacaa ttattagtaa 3780  
 accttatgga tgaacctttg ttagaaaatg cacatgtata ttactaatac agtttgaatt 3840  
 tacatttgaa atattgttta gctcatttct tctaataagt atataaactt tttttatag 3900  
 gtggttaatc agtaacttta cagactgttg ccacaaagca agaacattgc attcaaaact 3960  
 cctaatacaa aatatgatat gtccaaggac aaactatgtc taagcaagaa aataaatggt 4020  
 agttcttcaa tgtctgtttt tattcaggac ttttcagatt ttcttggata ccttttggtg 4080  
 ttaggttctg attcacagtg agtggagac aactgactc tgacttcaaa ttagtattac 4140  
 ttgccaatac ataacaacca aactatcata atatcacaaa tgtatacagc taattactgt 4200  
 gtcctacctt tgtatcaata aagaaatcta agaaagtctt tgcttatgaa 4250

<210>5

<211>1231

<212>PRT

<213> 人

<400>5

Met Arg Leu Leu Ala Lys Ile Ile Cys Leu Met Leu Trp Ala Ile Cys  
 1 5 10 15  
 Val Ala Glu Asp Cys Asn Glu Leu Pro Pro Arg Arg Asn Thr Glu Ile  
 20 25 30  
 Leu Thr Gly Ser Trp Ser Asp Gln Thr Tyr Pro Glu Gly Thr Gln Ala  
 35 40 45  
 Ile Tyr Lys Cys Arg Pro Gly Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Val Ile Met  
 50 55 60  
 Val Cys Arg Lys Gly Glu Trp Val Ala Leu Asn Pro Leu Arg Lys Cys  
 65 70 75 80  
 Gln Lys Arg Pro Cys Gly His Pro Gly Asp Thr Pro Phe Gly Thr Phe  
 85 90 95  
 Thr Leu Thr Gly Gly Asn Val Phe Glu Tyr Gly Val Lys Ala Val Tyr  
 100 105 110  
 Thr Cys Asn Glu Gly Tyr Gln Leu Leu Gly Glu Ile Asn Tyr Arg Glu  
 115 120 125  
 Cys Asp Thr Asp Gly Trp Thr Asn Asp Ile Pro Ile Cys Glu Val Val





Ser Lys Ser Ser Ile Asp Ile Glu Asn Gly Phe Ile Ser Glu Ser Gln  
 450 455 460  
 Tyr Thr Tyr Ala Leu Lys Glu Lys Ala Lys Tyr Gln Cys Lys Leu Gly  
 465 470 475 480  
 Tyr Val Thr Ala Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Ile Thr Cys Gly Lys  
 485 490 495  
 Asp Gly Trp Ser Ala Gln Pro Thr Cys Ile Lys Ser Cys Asp Ile Pro  
 500 505 510  
 Val Phe Met Asn Ala Arg Thr Lys Asn Asp Phe Thr Trp Phe Lys Leu  
 515 520 525  
 Asn Asp Thr Leu Asp Tyr Glu Cys His Asp Gly Tyr Glu Ser Asn Thr  
 530 535 540  
 Gly Ser Thr Thr Gly Ser Ile Val Cys Gly Tyr Asn Gly Trp Ser Asp  
 545 550 555 560  
 Leu Pro Ile Cys Tyr Glu Arg Glu Cys Glu Leu Pro Lys Ile Asp Val  
 565 570 575  
 His Leu Val Pro Asp Arg Lys Lys Asp Gln Tyr Lys Val Gly Glu Val  
 580 585 590  
 Leu Lys Phe Ser Cys Lys Pro Gly Phe Thr Ile Val Gly Pro Asn Ser  
 595 600 605  
 Val Gln Cys Tyr His Phe Gly Leu Ser Pro Asp Leu Pro Ile Cys Lys  
 610 615 620  
 Glu Gln Val Gln Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu Leu Leu Asn Gly Asn  
 625 630 635 640  
 Val Lys Glu Lys Thr Lys Glu Glu Tyr Gly His Ser Glu Val Val Glu  
 645 650 655  
 Tyr Tyr Cys Asn Pro Arg Phe Leu Met Lys Gly Pro Asn Lys Ile Gln  
 660 665 670  
 Cys Val Asp Gly Glu Trp Thr Thr Leu Pro Val Cys Ile Val Glu Glu  
 675 680 685  
 Ser Thr Cys Gly Asp Ile Pro Glu Leu Glu His Gly Trp Ala Gln Leu  
 690 695 700  
 Ser Ser Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Glu Phe Asn Cys Ser  
 705 710 715 720  
 Glu Ser Phe Thr Met Ile Gly His Arg Ser Ile Thr Cys Ile His Gly  
 725 730 735  
 Val Trp Thr Gln Leu Pro Gln Cys Val Ala Ile Asp Lys Leu Lys Lys  
 740 745 750  
 Cys Lys Ser Ser Asn Leu Ile Ile Leu Glu Glu His Leu Lys Asn Lys

755	760	765
Lys Glu Phe Asp His Asn Ser Asn Ile Arg Tyr Arg Cys Arg Gly Lys		
770	775	780
Glu Gly Trp Ile His Thr Val Cys Ile Asn Gly Arg Trp Asp Pro Glu		
785	790	795
Val Asn Cys Ser Met Ala Gln Ile Gln Leu Cys Pro Pro Pro Pro Gln		
805	810	815
Ile Pro Asn Ser His Asn Met Thr Thr Thr Leu Asn Tyr Arg Asp Gly		
820	825	830
Glu Lys Val Ser Val Leu Cys Gln Glu Asn Tyr Leu Ile Gln Glu Gly		
835	840	845
Glu Glu Ile Thr Cys Lys Asp Gly Arg Trp Gln Ser Ile Pro Leu Cys		
850	855	860
Val Glu Lys Ile Pro Cys Ser Gln Pro Pro Gln Ile Glu His Gly Thr		
865	870	875
Ile Asn Ser Ser Arg Ser Ser Gln Glu Ser Tyr Ala His Gly Thr Lys		
885	890	895
Leu Ser Tyr Thr Cys Glu Gly Gly Phe Arg Ile Ser Glu Glu Asn Glu		
900	905	910
Thr Thr Cys Tyr Met Gly Lys Trp Ser Ser Pro Pro Gln Cys Glu Gly		
915	920	925
Leu Pro Cys Lys Ser Pro Pro Glu Ile Ser His Gly Val Val Ala His		
930	935	940
Met Ser Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Glu Glu Val Thr Tyr Lys Cys Phe		
945	950	955
Glu Gly Phe Gly Ile Asp Gly Pro Ala Ile Ala Lys Cys Leu Gly Glu		
965	970	975
Lys Trp Ser His Pro Pro Ser Cys Ile Lys Thr Asp Cys Leu Ser Leu		
980	985	990
Pro Ser Phe Glu Asn Ala Ile Pro Met Gly Glu Lys Lys Asp Val Tyr		
995	1000	1005
Lys Ala Gly Glu Gln Val Thr Tyr Thr Cys Ala Thr Tyr Tyr Lys Met		
1010	1015	1020
Asp Gly Ala Ser Asn Val Thr Cys Ile Asn Ser Arg Trp Thr Gly Arg		
1025	1030	1035
Pro Thr Cys Arg Asp Thr Ser Cys Val Asn Pro Pro Thr Val Gln Asn		
1045	1050	1055
Ala Tyr Ile Val Ser Arg Gln Met Ser Lys Tyr Pro Ser Gly Glu Arg		
1060	1065	1070

Val Arg Tyr Gln Cys Arg Ser Pro Tyr Glu Met Phe Gly Asp Glu Glu  
 1075 1080 1085  
 Val Met Cys Leu Asn Gly Asn Trp Thr Glu Pro Pro Gln Cys Lys Asp  
 1090 1095 1100  
 Ser Thr Gly Lys Cys Gly Pro Pro Pro Ile Asp Asn Gly Asp Ile  
 1105 1110 1115 1120  
 Thr Ser Phe Pro Leu Ser Val Tyr Ala Pro Ala Ser Ser Val Glu Tyr  
 1125 1130 1135  
 Gln Cys Gln Asn Leu Tyr Gln Leu Glu Gly Asn Lys Arg Ile Thr Cys  
 1140 1145 1150  
 Arg Asn Gly Gln Trp Ser Glu Pro Pro Lys Cys Leu His Pro Cys Val  
 1155 1160 1165  
 Ile Ser Arg Glu Ile Met Glu Asn Tyr Asn Ile Ala Leu Arg Trp Thr  
 1170 1175 1180  
 Ala Lys Gln Lys Leu Tyr Ser Arg Thr Gly Glu Ser Val Glu Phe Val  
 1185 1190 1195 1200  
 Cys Lys Arg Gly Tyr Arg Leu Ser Ser Arg Ser His Thr Leu Arg Thr  
 1205 1210 1215  
 Thr Cys Trp Asp Gly Lys Leu Glu Tyr Pro Thr Cys Ala Lys Arg  
 1220 1225 1230

<210>6

<211>449

<212>PRT

<213>人

<400>6

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

Thr Leu Thr Gly Gly Asn Val Phe Glu Tyr Gly Val Lys Ala Val Tyr  
 100 105 110  
 Thr Cys Asn Glu Gly Tyr Gln Leu Leu Gly Glu Ile Asn Tyr Arg Glu  
 115 120 125  
 Cys Asp Thr Asp Gly Trp Thr Asn Asp Ile Pro Ile Cys Glu Val Val  
 130 135 140  
 Lys Cys Leu Pro Val Thr Ala Pro Glu Asn Gly Lys Ile Val Ser Ser  
 145 150 155 160  
 Ala Met Glu Pro Asp Arg Glu Tyr His Phe Gly Gln Ala Val Arg Phe  
 165 170 175  
 Val Cys Asn Ser Gly Tyr Lys Ile Glu Gly Asp Glu Glu Met His Cys  
 180 185 190  
 Ser Asp Asp Gly Phe Trp Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Val Glu Ile  
 195 200 205  
 Ser Cys Lys Ser Pro Asp Val IleAsn Gly Ser Pro Ile Ser Gln Lys  
 210 215 220  
 Ile Ile Tyr Lys Glu Asn Glu Arg Phe Gln Tyr Lys Cys Asn Met Gly  
 225 230 235 240  
 Tyr Glu Tyr Ser Glu Arg Gly Asp Ala Val Cys Thr Glu Ser Gly Trp  
 245 250 255  
 Arg Pro Leu Pro Ser Cys Glu Glu Lys Ser Cys Asp Asn Pro Tyr Ile  
 260 265 270  
 Pro Asn Gly Asp Tyr Ser Pro Leu Arg Ile Lys His Arg Thr Gly Asp  
 275 280 285  
 Glu Ile Thr Tyr Gln Cys Arg Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Thr Arg Gly  
 290 295 300  
 Asn Thr Ala Lys Cys Thr Ser Thr Gly Trp Ile Pro Ala Pro Arg Cys  
 305 310 315 320  
 Thr Leu Lys Pro Cys Asp Tyr Pro Asp Ile Lys His Gly Gly Leu Tyr  
 325 330 335  
 His Glu Asn Met Arg Arg Pro Tyr Phe Pro Val Ala Val Gly Lys Tyr  
 340 345 350  
 Tyr Ser Tyr Tyr Cys Asp Glu His Phe Glu Thr Pro Ser Gly Ser Tyr  
 355 360 365  
 Trp Asp His Ile His Cys Thr Gln Asp Gly Trp Ser Pro Ala Val Pro  
 370 375 380  
 Cys Leu Arg Lys Cys Tyr Phe Pro Tyr Leu Glu Asn Gly Tyr Asn Gln  
 385 390 395 400  
 Asn His Gly Arg Lys Phe Val Gln Gly Lys Ser Ile Asp Val Ala Cys

	405		410		415
His Pro Gly Tyr Ala Leu Pro Lys Ala Gln Thr Thr Val Thr Cys Met					
	420		425		430
Glu Asn Gly Trp Ser Pro Thr Pro Arg Cys Ile Arg Val Ser Phe Thr					
	435		440		445
Leu					
<210>7					
<211>1234					
<212>PRT					
<213> 小家鼠					
<400>7					
Met Arg Leu Ser Ala Arg Ile Ile Trp Leu Ile Leu Trp Thr Val Cys					
1	5		10		15
Ala Ala Glu Asp Cys Lys Gly Pro Pro Pro Arg Glu Asn Ser Glu Ile					
	20		25		30
Leu Ser Gly Ser Trp Ser Glu Gln Leu Tyr Pro Glu Gly Thr Gln Ala					
	35		40		45
Thr Tyr Lys Cys Arg Pro Gly Tyr Arg Thr Leu Gly Thr Ile Val Lys					
	50		55		60
Val Cys Lys Asn Gly Lys Trp Val Ala Ser Asn Pro Ser Arg Ile Cys					
65	70		75		80
Arg Lys Lys Pro Cys Gly His Pro Gly Asp Thr Pro Phe Gly Ser Phe					
	85		90		95
Arg Leu Ala Val Gly Ser Gln Phe Glu Phe Gly Ala Lys Val Val Tyr					
	100		105		110
Thr Cys Asp Asp Gly Tyr Gln Leu Leu Gly Glu Ile Asp Tyr Arg Glu					
	115		120		125
Cys Gly Ala Asp Gly Trp Ile Asn Asp Ile Pro Leu Cys Glu Val Val					
	130		135		140
Lys Cys Leu Pro Val Thr Glu Leu Glu Asn Gly Arg Ile Val Ser Gly					
145	150		155		160
Ala Ala Glu Thr Asp Gln Glu Tyr Tyr Phe Gly Gln Val Val Arg Phe					
	165		170		175
Glu Cys Asn Ser Gly Phe Lys Ile Glu Gly His Lys Glu Ile His Cys					
	180		185		190
Ser Glu Asn Gly Leu Trp Ser Asn Glu Lys Pro Arg Cys Val Glu Ile					
	195		200		205

Leu Cys Thr Pro Pro Arg Val Glu Asn Gly Asp Gly Ile Asn Val Lys  
 210 215 220  
 Pro Val Tyr Lys Glu Asn Glu Arg Tyr His Tyr Lys Cys Lys His Gly  
 225 230 235 240  
 Tyr Val Pro Lys Glu Arg Gly Asp Ala Val Cys Thr Gly Ser Gly Trp  
 245 250 255  
 Ser Ser Gln Pro Phe Cys Glu Glu Lys Arg Cys Ser Pro Pro Tyr Ile  
 260 265 270  
 Leu Asn Gly Ile Tyr Thr Pro His Arg IleIle His Arg Ser Asp Asp  
 275 280 285  
 Glu Ile Arg Tyr Glu Cys Asn Tyr Gly Phe Tyr Pro Val Thr Gly Ser  
 290 295 300  
 Thr Val Ser Lys Cys Thr Pro Thr Gly Trp Ile Pro Val Pro Arg Cys  
 305 310 315 320  
 Thr Leu Lys Pro Cys Glu Phe Pro Gln Phe Lys Tyr Gly Arg Leu Tyr  
 325 330 335  
 Tyr Glu Glu Ser Leu Arg Pro Asn Phe Pro Val Ser Ile Gly Asn Lys  
 340 345 350  
 Tyr Ser Tyr Lys Cys Asp Asn Gly Phe Ser Pro Pro Ser Gly Tyr Ser  
 355 360 365  
 Trp Asp Tyr Leu Arg Cys Thr Ala Gln Gly Trp Glu Pro Glu Val Pro  
 370 375 380  
 Cys Val Arg Lys Cys Val Phe His Tyr Val Glu Asn Gly Asp Ser Ala  
 385 390 395 400  
 Tyr Trp Glu Lys Val Tyr Val Gln Gly Gln Ser Leu Lys Val Gln Cys  
 405 410 415  
 Tyr Asn Gly Tyr Ser Leu Gln Asn Gly Gln Asp Thr Met Thr Cys Thr  
 420 425 430  
 Glu Asn Gly Trp Ser Pro Pro Pro Lys Cys Ile Arg Ile Lys Thr Cys  
 435 440 445  
 Ser Ala Ser Asp Ile His Ile Asp Asn Gly Phe Leu Ser Glu Ser Ser  
 450 455 460  
 Ser Ile Tyr Ala Leu Asn Arg Glu Thr Ser Tyr Arg Cys Lys Gln Gly  
 465 470 475 480  
 Tyr Val Thr Asn Thr Gly Glu Ile Ser Gly Ser Ile Thr Cys Leu Gln  
 485 490 495  
 Asn Gly Trp Ser Pro Gln Pro Ser Cys Ile Lys Ser Cys Asp Met Pro  
 500 505 510  
 Val Phe Glu Asn Ser Ile Thr Lys Asn Thr Arg Thr Trp Phe Lys Leu

515	520	525
Asn Asp Lys Leu Asp Tyr Glu Cys Leu Val Gly Phe Glu Asn Glu Tyr		
530	535	540
Lys His Thr Lys Gly Ser Ile Thr Cys Thr Tyr Tyr Gly Trp Ser Asp		
545	550	555
Thr Pro Ser Cys Tyr Glu Arg Glu Cys Ser Val Pro Thr Leu Asp Arg		
565	570	575
Lys Leu Val Val Ser Pro Arg Lys Glu Lys Tyr Arg Val Gly Asp Leu		
580	585	590
Leu Glu Phe Ser Cys His Ser Gly His Arg Val Gly Pro Asp Ser Val		
595	600	605
Gln Cys Tyr His Phe Gly Trp Ser Pro Gly Phe Pro Thr Cys Lys Gly		
610	615	620
Gln Val Ala Ser Cys Ala Pro Pro Leu Glu Ile Leu Asn Gly Glu Ile		
625	630	635
Asn Gly Ala Lys Lys Val Glu Tyr Ser His Gly Glu Val Val Lys Tyr		
645	650	655
Asp Cys Lys Pro Arg Phe Leu Leu Lys Gly Pro Asn Lys Ile Gln Cys		
660	665	670
Val Asp Gly Asn Trp Thr Thr Leu Pro Val Cys Ile Glu Glu Glu Arg		
675	680	685
Thr Cys Gly Asp Ile Pro Glu Leu Glu His Gly Ser Ala Lys Cys Ser		
690	695	700
Val Pro Pro Tyr His His Gly Asp Ser Val Glu Phe Ile Cys Glu Glu		
705	710	715
Asn Phe Thr Met Ile Gly His Gly Ser Val Ser Cys Ile Ser Gly Lys		
725	730	735
Trp Thr Gln Leu Pro Lys Cys Val Ala Thr Asp Gln Leu Glu Lys Cys		
740	745	750
Arg Val Leu Lys Ser Thr Gly Ile Glu Ala Ile Lys Pro Lys Leu Thr		
755	760	765
Glu Phe Thr His Asn Ser Thr Met Asp Tyr Lys Cys Arg Asp Lys Gln		
770	775	780
Glu Tyr Glu Arg Ser Ile Cys Ile Asn Gly Lys Trp Asp Pro Glu Pro		
785	790	795
Asn Cys Thr Ser Lys Thr Ser Cys Pro Pro Pro Pro Gln Ile Pro Asn		
805	810	815
Thr Gln Val Ile Glu Thr Thr Val Lys Tyr Leu Asp Gly Glu Lys Leu		
820	825	830

Ser Val Leu Cys Gln Asp Asn Tyr Leu Thr Gln Asp Ser Glu Glu Met  
 835 840 845  
 Val Cys Lys Asp Gly Arg Trp Gln Ser Leu Pro Arg Cys Ile Glu Lys  
 850 855 860  
 Ile Pro Cys Ser Gln Pro Pro Thr Ile Glu His Gly Ser Ile Asn Leu  
 865 870 875 880  
 Pro Arg Ser Ser Glu Glu Arg Arg Asp Ser Ile Glu Ser Ser Ser His  
 885 890 895  
 Glu His Gly Thr Thr Phe Ser Tyr Val Cys Asp Asp Gly Phe Arg Ile  
 900 905 910  
 Pro Glu Glu Asn Arg Ile Thr Cys Tyr Met Gly Lys Trp Ser Thr Pro  
 915 920 925  
 Pro Arg Cys Val Gly Leu Pro Cys Gly Pro Pro Pro Ser Ile Pro Leu  
 930 935 940  
 Gly Thr Val Ser Leu Glu Leu Glu Ser Tyr Gln His Gly Glu Glu Val  
 945 950 955 960  
 Thr Tyr His Cys Ser Thr Gly Phe Gly Ile Asp Gly Pro Ala Phe Ile  
 965 970 975  
 Ile Cys Glu Gly Gly Lys Trp Ser Asp Pro Pro Lys Cys Ile Lys Thr  
 980 985 990  
 Asp Cys Asp Val Leu Pro Thr Val Lys Asn Ala Ile Ile Arg Gly Lys  
 995 1000 1005  
 Ser Lys Lys Ser Tyr Arg Thr Gly Glu Gln Val Thr Phe Arg Cys Gln  
 1010 1015 1020  
 Ser Pro Tyr Gln Met Asn Gly Ser Asp Thr Val Thr Cys Val Asn Ser  
 1025 1030 1035 1040  
 Arg Trp Ile Gly Gln Pro Val Cys Lys Asp Asn Ser Cys Val Asp Pro  
 1045 1050 1055  
 Pro His Val Pro Asn Ala Thr Ile Val Thr Arg Thr Lys Asn Lys Tyr  
 1060 1065 1070  
 Leu His Gly Asp Arg Val Arg Tyr Glu Cys Asn Lys Pro Leu Glu Leu  
 1075 1080 1085  
 Phe Gly Gln Val Glu Val Met Cys Glu Asn Gly Ile Trp Thr Glu Lys  
 1090 1095 1100  
 Pro Lys Cys Arg Asp Ser Thr Gly Lys Cys Gly Pro Pro Pro Pro Ile  
 1105 1110 1115 1120  
 Asp Asn Gly Asp Ile Thr Ser Leu Ser Leu Pro Val Tyr Glu Pro Leu  
 1125 1130 1135  
 Ser Ser Val Glu Tyr Gln Cys Gln Lys Tyr Tyr Leu Leu Lys Gly Lys



	1140		1145		1150
Lys Thr Ile Thr Cys Thr Asn Gly Lys Trp Ser Glu Pro Pro Thr Cys					
	1155		1160		1165
Leu His Ala Cys Val Ile Pro Glu Asn Ile Met Glu Ser His Asn Ile					
	1170		1175		1180
Ile Leu Lys Trp Arg His Thr Glu Lys Ile Tyr Ser His Ser Gly Glu					
1185		1190		1195	1200
Asp Ile Glu Phe Gly Cys Lys Tyr Gly Tyr Tyr Lys Ala Arg Asp Ser					
	1205		1210		1215
Pro Pro Phe Arg Thr Lys Cys Ile Asn Gly Thr Ile Asn Tyr Pro Thr					
	1220		1225		1230
Cys Val					
<210>8					
<211>1235					
<212>PRT					
<213> 褐家鼠					
<400>8					
Met Arg Leu Ser Ala Arg Ile Ile Trp Leu Ile Leu Trp Thr Val Cys					
1	5		10		15
Val Ala Glu Asp Cys Lys Gly Pro Pro Pro Arg Glu Asn Ser Glu Ile					
	20		25		30
Leu Ser Gly Ser Trp Ser Glu Gln Leu Tyr Ser Glu Gly Thr Gln Ala					
	35		40		45
Thr Tyr Lys Cys Arg Pro Gly Tyr Arg Thr Leu Gly Thr Ile Val Lys					
	50		55		60
Val Cys Lys Asn Gly Glu Trp Val Pro Ser Asn Pro Ser Arg Ile Cys					
65	70		75		80
Arg Lys Arg Pro Cys Gly His Pro Gly Asp Thr Pro Phe Gly Ser Phe					
	85		90		95
Arg Leu Ala Val Gly Ser Glu Phe Glu Phe Gly Ala Lys Val Val Tyr					
	100		105		110
Thr Cys Asp Glu Gly Tyr Gln Leu Leu Gly Glu Ile Asp Tyr Arg Glu					
	115		120		125
Cys Asp Ala Asp Gly Trp Thr Asn Asp Ile Pro Ile Cys Glu Val Val					
	130		135		140
Lys Cys Leu Pro Val Thr Glu Leu Glu Asn Gly Arg Ile Val Ser Gly					
145	150		155		160
Ala Ala Glu Pro Asp Gln Glu Tyr Tyr Phe Gly Gln Val Val Arg Phe					

	165		170		175
Glu Cys Asn Ser Gly Phe Lys Ile Glu Gly Gln Lys Glu Met His Cys					
	180		185		190
Ser Glu Asn Gly Leu Trp Ser Asn Glu Lys Pro Gln Cys Val Glu Ile					
	195		200		205
Ser Cys Leu Pro Pro Arg Val Glu Asn Gly Asp Gly Ile Tyr Leu Lys					
	210		215		220
Pro Val Tyr Lys Glu Asn Glu Arg Phe Gln Tyr Lys Cys Lys Gln Gly					
225		230		235	240
Phe Val Tyr Lys Glu Arg Gly Asp Ala Val Cys Thr Gly Ser Gly Trp					
	245		250		255
Asn Pro Gln Pro Ser Cys Glu Glu Met Thr Cys Leu Thr Pro Tyr Ile					
	260		265		270
Pro Asn Gly Ile Tyr Thr Pro His Arg Ile Lys His Arg Ile Asp Asp					
	275		280		285
Glu Ile Arg Tyr Glu Cys Lys Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Thr Arg Ser					
	290		295		300
Pro Val Ser Lys Cys Thr Ile Thr Gly Trp Ile Pro Ala Pro Arg Cys					
305		310		315	320
Ser Leu Lys Pro Cys Asp Phe Pro Gln Phe Lys His Gly Arg Leu Tyr					
	325		330		335
Tyr Glu Glu Ser Arg Arg Pro Tyr Phe Pro Val Pro Ile Gly Lys Glu					
	340		345		350
Tyr Ser Tyr Tyr Cys Asp Asn Gly Phe Thr Thr Pro Ser Gln Ser Tyr					
	355		360		365
Trp Asp Tyr Leu Arg Cys Thr Val Asn Gly Trp Glu Pro Glu Val Pro					
	370		375		380
Cys Leu Arg Gln Cys Ile Phe His Tyr Val Glu Tyr Gly Glu Ser Leu					
385		390		395	400
Tyr Trp Gln Arg Arg Tyr Ile Glu Gly Gln Ser Ala Lys Val Gln Cys					
	405		410		415
His Ser Gly Tyr Ser Leu Pro Asn Gly Gln Asp Thr Ile Leu Cys Thr					
	420		425		430
Glu Asn Gly Trp Ser Pro Pro Pro Lys Cys Val Arg Ile Lys Thr Cys					
	435		440		445
Ser Val Ser Asp Ile Glu Ile Glu Asn Gly Phe Phe Ser Glu Ser Asp					
	450		455		460
Tyr Thr Tyr Ala Leu Asn Arg Lys Thr Arg Tyr Arg Cys Lys Gln Gly					
465		470		475	480

Tyr Val Thr Asn Thr Gly Glu Ile Ser Gly Ile Ile Thr Cys Leu Gln  
 485 490 495  
 Asp Gly Trp Ser Pro Arg Pro Ser Cys Ile Lys Ser Cys Asp Met Pro  
 500 505 510  
 Val Phe Glu Asn Ala Met Thr Lys Asn Asn Asn Thr Trp Phe Lys Leu  
 515 520 525  
 Asn Asp Lys Leu Asp Tyr Glu Cys His Ile Gly Tyr Glu Asn Glu Tyr  
 530 535 540  
 Lys His Thr Lys Gly Ser Ile Thr Cys Thr Tyr Asp Gly Trp Ser Ser  
 545 550 555 560  
 Thr Pro Ser Cys Tyr Glu Arg Glu Cys Ser Ile Pro Leu Leu His Gln  
 565 570 575  
 Asp Leu Val Val Phe Pro Arg Glu Val Lys Tyr Lys Val Gly Asp Ser  
 580 585 590  
 Leu Ser Phe Ser Cys Arg Ser Gly His Arg Val Gly Ala Asp Leu Val  
 595 600 605  
 Gln Cys Tyr His Phe Gly Trp Ser Pro Asn Phe Pro Thr Cys Glu Gly  
 610 615 620  
 Gln Val Lys Ser Cys Asp Gln Pro Leu Glu Ile Pro Asn Gly Glu Ile  
 625 630 635 640  
 Lys Gly Thr Lys Lys Val Glu Tyr Ser His Gly Asp Val Val Glu Tyr  
 645 650 655  
 Asp Cys Lys Pro Arg Phe Leu Leu Lys Gly Pro Asn Lys Ile Gln Cys  
 660 665 670  
 Val Asp Gly Lys Trp Thr Thr Leu Pro Ile Cys Val Glu Tyr Glu Arg  
 675 680 685  
 Thr Cys Gly Asp Leu Pro Ala Leu Glu His Gly Ser Val Gln Leu Ser  
 690 695 700  
 Val Pro Pro Tyr His His Gly Asp Ser Val Glu Phe Thr Cys Ala Glu  
 705 710 715 720  
 Thr Phe Thr Met Ile Gly His Ala Val Val Phe Cys Ile Ser Gly Arg  
 725 730 735  
 Trp Thr Glu Leu Pro Gln Cys Val Ala Thr Asp Gln Leu Glu Lys Cys  
 740 745 750  
 Lys Ala Pro Lys Ser Thr Gly Ile Asp Ala Ile His Pro Asn Lys Asn  
 755 760 765  
 Glu Phe Asn His Asn Phe Ser Val Ser Tyr Arg Cys Arg Gln Lys Gln  
 770 775 780  
 Glu Tyr Glu His Ser Ile Cys Ile Asn Gly Arg Trp Asp Pro Glu Pro

785	790	795	800
Asn Cys Thr Arg Asn Glu LysArg Phe Cys Pro Pro Pro Pro Gln Ile			
	805	810	815
Pro Asn Ala Gln Val Ile Glu Thr Thr Val Lys Tyr Leu Asp Gly Glu			
	820	825	830
Lys Val Ser Val Leu Cys Gln Asp Gly Tyr Leu Thr Gln Gly Pro Glu			
	835	840	845
Glu Met Val Cys Lys His Gly Arg Trp Gln Ser Leu Pro Arg Cys Thr			
	850	855	860
Glu Lys Ile Pro Cys Ser Gln Pro Pro Lys Ile Glu His Gly Ser Ile			
865	870	875	880
Lys Ser Pro Arg Ser Ser Glu Glu Arg Asp Leu Ile Glu Ser Ser Ser			
	885	890	895
Tyr Glu His Gly Thr Thr Phe Ser Tyr Val Cys Asp Asp Gly Phe Arg			
	900	905	910
Ile Ser Glu Glu Asn Arg Val Thr Cys Asn Met Gly Lys Trp Ser Ser			
	915	920	925
Leu Pro Arg Cys Val Gly Ile Pro Cys Gly Pro Pro Pro Ser Ile Pro			
	930	935	940
Leu Gly Ile Val Ser His Glu Leu Glu Ser Tyr Gln Tyr Gly Glu Glu			
945	950	955	960
Val Thr Tyr Asn Cys Ser Glu Gly Phe Gly Ile Asp Gly Pro Ala Phe			
	965	970	975
Ile Lys Cys Val Gly Gly Gln Trp Ser Glu Pro Pro Lys Cys Ile Lys			
	980	985	990
Thr Asp Cys Asp Asn Leu Pro Thr Phe Glu Ile Ala Lys Pro Thr Glu			
	995	1000	1005
Lys Lys Lys Lys Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Gln Val Thr Phe Arg Cys			
	1010	1015	1020
Pro Pro Pro Tyr Arg Met Asp Gly Ser Asp Ile Val Thr Cys Val Asn			
1025	1030	1035	1040
Thr Lys Trp Ile Gly Gln Pro Val CysLys Asp Asn Ser Cys Val Asn			
	1045	1050	1055
Pro Pro His Val Pro Asn Ala Thr Ile Leu Thr Arg His Lys Thr Lys			
	1060	1065	1070
Tyr Pro Ser Gly Asp Lys Val Arg Tyr Asp Cys Asn Lys Pro Phe Glu			
	1075	1080	1085
Leu Phe Gly Glu Val Glu Val Met Cys Gln Asn Gly Ile Trp Thr Glu			
	1090	1095	1100



caaacaagga aacaacacaa aaagaaaact acaggctgat gtcacctgttg aacagaggtg 900  
 ttaaaattct taataaaata cacaaaaaag tgaatttctg ttcctttgtt tgtttgtttt 960  
 tgagaagagg tctctctctg tcagcccggg tggaacgcag gggtgccatc ctggctggct 1020  
 ctatcctcga cctcttgggc tcaagcaate ctttcacctc atcctccaga gtagctggga 1080  
 ctataggcct ggggtcaacac acccagctaa ctcaaaagct aactgcagtt ttaaaaaata 1140  
 gagtataatt aaaacaaggt ttgtatgtac aatgttgaat catacaactt aaaacgtgga 1200  
 gggctcagaa gagatcaact cttctacccc ccccccgac atagggcaat atccgtatag 1260  
 gtcacacttt tagaaaaatca cttgacctct gattcgatgt tggataatac tgttacctgc 1320  
 ttcactgact gtgacagtcc tcatcaaaag ctaacttact cccctcataa aatgttttga 1380  
 aatatctcaa gacagtcatt ataatgctat aactctatct ttttgcatgc ttcttatgct 1440  
 ataatttctt taactcttca actatctata tattctcttc tatgccatga tagttggaaa 1500  
 ccaatcattt taaaacgtgg taggctaagt acggtatatt attacagaca tgatatttgg 1560  
 tgggcaaacc acacagttga gagtactttg ttgacactga aaaacatcat ttctcatga 1620  
 agcctgaaag agatagatgt tctcctcagt accaccattg tctattaata ttagggttat 1680  
 taatgaaaat cttcattttc ctccacttaa ttactttta aagctaaata caaatgttgt 1740  
 ttccactaag taaatctgcc aacaaaaaaaa taaaaattct tttttgactt gaatgcctca 1800  
 tgaatgattt atctgttctt aacagataaa taaaaaagac tttttttttt ttttgagaca 1860  
 gaatcttgct cagttgcca ggctggagtg cagtgcactc atctccgctc actgcaagct 1920  
 ctgcctcctg gattcacgca ataatcccgc ctgacctcc cgagtagctg ggactacaga 1980  
 cgccccccac cacgcccaga taattttttt tgtatatttt ttagtagaga cggggtttcg 2040  
 ccctgttagc caggatggtc ttgatctctt gacctcgtga tccgcccctc tcggcctccc 2100  
 aaagtgctgg gattacaggt gtgagccact gtgccccgcc aaaaagacat ttttgaagga 2160  
 agttaaattt ttaattaaac acatgttctt gatttctttt gctttgaaga ttagttctct 2220  
 tgagataaat ggtatagagt aatattcttt gaatgtatat gtgaatttca gtatagacat 2280  
 aggtttgctg taatagctat tttcgtgag tcagctataa aaatattcca tgctctattt 2340  
 gttcataata tagtaattat tgacagaaca ttttttgggg gaaattcatg tcaatcattc 2400  
 tcattacctc tctcaataat aactgaactt ctgcaattgt ggtgttccct ttcactcaat 2460  
 tttttctgt caaacgaac aaacaacag gcgcaaaaaa accctggcaa taaccttga 2520  
 taaacatcgt ctctcaacca tttctctctg agattgcagc aatcataact agtttctga 2580  
 tctgacctc tcacttttgt aatctatttc cctgtgtata aattaatgac ctttcatctg 2640  
 gtcattttat ttctccactt aaaatcttta atggatctca agtcagctaa caggacaaga 2700  
 acctcatttc actttctcta cttctactaa catagtatgg tctcttcagc aattctggag 2760  
 gttttatcag cattaattta aactgagctt atctacaact ataccaagt aagctcaagc 2820  
 tgccagttca ggggtgcacgc attagcaatg attgtttttt ggaaaagaga gacaagaaat 2880  
 atgactgtaa cataaaaaat ctgatatgta gcaaattatc tccagatata aaacattttg 2940  
 tttagttttg tggcattttg ttgtatgctg atggcatgca ttcttaccat agttagaatt 3000  
 catgtgtcag ataagatata ttattgacat aaaaaataag tgcatagacg aatgtacaaa 3060  
 tatgtatata ttcttacatt ctataggtat gtataacctat agaatgttga acaacatcac 3120  
 aatttaaata gcataatcatt tatgtttact ctataattat ggaacaagtg atagaaaata 3180

gtatttacat tctatttggt atgaaaactt aagaatataa ttaaataaaa gttaagtttg 3240  
 aatcatcata aaccagagag aactagaaag acgctagtgg cacaacagct ttagtgtgca 3300  
 gatgagaaga ctaagttcag agaagtgaca tctttacttt gagggaagcg tttgctagtt 3360  
 acagaactgg atccagagge ttgttgggcg acgcatgaca ccttctctga cccagtcctt 3420  
 caagcatgga tgcacagttt tctgctgagt gtctcctccg tattggaaaa tcgaaacttc 3480  
 ccggccctgt gtaacctctt gagatactct tacatcttct tatgattgca ggatatttag 3540  
 tccgaggtag aaagggacat aaactaaagg aatcattta aatctttctt ttttcttca 3600  
 tttttatttt tatttttaat agtcttgctc tgtctccaaa gctagagtgc agtggcacta 3660  
 tattggctca cgtaacctc tgtctcccg gttcaagtga ttctcctgcc tcagtctcct 3720  
 gtgaagctgg aattacaggt gtgtgccgccc acatccagct atttttttta acttttagta 3780  
 gagacagcat tcatcatgt tggccaactc ctggcctcaa gtgatctgcg cgccttggcc 3840  
 ctcgaaagtg ctgggattaa tgtgtgagcc atcctgctcg gccaaaaatt attttctta 3900  
 gtcaacgata atttcgaacc tgaagtgagt ttttcatggt ttaggtttgt ttctaaaaat 3960  
 cgttcttccc actaaaagge actggaatth catagagaaa ttattgaaac ttagtctgta 4020  
 gtaggaaaag tcaaggaaag tatgggctct tatgttatgc caaagctta tgggggcaca 4080  
 tgaatatac acagaagcca tcttcttagt gagatgtgaa acaaatthca gcatcccaaa 4140  
 gaagtacaat ggcaattaac tgtaatgcat ttggctactgt aatgatcagt ttaaaggga 4200  
 tttaaaagca accctgctct acaatgttaa ttgtcactct tgacactttg ttatggcaac 4260  
 tctagtagat gaatataaaa tttatacaat tctgaaagga tattcataat taaaaataat 4320  
 gttattgaca acctattttt aaataagtat aaataactta tgacttgatg gaagaaataa 4380  
 tggccaatac aaattcaatg aacattataa taggttacia ttacaaatth tctgtcaagt 4440  
 ttgtctttca aatagcgtgg ttccaaaag aattgggtgt ccgattttat tgttcagaac 4500  
 tgaatatca actaccatta aaaaaatth attagcataa gcaattcaca aagtatgtcc 4560  
 ttcatthaat atatgaaaa tcttcttag atttgattta ctagattctg aatatagatg 4620  
 aatacagata tatatacaca taaagtattc aacaagacia aatcagcag gaaaatacac 4680  
 ccaagatgta attaccaat tctgatgaat agcctctaaa atctgtgtgg tggctacata 4740  
 tatatatata tattcttgag taaaaagtaa aaaattatth ttagttatta atgttctth 4800  
 aataaattgt gtaaatatca tggattcat ctgctagagc taccataaca aagtaccact 4860  
 gatttcatag aaatttattt tctcacagtt ctggaggcta atagtttgag atagagctgt 4920  
 caacaggatt ggattcttct gagacctctt cctttgcctt gtaaatggtt gtattcttc 4980  
 tatgccttgc gtgatcttct tctatatggt gtgttcttat tttctcttcc tatatagaca 5040  
 ccagttatac tggagtagga cccacctgaa tcattggcct ttaacthaat tacatcttha 5100  
 agcactcctt ctccaaatgc agtcacattc tcaggtattg ggaatttga ctttaacaaa 5160  
 tgaattttgg cgggatgcaa ttgagccaat gctactgaat acacaaagat gtttctctt 5220  
 aaccaagact ttgaaagtaa cccaatgagt tactttctcc tttgagaaat ataggtgcca 5280  
 cccaaattha caagacattt tgctcaagtt tactcttaca aagagttcat tggaggagac 5340  
 aagttttcaa ctggaatata agataaggaa gaatttgc tcatctttt ctatagtget 5400  
 tttagaaaag taagtaagaa agtatagtgc atatgcttht ctaattccag tcatttcaga 5460  
 atggctactac ttttcttctt ttcatctac tttaatctat ttaactthta tttgaaaaaa 5520

atgtacctgt atcagttcag ttaacaaagg aaataacagg agaatttcct tttttttcca 5580  
tttttagcaca gatcaagttt gatttttgac aacaaataaa actagcaaat catgtgatag 5640  
ataaactgtt aaaacctaaa gctctttacc tagaatcaaa taaagtggca tagccttgag 5700  
aagagaggct gagggaaaag atactctcat aaattgataa ttggatttcc agtattacc 5760  
tccactacat ttgttgaaat attatgaagt tttggataat tacaaaattt gtattcttca 5820  
ttaatggcca caaacctttg attgtccatg acatttgacc catgtgggtc cactgctaata 5880  
gttacgatat agttctttta tatgcaaggc ctgcattcaa aaaggtagtt aatatagaaa 5940  
atatatgact gttgaggaga aaacaaatca gtgaacaata acataaagct ataaaaata 6000  
attatgtatt tatttattga acatttgcta gtgagctcag aaatgcaaaa ttactgtca 6060  
tttaaaagta agttaagcat atagtctact ttttgattat attcatgttg tgatttacet 6120  
gttgtgattt acatgttgct aatcttggtg aaatattaag ttcataataa tgtaattca 6180  
tttttagcagc tttcttaagg tattatagaa ataaaagaaa ctgcagaatt taaaatgtat 6240  
tatttgatgt tttgatatat gaatctataa aaaatcacca tctgtaagat tatgaaaata 6300  
tcagtcactc cccttgcat acaataaga aacttctgaa cattttaagg ttagaatctg 6360  
tctagtgaca tgtttctac ttaaagtttc atgagtatat tcacatatct ccataatcaa 6420  
tattaaatgt cttttacact gtagaactta taaaacaaag aaaatattat tcattgttta 6480  
agttaaaatg agataatatt tcataaaatt aatttctggt atagtcttac aaaatatgct 6540  
atcttacta gcatagtga taaatcctct ttggttcata aaaaattgta gacatggaga 6600  
cataggaagc tagatattac atgaagttac atttaagatg ggagctgagt gtttagatct 6660  
ctttcaattt accttgcca ttagcatagg aaaccacaa ggtagaatg acattaatta 6720  
gtaacaacat gttagatatt ctgagtagta tagtaatgca aaagtttcag ttgtactggt 6780  
tggagtttga aatctttcat tattagttac caaggggatg tccgaatttg aggaaactac 6840  
cacgaagcta ggcctttaag gtcacttagt aaatatcaaa gttcagagag ttttgcaaaa 6900  
tgcttcaata attccagtta gtggtttcac aaccatctgt ggaattgatt ccctgaaatg 6960  
tacttgtaaa atattattta gggacagtaa tggactgaat ccaaaaagtaa tataaaacat 7020  
taatttattt tatctctcat tttttgagta aagagagtat caataaaggg aacgaaaggc 7080  
ttctgcaact actggaagaa ctgagggaac aaaggtcata aatgctattt ccagaaaatt 7140  
ccgaagttca ggaatcttag tgatgcecca ctaattatcc attgtactgc agtggatggt 7200  
tcttaggaaa acttccagaa gcaaggaaag ctactgttgg tgatctcagc tgctaccagc 7260  
agctgctacc agataatgcc ttgcctttca cttgggtcaa gttttcttta ggtacatctc 7320  
atgggggaat ctaagggaga agcaagctaa aatacaata cagctacaaa tacaaataca 7380  
agctaaaaat aaaatagctt gtaaaataca aatacaaat aaaaataaaa ttcttaatac 7440  
agatcgtatt aggaataaat agaaaatcaa aacaaacaaa taatgagtaa gttgattaaa 7500  
tcagtaataa aattcaccta tcaaaaaagc ccaacgcctg ttatcttcac tgetgaatte 7560  
aaccacacag tataaaaaac tggtagtatt ttttttcaaa ctatgcataa aataaagatg 7620  
agcagacata cacaaaccaa tagatgtaac atatcacaat aacagaatca acaaaaactat 7680  
atgatcattt tcatagaagt actaaaaaca tttgagaaac tttgacattt ctcatgata 7740  
aagagtctcc acaaatagg cagagcagag ccagatgggtg gaataggaga caccaacct 7800  
tccccttcaa agataccaag ttaacaacta tgtacacaga aaaaaaaaaa aacaccttca 7860



taaaatgaaa acattatcag attagcactc atagtacatg gttttaactt catatccctg 7920  
 aaagaggcac gtaagagata ggtcagacaa tcttgagtca ctgacactac cctttcccct 7980  
 ctccccacac ttgcagctgt gccatgatgt acagagcctt gctctaggca ctgagggagg 8040  
 gagaacatag caattgtgag gcattgaaca aaatgctgtg ctgttagage agaaagggaa 8100  
 gccaaaccaa actcagctaa ccccttccca tggagggagt atttaaacca atgctagcca 8160  
 tgacggtatt gctgaccgca ggggtctgaa atcaagttcc cacaaatctt gccacctagg 8220  
 gctacctacc atgcattgtg tctctaaata aactagaaag acagtctagg acataaggac 8280  
 tgcacacata tgtgagtctt agtgcetgaa taggctcaga gactatggac tgggggaaga 8340  
 cacagaatat tcagagacac caactgcacc agctgaggca gccaaagca tgctggcatc 8400  
 acccaacccc taaccccagg cttcacatctt cacagctcca aaagaaacc cttccttctg 8460  
 cttgaggaga ggagagggaa gaacggggaa gactttgtct tacatcttgg atatcagctc 8520  
 agacaaagca ggatagggca actgtcaaag gaatgaggcc cctgctttaa gccctagctc 8580  
 ccagatgaca tttcttgaca taccctgaac caaaagggaa cccaatgccc tgaaggaaat 8640  
 gatgcagtcc tggcagcatt caccagcct aactgaagag cccttggccc tcaataacct 8700  
 gcagtgatac ccagatacta tgttgagggc cttaggtgag cctctgagac ttgctggctt 8760  
 caggtaccag catggccaca ggggatagag aaccacctgg gctcccaggg tcccagttc 8820  
 ctggacttga ctggtgggtg gcatttttgg acataccatg gaccagatgg gagcccagtt 8880  
 ccagaaggg tgaatcctag gctagccagc attcaccaca aactgactta ggagcaccta 8940  
 aaccttaagg gaacatcagc agttgtctgg cagtactcct catggcctgg agtgggtgta 9000  
 gaccataggg ttaggctcct ctgactttgg aaaggggagg gaacagtgag gaggatcttt 9060  
 ttttattatt ataactttaag gtttagggta catgtgcaca acgtgaaggt tagttaccta 9120  
 tgtatacatg tgccatgttg gtgtgctgaa cccagtaact cgtcatttaa cattaggtat 9180  
 atctccaaat gctatecctc cccctcccc ccaccccacc ccacaacatt ttaacttga 9240  
 atatgactgc cagcccagat acagtaccat ataacatcaa gcagacatct aaggtttttg 9300  
 aaactggtcc cctggaaacc accctggtcc aggggcccctc atcactctga attctctcag 9360  
 atcatgtgca agaccatcaa tagagtacc ccagaagtct gcaagaacca ctgcattggt 9420  
 gggatcttga caccctgtaa agaagttaca gcttaggtca caacacccaa gtcttttcaa 9480  
 acatgtggaa catcttgcca agaaggatgg ttacaattaa gccagacag tgaagaaaac 9540  
 aataaatacc taactcttca gtgcccagac acagaagaat atctgctagc attaacgcca 9600  
 tccaggaaaa cccgacctca ccaaatgaac taacaaaagc accaggaac aatcctagag 9660  
 aaactgagtt atgtcacctt tcaacaacg aattcaaaaat agttttgttg aagaaactca 9720  
 aagaaaatca agataacaca gagaaggaat tctgaactct atcagataaa ttgaacaaag 9780  
 agattgaaat aattttaaaa aatcaagcag agattctgga gccgaaacat gcaattgaca 9840  
 tactgaagaa gatattacac gtgctattct ttaatagcag aatagatcaa gcagaagaaa 9900  
 gaattgttga gcttgaagac aagctatgtg aaaatacaca gtcagaggag acaaaaaaat 9960  
 aaagaattaa aaacaatgaa gtatgcctac aggatctaaa aaataacct caaaaagcaa 10020  
 atctaagagt attcacctta aggaagaagt agagaacgag ataggagtag aaagtttatt 10080  
 caaatggata atcacaagaa acttcccaaa cctagagaat gatatctata tcaggtacta 10140  
 gaaggttata ggatgccaag cagatttaac ccaagaaga ctacctcaac tcatttaata 10200

atcaaattct ctaaggtcaa ggataaagag actattctaa aatcagtaag aacaaagaaa 10260  
taaataacat acaatggagc accaatacat ctggtagcag gctttttaga ggaatcctta 10320  
caggagtgat atgacacatg ctgacagaaa aataacgttt atcctagagt agaatatctg 10380  
gtgaaaatat cccttaaaca taaagaagaa ataaagacat tctcagataa gcaaagggtg 10440  
aggaatttta ttatgccaga cctgtcctac aagaaatgct aaagggaata tttcaatcaa 10500  
aaaattaaat tcatgaacaa taatcacctg aagacacaaa tctcactggt aatagtaagt 10560  
acatagaaaa atacagaata ttaaaacact gcaactgggt tgtgtaagct aatatacctaa 10620  
gtagaaagac taaataatga actaatgaaa cataataact acagattttc aagacatagt 10680  
ctgtacaata agataaaaaat agaaacaaca aaaagtttga aagcagaagg gaaaattaag 10740  
gtggagagta tttatgagtt ttctttggct tgtttgttta tgcaaacagt gtttaagtgt 10800  
tttctggtta taagatagta tttgcaatcc ttatggcaag ttgaaacaaa aaattaaaga 10860  
atctggaaat taaagaatat gccctgaat gcacagtgga tcaatgaaga aattaaata 10920  
ttttgtgaaa caaatgataa tggaaacaca aaacctatgg gatatagcag ttttagtacc 10980  
aagagaaaaa tttatagcta taagtgacta cataaaaaag aaaggaaaaa cttcaaataa 11040  
acaatttggg gatttatggt aaagaactag aaaaggaagg gcaatccaaa tccaaaatta 11100  
ttagaagaaa ataaataata aatatacag cagataaact tgaaattgaa atgaataaaa 11160  
tacaaagatc aatgaaacat aagtgttat tttaaaatat taaacatgct gatcaacctt 11220  
tatccagact aagagaaaaa gagtgagaat tcaaataaat aaaatcagaa atgaaaagga 11280  
aacattacat ctgatcctgg agaaattcaa agaatacatta ttggccacta tgtggaatga 11340  
tattccaata aattggaaaa tctagaagaa atggacaaat tcctagacac ataaaaccta 11400  
ctaagattga agcagaaaga aatccaaaac ctgaacagat caattattaa tacaagtaat 11460  
gagatcaaag ccagaataaa aagtctcata gtaaagaaaa gctcaggaca tattggcttc 11520  
actgttgaat tctccctaac atttaaagaa gaactagtac caattctact ctaactattt 11580  
tgaaaaatag aggaggagga ggagcaaata cttccaatgt gaggctaata ttaccctgaa 11640  
aagaaaatca gacaaagaca cattaaaaaa agaatactac aggtcaatat ctctgacaaa 11700  
tgtaattgta aaaattctca acaaaagaat agcaaacaaa tttaacagca tactagaaag 11760  
atcattcaac atgaccaaat gggatttata cttgagatgc aaagatggct caacatatac 11820  
aactcaatca atgtaataca tcataccaac acaatgaagg atataaacca catgattatt 11880  
tcaattgatt ccaaaaaggc atttgataaa attcaaaaatc cttcatgata aaacactaaa 11940  
gaaaactgaa gatagaagga acacacccaa acataatcaa agctgcattt gacagacaca 12000  
cagctactct caaactgaat ggagaaagtc tgaataaatt tcctcaaagt actggaacat 12060  
gacaaggata cccacttcac cactgttatt caacataata ctggaagtcc tggtacagc 12120  
agttagacaa gagagggata taaaggtatc caaactgaaa agaaagaagc caaattatct 12180  
ttgtttgcag atggtataag ttttttcga taaacgtaag gtaatcacca gaaaactatt 12240  
agaactgata aacaaatcca gtaaagggtc aagatataat atcaacataa aaaaccagta 12300  
gcatttgtat atgttgacag caaacaatct gaaaaaaatc ctaaaggtaa tcccatttac 12360  
agtaaccaca gataaaaaata aataattaga tattaaccaa agaagtcaaa gatctctata 12420  
agaaaaacag taaaacacta aaaatagaag ttgaagagga caccaaaaat aaaaaagata 12480  
tttcatgate atggactgga aggatcaata ttgttataat gtccatacta cccaaggcaa 12540

tctacagatt	caagaaatca	ctatgaaaat	accagggaca	ttcttcacag	taatagagaa	12600
aaacaatcct	aaaatTTTTA	tggtaccaca	aaagctaaag	gtacccaaaa	tagctaaagc	12660
tatcctaagc	aataaaaaca	aaactgaagg	aataacatta	cctgacttca	aattatacta	12720
cagagttgta	gtaactaaaa	cagcatagta	ctggcataaa	aacagacata	cagtctaattg	12780
gaacagaata	gagaacacag	aaacaaatTT	acacatctac	agtgaatgca	TTTTtgacia	12840
agggacgttg	tggaaaagac	agtctcttca	attaacggTT	ctaggaaaac	tggattttca	12900
tatgcagaag	aatgaaacta	gacctctatg	tttcaccata	tccaaaaatc	aatcaaatg	12960
gataaagact	taagtctaag	acctcaaact	atgaaacttc	taccagaaaa	cattggggaa	13020
aatctcaagg	actttgttct	gggcaaaaat	ttcttcagca	ataactcaca	agcacaggca	13080
agcaaagcag	aaatggacaa	atgagatcac	atcaagttaa	aaatgttctg	cacagcaaag	13140
gacacaatga	acaaagtga	gaaataacac	tgagtgggac	aaaatattgc	aaactacca	13200
tctgacaagg	gattaataac	cagaataatt	aaagagctca	aacaactcta	tcagaaatca	13260
tctaataatc	agatcaaaaa	agggcaaaag	atctgaatat	agattttctta	aaaggataca	13320
ttcaaatgga	aaacagacat	gtgaaaagat	gatcaacata	actgatcatc	agagaaatgc	13380
aaatcagaac	tacagtgaga	tatcatctca	ctccagtga	aatggcttat	atggaaaaga	13440
gagaaaataa	cagatgctaa	tgaggatgtg	gagaataggg	aaatcttgta	cactgttggT	13500
gggaatgtaa	attaatacaa	ccactatgga	gaacagtttg	gaggtttctt	agaaaactaa	13560
aaattgagct	accttatgat	ccagccatcc	taatgctgtg	tatacaacag	cagtgtacgg	13620
aaatcagtgt	atggaagcgg	tatctgcaca	cctatgtttg	ttgcctcact	gtatacaata	13680
gctacgattt	ggaagccacc	aaagtgtcca	tcaacagatg	aatgaataaa	taaaatgtgg	13740
cacacataca	caatggagta	ctactttgcc	ataataaaga	atgagatcca	atcatttgca	13800
acaacatgga	tggaactgga	gatcattatt	ttaagtgaaa	ttagccaggc	acagaaatac	13860
aaacctcaca	tgttctcact	tatctgtggc	atctaaaaat	caaaacaatt	gaactcttgg	13920
acatagaaag	ttgaaggatg	gttactagag	actgtgaagg	gtggtatagg	gctagagggg	13980
agatggggat	ggtcaatgtg	tacgaaaaaa	aatagaaaaa	ataaataagt	ccatctattt	14040
gacagcacia	tcggttggct	atagtcaatg	ataacttact	tgtacatttt	aaaataactt	14100
atacagtatt	attggatggt	tggaactcaa	aggaaagata	cttgagggca	tgtatacccc	14160
attccccatg	atgtgctcat	ttcacattgt	atgcctgtat	caaaacattc	taagtactcc	14220
atcaatacat	acacctactg	tacacctatg	atgtgcacag	gaaaatttaa	aaacatatgt	14280
atagaagaaa	agtaccccaa	taccataaat	agcatatatg	acaaacccat	aggtaacttt	14340
tatattccat	ggctgtcatc	acaatgtgTT	attggcattg	accagagtag	aataaaacac	14400
tactagatat	gtaaagaagc	agaaaatac	gcccatattt	agaagaaaaa	gatctatcaa	14460
taatgctaaa	gacaaacat	atagtaaata	tagtaaaata	agcaaaacct	ctccataac	14520
tttaaaataa	ctgcaaaaaca	taagacaaaa	atcttcagga	aaatatatac	gtaaattgtg	14580
aagagaggtg	gaatttcagt	tgaataatga	cacttagcca	agtataacag	gttactgaaa	14640
acattttcag	ttataatgaa	atcttactct	atctgtaagt	agtgttcgta	aaaactttat	14700
aaaagtattg	taatttttaa	aaactattgtt	agtattttaa	agatggttgt	ttttgaaatt	14760
ctataaaaaa	ataatctttt	tgaaaataat	ttattttttc	caagtgtccc	aaccttttgc	14820
aacatctgtg	attggtcaga	aatatggatg	ataataaact	ttaaaataca	gcacaaggtg	14880

ttttcaaagt	tctttgcata	aaatataate	agaaattact	gaccaaggac	cttagtgaag	14940
aacaccagga	atccactaat	attgttaagt	gtgctattaa	caaaaaaaga	gtcagcccct	15000
tcattaatta	ctttttaaag	tatagcatag	caaaaaacct	tgactatcca	aatgacaca	15060
caaaagtaag	taggttctct	agcggttatt	taggagttta	tatgacttta	tgtattagtt	15120
gatagtatth	taatthtttc	aatattcagt	gaatacaaag	tgaaataccc	aaactgaaac	15180
atgcttcata	cttttatctt	tttttacata	aaatttctcc	tatggaataa	tttagattt	15240
acataaaagt	tgtaaagagt	attcagataa	ggtctttggt	aatctgaaaa	tcaataaaac	15300
aaagattaga	tttattacat	gaatgtcaaa	tgaacttatt	ttttgtaaga	taagcatact	15360
tacaaaagac	atthagcttc	tctttctgta	gtagttagaa	aggctaggct	taaataatatt	15420
aaatagaata	tatgtactca	gcaatattga	aatatataat	attatcacta	ttattattat	15480
tattattaag	tgtgaacacc	atgctgtgaa	atagatagta	aatgtattc	ctctagtcta	15540
actgaaaatt	tatacccttt	gaccaacacc	tcctagaaac	accgceatcc	cttcagcttc	15600
tggttaaccac	cactctactc	tcacctctg	taaatttgaa	tttcttagat	tccacatatac	15660
aataagatca	tgcaggattt	ttctttgtgt	tgactttatt	ttagatagca	taatgtccac	15720
tagattcate	cacgttttcc	ctattgacaa	aattgtcttc	tttttagttt	gtatagtatt	15780
ctactgtgta	tctataccac	atattctctt	tttgtaaaca	ttttcattta	ttttttattg	15840
gcaaaataaaa	ttgcatatat	ttattatgta	aaacatattg	tgttgaaata	tgtatacatt	15900
agatagtggc	taaatacaagc	taataaatat	atgctttcct	tcacatactt	ctcatttttg	15960
tgtgtgggta	gactgcttaa	aatctacact	aagtagtttt	caagaataca	acataattatt	16020
gttaactaaa	gtcaccatat	tttacaacgg	attgcatgta	taagtgcaat	catgtggttt	16080
tgtctgtctt	attccaccta	acttaatgtc	ctccctgttt	attctatggt	cttgaaaatg	16140
caggatttcc	ttttttcaaa	gctgaatagt	attacattgt	gtatatagac	cacattttct	16200
ttatctatcc	atctgtaatg	gatacttaag	ttgattccat	atthttggcta	ttataaataa	16260
tgctgtaatg	aagatgggaa	tgcagataac	tctttgacat	actgattcct	tttctttgt	16320
acataatattc	agtagtagga	ttactggatt	gattatatgt	tctgcttttc	atthtttgaca	16380
aaactctatag	tatthttccat	aatggctata	ctaataataca	tttccatcaa	caatgtgcaa	16440
gtgtgtcctt	ttctccacat	gtttgataac	acttgatggt	tttttgtatt	gttgataata	16500
atacttggtg	gccattggta	cgtcttcttt	tgagaaatgt	ccattcaggt	acattgccta	16560
tttttaaaatt	ggtttaattcc	tttttattag	ccattgagtt	gagttcctta	tataatthtga	16620
atattaacgc	tttatcagat	atatggcttg	caaatattht	tccaactcat	gagttgtctc	16680
ttcactctgg	gcattgttta	ctttgctgtg	cagaagcttt	ttagtttgat	gtaatacaat	16740
gtgtgtatth	ttcctthttgt	tgcctatgct	tggggaacca	atccaagaaa	tcatagccca	16800
gaccaatgtc	atgtatthtt	ttctctthta	ttttctctca	gcagtttht	agtttcaage	16860
tttaccatgtc	agtcttaccat	atattctgag	tagttthtatg	tagtgtgaaa	cagtggatca	16920
attacattct	tctatgtgtg	aatatccgat	tttcccagca	agatgtattg	aagagactat	16980
tatthttccct	atgtgagttc	ttgtcatctt	tattgaaaat	atattgaaat	ctattctgtt	17040
ttattgggtg	cttgthttat	gccaatgtca	tgctatctgtg	cctataatag	cattataatca	17100
taattcaaaa	tttagaagtg	taatgcctcc	agctthgttc	tttttaatca	aaattactth	17160
gaccttgggg	atctcttgct	atthcataca	tatthttgaa	ctgthtttca	ttttctgtg	17220

aaaaatgaca ttagaatttt gatggggact gcattgaatc cttacatcct tttgtgtaat 17280  
 atgaacattt tatccatatt aaatcttgca gtcctgaac atgggctatt tttctgttta 17340  
 tgtgtgtcct cttcaatttg tttcatcaat attgtattgt ttaaaatata tagatTTTTG 17400  
 agatccttgg ttaaattttac tcctaatttt atTTTTTGGT gttatcagaa aaggaataga 17460  
 tctttaaatt tctttttcag acagtttatt gttagtatat aagaaagaaa aaagcaaaat 17520  
 ctaagcatga agaacacaag tgaaaattaa tatacaactc tatggattcg gtaatagggt 17580  
 gaaccagaga taagaagtat ttaaatcatt tttgaaaaga agattcacac tcagagtcaa 17640  
 ctatctaggg gcaaaataaa cacaaagaaa ttttaatttt cacttagtag ttaactact 17700  
 aatagcaacg tttcattaca cttttgacat tttcatgaat gagtcagtaa agacaaatga 17760  
 gagaagaata tatttaatga gcataaacat atagtttagat agaataaata agatctagta 17820  
 tttgatagca caacaggtg actatagtca aaagtaattt attgcacatt ttaaaataag 17880  
 aggataaatt ggattgtttg taacacaaag aaagtataaa tgctagagat gatgaatacc 17940  
 tcatttacc tgatgtgatt attacacctt gtatgcctgt atcaaaatat tttatgtacc 18000  
 tcatacatac atagacgtac catatactca caaaaatgaa aacatgtata tactaaagtt 18060  
 gttttcacag atgtattatt aaatttgaat tgtaaaatcc agtgagaaca acaaactttt 18120  
 atatttttatt tatatttcaa agatttttacc accaaaaatc cctgaaaata attatatttc 18180  
 caaagtattg gacattccca tctattacca atacttcatg gttcttgagt tctaaatttt 18240  
 attctgcttt aaaaataatc agactttcta ggaaaggtgt atgattttga atgttgggca 18300  
 gaggaaatat aaagtgaact tagaacatgt tatgctgaaa aaaaaagaga gaaatactca 18360  
 gataaaatta gggcacatga gaagcaatga ggagccagtt tccagagata tccagattga 18420  
 ataaatcaaa atacacgact ccaaggtgat acaaacaact acaacaaaca aaaaaccttt 18480  
 ctgtttttac aaaaagacat atttatattt caaaacctag aagtaatatt ttggtccatt 18540  
 aacttccatt tttactgatt aatgtaatca atttttcac ccctataaaa gtatcattgg 18600  
 caaatacaaa tttttatatt cacgttatac aacatattat tttgatatac ataacatttt 18660  
 ataatgatta tcataatgaa gctaatacaa tatccaatat ctcacctgt taccttttgt 18720  
 atgaatgaca tcagaacact taagaactat tgtctttgta atttcaaata tataatata 18780  
 tattaataac tatagtcate atgctttaca ctaggtctcc agaaattatt tgccttaaaa 18840  
 cttgtatect ctgactgaca tctctctatt tctcccactg tgcaaccctt ggtaactata 18900  
 cttctactct ccatatctat gagctcaggt gttttttaga ttccaaatat aatgacatc 18960  
 atgcagcatt tgtctttctg tgtctggttt acttcaacta cttaatatct gccatgttta 19020  
 tcaatgttgt taaaaagac agatttgcct tctttttaaa ggcagaattt aatgtattcc 19080  
 actgtatata tgcaccacat tttctttatt caatcatcct tgacagaaac ataagttggt 19140  
 tccatatcat agctatttg agcaatcctg caaaaaacat gagagtgcag atatttctta 19200  
 gacatactga ttttgTTTTT tttgtttata cacccagaag tggaattgct gagtcatgeg 19260  
 atagttctat gtttaatat tttgaggaacc tccatatagt tttctacaat ggctgtaaca 19320  
 atctacatte ccaccataa tgtacaagtg tttccttttt tccacatcct aaccaacact 19380  
 tgtcatggag cttcagtgaa attattgaaa aatttatggg gacaacacce caaaagaaat 19440  
 cagccattta gaaacagata actcatttta ggcagaggca agacaatgtt aaggatgaag 19500  
 cccacagegg cagactagcc acactaattt gtgagaaaaa aataattttg ctcacatctg 19560

gattaaagat gactgatgac taagagcaga atcaatagtc aacaccataa ttagttcatc 19620  
ttacaaatc tgatgggaaa atcaatgtta tagcaaaatt tccattcagt gagaccaag 19680  
accattgcac ccagatgagg tgtagtagac aagagaagag tgttttgttt ttgagactga 19740  
gtctggctcc gttgcccgagg ctggagtgtc gtggggcaat ctcagttcac tggagctcc 19800  
gcctgccggg ttcaggccat tctcctgcct cagcctcccc agtagctggg actacaggcg 19860  
cccaccacct cgcccgcaga ttttttttta ttttttagtag agacgggggtt tcacctgtt 19920  
agccaggata gtctcgatct cctgacctcg tgatcctcac gcttcggcct cccaaagtgc 19980  
tgggattaca ggcgtgagcc acggcgcccc gccagcaagg gaatagtttt taacggaaag 20040  
tgtattaaac aagtgggaat aagaacctga aacatttctt caaagatttg taacaagagc 20100  
tgaaacatga gtttatcagt atgacctga atacaaaaca taatcaaagc aatggcatac 20160  
caaaggtgga agtgggtcaa tgaaagcaaa agcaggccag tcaggagaaa acatcatggc 20220  
aacagtttat gagatggcca aggcatttta ctagttgagt tctggaaggc caaagagaaa 20280  
catttgcttc ttaagagaat gttttgagaa agttttcaaa gcttttagcag aaaaatgcc 20340  
aggaaaactt catcagagag tctcctcca ccagaacaat gctcctgctc attcctctca 20400  
acagacaaaa acaattttgt gagaattttt atgggaaatc tttgagcatt cctacattaa 20460  
agtcttggtt tgccttctcc tgacttcttt cttttgccta attttaaaaa atcttacaaa 20520  
gggtaccat tgtttcagtt aattatgtga aaaagactgc ttaacatgga tatagttcca 20580  
gaaccatcga gtcttttaggg atggactaaa tggcttgat cactgttttc aaaagtgtgt 20640  
tgaacttgat ggagcttatg ttaagaaata aagtgtagtt ttaaaatttt cttattttaa 20700  
ttcaattttc catgaatatt tggaagtgcc tttatatatg catgatttta tttcggagct 20760  
tttaattctg tctatgtatc tttttgtat caggactaaa ctgttctgat tattatagat 20820  
ttgtagtgta atttgaaacc agagagcatg atagtgtgct gtctcttctt tttttgtctt 20880  
gtaagactgc tttagctatt tgggtctctt tgttctatat taattttaga atttttttc 20940  
catttctgcg aaagatgtgt ttagaatatt gacaatattg catggaatct ggagttttag 21000  
gtattgaaga caattttata atattgattc ttttgatcct tgaagacagg acatctttc 21060  
atftattttg gttttcttca atttcttca tcaatatttc atagttttca gactacagaa 21120  
ctctcatctc cttgctttga tttagctca agtattttat tatttttgat gctattgtaa 21180  
attagatgtt tgttttcaat ttcttatttc aatagcttgc tgttagtgta tagaaatgta 21240  
actggctctg tctgtagatc ttgtaccctg caactttact gaattggta ttacttttag 21300  
caaagtttgg tgaagtcctt gggttttcca tgtatataat gagatcatgg catctgcaaa 21360  
cagagacaac tgttttcttt tccaatttcc atgcctaaca gctctagcca ggatttccag 21420  
cactatgttg aacataagtg gtgagagcga gcctccttgt tttttttttt ttttctgatc 21480  
atagacaaaa atgtttcaac ttttactctt tgagtataat gttaaatgtg agcctgtgat 21540  
atgtagcctt tattgtcttg gggtaatttc ttttatggct aatttgttga gactttttat 21600  
catgaaagga tgttgatttt gttaaatgct ttttctgat ctattgagat gaatatacaa 21660  
tttttgcttt tcattctttt aattcgggtg ggaacagtaa ttgattggtg tatataact 21720  
atctttacat cccagatata cattactttt cattatggcg aatgattcct ttaatgtgtt 21780  
gtcttcaact tggaagtatt ttgttgagca tttttgcctc tatattcatg aagaatattg 21840  
acctataatt gttttttgta gtgtccatgt gtggctttgg tgtcagtatg atttttgacc 21900

tcatataata aaactgagag ttcactetta aatTTTTgac agaatttgag aaggattagt 21960  
 gttgattcct taaatgtttg gtaggattcc atccatcatg aagccatgag tttttttgt 22020  
 tttgttttgt ttttttgatg agagactttt tattacttgt tcatttttct tactcattac 22080  
 tgttctgtat taatTTtgta tttcattatg tttcagtaat cgtggtaggt tgtagatgct 22140  
 tatgaatata tttgtttcca ttaggttate caacagttat atgttggcat ataactgttc 22200  
 atagcggctt cttctggttt tttgtatttc tgtgctatca gttacaatgt ttctgtttc 22260  
 atttctaatt ttatttgttc cttctctctt ttttagttca gctaaagggt tgtcaatcct 22320  
 gtttatatTT tcaaaagcca acttctagtt ttgtggatcc tctattatTT ttccagtctg 22380  
 ttttatTTat ttctgttctg taccttacta ttttttctt tccagtagct ttgggttaat 22440  
 ttttttcttc attttctagt ttctgagat acaaagttac ttgctttatt aggatcctca 22500  
 tggagtcatt catatctcta aacatccctt tatactgctt ttgttgcata ccatatgttt 22560  
 tttagaatgt tgcttttcca tttttgtttt tctcaagata tttttaaatt tccctttgaa 22620  
 tttcttcatt gccccattgg ttgttccgga tcatgttgtt taatttccat gtatttgtga 22680  
 atttcctaac atttctctg ctattgtttt ctagtttcat atgacaatgt taaaaaatt 22740  
 tatgtaatTT caatcttttt aaaatTTTT aagacttgtt ttgtggcccc acatatgatc 22800  
 tatattggag attatacctt gtgtgcttga gaagaatgtt tattctactg ttgtcaaatg 22860  
 gaatgttcta tataggctg ataggtccat ttgttcta atagagtcca agtccaatgt 22920  
 ttttattgat ttctgtatag actgtctate cattgttga tgtgggttat tgaagtcccc 22980  
 tactattact gcatttttgt ctatttcttc ctttagatgt attaatgctt gctttataag 23040  
 tttcattgct cccatgttga gtgcatacat atttgcaata gttataatct atttgtgaat 23100  
 tgactccttt gtataatgac cttcttgtt tctttttaca gatttgactt aaaattcaat 23160  
 tttagttaat gttagtatag cccccctgct ttcttttgggt ttccatttac atggaacata 23220  
 tttgtttate cctatgctgt gctatgggtg catagtagt accctttcaa aatatgtgtg 23280  
 ttacgtcctc atcactatgg tgatagtate aggaagtaag gacttttttag gtgattaggt 23340  
 catgaggatt ccacccta acattggatt agtcttttta caaagaagag tcatggaact 23400  
 cccttgcccc ttccacattg taaggacata gtaggaaggc accatagtgg gaaggcacca 23460  
 aaacagggag caagccctta caagacatca aatcagttgg tatcttaagc tggaaaatct 23520  
 cagcctctaa aactgtatga aataaatttc tttttttat aaactagcca gtttatggta 23580  
 atttcttata gtggctcaaa tgtactaaaa caatttagga ataaacgtat attcccaaat 23640  
 gttaacatta ctatcaacat aagttgctaa ttataacaaa tgtccttttag atttttgaaa 23700  
 tctggcttct ctcaactcaa gcaatttate taaatcagga tcaactaaca ggagacagcc 23760  
 tgagtatata agccacctga tttatacag taagaagtaa taaggtatca ttaaataata 23820  
 tttgtttgt attattgata tctttatTT tccataatg gcttcacctc ctttatgagt 23880  
 ttaaaatgtt cctaatcaaa aatgatttta cctaactagt gctgattaaa aagaatgaat 23940  
 ataaaaatta catttcagaa cttactatt gaaatttcca aaactcttct actccaaaaa 24000  
 tacttaagag gctatttgat gttaaagatca ttactgatga aatctttate attctcaaca 24060  
 tgcaccgctt tgcttggtag acatcattat tttaaaataa attgtgcttt tgtttccaaa 24120  
 gtgatatatg ttaaaggtag aaaaatcaga ggataccgat atatacaaaa gaattaaacc 24180  
 ctaactttta ccctagtat ctctaaatac acacacacac acacgcacac actcacatac 24240

atatacatgt atacacacac acacacacac acacacacat ttatctatag ttttgaattt 24300  
cctggcaatg ttttttctat aaacattaaa tcagggcaaa agtatcatgt ttctatgttt 24360  
gcaagtgagt gcatgcaagt gagcatgtta taactgatac tgtgttttta ttttttgat 24420  
gtttatgttg taatatttat ataccctatt acgttttaac tcctctttat gattagtttg 24480  
cattatcacg tgtgctagat tgacatcttg tagaagtatc tacatttcat cagttttggt 24540  
gcatttatgt attgatatca cttttgggtgc atttatgtat tgataaatag taattactta 24600  
tatctcatta ccaacatgag ttaagacttg acttggtttt tacatctttg taaagtgata 24660  
taattttgaa atcagagaca atgatatgct ttccattttc tgtaaacacag tgagcctcag 24720  
aagctgtgga gaaagctttg ggagatttaa gagtgateaa cagaaataaa gtctgaaaaa 24780  
ttgcgtctaa tttcttgcca caaacatttt atgaactgga cacaaccgtt agttttccag 24840  
gatttaatat ggtgctttta agaagagagc caccggcttc agcttataat tacattttca 24900  
caaattaatc caaaatttta cgtatgaata aaaaggagta aaacaatata taaaaaatga 24960  
aattgagaac tgatttaata ctaaagttct gaataaagggt gtgcacttta tgattgattc 25020  
tatctttttg cacaagttgg atactccagt ttcccatccc aacatgttgt tcgcaatgtg 25080  
tgagaacgtg atgaaagacg atatccccgt ttacacacaa attcaactga ttcacctgtt 25140  
ctcgaataaa gcttctgttt ggctgtccac cttaatgcta tgttataatt ttccataatt 25200  
tctcgggata ttacacacgg atctgaaaat aaaaaacagt aaacataaaa cattaagtag 25260  
tatgcaaate ttcatagact ttcaggtttt caagtagaat gttatatgat ggttcaggaa 25320  
ttattttctca aaacactate caaaccaact atgtagaaac atcatattga tttgaataaa 25380  
cttagaatgg taatcgatgt gaaaatgagg ttcgatgttt aatgtatgag aattaggggt 25440  
gtattatcaa tgattcatta catcagttgt catttttagga tccttgcgtt ttagaactta 25500  
tcattgctgc ttttgattaa gatattggtc aaagagtaca aactttcagc tataatatga 25560  
ataagaactt ggaatcaaac atagagatct agtgatattt agagctaata atattgtatt 25620  
gtttatttga aaattggtaa gaaagcagat ttttaagtgc ctcaccacaa acacacacac 25680  
acatactcac acaccacct acacccaatg ctaagcatag gtgatgaaga atgtgctaat 25740  
taatttgggg taatctttgt agcataaata tatcaaaaaca acatattgtc aaacatcaaa 25800  
atatattttt atttgtcaac taaatgcttt aaaataaaat ataaatataa agagaaaaat 25860  
tacttttttt gttgttttta ttgagacgga gtctcgcttt gtcaccacag ctggagtgea 25920  
gtggcgcgaa ctcggctcac tgcaacctcc gcctccccggg ttcccgccat tttcctgect 25980  
cagactcccc actagctggg actacaggtg cccgtcacca tgccggttat tattattatt 26040  
ttgtattttt agtagagacg gggtttcacc gtgttagcca ggatggctct caatctcctg 26100  
acctcgtgat ctgcccgcct cagcctccca aagtgtctggg attacaggtg tgagccaccg 26160  
caccageccc taaagagaaa aatttctaaa ctttactttc tgacagaaat atttggtagg 26220  
caagcattca gcagaatggg tgttcaataa tctgtgagta ttttgttaca aacagtgaaa 26280  
tatcagacte atcacagaga tttttccagc cacgtgaata ttaaagtact tacgtaagca 26340  
ttttgggtgg tctgaccatt gtccatttct acatgttatt cgcttgttac cctcaagttg 26400  
atacaagttc tggcattggg actcaactga tgaagctgga gcatatactg acaacgggaa 26460  
tgaagtaatg tcccattgt caataggtgg agggggccca cattttcctg tagaatctaa 26520  
aaaacatcat ttcatactt gatttgttg tgagagcaaat caaaaataca gttcaaataa 26580



ggcaaacgca aacacagcac tgtatataat atcaacagtt ttgtgatttc tggtgaaaga 26640  
 aatgagtcct ggaagaaatt ttaacccttt aaactgaaag taatatattt aagttctttt 26700  
 ctccgtactg aaagaacaca taaaacatta acaaatttg ctgcttatgg tagaccagga 26760  
 ttaagaaatg tctttccgaa tgaatacatg ctaaacaatag aaaactatga caaaggaagt 26820  
 ttcttatttc atattcgaaa aatcccatag gaattataaa atggaaaagt atgacaaaaa 26880  
 ttttttaaaa aactgaata tacttaataa tacatgggga gctgacagac aaataaatcc 26940  
 atgaacttga acatacagca atataaatta cccactctga aaataaactg aaaacaaaaa 27000  
 actgaactga gacattcaga aaaatacaac acaaaataat gccgatgcag aaaaagaaga 27060  
 gaaaggatat tgggctggaa aatgaataa ataaaatgat gcctgaaaac ttcccatttt 27120  
 gaccataagg tataaactta tatttaagaa gctgagtgaa ctccaaagag gataaaaaca 27180  
 ttggaattta taccaatata cattaaaata aaactacttt aaaaaaagaa aaaaatacct 27240  
 tgaaagcaac tagacaaaaa ctatgctttt cctcgagggg atcaacaatt caaatgatgc 27300  
 tgagtttttc atctataacc atgtggcacg gttttcaagt gttcaaagaa ctgtcaactc 27360  
 caaatttgat atccagtgc acgatctttt acaagtaagg ggatcaatac agacattctc 27420  
 agagaaaggg ataccaaggg aatttgtctc cagtagacct atgcctaaag attaactaaa 27480  
 ggaattcttc aaattaaaat aaaacagata aaagaaagag cttgagactt taggatcctg 27540  
 aaaaaataga aaaatagaat ggataaacag aggagtcaat ataacaggat atctttttcc 27600  
 tcataagttt tttcaattat gttegatatt tgaagcaagt gagtttaata tggagctcaa 27660  
 tgtatgcaga gaaaatacta gtggcattta tacttacaac gtggagagtg taaatggatc 27720  
 tacatgaaag taaggtttcc atattccagt tgtagattta aatgtcagtg ccagtagaca 27780  
 gtaatataat attacatata tagtattagc tagagcaaca actttttaaa aggaggagaa 27840  
 aagctataca aagagataga atggaaaaca atacatatga atcgaaaata atctccttaa 27900  
 taatttcctt acagggaatg gaggaatagg gaaataggac tgaaacccag aggaaacagg 27960  
 cagaaacaaa taaacgacag agatttaagt cctatatatc aataattatt ttaagtgtaa 28020  
 atgggtcaag tgcaccagtt aacaggccat gaaaggatga atggatatgt aaacatgacc 28080  
 caactatatg ctgtctacaa aaactcactt caataataaa cataggtaga gtctaagtaa 28140  
 aatagtgaaa aaaaaaatac agaaaaacat taattttaaa acataaagggt gagtaagata 28200  
 caatttcctt ttttggtttc cttattttca tctctttata ttagaatgac ccaggactat 28260  
 gtgctcggac ttctttttat aaatacagtc agtcacacac ctttaaatat aatccatata 28320  
 ctgaagatgc ccacatttat atcacagtct atgatctctc ttcaactgcc tattccatat 28380  
 cttagaatgc acatcactta tggctgtcaa atgcacataa tgtatctttt attacacgta 28440  
 ttcttgagaa ggaactaagt gttgtaatgc ttaaaaagta ttgtttttca ggttccaact 28500  
 ctcaatttgg tcgaatcttt ctggaaaata atatacccta ttacttgtgt tctgttcaca 28560  
 ggaagaattg aattttaagc accatcagtc attttatttg catttgaaaa atctattaat 28620  
 aaaaatgact tcattttgtt taaatcaaca tattttaacc ctgctatact ccccaaaaat 28680  
 gttaaaagaa atataatact ctacctttgc attgagggtg ttccgtccag ttccattta 28740  
 aacacatcac ttcttcatec ccaaacattt cataagggtc cctacattga taacgtactc 28800  
 tctcaccaga tggatattta ctcatctgtc tcgacactat ataagcattt tgtactgtgg 28860  
 gcggattcac acaggagggtg tctgaataga aaaaaaagaa gtggttccac ctagtgttca 28920

ttttgagtag caaatcaact gataacagtt acaaataat ttcaagacga atttaaaata 28980  
 agtagacaat ctcatcaaat attttgttga ttttaataaa tttaaatgta atattgagga 29040  
 aaagacatga aactatTTTT tgtaaggtag aagcgttgat gttttaaatt tcttctcat 29100  
 ccttcgctag aacctgata gacctttatt tttcccttct ggaagccagt gtaaacgaaa 29160  
 gttttcctgg atatctctct ttgagtttga gtaaacaat attaccagtt ctatttattt 29220  
 aacattaatt tataaaatgc aaaaagtcag cataaataga ttatgtgata ccagattttt 29280  
 gtttgcaatc atcctgctta tacatttttag cctcttaaaa ataaactcaa ataggcattt 29340  
 tcttagcgaa taagcaaaga attaaaaaca ctttttgaat attaccaag ttaaaggag 29400  
 gaagaatggt taatcaaagg atccaaattg gagatgtgga aaaatttttt taaaagcct 29460  
 ataataataa aaataacctc agataattta attgccaatg attaaggata ttatgctgaa 29520  
 caatgcaaaa ttcacagag agtttcatat ccatgtgtag tgaatagact atagcaatgc 29580  
 ttctcactcg gaagtgtaaa tagaattccc tggagggtt ggtaaaacag tttcagggtt 29640  
 ttactttgag acttttgatt ctggatgtct agaagtagct tacggaattt tattttcatt 29700  
 tcaacaatc tccaagaaga tgatgatgct accggttttag cgaccacact ttgagaacta 29760  
 ttgagctaag attaatcacc aaatactcag ttccatcttt ttatttttag gcatacgact 29820  
 actttgtcct gccgtaaaaa cttaatattt gtccatttta atgatgttag agacaattct 29880  
 atattttatt cccaaaacac tctatataaa taaattgtac ttatatattt atttatttca 29940  
 ggtttattta tttttttgag acggaatctc actctgtcac cctgggtgga gtgcagtggc 30000  
 acgatcttgg cccacttcaa tcttcatctc cctggttcaa gcgattctcc tgcctcagtc 30060  
 tccaagtag ctgggacttc agatgcatgt caccatgccc cactattttt ttgtattttt 30120  
 agtagagacg ggttttcacc atgttggcca ggctggctc gaactcctga cctcaagtga 30180  
 tccgccacc tggcctccc aaagtctgg gattacaggc gccagccact gggctgggc 30240  
 cacacattat ataaataaat tttgaaaatt caccaaagta cctctgcatg ttggccttc 30300  
 tgtccatctg ctattaatgc atgttacatt actggctcca tccattttgt aatatgttgc 30360  
 acaagtgtaa gtcacttgct cacccgctt atacacatcc ttcttctctc ccatgggtat 30420  
 ggcattttca aagctaggta aactgagaca atctgtttct gaaataggaa aaatatgtat 30480  
 ttgttccgca aatctttaaa aataggttac atacaataca tgtaatggat tctaaaatag 30540  
 cgatatatag aatcaatgaa tactgtacaa ctttttctt ataacttgag aaaatatatt 30600  
 agccattttg tcttaattac attaaattct tctaaatcta ttaaaaatac aagatagaaa 30660  
 tgatattaga agactgaaga aatattggta gccgtagcaa ttgagattac acattttttt 30720  
 gttcacatta tttttgtcca tacttgccac ctgatatggt taggctttgt gtctcacc 30780  
 aaatctcacc ttgaataata atctccaggt gttgagagag agacctgggt ggaagtgatt 30840  
 ggatcatggt ggcagtttcc cacatgctgt tctcacgatg gtgagtgagt tctcacaaga 30900  
 tatgatgatt taataactgt ttagaagttc ctcttccact cactcctctc tctcctgcca 30960  
 ccttgtgaag aagggtcctg ctccccctc agcggtaatg gtaagtttca tgacacctc 31020  
 tcagtcatga ggaactgtga tcaattaaaa tttttcttt tataaattac ccagtctcag 31080  
 gaaggtcttt acagcagtggt gaaaacggaa taatacacca cctatattgt gtgtgcattt 31140  
 ccaaatTTTT tgcttctatc aaatgtgaaa tacttataat gattttttta aatatttcag 31200  
 aaaatgtact tataggcaga ttgttgataa actgacagaa gattgaataa tgtggagatt 31260

gatgagtaga ggcagctgtg ccctaagaac agagatgaga agtctgagaa tatacatcag 31320  
aggatgctta aagttcacac aagatgatgt gaaaatgaac taatttggtct tataatgtca 31380  
aatgttttaa ttactacagc tataatttcc cacagcagtc cagaatattc aagaaaacct 31440  
tatgaatttc tagagtcctt gtttactttc ttattggtac cacttacact ttgaatgaag 31500  
aatatttata atacatataa taaaattcaa tgcaccatac ttatgcatga tggagggtga 31560  
gaccattttt ctctaagca ttttgcaatt gcaggcccat caattccaaa accttcaaaa 31620  
catttgtacg taacttcttc tccatactga taactgtctg acatgtgagc tacaacacca 31680  
tgagaaatct caggtggaga ttacaagga aggcctaaaa aaaaaagaat gaattcaggt 31740  
ttcactaact cataaattta attttatatg cctgttttaa tattaagtag ttttatttga 31800  
aaataaacia tacaggagct actatgacat cacagagaag taacacaaat gtttctctaa 31860  
actagccttc tgggtgtctgt ctgtctatcg gactgtcacc aactgaagaa ggacttgaaa 31920  
ctaaaaatag caatacattt cagaaagaga tcatctatgc ctggtaaaca atgcctctgt 31980  
aaacttacta gtgataataa gatacacatt gagagttaac gattccaggt aaaacataat 32040  
atattgtagg aaataagaag gggcattgtg ggaagaatgt aaaagaagt ttaaacata 32100  
gtggcaaagc aaacatgaca acttgcagaa caggttttagc tgtgtcccca cccaaatctc 32160  
atcgtgaatt gcaattgcca taatcctcac gtgttgtgga tgggacctgg tgggagaaaa 32220  
ttgaatcatg agggcgattt ttctctgtct gctgttctca tgatactgcg tgagttctcc 32280  
tgagatctga tggttttata aggagctttt ctgtctttgc tttgcacttc tccttctgt 32340  
catcatgtga agaaggacat gtttgcttac ccttccacca gggttgtaag tttcctgagg 32400  
cctcccagcc atgtggaatt gtgagtcaat tacacctctt tcctttataa attatgcagt 32460  
cttgggtagt tctttatagc agcatgataa cagactaata cagtaaattg gtactgcaga 32520  
gagtaggggt ctgctgtaaa gataacccaa aatgtggaag cagctttgga actggataac 32580  
aggcaggggt tagaaccatt tggaggggtc agaagaagac aggagaatgt taaaatgttt 32640  
ggaacttctt agggagttag acggctcaga agacaagatg tgggaaagt tggcacttcc 32700  
tagaggcttg ttgaatggct ttgaccacaa tactcacagt gatatggaca atgaagtcca 32760  
ggatgggggt gtcacagatg aagatgaggt gaggaacttg tttgaaactg gagtaaaggt 32820  
cactcctgct atgcaaagag actggtggca tattgccctg ccttagagat ctgtggaact 32880  
ttgaacttga gagagatgat ttagggtatc tggcagaata aacttctaag tggcaaagag 32940  
ctcaagagga agcagagcat aaaagttagg aaaatgtgca gcttgtaaat gcaatagaaa 33000  
ataaaaactt atttttctgg ggagaaattc aagcctgctg cagaaatttg caaaaataat 33060  
aaggagccaa agttaatcac caagacaatg gggaatatat ctccggggca tgcagaggc 33120  
cttcatgaca cccccacca tcacaggccc agaagcccag gagggaaaaa tggtttgatg 33180  
gacctgate aggtccctgc tgctctatgc agcctcagga ctgtatccca gctgcttcag 33240  
ctccagctgt ggctaaaagg ggccaacaaa cagcttggtc cattgcctca aagggtgaaa 33300  
ccccagcct tgggtgatta catgtagtct tgggctgtg ggtgcacaca agtcaagaat 33360  
tgaggtttgg gaacctacaa ctaggttgca gaggatatat gaaaatacct ggatgtccag 33420  
gcagaagtgt gctgcagggg ggagcccaca tggagaacct ctgctagccc attgagggaa 33480  
ggaaatgtgg ggtcagagcc ctacataga gtccccactg aggcactgcc ttgtggaget 33540  
gtgagaacag gaccacaatc attgaagccc cagaatggta gatccatcaa tagcttgcac 33600

tatgttcctg gaaaagccac agacactcaa tgccagccca tgaaagcaac caggaggggg 33660  
 acaaagccac atctgcacaa ggctgtggga gcccattctt tgcatcagca tgacctgaat 33720  
 gtgagacatg gagtcaaagg agataatctt ggaaatttaa ggtttaatga ctgccctatt 33780  
 aaatttcaga cttccatcaa gcatatagcc actttgtttc agccatttcc tcccttttgg 33840  
 aatggaagca tttacceaat ccctgtacce ccattgtgtc taggaaataa ccaacttgc 33900  
 tttgatttta caggctcata agcagagagg acttgccttg tctcagatga gactttggat 33960  
 atgaactttt gagttaatgc tggaataagt taagatttgg aggactgttg ggaaggcatg 34020  
 attgtgtttt gaattgtgag gacatagact tgggatagcc catggtggaa tgataggatt 34080  
 tgactgtatc tccaaccaa taacaatttg aattgtactt cccataatct ccatgttttg 34140  
 tgggagggac tcagtaggaa gtagttgaat aatgggggca gttatcccca tgcttctggt 34200  
 ctcaggatag tgagtgtgtt ttcattgagat ctaatggttt tataagggcc ttttccctt 34260  
 ggtcagaact tctccttct gtcttcatgc gtttgcctt cctccacca tgattgtaag 34320  
 tttcctaaga cctcctcagc catgcagaac agtgagccaa ttaaaccctt tttgtatgt 34380  
 ataaattatc cagtattggg cagttcttta tggcagcatg agaataatac agataggttt 34440  
 aatttcacta gatattattt tttaatgcca gaatacaaag tgactctatc atgaacaaat 34500  
 aaaattaaca taaatagaat agattcaatc atgcaaaaag tattttaatg gtataatata 34560  
 taaattattt tatatatgca gtaatctcaa ttattcccct cactttgata acaagagatt 34620  
 atttttatga attctactat aaacagaaat tgagtattca tattggccta acctcacac 34680  
 tgaggtggag aactccattt tcccatgtag catgttgttt cattttcttc agatattcctg 34740  
 aaaccacct cacaagtata actcaattta gtcccatgtg cataacttcc ttgtgaagac 34800  
 ctggatgaat taatggttcc gtgttctatc tgaggtgggt gtgaacatgg aatttttct 34860  
 aatgaagaa tgaaaatcaa agggttaaaa acaaaataaaa tacttaaatt gaaatataaa 34920  
 actaaatact atttcggatt ttaaagtgag tataatttga acaaaataaaa ttatttaaaa 34980  
 acaaaaacat attagaaact cgcaaagata tattcctcca ccatatctat gttaccatcc 35040  
 tcttgttcaa taatcatctt cattcatgtc ttgttcatca caaggattaa aatatgcatg 35100  
 aatggaatg ttatctgaca tttacataat attccaaaga ttttggctgt atttgttca 35160  
 aaaaactgaa agagtgggtga ttgattaatg tgccatagtc ctaatttatt ttgtcaggat 35220  
 aaagtaatag acacagagaa agaacttctc tcttgtttac acgaagcaca agagaatatt 35280  
 aacctcattt gaaagaatta tgtaaaacaa attatacact actgaccaac acagagtgg 35340  
 attgactgcc atcttccatc tttgcatgta atttcttctc cttcctgaat tagataattt 35400  
 tcttggcaaa gaacagatac ttttctcca tcccagataattcagtggtt gtcattattg 35460  
 tgagaattgg gaatctgagg tggaggtggg cataattgta tttgtgccac taaaaaatat 35520  
 taaaaatata attaatgtta taataaaaaa taaaaataaa aaatattaaa attagaattt 35580  
 ttgatgaaaa ataatttata tgattaaaat agaataaata gaaagatcaa taactgttcc 35640  
 ataaattatc acatattaat tatgatgttt ttgtatgcaa atattatact tttcagctgt 35700  
 gtaacagtta cattaacaa tagaactttt ggcttgtatt ctcatagact ttctttagt 35760  
 ttttcatat attctttgtt taataaattt gcataattta tgtaaatattg attttaatta 35820  
 ttttgagcct ttagaatgtt ttaatggaat tacacactct taattacatg cattaaataa 35880  
 aaattgatat ctataatcaa atgtatcagg attggattaa aacactcaca aattttctgc 35940

caatggaatc tgattagcca gaagtagaat tatatgtagt taataatcaa tttggtactg 36000  
 acacttgacc aatataagca ttaaatataa tcactagtga tttatagtgt gctatttaaa 36060  
 acttgaaact cccctagagc ttttatttac tagcttacct gtactgttta gggatattta 36120  
 aatggatggt atgcaccagc tttaatgcat tgcacagcct ggctttagtt gtataatcac 36180  
 atataaagac acctttgtaa actcacagct aagctcctgt taaactgcga tacatcagaa 36240  
 atatctcatt ttttcataat atgaaaatga agcatgtcct gtttgactga cgggggagtt 36300  
 tagaagcatc tgggagcatt ctataatccc ttgattttcc tttctcctat catagtgtat 36360  
 gctctacttc acctaaagct ttatgtaate gtactatagg aaatcatggc aatgatttta 36420  
 agtgtctgac attttgttat caattcaggg agacgtttgg atgaacaaaa cttcattaaa 36480  
 ggttattgat aatgtcgagt tttctttttt cgcttatgat aaagtatttc atatttatca 36540  
 aaagtatttt gcttatttct gtttttcaat attttgacat gtttttaaca ttctcatcaa 36600  
 tttatttttc ttaagattaa tggteaacta tttatgcttg aatgattcct tccttctatt 36660  
 tttgttgggt gtacattcct gtctaccttc tagattgtag tacctgttgc tttatttttt 36720  
 ttattttgtt tttctgatgc atgttataat gctaaataca tctctgtttc agctgtatcc 36780  
 cattgatttt aatgtgtacc acaatcatta ttatttaatt taaagtattt gctgatagta 36840  
 aacaattaag aaagagatta tttaacattt tgtgacatgg caaataaatt tgaagaacat 36900  
 tgtgaccagc tatagcctaa ttctacattt agtgtgtatg catattttta tttgtaaata 36960  
 gaaccgtagc caaggtagac tatgtgctga gcaattaaaa aactgagtag ttcaaaatat 37020  
 tgaaattttc ccagtattct ttcaaacagc aattaaatta gaaaccagca aaaatcactt 37080  
 atctagaaaa aaacaaatat tttgaaatta aacaataaac ttccatataa ttaatcatca 37140  
 acagacaaac cacaagacaa atgagaaaaat atttcaaatc aaataaaaaat gaactctctc 37200  
 tctctgtctc ccgacacata gaacatacac acacacacgt gtgtaacatt ctgggacaca 37260  
 gctaaagcag tgcttaaaag aatagagcct taaagtttta tattttcaaa gtatgatagt 37320  
 ttatgaccat gttttcattt ttaccctaa gattgagaaa agtgaaatta aaactgaagt 37380  
 catcagaagg aagaaaacag taaaatcagt gaagaagaga aaacggacaa agaaacacag 37440  
 agaagggaga aaattagcaa agctaaaatc agtaaaacat aataaaaacta aaaaatacag 37500  
 agcaaatgga gaaaatttaa aggcaattaca attggttttt gaaaatatta ataaaattga 37560  
 ggacaaagta aaaacaatga tcaagattta aaaaatgatc aatattgagg atgaaagagg 37620  
 gcagtgcacat cagcacgatg ccagtatagg aagccaccac tctcccttcc cccacaggc 37680  
 acactgatte aatgacgata ctggaaacaa ttccctttat gagaaatcaa gaaaccagtt 37740  
 caaagcctcc tgcaaccccc taaagtaaac agagaccaat atattttgac tgcttctccc 37800  
 tcagagagga aagataagag tgaactaagc atctatcatc ctagcttttg ggggagcatc 37860  
 ctaaagtaca ggtttctctc ttgcttgtgt aggagcactt aacgatacct gcaatactct 37920  
 agtttctctg gggtaaaata aagagctagg cagggagtga tgtcagcaaa atggcagaag 37980  
 tggaagctcc tgactcttct tccacccaag aatgtcctaa aaaaacatct attcataaat 38040  
 gaactcctcc tgaaagaaaa tgaaagacca gtaaaggac tcctacttaa caggcaacaa 38100  
 agacaacatt cacattgaac aagtaagaaa agttgcaaca caatggagca tggacccag 38160  
 ccttgttcac tgcaccacac aattagaaaa ggaatctcaa aaaccagtt tctccttgtg 38220  
 gagaagtttt tggatctcac ataaagcatc ctgtgttttg gcctttaatt cactaatttt 38280

ggaagcagag gagattaaac acatgagagt ctctctagat cacaggaaaa atggtggtat 38340  
 gatacaagtg ctgaagagct tccagaaact tcattcctta atagcagttc agagaagggg 38400  
 ctgaaaaaac agtcccctgt ttctcccagag aagttttatg atatattctt cctgtggcta 38460  
 cttagaggtc tgaattctaa aaaacttgca gtctggattc taatgaactt gcatcaggca 38520  
 cttctctagc cggttcccgt ggctcacccc agtgatacat ccaggtaacat taatcactct 38580  
 tagaacaagt ttgtccacac aaacttgagt gccctaactt ttacaacttt cattcagga 38640  
 ctgtattcta aagctcttag ttctgggagt agagggcaca aaatataatcc agagtctatc 38700  
 tagaccactg aaaaaagaaa tggcgtttta tatgggtgtg taagcacttc caggagcttc 38760  
 attgccaag agcagtgacag agaaaagggtt tttaaaatgc agctcccctg tttatcctca 38820  
 aaaaggtttg tgtcatccat caagtgtac aacctttaca gttacctca aaaggactcc 38880  
 tcttaaaact cttaactgtc acagcagata ttagaaaaat accagtctcc atagatcgta 38940  
 aagcaaatag atggtcttaa aatgctatgt aaaaactcca ggcgctatgc caaattggag 39000  
 cagtgacagaa aaggaaagag aaagttcaat ttccatttct ctgtcgaaag ggcttagggc 39060  
 acatacttc actggctact taatgaactg gcctctatcg agcttgcaca gggtatctaa 39120  
 tgacgcaaac aaaaaataat ctcccgcag ccaaagccaa agtttggcac ttcattgagtc 39180  
 tcgcccctaat gataaattca gatttatcca ttcttcctgg accaagtta gccatgcatt 39240  
 caaaggctcat cacttctata gctccaactc aagagatcgt ctcttaaca aactcacact 39300  
 gggagatgat agagatctgc attcctgaaa ggccctacat cacagaatac aaaaagctgg 39360  
 taatacaatg gactcatttc aagcagatac ctcttcagga tcagagcatg cagcctgaat 39420  
 attagtacag gtattagcca cagattcttt acttgggtgta atacagagag agagtgggag 39480  
 ataaacacgc acattcactt tcaactatgaa aatagaagta agtaaataca cagccaagtc 39540  
 ttcaatattt tcagctacat ctagacctcc tggctcctaa cttggtggtc ccaggctcctg 39600  
 aaaagatgtg gcacattcta acctccaggg ggccacaaaa aataagagac agcagtccgc 39660  
 acaaagact tgagaggcaca tgaaaatctc tggctggaaa aattagttag gtctttctcc 39720  
 tatatgaagc cagtctgata agactgagaa aggccattgt cttatctatt gcatagaaac 39780  
 actgtgagtt aaagaaaata aagaaacaag atatcataac tccaaacaaa agaacaagat 39840  
 gagtctccag aaattgacct gagggagtg gatataggtg ttttactcaa gaaagaattc 39900  
 aaaataatgg tcataaagat actcactgag accaagagag caatgcaaaa acaaattaac 39960  
 tacttcaaca aagaggtaga aagtattttt aaaatacaca acaaaaatca caaatttgag 40020  
 aatactataa ctgaacggaa aagtttttaa gaggtattca tcagcagact agatgaagga 40080  
 gaagaaggaa ttagtgaact tgaagtcaaa ttactgaaaa tcaccaaatc tgagaaccaa 40140  
 aataaacaca taaataaata aaagtgaaga tagcttaaga tccagatgga atactacat 40200  
 gtggaataac gtatgcatta tcaccatggt aaaaacagaa agaaacacaa cgatacagaa 40260  
 aatatattca aaaaaataat gacagaaaac tttcaacaac tgggaaagaa atagaaacce 40320  
 acaccagaa atctcaaagg aatcaaaata agtttaatga aagatagtca cttaagaca 40380  
 taacacaate aaattatcaa aagttataga ccaagtattg aaaaaagcca atgaaaagtg 40440  
 aatggttaca taaaatggaa tttccacaag actatcagtg gattactcaa cagaaacctt 40500  
 gcaggccata aggaagtgga atgatatact caaaattctg aaagaaaaca actgccaagg 40560  
 aataattcta gattcacta ttctgtctta aaaacaaagg agtgataaag gctttctgag 40620

attgaaaaaa agctgagaga gcataaggac actttcctgc cttacaagaa atgttaaagg 40680  
 gagttcttga aggtgaaaga agaggatgct aattagtaac atgaagatgt taaagtataa 40740  
 aacttactag taaaagtaag cacaatatga aattcaaaca ctctaatact gtaatagtga 40800  
 tgggtaaata cagctagcat aaaggttaaa aggcaaaagt ggtaagaaca gctgaagcta 40860  
 caaactttgt taagagatac gaattattga aagatgcaaa gcatgtgatc aaatagaaaa 40920  
 catgggagga gcagagtaaa atttagatat tttatatgta atcaaaattc agttcctatc 40980  
 agcttaaaat acctgttata agatatgtta tgcaagccta aggataacta caacttcaaa 41040  
 tagcctttta taaggtatgc tatgcaagcc taaggatagc caaaagcaaa acatctaata 41100  
 gatacacaaa agattaaaag aaaaaatcct aagcatatgg ctacagaaag tcatcaaac 41160  
 atgaataaag caagcaagaa agaaacaaag aattttaaaa acaaccagaa cacaattaac 41220  
 aaattaccac tataaatcct tacctatcta aaattacttt aaatggaaat ggaatatatt 41280  
 ctataatcaa aaggcataga atgactaaat aaatcaaaaa ttaatatcca attataaact 41340  
 gcttacaatt gacttacttc actgtaacgt aaattcacag attgcagtga aggcatggaa 41400  
 aaaaacctat aaaaataaaa actaaaagag aacaggggta gttataactca tttcagacaa 41460  
 aatagacaag ggaaaaattg tataaaggta caaagaaagt tattatataa tgatagtggg 41520  
 gtcaatttgt caagataata caactattat aaacctatat atgcacccaa catcaaagca 41580  
 actaaatata taaaggaaac atttaggaat ctgaatggag atgtggactg caacacagta 41640  
 atagtagggg atatcaatat tttactttca acgttgagac agatcatcca gacagaatat 41700  
 caataaggaa acattaaact taacaataa tttataccaa atagattgga cagacatata 41760  
 aagaacattc cacataacaa aaaaacacat attcttctca aatgcgcaca gaatattccc 41820  
 cagaatatgt tatatgtag gccacaaaac aagtcttate aaattcaaga agactgaaat 41880  
 catatcaagt cacttttctg acaacaaagg tatgaaatga gaaatcaata ataggaggaa 41940  
 ctatggaaaa ttttaaatga ggtgaaaatt agacaatatg ctctgaaaca atcatagggt 42000  
 caaaccattt taaataaatt taaaaatatt ttcagtaaag gagaatggaa acaaaacgta 42060  
 gcaaaactta tgggatgcag caaaagtagt tctaagatgg atgttttttag gaataattgc 42120  
 ctatatcaag aaagtggaaa gaactcaaat aaacagtcta gtagtacacc tcaaagaagc 42180  
 agaaaaacat gaacaaacta gtcaattcca aaattagtag aaggatggaa atcataaaga 42240  
 tcagagtaaa agtaagtaaa atagagcccc caaagcagta caaaatatca atgaaaatag 42300  
 ttttttttta gataatcaaa aattgacaaa gctttaacca gaataactaa aaaagagaga 42360  
 tacggcttaa agaaacacaa gatcggagat gaaaaggggtg atattacaac tgatatcaaa 42420  
 aaaatacaaa gtataatgag agaccgttat tagcaattat atgccaacaa attggataac 42480  
 ctagaagaaa tggataaatt tctagacaca cagcctacga cgattaattc agaggaaata 42540  
 gaaaatctga acagagtaat catgaggcaa cagattaagt cagtaataaa atgtttccca 42600  
 tcaaagaaaa tccaagacct gatggcttca ttgctgaatt ataacaacat tttagaaagg 42660  
 actaatacca attcttctaa aacgactcca aaaatttgat gaggagatca tttttctaac 42720  
 tcattctagt ggcccaacat tactctggaa ccaaaaccag acaaggacac aacgcaaaaa 42780  
 gaaaactaca ggcaaaatcc cctgatgaac ataggtacaa aaccctcaa cactatacta 42840  
 ggaaaacaaa tectacagca cattaanaag atcattcact atgatcaaat gggtttaate 42900  
 caagaaatgt aaaggtcggt taacatagggc aaattagtaa aggtgatgca tcccattaac 42960

agaaaggacg ataactatac gatcatttta ataaatctat atagaatggc taaaactata 43020  
 aaacttcaag aaaaaactgt agaacatgta cacttcactg catatatata ttatttgctt 43080  
 ctttaaggac tctaaacata ttgaaatggt gatagcagat tagtttttgt attggttgtc 43140  
 aatgctttct gtatatecta gactggcaga cattggtaaa aatattgaag ttagtgaggc 43200  
 aaggaaacc acaattggat agcaaaatac agatataaaa tatgagaaga ctggaataaa 43260  
 acctacacta ttcaagtga actgtatgtg tcaatatgac taacttttca agatagatga 43320  
 acaataaatt aatagataaa tagatgatta ggtagatgaa caggtagatg aatagacaga 43380  
 gagatagatt aaataaatga atcaacagaa atagatatag atacatacat acatgcatac 43440  
 agacatatac aaacagatac atagtagtta ttggcataga cagaggata ggcacaggaa 43500  
 catttgttga caagaaaagg aatgagaagc actggctctc caacagtaat gatgacatgt 43560  
 agtgcctggt ttatgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgc gtgtgtgtgt gtgtgtgttt 43620  
 atactaaagg taactaatc acagggcaca gttaatatta ggaacagtgt tttcattagt 43680  
 ttctagttta cctgccttat tcagtagcat ttgtaataat aaatagctaa agtttttaaa 43740  
 agacacacat acctattact tttccaaatg agaaatagaa tacatttctg aaaacaaaat 43800  
 aagagcttac ttgagcagtt cacttctgga tcccatcttc catttatgca gactgtgtgt 43860  
 atccatcctt cttttcctct acatctgtac cttatgttag aattatgac gaattccttc 43920  
 ttgtttttta aatgttctc aagtataatt aaatttgatg atttgcactt ctttaagtta 43980  
 tctattgcta taaaataaat atatttttat gaaaattcaa atgataggaa tcaaaccaac 44040  
 tattacataa aaatagttat aaagtaaata gtattagcat ggtaaaatta tgacttaatc 44100  
 attataaatt tcaccaacca agttattcct gatcacattg catcaaaatg ctattatgtc 44160  
 aaaatataag ccctgtatc tgtegtgaa atgttagaga tacctatcag aagacatttt 44220  
 attccttggg aaatacaaaa tatcattgga ttttcattg gataaataag tatgattgga 44280  
 cattaggact cttagaatc aggaccagg aaaactttag gaaaaatctc agtttagaga 44340  
 aaagtgaatg agggteccca agatectccc ggttagtcat caaagaggca aatgatttt 44400  
 aaagattgta catctcaagt cacactgtaa gtgaatcacc ttgccttctt gctgatcaag 44460  
 acatgagatt tacagtgtga agtccgca tgagatttac gtcctgactc agtccctgac 44520  
 tacctcatgc cactcagcta taccactgat gtagagggcc tgtggccac caaccctgca 44580  
 gcacattcac ttattttggc tgatatggaa caaactgaaa aattatcact tttggaagct 44640  
 ttaagagaga aaagaatcct atgggagagt agtaagtagg tattttgtca actttgttc 44700  
 tttgcttctc agtgcctaaa aaggaatacc atacaataac aataatattt atattttata 44760  
 taaaactggt ataatttctc agtaattagt actcatattt aatcatatga taatttttta 44820  
 atatttttgt ttttaaaaga aagagtctta ctctgttgcc caggctggaa tgcacaatag 44880  
 agctcactgc aatctcgaat tcttggcctt aagcaatcat tctcctcag cctcccaagt 44940  
 agctggatta caggcatgca ccaccacacc ttaactaatt acaaaatttt ttttatagag 45000  
 atgggctttt gctatattgc ccacttagt gtctacctcc tggcctcaag caatcttctt 45060  
 gccttggcct cctgaagtgt tgaggttata ggctgagca accaccctgg cctcacatga 45120  
 caatttttgt aagtaaaatg ttgcttcaca cttttaaata taaacaatac tgttatcaga 45180  
 cgcagaaaga ttcataaaat tatattacta gctttatttt ttctttctag acacatattg 45240  
 aattataage aatattgcaaa agattggctt catattgaag actggaaatg ttgaggcata 45300



tctgtaaatt tcaaaaatat agttgcaatt attgttggtta caataaaaat attaaacttt 45360  
gttaaagtgt gatttaagaa gggatttctc acccacacac tggggaagtt gggtcacatac 45420  
tccatgaata cacgtaattg atctgtgtcc aatcattgta aatgattctg agcaattgaa 45480  
ttccactgaa tctccatagt aataaggagg ggaagaaagc tgggccccagc catgttcaag 45540  
ttcaggtata tctccacagg tactctcctc cactatgtaa attttacaaa aaaagtttat 45600  
tgtgaaaaca tgatgtatgt gtttagata caaaatacaa aagttttgac aagtttaaat 45660  
attaatattt tatacattac caatacacac tggtaaagtt gtccactctc catcaacaca 45720  
ttgaatttta ttaggtccct tcattagaaa tctaggattg caataatatt ccaccacttc 45780  
actgtgtcca tattcttctt tcgttttttc cttaacattc ccattgagga gttcaggagg 45840  
tggaccacat gattgtactt gctctatagt agaaatacta tgtaaataat ggtaaattg 45900  
tctgttttac aatataaaaa ttcagtaaaa tggaaagatt ttcttctttt attcatgtat 45960  
tcttcattat gtaacttatt atagcatcct aaacaatcaa gaatgggtgt catattgtat 46020  
tacttatact aaattgtcat attgaaggta tattaaaatg ttaaaatag ctcagacttc 46080  
tagatatctt aaagatgcaa gaaaaccaat tagcaaatgt ggttatgaaa atcatgttaa 46140  
tttttacatt tcatggaaac attttatcat aacattttgg aaaaatatca taactgaggc 46200  
aagcatttga tcaacataaa gtttgactaa tcaatacaag caactgaatt gaatataagc 46260  
tgcttaaata ttgttttagac acaccgggtg aaacttaagt tgcagcccac actatataaa 46320  
atgtccagaa tggatgttga catttcaagc aaaatgaaaa ttaacaaaga aatccctcca 46380  
ttgtcagcca ctagtatggt ttaaatgttt gtcacctcca accccatggt gaaacttcat 46440  
cccagtggt tcaggtgggg tctaattggga gatgtttgga tcatgggtat ggatctctca 46500  
tgaacagatg aatgccccct ctcaggtgga gttctcactc tattagctcc tggagagct 46560  
ggttcttaaa aagagcctgt cactgccctg ctctctctct tgcttctctc ctcatcatgt 46620  
gttctctgga cacagtggct cctcttccct ttctaccagc attctgtggc tctcactgaa 46680  
tgcagatgcc cgatcttgaa ttttatagtc atgagtatag tgagccaaat aaaacatttt 46740  
tacaatcat ccagactcag ttattccttt atagaaacat aaacctaaag tagactaaga 46800  
ccgacaacac ctgtgtgtct gggaatactt ccagcacatc gttcaagaaa cagtggagat 46860  
taacttaagt gactgaatct caggtattca gtactcaata catgtccttc acaggcaaat 46920  
atitgactta attcattaga ttacaggcaa tgggagccca aacaaaatta ataagaaaaa 46980  
agttgggtatt caaagttcta attcttattt cagcaattgt aagataagca ttcaccttta 47040  
catattggga ggtcaggaga caatccaaag tggtagcact gaacggaatt aggtccaact 47100  
attgtaaate ctggtttgca ggagaatttc aacacctctc caactttata ctggtcttcc 47160  
ttgcgatcag gaactaagtg tacatctatt ttaggaagtt cgcattctct ttcttgaaaa 47220  
aggtaaaata atttcatgag aatatataat taatcattgc caaagttaat ttacatatg 47280  
ccacaataaa gtgaggttga tattgggtca tacagagggg catcagataa atccttttcc 47340  
ctgtaaagaa tgctacatat tatgttttat atgctgtcta aattgaaatg gaactttatt 47400  
ataaatgtta tggatttgaa atatatctgt tctaaaaatt aatttgtaaa ttcaacttat 47460  
ttacaatgaa tctagtttta atcactgaca ttaatgaaat ttaatattac ttttttact 47520  
caaaacatga aattactctc tcatattaaa aaagaaaagt gcatatagac cagaattggg 47580  
gctttttgaa aacaagatga ctgactaagg agtttggaca caagtctcc tcagaaagaa 47640

gaaccaaagt tacaggtaaa tgatcataac ttgaaaaata ttttaagagag ggtgcaggag 47700  
 cgtcatagag aaacatgga gagaagccaa agcatggaaa aagacagaag caagagcctg 47760  
 acaaaggttg actaggacce tgtgggacct catagaaagt gtaggtagga gtcttctggg 47820  
 ctccctgcag ctccaccgtgt ggatccaage catcagagag ctcttctgtc ttcgtgaaca 47880  
 cacacactgg tgtgagtgga gatttgggaa cttcttgagg gcattacacc aaactactag 47940  
 ttgaataggg tcatctgcct tccccttggg cctgagctgc agtggtaggt ttcatgcctg 48000  
 cagtgcactc atgtggggac tgtttcttac ccaggaacct cagccctctg tcccataac 48060  
 accagagccg cacaaatatt ccctgtcacc tgcttggatg tggcagtcac ccatagctgg 48120  
 ctggacccaa aggagtata gcattcccaa tagtttaacc accagggagg ctattcctaa 48180  
 tggaaagtgc aacaaaggaa cacccttgt ggcaaagaag actgtagcat tcaacttctc 48240  
 gtgtgcaaga gcaacctgct tgtgggctga aatgactac gccacttcca gcagacacgc 48300  
 agacgcggtg tttggctctg caagggagga gtatagatcc atcccaggag cccaatggtc 48360  
 ccagcgcttg ggcacggatg tagagagggg aacatgtccc gtggatccaa ttctgtgttc 48420  
 atagctgtgg tcaactgcaa aggagactgg tntagacaca ccagaggacg gacattgtag 48480  
 gggattagg ggggtggctac aactccactg gtcatgtgcc caatgaagcc aggcttcaa 48540  
 gaaagacaag ctacgggtat ctcccaggg tcttcccctg acaccctgt cagggtggt 48600  
 gcttgtgctc atccttggag catccaaggg tgagcttagt ggtacagatc tatcccgtt 48660  
 tgtcccagc tctcagacc actgtacct tcacagatca gtccattcct tggggcaaca 48720  
 gagagtctcc cataaacagt gacaagcata ggctcatctg cctctgtctc agctggctct 48780  
 tacctgtccg tgccacctac tgtcctgaat gttgaactgc acagcccagt gcaaatgct 48840  
 gacactaggg catgatgcag aacaaggta gtttctgcg tagtctcca taccagcct 48900  
 tcaggaggca gtaagcctcg tcatcacacc agtacataac tactacaacc agcaattaag 48960  
 aaagccatca tacaaaagtt atctctaacc aaggactca aacagagtct ttaccactga 49020  
 aagaaccag aacctaaacc aatagccct atacaacata catcgtagtc atattctcaa 49080  
 agggaaaaaa aaaatcctgt ctgttggaaa ctggacttaa aaataagaag ggatagtcca 49140  
 tctggatgag aagaaaccac tgaaacattt ctggaagtat gatttaaac agcgtattac 49200  
 aacactcgca aaggatcaca ctaactcttc agcaataagt cctaaccaaa ataaaatctt 49260  
 tgaataacca aagaatttaa aatatttatt ttaaagtagc taaatggagt ccaagagaaa 49320  
 gttgaaaagc aacacaaaga aattagaaaa aaaactcagg atatgaatga aaaaatgtact 49380  
 aaaaatattt tttaaaaaac aatagaact tatggaaatt aaaaattcat tgaagaatta 49440  
 caaatatag ttgaaagatt taattacaga ttacatcaag cagaaaaact tgctctcaga 49500  
 gcttgaagac aggtctttcc aattaaccct gtcagacaaa aataaagagc aaataacatt 49560  
 ttttaatgag caaaggtttt gagaaaaatg acgttctaaa aaatgagaaa acttaagagt 49620  
 tatagatatt cttgagggag aagaaaaagc taaaaaac tttttgagga aaatttatct 49680  
 cctcttgcce tcttctaga gacatagaaa tccttataca agaggctcag ataaccag 49740  
 gaagatgcat tgcgagatga acttctacaa acatatagtc atcaggctat ctaaagtcaa 49800  
 tgtgaacggg aaaaattata aaatcagcaa gagaaaagca tctaatcaac tataacggaa 49860  
 atctcgtaag actaacagtg gacttctcag cagaaactgt acaagccaga agatattggt 49920  
 gtctatattt cagggttctt aaagaaagat tagttcatat ttattgaaaa aacatatatt 49980

agagatatat tttgtatfff gctaaactaa acttcataaa tgaagaatat ataaagtctt 50040  
 tcccaaacaa gctaatacta aggaagttca tcaccactag aaatccactt taggaattca 50100  
 ccccacaaga aatgatccag ggagtcctga acatggaaat agatgggtcaa tactcactat 50160  
 cataaagaca tgcaaaaagta caaaactcac aggtcttatt aaaaaattac acagttggga 50220  
 ctacaaacca gctaggtaac aactaacata atgacaagaa caaaacctca catgacaata 50280  
 ttaactfffta acataaatag attaaatgft ccacttaaaa gatatagatt tftggaccaa 50340  
 atatggaaaa cagaaaccaa ccacatgctg ctcaaaaagaa acccacctaa cttagagaaa 50400  
 cctatacaaa ctcatggtaa aggtatggag acagatattt tgaacaacag aaacaaaaag 50460  
 catttgggtat agttatattt atatataaaa aaagatttca aatcaacaag aaaaaaaga 50520  
 caagaagttc attacacaat gataaaggaa gcaagaagat ataacaattc taaatatata 50580  
 tgcactcaaa acctcagcac tcagattcat aaatgaaatg ctactagagc taagtagaaa 50640  
 gataaacagc aatataatga gggcaagcaa cctccacacc cccaatgact atactagaca 50700  
 gattgcaggg acaaaaaaat aaacaaagaa acctcact taaattggac tgtagaacia 50760  
 atggacctaa cagacatttt aacgacattc cacccaacia cctcagaata tatgtffftc 50820  
 tcacctgtgc atggaacatt ctccaaaata gaccatagc taggctacag ctacaaagca 50880  
 agttcccaaa atffftaaagg ttagaaataa tatcaagtat cttatcagaa cttgggtgaaa 50940  
 tataactata aatcaatate ataaagaatt ttcaaaaacta tccatataca tgaaaattaa 51000  
 atgacctgct tctgggtgat tftgaattaa actaaaaatt ttcttcacag caaaggaaat 51060  
 aataaacaga gtaaacagac aacctcagaa tggaagaaaa tatttgcaaa ctatgaatct 51120  
 gaaaaagggc taatatccag aatctgcaaa gaactgaaac aacacaacia gaaaaaaaa 51180  
 taataatccc atgaaaaagt ggacaaagga tatgaagaga tattttgcaa aagaagacat 51240  
 gaaaatgacc aagaaatatg aaataaaaac tcaatatcag taatcatcag agaatgcga 51300  
 attaaaaaaa tgagttatca tcttacatta gacacagtgg ccactgtcaa atagtcaaaa 51360  
 aataataaat gttgggtgaca gtgaggagaa agaagaatgc ttatacgctg ttgggtggaa 51420  
 tgtaaattag tacaacctct atggaaaaca gaatggacat ttcccaaaga actaaaaaca 51480  
 gaactaccat ttcaccagc aatcccaata ctgtgtatct acccaaagga aatcaattat 51540  
 catatcaaaa tgataccag actcatatgt ttatagctc actactcaca gtagcaataa 51600  
 tatggaatca aactaattgt ccaccaacag atgattggat aaagaatatg tggatagat 51660  
 atatgccata gaatactact cagccaaaac aaaaaataaa aagaaaaaaa aagaataaaa 51720  
 tcatgccttc agaagcaaca tftataaaac taaaggccat tattttaggt aaaaataatc 51780  
 agattcagaa agtaaaatcc cacatattgt cacttataag tgagagctaa ataatgcgta 51840  
 catatggaca gagagtgctg agtaacagac attggagact cagaaatgtg gcaggatagc 51900  
 aggagggtga ggaataagaa attacctaatt ggggtgcaatg ttcagtattt ggggtgatgaa 51960  
 tactactaaa gtacagactt caccactatg caatatatcc atgcaacaaa actgcatttg 52020  
 gaccatctaa acatataaaa catagaaatt aaaatffftaa aaataaaaaga acacatcata 52080  
 aaacaccatg gaaatatctt aagaagftaa atffftataata gaactgggga ggateccgag 52140  
 aataatgatg gtataatate tftcattgca gagtcaatga taactffftatt taactgaaac 52200  
 taaacaacct caaatgattt ctgggtctcat catgtffftata attctftgatg actgacatat 52260  
 acatcacaaa aaggftaaatt ctcatcaag atffftattagt gaagatata gcactaagaa 52320

attaattaaa attggtatfff ttgtttaatg taatcaagga aaaagaacce aaaatagcat 52380  
 ttctaataata ttttaagtta aaaaaaatat aaaaaacaca taattaatat attacaaata 52440  
 aagaaaacaa accaagataa attttcaagt tcacatggaa aggcaaattc taggtatcct 52500  
 gaatattttat gttaacatat aacaatffff gttatatgta ctattttatat caatgtttaa 52560  
 taaatttgat aattattctg attcagataa gaaatgtgta aaattatctc ttacatgttt 52620  
 ataattttta aaaatcagca acattactaa atattatcca aaatattatt tttcttattc 52680  
 agaatcctcc tttcttgcta acttagaaaa gtacaagcta gaattcataa attagaatca 52740  
 tactaaaaag aaaattaatt acatcataac ctcaattatt aaaatacaat taaaaatta 52800  
 gatttaaac tattcttaaa agtaatgtca caaataata actacaaaaa tttgcttttg 52860  
 tgtttgtttt aatgagtttt gcagattatt tgagaaaatc acacttgaat gagaatcact 52920  
 gggatttctc tcctaaaagt ctataccaat cttctacata gcaattcttt tttttgatg 52980  
 tgtgtttgtt cacgtatfff gtgctaattt tatataaatt ctgtctgttg taatattgtg 53040  
 aaaagcatta tcttaaaaag gaaagttaag atcttgatta ttgggtatta ttcaaatgct 53100  
 gtattttatat agaggtaata acttacaana cgtgatttag agaagaatgt gaatggacac 53160  
 tccatgaatt agaaatattt ttcttcatct aaaactcaaa accctaagtc ctagtactag 53220  
 atatgtgaaa tgtaaatatg aatttttaac tctgagatac atactcctta tttagcttaa 53280  
 gtgctccata ataacaattc tgtggaaacc tttccacaaa gaagagacct cctaggacac 53340  
 ttgaaatata ctcagatgtc tgtcaatcca catgcagttt tctgttacct ggctgagaga 53400  
 agaatatttg aaaagaatac taagctggta tttcttcggt taatgtttgg aggctgtac 53460  
 tatactagca aattcctagt tatgtgttca aatgatccta agtctttgta caatttgcaa 53520  
 tagaaagaca tttctacat cagcttctac tgctatgtcc gccactccaa ctttctctcc 53580  
 tttaggtttt catttcatgt ctgggtgattg gaaagactac tgaagcaata tattcacaat 53640  
 tttgtgttct tttttgaaga agaccctca aaattgtaaa agcttctggc ttcataaaac 53700  
 ctaaatttac ctatcatcac agaaaagaaa tttatgagtc tcttaaatca agcctcccc 53760  
 tctcaattag agcaaaactc aacctcttta tgatccatgc ctactcttcc aatgttatca 53820  
 aatgtctctc tcttccacta aatccaggat tcagatttta tgatctttga attttattaa 53880  
 aaaggteaag ttcttcgctg cctcagctgt tgcacatacc cttctcacta taacaaatgg 53940  
 ctttcaacca ttctttgcat cgatgacttc ctatgtaaaa cagatctcca gttccttccc 54000  
 tctatfffft tatctcaatt attggatfff ctatttctct gtacacagtg atacataaaa 54060  
 tatattttta atatttttat tacttggata tttggcttat ctcttttttag ttttccactg 54120  
 tcttatatta gaataaaaatc tctggataag tagacctgtg cttgtgtttt caccatttct 54180  
 tctgttecta tgataggtgt ttacaacagc agaatgagt caaatttaac tggacctttg 54240  
 acactgcctt tcatctacaa tgtactcatt ctctttctca gctgtgacta tttcaaaaact 54300  
 tttctattct acctagtact ctctctctc ctctgcccac acactattca atctcagatg 54360  
 accatgtctc atacttcaaa acagaatcca tcagcttcta ccattttcca acgttactgc 54420  
 tcattttctt tccatctcc tgtcacaag ttgtaagcag tctgtttgcc acctgtcaca 54480  
 aggttgtaag cagctctgtt gccaccaaag cacaatacct ccacagtagc tgtgagctct 54540  
 tttccctctc attttctcag ggcaactatg taagctatgt gttcagcctt tgcagctccc 54600  
 cttttgctgt atctgctctg gtgtcttcca tctttttct ttttaattatc ccttcagctgc 54660

acaactttcc tcaagcaata ttctgatctt cctattagat tcaaagccag aatcttgaaa 54720  
 gagttatgtc tacagtctgt attgaatgtc tagctcatta tttttattgg cagattctat 54780  
 gtagggctctg tctctttctac tctattaaaa tccatTTTTg ttacacttgt cattggcctg 54840  
 taccttacct aatccatcac aatttctgaa cagaatataa taactaaatt agaaatattt 54900  
 atcactttga taatgatatt aaggtaatta aattacaact tctttgactt tattatataa 54960  
 ggcactatgg caataaatat ttataaatat tttagtctgc taactaacac aatcctttga 55020  
 aatattagaa ctgtttgtaa atatgtgaca tttaccaac aagaaagagt caacaaagct 55080  
 tcaaatagac ttgctgtggt ggccaaagat acatgccccag caagcagtgg aattagaatt 55140  
 cagacaggat gacttattaa gcaatctggt aactacctt ttcattaata atttccttat 55200  
 ttttatgtct atggcaacat tctagatttt ttctcctggt tctctgggtc ctctttttt 55260  
 ccccatTTTC tttactatct attgctcttc tgtcttatat ataaatgtgg taatgtttca 55320  
 gggcttcate ttgagctctt tgctcttttc attctgtatt cttatccaat ttagcgtcat 55380  
 ctttatatg atgatattcc gaaatgcata tctcctctct agatgcataat ccaactccac 55440  
 acttcacata tccagTTTTg attttccatt ggcgactcaa tcataatgtg tccaagtcaa 55500  
 aagttgcaaa gccctctcaa aatgcattct atccagtcag taccatttta caaatgggt 55560  
 attgccattt acctacatac ttgtgagaaa acaattgaaa acaaacatgt gaggcctta 55620  
 atctcactct ttttcacacc caacatttag taacatcacc tgtacttttc atcacctaaa 55680  
 tgTTTTCCaa atcagccttc tgctctgcac ctccccatc atcactctct ctcagtcctc 55740  
 acactttctc acctacctg gactcatggt gtgcctctt gcctacaaaa agtacagcat 55800  
 ccaggaaaac aatccaacaa aactagaaat caaattatac cattcctttt cttaaaactc 55860  
 ttttatgggt tttcattagt cataaaatga atccaaatga tatgatgcct tgagctgac 55920  
 tggataattg tttccttgcc tcccatctag cctcagcagg atagactctg cttaccacc 55980  
 ttgaaatata ttgttttggt tttacagctt tgcacatatt tttctttgcc ttggaacact 56040  
 ctgcatatac ttgttttccc acagagccaa tcttcttct aaccctgaaa aatagatggc 56100  
 tgattgagaa acgtaaata gattcatgta atggcttca gaacttttca aatttagaaa 56160  
 ataaagaact aactcagaa agtacagaaa ttaacacaca agatagaaga tgtaaagtag 56220  
 aaattaaaaa aacaaattag ctgaggaagt tgtaaccaac tataattttg gtaataagtg 56280  
 ctaggttcta aataatttga aagcttttat ttagggtaac aaaagcaatt atattataat 56340  
 cacaaatctg gaaggtaggt ggcccatagg aagtattaat ttaatgcact acttagaga 56400  
 tattttcaaa actcccttct tttcccagtt tatgtcaaat caggagatat cttgatttta 56460  
 atcaacatte cttaacaatt cctctatata attcaaattt ttaaaattgg aaaacagatt 56520  
 tattttcatt ttgaaaatga atttctgaaa aaccagtact taccataaca tatgggtaaa 56580  
 tcagaccaac cattgtaacc acacactatg gaaccagtgg tgcttccagt attgcttca 56640  
 taaccatcat ggcattcata gtccaatgtg tcattcagct taaacctatg gaagtcattt 56700  
 ttagtctgg cattcataaa tactgggata tcacaagatt ctagtgcata aaaaatttag 56760  
 aatgtcattt ctaatgtcat ctaataaaca atctgagtat ttcccattct aagaagaaaa 56820  
 agctttattg attagatcta ctaataaata ggtaccgtac aaaaataatc tatgactgg 56880  
 gagaatttgt tgctgtaaaa tagttgtcaa aagtgaaagt atatctttct acacaacatt 56940  
 ttttttcatt gcttaagccc caaaatataat tttaaaaaca tttttcttaa ttcatttata 57000

ctaaagcatt tatgacaatg ctagtaataa aacaggccat tacaggtata cattatTTTT 57060  
 taaagaaaat cataacagaa ttttgtaaat taagagtcca aactaattcg tagttgagac 57120  
 atatgtaaaa aggagaaaaa gactgaaaat ataaattcct atgttataca agacattttc 57180  
 tctttaataa taagaaaatc ttaaaagaat aattaataaa aatttagtat aaaattagct 57240  
 tttttatgag gactaacatt ttttgtaaac tagacctcat attaagcaca gacattaaaa 57300  
 aatgaaaaca gtatacatga ataccttatt cacttcactt aacatgagta tattaaatat 57360  
 tacttcaaat atattactga gaggcaggag gatcatttga gattaagagt tcgagaccag 57420  
 cctggctaac atggcaaaac cctgtctcta ttaaaaatac gaaaattagg caggcatgat 57480  
 ggagggtgcc tgtaatccca gctattcagg aggctgaggt aggagaattg cttgaaaacg 57540  
 gaaaatggag gttgcagtga gccaaagatca tgccactgca ctccagcctg gccgacgaca 57600  
 gagcaagact ccatctctct ctctctctct ctctctctct ctctctctct ctctctctct 57660  
 ctctatatat atatatatat atatatatat atatatacat atatacgtat acacacacac 57720  
 acacacacac acacatatta ctgagtgggt ttgcaaaaaa taagacaaat tgaaccaatt 57780  
 gttcccagaa aattttcata aatatctaga tagtgtggta gggaaatctt cataaatatc 57840  
 tagatagtgt ggtagggaaa tcatacaaca gagcagaaat tgggtaccatc taggaatatt 57900  
 ttgtctctct actacctaaa tatttatgaa aaatttctaa gagggaagat attcagtatt 57960  
 agacatatcc tacagtgtca aatctacaaa ttatagagtt taaattattt tgatgttatg 58020  
 cactaggcat ccatatcttc aataaaaaca ttgcttttgt atctaggagt aaagaatttg 58080  
 atgtaaaaagt ctaatcttat aaacagata tatattaaca gtcataaagg tctcagctaa 58140  
 agcaaaatca gtttaaacca gaatacacat aaagctccct aacttgtttc tgtaacacag 58200  
 aatgcttttag agtaggaaaa gcctgaatgg aaagacagac taatatctga gtaattaatg 58260  
 tgaaaaggaa aaaaaattga tgtctgcttt gttcctgcag gttttttttt ctatctttt 58320  
 caaatgaaat tatatcagcc cccacaaaaa gactaaagtt agtaaacttt tgtgtatcat 58380  
 ctggataatc aatacaaaaa taataaatta cttactaatg cacgtgggtt gagctgacca 58440  
 tccatctttc ccacatgtaa ttgatectga tgtttcacca tctgctgtta catatcctag 58500  
 tttgcattga tatttcgctt tttcttttaa ggcatatgta tactgagatt cagaaataaa 58560  
 cccattctca atatctatac ttgatttggga acatgtttct aaaaggggaag agaataagaa 58620  
 aaagacaagc atatgatcaa taacatttta taagaattta agtaatatgt aaatataaaa 58680  
 aataatgagt catttgtaac tgaaaacctg gataaccata agcattcaaa tacttaagtc 58740  
 aaggaaaata agctcagagt tgccaaagac attacatcaa gactcttcat cactttttaa 58800  
 aacaaggctc tatttaagac acttacaatt atttctaaga aattattgga aatctgtttg 58860  
 tctaattgat ttggaattct acagcatgtc agaactcaat agacaatgag tattatttct 58920  
 taggactttt taatcttgcc tattgtagat cttctggcaa ttccaaatctc atttagcca 58980  
 attggagtat ctgagatcct gtgatgatct tagaaaatct gccaaaataa tttcatage 59040  
 ctttggctcc aagaatttga aatgtcattc ttattgtgtg cttcaaagta aatggacatg 59100  
 tggagttcaa agaagacgag gaacagtaac agatttattt atcttgaaag gccaaaatga 59160  
 tgattctca aattatgtag aacttaactt gaaagagtgg aagttactgt ttctgttaac 59220  
 tgatgataga aattactgtc ggttacatgc acatgtatgt ttattgcggc attattcaca 59280  
 atagcaaaga cttggaacca acccaaatgt tcaacaatga tagactggat taagaaaatg 59340

tggcacatat acaccatgga atactatgca gccataaaaa atgaggagtt catgtccttt 59400  
gtagggacat ggatgaaatt ggaaatcate attctcagta aactatcgca aggacaaaa 59460  
accaaacacc acatgttctc actcatagat gggaactgaa caatgagaac acgtggacac 59520  
aggaagggga acatcacact gtggggactg ctgtggggtg gggggagggg ggagggatag 59580  
cattaggaga tatacgtaat gctaaatgac gagttaatgg gtgcagcaca ccagcatggc 59640  
acatgtatac atatgtaact aacctgcaca ttgtgcacat gtaccctaaa acttaaagta 59700  
taataataat aataataata ataaccctaaa aaaagaaatt actgtcgttt actaggttgc 59760  
ttcccagaac tcagcttcat ttttaataa ctcatggata aggagaaaat cagaagagga 59820  
aacattaat attttgaatt gaatgataat aaaaacatat taaattaaac ttggtgagat 59880  
gacactcgaa caatcctcag agggaaattt atcattatat agctataaaa gaaaagaata 59940  
aaaactgaaa ataaattatt atttataata aattataaca aagaaaccag acaaaatcca 60000  
gcatgagtat aaattttgaa acaaatccaa atatgagaag aaaccaata gaaaacaatc 60060  
agtacagaca atttaaaaag gtaaaagacc aggcaagaat aatcaagtaa aacagagttc 60120  
ttgccacaaa taaggaaatg gaacaaaata gatgaaaata acattttcag acattggaaa 60180  
gcaggaagca cctaattcca gagaaaaagt gacaatgaga tgagttccat catcaaagt 60240  
actttatgct gggagaaatt ttccaacag cagcatggag aaggagaatt cagcagaag 60300  
tgccacactt gctgagtaga agaaacaaaa ctcagtgttc ccaaagaaga tgagttcact 60360  
agaatctgca ggaaacagag tgagaaaaga agaaactatg gagtgaaagg gctctacaaa 60420  
ttccacagc aactccctag attatttggc tgaatattga cactctggag agtagagcaa 60480  
aactcccaa gaatggacaa aggataccta tcagatgaag aacactacca gagaacaaaa 60540  
aggtaaagga ttccagagc acacacacaa cacagggaga catttaaattg gaatcaatca 60600  
gagtagaaag actcgtttga acatctaggt cacgtagtag agacatcaga agcagcttaa 60660  
tattctgaac aaactatctc tggggttttt taagcttttt aaaagcttaa aaataagcct 60720  
tgaaagaact aagttgacce aaaacaaacc taaacttaa aaaaaattaa aacaagtaat 60780  
ccttggggtc tcacagatgt acagacttga gaagttccaa agctgcttct cttagccaaa 60840  
atacagaatg gagttaaaaa aaaatccaca ttttggtaat aataccctct tcacacctc 60900  
ctccaaaaat cacagtaaat cttttatgga atactcaccc tactccagcc aaacactgat 60960  
tgatatacta tatatcaaaa gttgtggaat ggcactagag cagtatgaaa taaattggtg 61020  
tcactaaata cctgggatag aaaatgacgg tgttccactt caataacctt agcctctacc 61080  
attagatatt agtaaaagta gaaaaatta atctcaaagt aagcagaaga aatactacaa 61140  
taaagatcag agatgaaata ataaagaagt aaatatgtat ataaacaagg aaaccaaaaag 61200  
cttgttattt tagatctcta taattgagaa accttagac agactaaatc agaaaaaata 61260  
acacaaattg cttataacag caatgacaga aatgacatca ttatggtttt tacatatatt 61320  
aaaagaaaaa taaaaaatat tctgaataat gccatgtcaa taaattcaag aacttgaatg 61380  
aattaaaaaa ttactgaagc cacaaactat catggctctc tcaagaagga ttaggtagca 61440  
ttaataaatt ctgtctatta aacaaattga attttctggt gatggatgaa atacaaaata 61500  
tttagttata aatctagtaa aatacaggat ctgtatgctt aaaataaaaa aactagggt 61560  
aagactgtat gatcttacta aatcaaagga tatataatat tcatggattg aaaaatttaa 61620  
tactattaca tateagttct cccagattc atctgtgaat gtgtcccagt tctagtgaat 61680

aaccaagcac aatgttttgc acatacgaac atgctgattc taaagtcata tggaaaggta 61740  
aaggggctaa aacagctaaa caattcttca aaagataaga gaagttgaaa aactcacatt 61800  
accaaatttt aagacttaaa aaaagctaca gtgagtaaag gatctcatga tactggttaa 61860  
aggacaaaca cgtggaagaa tagaagagaa aacgggtgcc agaaatagac tcacatgcat 61920  
ggatcgatcc tataaatagc ttctattcta ttttgttata agactatcag gttcacatgc 61980  
ccactgttta gcaatagacc aatacgtga gacagtaggg tttgcagcaa agaaaggcct 62040  
taatcaacac aagggcacca aacaaggaat tgggaggatt ctcaagcccc agatctgttc 62100  
tgagaagggg ctatgtgcaa gagaccttaa ggggatcatg gagggtgacg ggctagaaaa 62160  
tttgggttgt caattggtea gggtaagggg gatgaagtca ccaggatgtg gaacctgcat 62220  
tatttcctga gtcagctttt tgctgggctc ttttagaccag ctgatgtgtg tgtctgtgtg 62280  
tctgtgtgtg tatgtttgtg tgtgtgtgtg tgttttgttt ttgagcaaga tgatcttct 62340  
ctgttgccca tctggatttc agtagcgtga tcacagctca ctgcaacttc tgccctccag 62400  
gctcaagtgg tcctcccacc tcagatctcc tgagcagctg gtactacaga cctgtgccat 62460  
aatgcccggc taatttttta attttttgtg aaaatgaggt tttgccttgt tgaccagtat 62520  
gttgctaggt tttttttca tatgcagaac ctaaaggaga aactcatgca gaaagattat 62580  
catctcacia tgtcttagat tttatctata gaaaggaaaa ggacccaaat gtcttgtgac 62640  
aagggttct ttatcttagg gtagtaatca atgaccagct acagagaagt tggacaaatg 62700  
gaaagctgat ttagtgatta ctgctgattt tcctgaaatc atagttgaat tttccccct 62760  
taatcaattt tatataactt tcctagggac agtttcagtt ccttccgggc ttgatccctt 62820  
ctcaattctg aggtgtaaaa gctaatatgg tatgaatcgg gcaatggcca ttctagcttc 62880  
tttttctga cacggggcac agagagagag tcaggattag aggaatgaaa ccgtcttcta 62940  
acaacctgca agctgttata cccagcttag ggtgctggat gaacatgtta gtacttcagt 63000  
ctatggtttt attgtaatat ttaattgaat catgtaaatt ataatcccta taaacagaat 63060  
tgtgagcttg aacttcaaga gtccttgaaa aatggactgg aaaacatgga gtatgcaggc 63120  
ggaaagctca aaaaactatt cagacatagg gtctgtggta gagacatatg gtctccagcg 63180  
agactgctga aatattttct ttagtttggg ttttatttta ccagaagcat tgatataagt 63240  
acaacaggtg gtattgatca ctgtacagac tcctctctgt aaagccaaga gaaaatcaag 63300  
tgtagtccg ttgtcaagaa ctatctgggc aagtaaattt gaagagtttt ctcagcctca 63360  
atgttcttag cagcctcttt tgcaattatt tctgtggttg ccaataagtt tctgatcatg 63420  
tcccagttag tgtatactcc atagctagga ctctgtatgc ctagaaggct ctgccaccag 63480  
atatattgat atatgcctgg cagtcctttt tggagtcggt gggaaaatgg gcagaatatt 63540  
ttgtcattag gatggactga gaagtatctc agtaagttag agcccttaat atacaggtta 63600  
ttgagacacc agtgggcttg ccctaacaga ggagggtctg atcctatgcc acaaataaac 63660  
atgtaccaag ggggcacaca ggtaaagccc tcaagggtgc atttattgat ggatttttc 63720  
atggggaata tagacaaatg gaattgaact agggatcttt ttttacagc tcccagaat 63780  
ttgtgtgata tccccactg taaatatttt tggcatagta aggagaaact tttagtttta 63840  
ttcccttct cctagctgcg tttgtctgcc cagtatgcca tgggcatgg agggcctatg 63900  
taatggaatg actttccatt tatgataggc agagagagat tgacacatgg ggtggtgatt 63960  
tcttgggtga ctattacttg gacctggaaa gtagccatgg aaagaagctg gtgcagatag 64020



gtagtcatat ttggaacatc cagaaagtca gtgacaagta tgactaacag aaaatgctta 64080  
 ttttgaatag tttgggggag ttactgacag atccatcatt ctggtaagtt tcttccagtg 64140  
 gcaatacctt gaaacagttg aactacagtg ttgctatgcc tgtctaggca ctgtagtaac 64200  
 aggagaggta taattagaag ttttaaaaca agagtgacca tttctaaatt ttagaatgtc 64260  
 cacataatga gtggcatgag actatgttag catggcatag aatgtctaga aaatctataa 64320  
 gtctaacaat tgtattgacc aaggcaatta tgaagtaatg tctataaggg tagcaattgt 64380  
 aattatctag gcaattataa tgaccaagta aatatatggc ttaagcattc agtaaggcag 64440  
 ggaatagaca ggaaggtatc tcaccttttt atataaaata attataataa caaacattcc 64500  
 tgttatgctc aaagtaacta ttgtagttgt caagaagaca tatgttttgt ctaatttcat 64560  
 taaagttact tatctgatat ttttctcaa aagatatttg aggcccatca aagatttact 64620  
 tatcattca gatagggttg agacagtctc tgaagttgaa gtggcctctc tacatttctt 64680  
 gataggacaa gaatctggcg gggcgggttt tatatggctg tggatgaatcc aggttctaag 64740  
 tccttcaagc tgaacagagg aatgggtcac cagtcatgct ttgcatggcc tctttcactg 64800  
 tgttttaagt ggtccccagg atgtcgactt ttcttggctc tgagcagaac ccagtctctg 64860  
 ggttggatgg gatgaaagag aatgtcagtt ggataccaca atctgctgga accacaaact 64920  
 cgtgaatagt agttaaagta caacctaaag attgtgtatg tttgataata tctaatttat 64980  
 ttatgtgtat gttattggca ttcttagtc tgagaaggta acggaagaat gatctcccat 65040  
 gtaaaatfff taaagggttt aatttaagcc cacttttagg gaccaccctt actctgagca 65100  
 gggcaatgga cagaatgtta ttccaggttg ttagtttctt ggcaaatctt agctaaaatt 65160  
 tgttttgttt tatatagtat gatttatctt ttgagttttt tcagtagact tcagtctgca 65220  
 ggctgtatga agattccaga ttatgctgag ggcttggat atatggtgtc ctaggctaca 65280  
 gaaattgcac tatggtcaca ctggatggag acaggccacc taaacctgag ggtaatcttc 65340  
 tctaccaagg ctctcattag ctccagacatt ctcttggctc tgcagcggaa tgattttggt 65400  
 tatcttgaaa atgtatctaa aaatacaagc aagtatttaa aatttctgc tacccttggc 65460  
 atcacggtaa aatcaatttg ccagtcctct aatagccctg cacctcttgc ttgaatcctt 65520  
 ggtactgggg gtggaggacc agtcttaaga ttgttctggg caccaagtag gtatttttaa 65580  
 attatttttt ggatagtctt ctttaagtgt gtcccaaaga catagtcctg gatcaattga 65640  
 aggggtggcat gcctgccata ctgtgtggta tcatgtatgt gtttgatgat atctgtcaca 65700  
 agatacttgg gcaccagaac cttttcttcc gtgtcacata tccactcatt ttgagttctt 65760  
 tgattggagt caaagtctca atcgaattct ctctttacat cttcttccat taggtaggga 65820  
 ttttaggctg aagtttattt cagggattaa tggcattagg aaggcttttg gcattttttt 65880  
 ctctgttccac ctcttttagtg gcctgctctg cctagtgatt ttttttttct tgetacaaa 65940  
 ttgtccatcc actgatgtcc atggtagtgt attatagcta ctttcttggg taccaagact 66000  
 gccttttagtc aggctaagat ttcttttagca tgcttaattg tttttctttt ttaatcatca 66060  
 aaggttaaga gcccgtttc tttccaaacg gcccctatgag catggacaac aataaaaaca 66120  
 tacctggaat cagagtaatc ggtgactcag gagtctttac ctagttggga tgccttgatt 66180  
 aggactctaa gttctgcctt ctgtgccgat gaaccagag ggagtgtctc tgcacttagg 66240  
 atctgtcaca gggttacaat agcatactca gccttctgtt gtccgtgggt cataaagctg 66300  
 ctttctcag tgaatatttt taagtccagg tttttaaagg gaattttggt catgtctggt 66360

tgaatagaac	acacttgctc	agtaatttat	atgcaatcat	gtataggttt	atttagcagg	66420
atntaaagca	gaaacagctc	tcaaagtaac	actaggatta	tccaggagga	tgacctgata	66480
cctattcagt	cttctagagg	taagtcagta	gctccacttc	tgttccaaca	aatagcatac	66540
acagtatggg	gtgtgtacag	tgctaggtta	acccaaagtg	aactcttctg	cctcctggag	66600
aagatcacia	gtggtgccag	tggtcagag	ataagaagtc	caacccatca	taacaatgtc	66660
cagctgtttt	gaaaagtagg	ctacaggcct	catgatattc	cccaagtctt	gggttactac	66720
tcctaaacc	atcccttctc	tctcatgtat	gaacaaatca	aatggctttc	ttagttcagg	66780
gggtctcagt	agccagatcc	attagtaatt	tttacttaat	ggttagaaag	gccttttgac	66840
attccttgtc	cattctagaa	gtcaagtgtc	tggtcttagg	gcttcataga	gacatthtgc	66900
tataagccca	aaataagaaa	atgaaatatg	gcaacattca	gccataccta	aaaaccctc	66960
acagctgctg	ccatgtcctg	agtctggcca	ccctgacaag	agcttctctc	cagtccgaaa	67020
gcagattact	ctgctcctga	gaaaattcaa	acctaaaata	tataattgag	tttttcaata	67080
tttgtgattt	ttttcttggg	tactttggat	ccccatccag	acaaaaaaaa	aatgtaaagc	67140
cagtataata	ttctgggtcaa	tttgccatag	ttgtgctggc	ttctaatatg	ccgtcaacat	67200
atataagcaa	agtctcattt	ttcaattgga	ggccccaaaa	ctccttagca	tgtatthtccc	67260
ccggacgggt	agtgagthttt	tgaagccttg	atggagcatc	atccagcaat	actatcattt	67320
agctthtagtg	tcagagthctt	cctattcaaa	ggcaaacact	tcatgggact	ctggactcag	67380
gggaatacag	atgaaggcat	ccttcagatt	caagactgaa	caccagtaca	actcactgggt	67440
taaagtcatg	aataatgtat	aagcatcagt	tatcaccaga	taaattggctt	tgaaaatttg	67500
cctagtagcc	ctcaaatcct	gtacaaacca	ataatcctca	gttccatgth	tttgtcctgg	67560
caagacaggt	atgthacatg	agaaacaagg	aattcttctc	gtattgcagg	aaggccatta	67620
gcagaggcta	aatgcattgc	tgtgccttht	ctctcaaaagg	gcgctgctth	agatthggca	67680
gcgccactcc	tgcacaaaac	ttgacttgta	ctggagatgc	agthththgth	ttccctggcc	67740
tcccatctgc	ccatgthtcc	ggactaacct	thtggagtat	ctcttcagggt	gtgcaggcac	67800
thtcaaggat	ctccagthgt	aataatatgg	cctgcagagc	acatgctthg	tctgaaggca	67860
cctggatgth	caatcatctc	agagaaaaag	taatcttagc	atthtagtht	gttaagagta	67920
ctgccctaac	aggacgggag	cagthggctca	cacctgthaat	cccagctccc	agcactthtgg	67980
gaggccaagg	agggcagatt	acctcatgth	aggagthttaa	gacgagccag	gcaaacatgg	68040
tgaaaccctg	tctctactaa	aaatataaaa	atthagctggc	tgtggthggca	cacgcctgta	68100
atcccagcta	ctcgggaggc	tgagacagga	aaatthgctth	agctcgtgag	gtggagtht	68160
cagthgagcca	gaggtthgag	tgagccacaa	tcgtgccacc	acagthccagc	ctgggagata	68220
gggcaagact	ctgtctcaaa	acaaaaacaa	acaaaaacac	acaaaaaaag	gaagactthc	68280
cccaacaaag	ggataggaca	ttcaaggatg	tatagaaaaa	ctctgtctth	thtthththt	68340
thtthththt	gacagagthct	tgctctgtcc	cccaggctgg	agthgagthg	catgatctth	68400
gthcactthg	aagctctgccc	tccccgattc	acgccgthct	tctgcctcag	cctcccagagth	68460
agctgggact	acaggtgccc	accaccatgc	ccgactaatt	thtthgtatth	ttagcagaga	68520
cggggtthtca	ctgtgttagc	caggatggth	tcgatctcct	gacctthtga	tctgcccate	68580
tcagcctccc	aaggtgctgg	cattacagga	gtgagccacc	gcgcccagca	aaaaactgtg	68640
ctthaaatga	tcttactcta	gctgacaatc	caaaatthtgg	aggaatgath	tcathcagcat	68700

tttttctgag atttcagtea ccttcattat ttctgaggaa agtttagacc accagatatt 68760  
 taacacccaaa tagatggcac catgtctact agaaagtcca gaagctgatt tctcaccatc 68820  
 atcaggatct caagcccat gtgggaaata tggagggtgt tgtctgggtc aggagaagcc 68880  
 cctgggtgct accatttctg gtctttttct ttagtatctc tctcaagctc cccagctatc 68940  
 ccaggcattt ggtgggcaga aggctgactg tttaacatca ggctttgtag ggcatgagaa 69000  
 attttccact cagtgtcccc cctgttgcag taagcacact ggttgggacc tgcaatggga 69060  
 tgtccgtttt tattggcctt tgggggcccc ggtggttcta ccatagatgg agtgtctgat 69120  
 gacggccctt gttgtggtec agggactact agggtcagag ccacagataa caagtcagct 69180  
 tgccattttc attattcctt gtgttttatt ttccactctt taaacttggt atcagtaaat 69240  
 acattaaaaa caatcttcac taattgagac aaaaacatgt ccaatgcctc agctacgttt 69300  
 tgtaactttc tctgaatate tggggcactt tgttggataa acatcatggt agctatcacc 69360  
 aaattttctg gggcttctgg gtcaatatcc atttattctc tgaaagcttc aaagacttgt 69420  
 tctaagaatt ccaaagcaac cctcattagg cttctgcttg accatcctgg acctactga 69480  
 gactcctttg cttgggcact cccttgcaga ggctgatcaa aatgcagttt tgatagtgtt 69540  
 caaggttaga tctatctcca gtgtttatat tccatcccag gtcagagggt ggaactgcaa 69600  
 tctgagcagc tgcccttact ggattactgg gagagtcagt gtgaataaga tcagcctttt 69660  
 ccttagcttt ttctaaaacc attctttggt tctctgaagt caacaaaata ttgagcaaat 69720  
 tgggggtgcc tgctcaggta gggttctgtg tggcaaatac agaggagaat agattcttca 69780  
 tatgctttgg atgttttttt ttttttttc aatcctgttc cttccataaa ctttagatct 69840  
 tctcaataaa taggcatatt atttttctaa ttaagtaggt tggaaagtga gaacagagaa 69900  
 taaaccaaga taaatcctat aggctggcct gtggcagcaa cacctcctgt aagcagttgt 69960  
 tatggggaaa ctgcctctca gaaccagagt gactccccgg ctaaattggag ttccctgttg 70020  
 ggtataagaa gtgacaccct gcctaaatgg agtcccctgt tgggttataa gaagtagaga 70080  
 tcatacctgt tgccccgat ttgtgacttt ttggtgggtg ggactctgga gaggcgccag 70140  
 tagtgctgct gcagctcccc cataaagtgg aggggggtga gtcatagggt ctttaactg 70200  
 aaccatcata gcatcatctt tttcttghaa atcagtccaa acagtcttta atttcttact 70260  
 ttatcatgat ttaccctttt tctacattgt tgtacttttc caaagcaaca taaaacatta 70320  
 tacatagggt atttcatctc attcctcttc cttcttacia aacaaatcta gctacaggat 70380  
 cgtactghaa gcatgagaac catgcagtggt ccactgttct ccgaaatcca gtgggtatta 70440  
 aggttaagcc atgttaaaaa gtaagataat ctttttttgt ttcatggaat gatagacaaa 70500  
 ggcctttcaa ttttgggaaga tgcagcccat cagggttgha ttgtgggtta ctttgggaga 70560  
 actaagggac agcccttagt tcatgagagc taagtaagct gctagggttt gtctctgggt 70620  
 ctgtcccagt ggaaaggggg cactaggcag tgagtaaatg cctcaaaga gactgacctc 70680  
 gacctggctt gccacaaata gttacagat tgtcagattt gtatgcctgc tgcacagcaa 70740  
 cagaacaata cactgagaca gtgggggttg cagcagagaa agagttaaat aatctcaaag 70800  
 ccaccagccc cattgggctg cctggaggag ctgaattagc atttcccatt ctggetggaa 70860  
 taatacacac ataacaaaac agatactagt caccatactc aggacccaag tattgacctg 70920  
 gcaagactca aacttgggtc cattggccct tgtcatcttt gatccactca agctggagag 70980  
 ggatgacctt cgatcagaag ttcagagggt aaagcctggg aaagattgaa gagcagatga 71040

ttaccctgag ttaggcttgc tgagattcca ctagcaactc cttcaggact aactgaatgt 71100  
gactgaccaa acaagaagag ttccctgagt tagtaatttc ttccactagt aatttcttca 71160  
gggatcccct ccacaaacat aaatacatat aacaagacaa agacaaacaa aagaccttc 71220  
catataaagt ttcagattcc aaaatccaag accattttctc ccaagcaatg ccctctagtc 71280  
tttttccatc tgaagggaga tctctcaaa taagttccta cctagactta gggagtgtca 71340  
acaagacctc aaagaggcca caagacctct aagacgaaaa caggcacaca cacacagaag 71400  
gaaatggggt gccagctgct ctgagaaaac tcacctgaga cttcttctga gaccagaaat 71460  
ggtttctctg ctgcagacaa ggttgtgtgc tgaagtcag cactgccctg ccaacacaga 71520  
aggccccagc taaggccctt agttcatcat aactaagcag cttcttgagc ttctctctgg 71580  
gtcagcccca gtggcatggg ggcactggac tgtaggtaaa tgactgcaag gagagtggct 71640  
tgccatgaat ttttttttct tttttttttt tttttttttg agacggaatc tcaatctgtc 71700  
tcccaggatg gagtgcagtg gcacgatctt ggctcactgc aacctctgcc tcccaggttc 71760  
aagtgattct ccagcctcag cctcccaagt aactgggatt acaggcatgt gccaccatgc 71820  
ctgggcaact tttgtatttc tagtagagac agggtttcac catgtttggc agcctggctc 71880  
cgagctcctg acctcaagta atctgccctc ctttgcctcc taaagtgctg ggattacagg 71940  
tgtgagccat catgtctggg tgcttggcat gaatttttat aagattgtaa ggtttgtatg 72000  
cctgctgtgc agcaacagaa tataccaaga cagtggagtt tgcaacagag agtttaccia 72060  
ttgcaaggtc accaaacaag gacatgagaa gaattctcaa gactcaaacc catttactg 72120  
aagctttctg ggcaagaatc tttgaagggg gagtggctgg aaaattgagg tcatcaattg 72180  
attcgggtaa gggggctgaa atcatcagga tatggaaagt acattcttcc ctaagttgag 72240  
tttcttgtca agcctttcag aatggctggc atcagtagtt ttgttagtat gcagaaccta 72300  
aaggagaaac tcaaatggaa agtttgtcat ctcatattgt cttaaatfff aactaaagaa 72360  
cagaaaaaga acaaagatc tagtgacaaa gattatgtta tcctggacta gtaatcagtg 72420  
accagctata aggaagtggg tcaatggaaa gctagcctaa tgattacat tgattgtcct 72480  
acaagcctag ttgaatttta ctttttctc ctttaactgtt tttaaaaatt tttgaggat 72540  
gttttcaatt taaaaaagga gcaaaggcaa ttcaataaag aaaacatagt cttttaaaca 72600  
agtgatactg gaacagtaac gcatecaaat gcaaaaataat aacctctac atattcctca 72660  
tacctcatak aaaaattaac tcatataact aagtgtaaaa tgtaacttc tagaactgta 72720  
tatggccttg gtttaggcaa ggaaatttta gatgacacaa agagcgtaat ctataaatga 72780  
aaaatgtgat aacatcaaaa ttacatactt ttgctcatga aaagagacta ttagagagaa 72840  
aagtaaagct acagatgcaa gaaaaatatt tgcaaaatat ttactcagtg aagggttgt 72900  
agccacaata tatcatgtag tctcaaaatt ccgtaatgga agaaacaact caatggaaag 72960  
tgggcaaaat ttagacagtg ttaccaaaag gaggtacata gatggtaaat aagtacaaag 73020  
aagatgctaa gcagcattag tctactagga atgcaatacc atcacacaca tattagaatg 73080  
gataatttaa tggaaaaaaa aacacattat ctcaaaggct ggcaagggtg cgaacaact 73140  
ggatctcaca tacactgagt atgtgaaggc acaatgtatg atcgctcagg aaaacagttt 73200  
gtctatttct tataaaaatg aacacatatt tagtatgata tttgctatgg gtttttaaaa 73260  
aatagctctt ataattttga gatatgttcc atcaatacct agttttattga gtgtttttac 73320  
catgaagggg tgttgaattt tattgaaggc cttttctgca tctattgagt taattatgtg 73380

ttttttgtca	ttacatttat	tgattttgat	atgttgaaac	agccttgcat	cacagagata	73440
atggcgactt	gctcatggtg	aataagcttt	tagatatgct	gctggatttg	ctttgccagt	73500
attttattga	ggattttcgc	attgatgttc	atcagggata	ttagactgaa	attttctttt	73560
tctgtttgtg	ctctgccagg	ttttggatc	aggatgatgc	tggctccata	aatgagttta	73620
aggaggagac	cttctttttc	tattgtttga	aatagtttcc	aaaggaatgg	taccaactcc	73680
tcttagtacc	tctggtagaa	tttggctgta	aatccatctg	gtcctgggct	atttttggtt	73740
ggcaggctat	taattactac	cacaatttca	gaacttgtgt	ttggcctatt	cagggttttg	73800
acttctttct	tctgctttag	tgttgggagc	gtgtatgtgt	ccaggaattt	atccatttct	73860
tccagatfff	ctactttatt	tgtgtagagg	tgtttatagt	attctctgat	ggtagtttgt	73920
atftctctgg	gatcagtgg	gataccctct	ttatcatttt	tattgtgtct	atftgattct	73980
tctgtccttt	cttctttatt	agtatggcta	gtagtgtact	ttgttaatct	tttctaaaaa	74040
ccagctcctg	ggtgcattga	ttttttgaag	ggttttcatg	tctctatctc	caggtctgct	74100
ctgatcttag	ttatttcttg	tcttctgcta	gcttttgaat	ttgtttgctc	ttgcttctct	74160
aattcttttt	ttattattat	tatactttaa	gttttagggt	acatgtgcac	tacgtgcagg	74220
ttagttacat	atgtatacat	gtgccatgg	ggtgtgctgc	accattaac	tcttcattta	74280
acattaggta	tatctcctaa	tgtatccct	ccccctccc	cccacccac	aacaggcccc	74340
ggtgtgtgat	gttccccttc	ctgtgtccat	gtgttctcat	tgttcaattc	ccacctatga	74400
gtgagagcat	gcatgcttg	gtttttgtc	attgccatag	tttgcctgaga	atgatggttt	74460
ccagcttcat	ccatgtccct	acaaggaca	tgaactcttc	ttttttatgg	ctgcatagta	74520
ttctatgg	tatatgtgcc	acattttctt	aatccagtct	atcattgttg	gacatttggg	74580
ttggttccaa	gtctttgcta	ttgtgaatag	tgccgcaata	aacatacgtg	tacatgtgtc	74640
tttatagcag	catgatttat	aatcccttgt	gtatataccc	agtaatggga	tggctaggtc	74700
aaatgg	tctagttata	gateccctgag	gatctagaca	atgacttcca	caatggttga	74760
actagtttac	agttccacca	acagtgtaaa	agtgttcceta	tttctccaca	tctctccgg	74820
cacctgttgt	ttcctgactt	tttaatgate	gccattctaa	ctgggtgtgag	atggtatctc	74880
atftgtggtt	tgatttgc	ttctctaatg	accagtgatg	ctgagcattt	tttcatgtgt	74940
cttttggctg	cataaatgtc	ttcttttgag	aagtgtctgt	tcatatcctt	caccactttt	75000
ttgatggggt	tgtttgtttt	ttctttgtaa	atftgtttga	gttcatgtga	gattctggat	75060
attagccctt	tgtcagatga	gtagattgca	aaaattttct	cccattctgt	aggttgccctg	75120
ttcactctga	tggtagtttc	ttttgctgtg	cagaagctct	ttagttta	tagatcccat	75180
ttgtcagttt	tggcttgtgt	tgccattgct	tttggatatt	tagacatgaa	gtccttgccc	75240
atgcctatgt	cctgaatgg	attgcctagg	tttcttctta	gggtttttat	ggttttagat	75300
ctaacattta	agtcttta	ccatcttgaa	ttaattttag	tataagggtg	aacgaaggga	75360
tccagtttca	gctttctaca	tatggctagc	ctgttttccc	agcaccattt	attaaataag	75420
gaatcctttt	cccatttctt	gtttttctca	ggtttgtcaa	agatcagatg	gttgtggata	75480
tgtagcatta	tttctgaagg	ctctgttctg	ttccattgg	ctgcatctct	gttttggta	75540
cagtaccatg	ctatfttgg	tactgtgggc	ttgtagtata	gtttgaagtc	aggtagcatg	75600
atgcctccag	ctftgttctt	ttgtcttagg	attgacttgg	caatgcgggc	tcttcttgg	75660
ttccatataa	actfttaagt	agttttttcc	aattctgtaa	agaaaagtc	tggtagctt	75720

atgggatgg catgctgcca aaggtaatth atagattcaa tgccatcccc atcaagctct 75780  
atthctthta attgaggtgt tagggtgtca agthtagatc thtcccactt tctgatgtgg 75840  
gcatttagtg cgataaathh tctctaaag actgctthta ctgtgtccca gatattctgg 75900  
tacattgtgt ctgtcttctc attggtthca aggaacttat ttacttctgc ctactthca 75960  
atathtactc agtagtcatt cagtagcagg ttgttcagtt tccatgtagt tgtgtagthh 76020  
tgaatgagth tcttaatect gattthctaat ttgattthca tgtggtctga gagactgthh 76080  
gttggtgthh ttgtthctthh gcgtthgctg gggagtgthh tactthcaat tatatggtcg 76140  
atcttagaat aagtgcctatg tagtgccaag aagaacactt gactthctggt ggagagthct 76200  
gtagatgtct attaggtcca gttggtccag agthtagthc aaattggga tatctthgth 76260  
aaththctgt ctctgtgac tgtctaggat ggacatagta thgggagthh tggaccagac 76320  
aatcaggcaa gagaaagaaa taaggagtat tcaaatagga agagaggaag tcaathgtc 76380  
tctththgca gatgacatga tggatatthh agaaaacccc actgtctcaa cccagaaact 76440  
ccttaagctg ataagtaact tcaggaaagt ctccagatgc aaaatcaata tgcaaaaact 76500  
acaagcattc ctatacatca gtaatagaca gaaagccaaa tcatgagtha actcccattc 76560  
acaattgcca caaagaaathh aaatacgha gaaatacaac thacaaggga tgcgaaggaa 76620  
ctthcaagg agaactcaa accactgctc agggaaataa gagagggcca aataaathg 76680  
aaaaatathc catctcatg gataggaaga atcaathca tgaathggc catathgccc 76740  
aaagtagthg atacatacaa tgctathccc atctagctat cattathctth ctthcagaa 76800  
ctaagaaac tgcththaaat thcatatgaa accaaaaaaa ggtcccactc agccaagaca 76860  
atcctaatca aaaagcacia agctgatgca tcacgtacc tgattthcaa ctatactaca 76920  
agactacagt aacaaaaaca acatggtact tgtaccagaa cagathataa ggccaatgga 76980  
gcagaacaga ggcctcagaa ataaccacc acatctacia ccatthgatc thcaacaaac 77040  
ctgacaaaa caagcaathg ggaathgatt cctathgaa thaatggtgc agggaaathh 77100  
ggctagccat atgcagaaah ctgaaactgg accctthcct thacathaat athaaaaathh 77160  
actcatgatg ththaaaggc thaatghaa gacctaaahc athaaaaacc athaaaaahh 77220  
acctaggcag taggthathc aggacathg catgggcaah gactthcatga thaaaaacc 77280  
aaaagcaathg gcaacaaagg ccaaththg caathgggat thaththaac thaaagacth 77340  
ctgcacagca aaagaaacta tcatcagagt gaathggca thctacagath gggagaaath 77400  
ththgcaathc thctcatctg acagaggtct aaththcaaga atctacaagg aactthaaaca 77460  
aaththataag aaagaaacaa acaccccat caaaagtag gtgaaggata tgaacagaca 77520  
ctthctcaahh gaagacathh atgcagthc caathacathg aaahcaagct ththgtcact 77580  
ggtcathaga gaaathgcaah thcaahaccac aathgagaaah caathcacgc cagthtagaath 77640  
gccgatcathh aaahacathc gaaaccacag gtgtggcga ggatgaggag aathaggaaa 77700  
gththactct gthggthgga gtghaaathh gthcaaccat agthggaagac agthggcaah 77760  
ctctcaahg athaagaacc agagathacca ththgaccag caathccathh actgggtata 77820  
thcccaahg aathaaathc athctactat aaaggcathg gcacathath gththathcaah 77880  
gcacaththg cagthgcaah gaththggaah caahccaaath gccathcaath gatagactgg 77940  
athaaagaaah tthggcathh athacathg gaathactathg cagccathah thgathgagth 78000  
ctgtgtctth tgcagggaca tggacgaagc tggaaaccath catctthcagc aaahthaacah 78060

aggaacagaa aacaaaacac cacatattct cactcataag tgagagttga tcaatgagaa 78120  
 cacatggaca tagggagggg aacatcacac accggggctt gttgggggtg gcggggaaag 78180  
 gggagagaga gcatcaggac aaagagctaa ttcattgcaag gcttacaacc tagatgacgg 78240  
 gttgatgggt gcagcaaac accatggcac acgtatactt atgtaacaaa cctgcacgtt 78300  
 ctgcacatat atcccagaac ttaaagtata ataataataa aacacacaca cacacacaca 78360  
 cacacacaca cacacacat ttatctaaca aaccagctct tagatatgta tccatgagga 78420  
 ataaatttgt gtttatataa aaactgcaga tgaatatttt tcttaacagc atgattcaca 78480  
 aatgccaaaa acaatgcaaa tgcccttcaa cacatgaatg gattaacaga ccgtgataca 78540  
 tgatataatg gaataaact tagcaataaa aaaagggtgt ctgggtagtg tgatgaaatc 78600  
 ctatgccatt cagccccatt ctcccagag cctgaatact ttcttgtcta gtgcatccac 78660  
 agtttatact acctgcctgt tagtcactta gtagtctttg atgaaatcct atgccattca 78720  
 gctccatccc gccagagca tgaatcctcc ctctgtctag tgtatgcacc agcctgttag 78780  
 tcacttagta gtattccaag ttatcaggtg gaaaaacata gtctacttgg gttttatact 78840  
 attaatacatt tcgggcattt actggggagc ctggaacata tcccacatga ataagagga 78900  
 ctagtgcagc ttttttctct cacaggttag tagagactac tctgtctatc ttcagaagaa 78960  
 tcattcagat ggcactagta attcaagttt tacaagtcaa gagaaattga tattctgtga 79020  
 tttatctggc aaatttttta tttaaatgac tattttaaag gaaactacag ccagtttga 79080  
 ttcataaagg atacactcca atatatactct actgtactca ctcaagtatg ttaattttt 79140  
 tctgcatatt ctcaacat ggttatgagg aatttagatt ttattaaatt gaaaaacaat 79200  
 gtgattcact gacaattgac tgtacatgaa aatataacgt tgatatctca atctgaagat 79260  
 gaagctaaga cttgttaatt atatgacaac cgtaaagtag ctaaataacc tgactaaagt 79320  
 acagggtcta gcatgaagag taaaatagta acattcttaa gaataacttg agccagacaa 79380  
 acttgggaca aaaggaaaga aggaaggaag gaaggaagga aggaaggaag ggagggaggg 79440  
 agggagggag ggaggtgaca gagggagggg ggggaaggag ggaggggaagg aagaaagaaa 79500  
 gaaggaaaga gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga 79560  
 aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaaaaga aaggaaggga aagagaaaga aagaaagaaa 79620  
 gaaaaagaaa ggaagggaag gagaaagaaa gaaagagaaa aaagaaaaag aaggagaaac 79680  
 gtagacaaag aaaggaagaa agaaaaaaga atgaaagaaa gaaaaagaaa gaaggaagag 79740  
 aaggaagaa agaaagaaaa agaaagaaag aagaaagaaa gaaaaagaaa aagaaagaaa 79800  
 gaaaaaggaa ggaaggaagg aaagaaagag aaaaaataag tagttgattc tacaatcagc 79860  
 tccaaaatca aaccaagagg cataaacgtt gattgagttg tttgatataca ggagaaattg 79920  
 catatctaata caaggcatat tattagcctc aattaatctg tgaagaaaaa aataaaagta 79980  
 atgggatcat ctgacactga atgatgagac aaaaaagaga ctgatgaagc aaaaagattt 80040  
 gggtgaaagg tcatgattag ggtgaaaagt catatccata cttattaaaa acctatatta 80100  
 attaaaattc agggagtgga ggttgcagcg aggcgagatc gcgacattgc actccagcct 80160  
 gggtgacaga gtgagattct atctcaaaaat aaaataaata aataaaattc aatagagggt 80220  
 tactgcaatg ctggttaaaa aattgtttac taatagtgca gaatactcag agtaatagtt 80280  
 attgtgtgtg tgtatacaca cacaatgtac aaaatataca ataaaaaata tactgtttga 80340  
 gaaagggtact ataaaaattg ttagggaaat gttgagtta ccatatttca tttaaacatg 80400

aaatacagcc attatcatga ataaaatcaa cacaaaatat ttttaaata tgaaaagaaa 80460  
 aggtaactta taacttttta gaataaagaa tagtatagtg gctctatggt tttgaagtat 80520  
 tcctttaaat agaaacaaga aacattcadc atgaaaaaag attgactatt atgtagtaga 80580  
 atgagcaact tatgttcata atgcagaaaa aaggaaagaa aaatactagc cacaaagaga 80640  
 atacatttgc attacgtata attaaaagag attttatatt cagaattggt aagatgattc 80700  
 caactaataa taccaaaact ctcaaaaagg taaataaaga aaatcaaact gcatttccaa 80760  
 agattagaag cattaataac caattaaact gtgaatatat attctaaacc cagttagtgg 80820  
 taaaagaaat gcaaatttac actataatgt tataacattt tatagccatt caatttgtaa 80880  
 atattaaaat gtgacatcac caatcattaa catgtaaaaa aagaagtaac tgttgatata 80940  
 aatgtatggt ggaataaata ctgtaggaaa ccttctagag tagaatatgc acaagatctc 81000  
 agaataccca tttgtactta catatactag agaaagtcaa atagctttac tgtaaaaatg 81060  
 tcatatcact gcttgaatat atgaattatt gggatcadc gtatttactt tctattttaa 81120  
 actataattg tataattatt ttgagtcaaa tgattgattc caatgtacat attaataattg 81180  
 atataggagt tgagaaaaaa ttgtttaggc agataatgag ggtacagcag tccttgataa 81240  
 ggttttctt tttaatgaaa ggcagcccc aaatcatttt cttttctaac aagaggagcc 81300  
 tgtaaaatcg aactgcaaac atagacaagc aagctggaag cttgcaaggt gaatgccagc 81360  
 agttgtgcca ataggaaaag gctacctggg actaggcatg ttcatatggc aggtgcatct 81420  
 tcctttctct ttgccagcca cgtgtacagt aaggagaaaag caacatggcg ctggccaggc 81480  
 aaagatccca tttgattaat aagattaggg tggggcggcc agcttctgg catattatgt 81540  
 aaatgtcaca cctagtttaa ccaatctttg ggccctatgt aaatcagaca ctgcttctc 81600  
 aagaccgttt ataaaatcca gtgcactcca ccaggggcag ggattcactt tcaggtgccg 81660  
 ctctctctca caagagagga agctgttctc ctttctcttt cttttgccta ttaaacctgt 81720  
 gctcctaac tactccttg tgtgtgtcca cgtccttaat cttcttgggt tgagataacg 81780  
 aacctcagat atttaccag acaatgatgc cgcttcaata cgacttcatt taaccaacaa 81840  
 gtattgtgtt caaattcttt tactgtattc ttgactaatg cccattaata ggagaattta 81900  
 ttttactatg tacttatcaa gaaatttgta tattcattta tacacagttg aaaaaccaa 81960  
 aactaaatag gtccattggt aaaacaaggt gacataaaca ttttgccaca attaataatag 82020  
 atgagtctta gaatgtcadc tatgttactt agaaagacat gaacatgcta ggatttcaga 82080  
 gtagtgtact tactgacacg gatgcatctg ggagtaggag accagccatt ctccatacat 82140  
 gtaactgtgg tctgcgcttt tggaagagcg tagccaggat ggcaggcaac gtctatagat 82200  
 ttaccctgta caaactttct tccatgattt tgattatata cattttccaa ataaggaaaa 82260  
 taacattttc ctaaggacca taacaatgat aaataaataa agtaaatgag aaacataaat 82320  
 ttgctcaaaa tagtatatta caattatttt tacaatattt aaataagatt gcataaacat 82380  
 ccaaaaataa tgtataactg aagacgaact aaagttacta acaaaggttt gcacaaaaag 82440  
 aaatatcaat attcaatatt acttatcttt agtttttata attaatagat gtataaatta 82500  
 tatagatatt ctcataaagt ccctatattt atttctctg tgattttcaa gaagaaacce 82560  
 tcataataga aaagatctat ttgggtcact ttgcttgaac aactcttttc ttggccctat 82620  
 ttctgttaca taagacaggt gtaatcactt atgtgctctc ctttcttcca tctttgaaag 82680  
 ttttatacat atatatagca gttcagaggt ttacttactg aggcattggta ctgctggcga 82740



ccatccatct tgtgtgcaat gaatgtgate ccagtaactt cctgacggag tctcaaaatg 82800  
 ttcacacag taataggagt aatattttcc tacagctact ggaaagtatg gtctacgcat 82860  
 attctcatga tatagacctc catgtttaat gtctggataa tcacaagggt tcacttgcaa 82920  
 taaaaatfff aaaaaaagta taaagaaatt ttactgtaat aaacactcat attagagata 82980  
 aatfffftate actgaattat attctcttct tagtataatt acacattcca ttagggtttc 83040  
 taggtcaaaa caaatgatag aactcagatg actgagatat gtaacaagaa ggtctttgtt 83100  
 aatgaagatg aaattatgtc ttgtggatca catgatgcgt aaatttgat gaaggctctc 83160  
 cagaaagaaa aatgcacaga cctatttaaat atattttccct taaatacaca taccctatcc 83220  
 ctggttaatt aaataagctt ttcggttgag aaatatgcca attttaccgc ttagctcatg 83280  
 tatttctttc tttctttctt tctttttttt ctattctcat cagtaaaca gagccctgca 83340  
 ttttcttctc agaacaattc aatgtaagga agtagtattt tgagggattt aaggttttta 83400  
 tttgttttag attgaattca tgggctgggc gcagtggtc acgcctgtaa tcccagcact 83460  
 ttggaaggct gagacaggca gatcactcgt aaggagtctg agaccagctg ggccaacatg 83520  
 gtgatactcc gtctctacta aaaatacaaa aaaaatttagc cgggcctggt ggtgcgcccc 83580  
 tgtaattcca gctacttaga aagcagaggc aggagaatcg cttgaaccca ggaggcagag 83640  
 gttgcagtga attgagattg tgtctttgca ctccagcatg ggttacagag tgagactcca 83700  
 tctcgaaaaa tataaataag taaataaata aattaggctc tttcctatft attgcagaca 83760  
 acgtaaaaat atagagaaac acaaaaatft tcttttgatg ataccgca gaaaaataac 83820  
 atagtttaatt catgcctcaa acaattcatt aagccaagtt ctccagtctg tatttaacca 83880  
 gagaaacaga ctagaaatat tcttctatat ccaaatagtt aagattttga ttaacttttt 83940  
 tgtttatttc taattttaat tggagagaaa aataattttg atgtcataaa atatatttaa 84000  
 gtaaggtaca atataattac attttactga gttattatat attaatfttg acaatacat 84060  
 ttgagtgcta tcttgtttat tatattaaca ggtttatata tttttcagaa aatttgctct 84120  
 tttcatggga ttatttgtag attatctagt actttcaata acaaaatggt attaatgftt 84180  
 tccatgaaat atgtttctat ttcaataaac cttatgcaat aggttaaaaa gaatttcaat 84240  
 acacacatac acacacacac atataaatat tcttttacat ctccatctft cttaaattct 84300  
 gtgatttatt tctttttgta ttgattaga gaaattttca tgtagtttct acatttatta 84360  
 tgtggattat aaactgaata attgtatate ttaaattgat tctcttaata aagactagtg 84420  
 aatgatactt ctttcagtat agtttcttgg cctacaatcc atatatctta taattgatag 84480  
 atftttttcc ctatttatct gaagctccca gtgttgaaat taaaacattt acttagtctt 84540  
 atftctttta agtaacattc tacatttttc ctccactt tttaaagatt tggaatattt 84600  
 tctatttacc attggattft acaaatftca tcatgatttg ttgagacatg tattatttaa 84660  
 caataattct gcattgggaa agcttgagtc ttggattftg gggagctgtg cttaaaggc 84720  
 ctcaattgaa tttcacatta aatggtagag tagagatttc aaagcttgtg gttgatttca 84780  
 aagcaagtat gagtatccat cttattatgg tatttcccag aaggtcataa aataaaattg 84840  
 tccaccgaga tttctttcca aaaggaataa aaaggaggca taattaaaaa catataacat 84900  
 taccacagge tegagctatt tagctattct ctaatttggc cacatttaca tctgftttta 84960  
 tcccttttac aaattgatft cttgaagcaa atatttagtac ccacagagag tctcatcage 85020  
 gctgagaata gaaggacttc aaatagcttc attctacttg ttacacttct acaaatgtag 85080

tttttggttt cacagcattt atgggtgttcc catcataaag ttggctcaaa cagatcctaa 85140  
aattgataaa aatattcact aatttttata actgctgcta atatattcat actgtaattt 85200  
atltgacca agtccaggat cttagagtca acattgttaa atttcatctt attagattca 85260  
gcttagcaca taagagtctc tttgaatgct gaactgccc taatgcagatt ccttattatc 85320  
atcctctgta tcattccaat tgtgaatttg tactgcactt cccctaaatc attaaactgt 85380  
tcaatgacac aagtgagtaa tgaagcagge ctgagaataa agtcatgcgt ctgataatta 85440  
gatatggtta tttaatgaaa ttaaaaactg ataaaccata taactcatca actcctctat 85500  
cttgtccatg agaactccag atggttcatt gtcaaacatt aataattgaa atccaaatat 85560  
agttgggtct cagttggttt agatacattt gggctgaact acattgtcat aagccaacca 85620  
taaaatcatt aatatttttc ctcataatc ttatgcacac tgaatgttt catactgata 85680  
atagcttcct ctcttaggga ttggaattat gccaggaatt aaagttgaag tcattaatca 85740  
atcatttgta tcatattttt ctttcatgga atatatagtt taagtgtagt acttcttctc 85800  
tatgtactta tagatagaaa gaaaagaaat ttgattgtag agatagaaaa aacattaaaa 85860  
aggggtaaag gagcatcca gaaataaaat actctattga cttgagtggg attttgctac 85920  
atgtgatgat ttttggaaat tacctccaac actaggaaat gactaagact tggagtcctt 85980  
caacactcct cctccaaat agtgggtgct aatttctctc cccttggata tatgctggac 86040  
ttagtgtctc acttcgaaag aatagatatg gctgaagtta acagtgtgtg agtagataat 86100  
tgatatgggt tggctctgtg tccccacaca catctcatgt tgaattgtaa ttcccaatgt 86160  
tgagggaggt gattggatca tagagggtgga tctccccctt gctgttttca tgatagttag 86220  
tgagttctca tgagacctggg tgtttaaaa gtgtgttagca ctttccccctt tgctctctgt 86280  
ctctctgct ctgcatggg aagatgtgct tgccctccct tcacctcca ccatgattgt 86340  
aagtttctca aggcctcca gccatgcttc ctgtacagge tgtggaactg tgagtcaatt 86400  
taacctcttt tcttcataaa ttatccagtc tcaggtagtt ctttctagta gtgtgagaac 86460  
acactaatac atggatttgt ggcttctctt attctcagat tagcagtgtc ggagaaagct 86520  
gccatttate aactcatgga aaggcctatg tggtaaggac ctgaggcctc ctgacaacag 86580  
ccatgtgtgt cagtaatgtt agaagcagat cctccttccc agccaagcct tctgatcact 86640  
gtagcctggg ccatgatcct gattgcaaca caagaagaca gtctgattca caactactta 86700  
tataagccat tttgagatta ctgaccgata gaaactgtaa gataataaag gttagttgtt 86760  
ttaagtaaat atgtttttgg ggtattttgt tacaatgcaa taaataacta atatagtagt 86820  
tgtttagatga cattattttt atctagtggt ttaattcaga tattggaata atttattaat 86880  
tagggaaaca tacattcata aacacacata cacatttaat tttgagtagc aaaaaatag 86940  
agtttcggca acttcgaaaa ctaaagaatg cttccaacag ccttactttg tatatacaat 87000  
aagacaaata tttggtttta ttgagtcctt attttttatg tgtttaaaag aaatttcaga 87060  
attaagaaat gggcaagat atgaatggaa cttacaggta catctcggag caggtatcca 87120  
gccagtactt gtgcattttg ctgtatttcc ccgggttga ggataaaaac catttctaca 87180  
ctggtagctg atttcatctc cagttctgtg tttaatcctt aaaggtgagt agtcaccatt 87240  
tggaatataa ggattatcac atgatttttc tgaaaagaaa aaggatatat ggataatgca 87300  
gaaataagta tccgttaaaa ttaatcattt atataaacat ttaaaagtgg gtgttattta 87360  
tttgtcctta gcataataca aaatggcatt aaaatgaaca tatcatagta tcttttctgg 87420

tatatcactt atttttccct tcaactatatt ctcactctgac atattttgtac ctccctgggct 87480  
cttaateccct tctttctccaa agtcaatecca tacttcatga ttttccataa ctggcaatgt 87540  
tctcatcaca tataacttca attettactt tcaactttcct tctattcttt ggtttctgtg 87600  
gttctcataa ggattgttta caaatattca gtgtttcttt cttctggaca attgatagga 87660  
ctgcgcaacc cttectcttt gaagtaactg tggccatgtg attgcgtagg agactataat 87720  
aaaagtggaa gtaatatctt ccactttaga gagaagtttt aaaagccatt gtgtgaattt 87780  
ttatgttctc tttcccaaag ataccgcat taaagaagga catgaaaaaa aatgatgttt 87840  
ctgtcacttg attcttacia ttaatacaat gagtaaagtc cttctctgat tacattgaca 87900  
gtgaacatga atgaaaataa acttcagtct taatatctta aacattgaga tactgcatta 87960  
catttttctt actataatag gataaaatag cagagggttt ggaaaacctt ttccgtaaag 88020  
ggccagataa aatgtctctg ctgcaacaac tcaactctgc cattatagta caaaagtaat 88080  
gaaaaacaat acataaacia atgaacttgg ctgtgtttca ataaaacttt gtttacacia 88140  
agggggcaag ttgtatttta cctgcagcct atagtgtgac atcctttggc ccagtgtatc 88200  
ttaatctata aggcacctc tcaactcttt ccattaactc tgctatatct caatattgga 88260  
tccatttgca aaattcggtt taagataaaa tactatgcat ttttaagtatt gtagaaaaac 88320  
tatatgacca ctctatttgg agtcaatatt tattttggac taaaaagctg tggcaaacat 88380  
tcagcattgc ttgaaatcca tttatatacc cccaatttat ttactatttg atttcccatg 88440  
gtaaatgate catagtctcc tctcttttct caagccacct gaaacaattg cctcttcac 88500  
aacagataat aagtctccat tcacacaaaa caattgagac cagcagtagt gagtttccca 88560  
tacttcttcc cagcactcct caacattatc tgtatctata ctgatttaag tctttagttt 88620  
agtcttcagt ggtaaagtgt tgctttcaaa ttcaggttag ctttaattct ttcattttcc 88680  
cctgtatttt aaaccattgt ttattccttc cctcttttct accctatcaa ccacactctt 88740  
aaattgatat ggaagctttt ccaattttca gtcccttcac tcaacccttt gttcaagttt 88800  
agctaatgta ctacatttct cctccccctc aaaaccaaaa tcccttaaaat accattttat 88860  
aattgctgtc tccactttcc cgtctcacat ttattcttta actcactact acctagtttc 88920  
tgacctctat tttgttgcca ttgctctgat aaaagctacc aatgagccca atgtccaaat 88980  
tcagaaatgc tttgcatttc acatattcca gtcactggta catattatgg acttcttaat 89040  
tatttattga actgaacaga taaaactctg taatatttga ctctgttgat tacatacttt 89100  
ttgggtgttct ccattacctt atatatttat gttctcctgc ttctccttgt cttgtctaa 89160  
gtgatgcttt tcttttataat ctattatttt tcccttactt tatatttttt gcttctctc 89220  
ttgtacttta ctttaatttt taatttttgg gccctgcata cttgtcacat ctcatctct 89280  
gccatttttc tacttcttct ctatactacc accttccctt tctcataagt tgtatattag 89340  
tcaaacataa aattttataa agtttttaatt attcattata tatttccctct ctcaatacc 89400  
atacttccac tgtgtccatt cagctcctaa gtttatactt cgttctgaca gaataagctt 89460  
taatatact ctatagctaa caggataata tatttagatt agcaataatt atatgagaaa 89520  
caatatgtat gtgacttaat atacaagttt taaagcttta ctattttaaa attttactat 89580  
tttatgtaaa aatatgtctt cagtgtttga tgttgacact aacttcaaat aagctctaaa 89640  
tgtattcctt tttctttttt ttctgtcact tcattcttct ctatcatatt ttcataacc 89700  
cattaaagtt cagtttatgt atcttcaatt atttttcctt atgatatagc tcaatttaat 89760

accaattttt gaagtcaaaa gctatgagat gcaaaaaaca agagttaac taagaaatca 89820  
 ataaaataat atggaacaat tttgttaatt aagaatagaa agacttctgg tgattatgct 89880  
 caagcagtag acataaatcc tgtgataaac ctttaattcc tacactcata atctttttaa 89940  
 aaatacatca tgttattaaa acattgcccc aacctgtacc tttatccaaa acaatacttg 90000  
 agactatcca tattttccta ctattggaaa caaccattgg tcatttgaag ttagaatact 90060  
 aattcaaggt tagcactcta tgctttgaac caatagaaaa tccaatctgt acaggaaga 90120  
 gatagattcg gatcaaagat agctttcctt tagcagttct tcgtaccttt gattgtttct 90180  
 ataaataact ttctgttaca gattgtccct attggacaca gagaccaaag ttttgacaat 90240  
 tcacctttaa atcagtcctc tgacatgtgt gtgccataga ccagattgaa gaaaattaaa 90300  
 gtatttaaaa ttttaagtaga ttatttact ttaatattat cttattattt aattccaaac 90360  
 ttcttataga tttagaagca acaaagagag tttgaagtta cctgatttca gagaaaatga 90420  
 tgtgtataga ttttgaattc atcttatate agcaagtaga tccttgcctt gtaccaagaa 90480  
 aatagtcata tttatgctat attagttggc atacaaagag tggaattcttttattaagaa 90540  
 agacttctct atatctaate agcgtaaagt atatttcaat aaaataaaac gtggtgagag 90600  
 agtgtatgct taactaattt gggataaate ctcctttatt tataatcgatt attagtgaac 90660  
 tgtcttctga aaaggagtag ccaatcccag tgccttctct tggtagtctt tttcctaaag 90720  
 aaagcaggac ctgcaagcat agtattgaat attcaggttt tacttgtact tgtgactgag 90780  
 aaatggaaaa aaattataaa agaaaaatgt tttataaatg tagagtcttt gaggggtgtg 90840  
 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgaatcaatt agtgttcaag agaagcaaga atagaaatgc 90900  
 agtaatacat ttgggaaaaa cagatggatc tctcattgtg aaaacaaata tgtgctaagg 90960  
 aagagtttta agtaggtatc aaagtgaaga agtaaaagag acgaaaaaat cagatgacta 91020  
 caatgaggta gtaatgctac agagtcacat attcaaataa aactaaattc ccagagtctt 91080  
 attttgaatt cattgaaagc tggaatgatg gtttattgca atgtttatct tcaatacaca 91140  
 gcaaggctct gatgtaaaat aagtggttta taagttacat tttgattact gcatggataa 91200  
 attcactata gatttgagag gggctctgga aataatatac ttcaggtaga agttaatgcc 91260  
 aaaggacttg tgcattgact tcctttgctt aggaactacg aatgccatga agacaaatag 91320  
 ttggacceca cacaccatta gccaaacatg gatctgatgt gggttattac tgtctcatgt 91380  
 tcattaattt ctttctaaaa tattctctta acagtgccta aaagtagaga tcacgcaatt 91440  
 gtgaagaaaa atatgttttc caaggagaca cttgtgggct caaaccaaaattttttagt 91500  
 gtataaaatt aacccaaaat taactattct tttgtaaaag aggattacta aagcacagtt 91560  
 taaacatgta tttatgaate atgggattta aagttcagag ggctcttaag agttcaacte 91620  
 ttctttctct cacagtatgg cagtatcacc cttttagatt tctggaccat atgtggtaac 91680  
 actgttcctt gtttactaa ttgcagcaga cctcatcaaa agcaaaccca cttattttat 91740  
 aaatgtttga aaatatctca aaactgttat caccacacta tagctgtage ttcttactgt 91800  
 acgtcttatg gcataatttc ttaaaagtcc acaactgtcc atattctctc ttcttggeca 91860  
 tgatagtttg aaactttccc gtttaaaatg aagtaggtta agtagaacac tctattccag 91920  
 atatatTTTT tgggtggcaa agagcacagt tgagatgaac tctttggctc tgtgtaacat 91980  
 cctccataa tgaaagtga gaggtttttt tttttttttt tggtaatttt ccaggaccat 92040  
 catcacggtt gagtcatact gggcctgttg ttaacaaaaa tattcacttc cttcaactta 92100

attccattgt cagttgagag tttcctcacc tgggtattaat acaagttact tttaaagtat 92160  
tttaaaatat tcatataatt taaataaatt ctgggcatta gtggagcaat ctacttgttt 92220  
gagaattgta tgttactgag aattaggaag tctattatag tcctcactct gatccagaca 92280  
tggtttttga tgatagacca atgacttaat aagctactga acttttctgg ccctgtttat 92340  
gtctgttttc agagtgtgtg tategtacga agtgtactca aatgaacct tgaacacaga 92400  
aaatgctata tgttttttat aatagtttat ttacataaat tagcactcta cttttgatta 92460  
aaataagtgg atttattaaa agaattaatt aaaatatgtg ataaatttat aaagatccag 92520  
aaaataaagg taacattacc ttcacatgaa ggcaacggac gccatccaga ttcagtgcac 92580  
acagcatctc ctctttcact gtattcataa cccatgttac atttatattg aaatcgttca 92640  
ttctccttat aaataatctt ctgagatata ggagatccat ttataacatc tggggatttg 92700  
catgaaatth ctaaataaaa gggattaaat tccaaaatgt ttattgcaaa ttaaaggact 92760  
gtgaccagga cataattata tgaaaacaga aatgttgttt ccatcaggta aatcagtcaa 92820  
ccaaacaaaa gttctgtttt gacttgaccg ctttaataat gatttatctg aagaaagtta 92880  
aaattctgat taaaattatg cttctgattt tatttagttt caggataaat tagccttctt 92940  
gaaataaata gtgaccagta acattcatca actgtataaa taaaattgat cataaatata 93000  
gttttattgt gatgttttca ctgaatgacc tgcaaaaaat aacacatctt ctagttattg 93060  
ataagacagg aattatcaac aggacttttt gtcaaagaca ttgatttaac tcattgtcat 93120  
tacatctctg aaaagtaact gacctgtttt tgtgtcatca ctatttagcc aagatttctt 93180  
cagaaaaaaaa aaaaatggcc atcatctttt atacctttta taccacttc tctcaaacat 93240  
ttttacctgg gattgtgcca atcataagta gtttcccaaa ctctgttctc ccactttcta 93300  
atccattttc cttgtgtata gcttaatgac ctctcaggta gacacatcgt aactccactt 93360  
gaaatccttc attgattecc aatcaatct gaataaaaaga cgcgttcttc agcatgggtgc 93420  
atgcagcacc tcagcactat gtattggccc accttctatt tatcactgac tcgttcccta 93480  
cttgcacctt agactaaggt gcctaggaac aatggacaag aatcagtggg gcttcatgct 93540  
ccttaaagcc tcaactgccct tccacttccc tttccctgaa ctctgggatg cttttgctct 93600  
cattttcate tacaaaatct cgtttttttt ctttaagact taatcgtagg catcagccat 93660  
tccaggaagt tttcactaac cacaggaatc tagttgtaag gatgtaaatt ccatccatgt 93720  
acttctaaag tacataatat ttgctatgct gaataaaaat attagattta acataaagaa 93780  
ctattgtttg tacaaagtgt tcttaagaag agaaattctt ttatctgtat ctaagatata 93840  
acagacttta atagtaaaaa taatttagat attttagata atattaaaa ataaatatgc 93900  
cagaaacttc tgccaaacaa ttattggtaa aatgaacttg aactatggta ctactaaaca 93960  
aatcaaccac gatgtttatc acagaagcca aatcctttga ttggatcatga tgcacaggtt 94020  
ggcagtatta tgactaaaaa aatcctggct tacagtttac tataaaactt tttttaagag 94080  
gcaacaatth attttagtga ttctgttcaa ttcagcaaca tttatagtaa acttgcagta 94140  
caaatataaa ataggtctgc ttccataaag tgttattcaa aaacgaatgt cattctaatg 94200  
tatctctgga aatacataat gaatctttgg ctttcaaaat aaaaacaaat gtctattcca 94260  
gaggtcttac agcttgacgc agaaatactt agcattctct ttcaacctaa gagacaacta 94320  
caatggagtt atggttaaag catggactct ggtgtcagat aacctacatt taaatcctaa 94380  
cttgactctt tatgcatga taatccaggg catgtgattt aacttctttg caccagtctc 94440

ttccattata aaatgaaagt gatgagtaag taaatcatgg agttttttga aagttaaaat 94500  
 gaaatgatgc atgcaaagaa cttagctcaa ttacaggcag atagtaagtg ctcaataaac 94560  
 attagctatt gttaatattg ctgatattcc ttagaatgaa cgatgtttta aatgtatatt 94620  
 tacatttaaa aagctaaaaa tactaaaaca gtaagtgtat cttaccaca cactttggtt 94680  
 tctctttact ccaaaaacca tcgtctgaac aatgcatttc ttcactcct tcaatcttgt 94740  
 agcctgagtt acatacaaac cgtactgctt gtccaaaatg gtattcccga tctggtcca 94800  
 ttgcactact gacaatTTTT ccattctctg gtgctgtcac tggtaaacad ttcacaactg 94860  
 aagaaaatac atgtaatggt ttctaagga attttaaaag tttattgtga aaaatatgtg 94920  
 tatgtataaa atcactcctca ggataagatt ggaggaaatt acttaaatta ttttagaag 94980  
 catttgatat acctgtttgc tagagatact ttcctctaag aaacaagcaa atggaatggt 95040  
 tattcctgat tcttttctat gggagtggac aatgaaaatt actactttca atgctagctt 95100  
 gtatTTTTgt agtaacaaac tagtattttt aaataattaa gaaatataaa gcttgagata 95160  
 attaaataca ttttcattta tgccctagaa taatataaca ctgtgttccct aaaagatgta 95220  
 aaagcaaact ttatgacatt aacttcaata gagaaatcat cgtaattttt ccatcctctt 95280  
 cgacctagt gtttaaaata atttgagtag ttcttttgat tctacttaat atttccaat 95340  
 ttctctaaag ttgtggtcaa actttattgt actatagaat gactcaggat gcttgtaaa 95400  
 ataaaaattt tagggctatc ttctgcatg ctcaccccaa agatactgat tcagtaggtc 95460  
 attttttagt aaccaagat tttagttttt aacaagcacc ccaggatgatt tcaatgtaga 95520  
 tgttccctag accattaate ttcttctcc aattttcata gatgaaaaaa tcttccatta 95580  
 ttttctgtag ttgacagttt ttgaatgatt atcacgtttc ttctgtatct ctctccactt 95640  
 gccactcact gtggaattag gaaatactac tctggttgat ttcttttatt tccataatga 95700  
 ctagagattt ggattattag ctcaaaacat gaaaacagaa tctacatttt ctcaatttca 95760  
 ctgtttgctt tacagaccag tgagaaataa cagagctcgc ccttagttta ttctctttt 95820  
 cagtaaaggt aagtccacag gcaacctccc ttagtgggag gtctcaatca cgttctccac 95880  
 ttcagctggt accatagatc cctgcatttg ggtggttact gggtagttc ttcttccatta 95940  
 ataaaggcaa aattctggtc tttatttagc taatgatgct tatatgcgtt tctagtcatt 96000  
 agaatccaaa aggaaataaa aatcagtttt agattcctta atgtctaata ctcaattat 96060  
 tatatcagat caggctgcat tcgtttttgg cttttgaaac accaagaatg tagtaataaa 96120  
 aagactagat tcccactcta cattgtatga gaaaaaaaa cattaaataa aaatatttaa 96180  
 tagagacttt aagatatttt aatgtaagac ttttttaaa tcttagatat ttatttcaat 96240  
 atacttgtaa atacatttta tgtctacct cacatatagg aatatcattg gtccatccat 96300  
 ctgtgtcaca ttcacggtaa ttaatctcac ctagcaattg atacctgaaa accaaaaaat 96360  
 aacagaacgt tgacataatg tgtgtttaca tgcagtttta aactcgatgc cattctgagt 96420  
 gtccagaaac tccatattaa ggaaaatgaa cagcatatgc attttcttgt ttcttgttc 96480  
 ttgtttgttt ttcttctctc cttctctccc tcttctctc tgtcttagat ttcttaacgt 96540  
 tctctagaac attaattctt ttctctaat ttcatagat gaaaaatctc ttaacctctc 96600  
 tctcccttta tctttctctc cttcttggtg catggactga aaataatcat aatccttgggt 96660  
 tcacgacaaa atcattattg tttcatacaa agtattctta tttttcattg aattatctaa 96720  
 ttagctaaat tcaataatat agtaagctcc atgaactatc accaaaaaaa aagctaaaaa 96780

taccatagta accaacgact aacettatgt ttcctctcc tccagtctta gaccgtatth 96840  
ctgtcctcca tgattctgat atttctgaa caccttaggg tttctacata ataaagatag 96900  
tgccagccaa aagttgtag tgtgtgattt actttcagca cttgcctcca tctctccatc 96960  
tctatcgtag agatthtttc ctgagaatac ccagtgagtc aaatctgctc atccaagcca 97020  
tctaattgtg aacttaagta atthtagtaa cccatcaagc ctgcccttg aatctaaaa 97080  
atgctctact tgaatatgag ttcctggga catgtgcaaa atgtgcaatc attgctagag 97140  
gcttcagatc tatacathth tctctctta gccaaagcaa gtgctgaact taaagagagg 97200  
acacaagcct gtgataaaaag aaatathhca gaggtgagga aggtagcaaa ttaaaaaatt 97260  
cagccccagg atattataac ctathhgggt atgtgtgata agatcagcag taatgattga 97320  
agggctaaaa atgtathhga aaaacctccc tcaggtagtg actaaggaga gaataaathc 97380  
ataagaaatt atactathh ggtatctact atatctcaag gtctcttcta agggctgcag 97440  
atgtgtgtct ththththh tctgccaat ccatgatgca cataaaatgt gtctgtthh 97500  
taggagagga aatggtagtg aagagatata ththhhaata cccataaatg ttaagtggta 97560  
gagthhthgaa aggcaggctt actccagtga ctaagctthh aactathhata thththhct 97620  
tcaaatthag gaaaaaatgg ggaaataata atgtthhcc atthhghaata thhggthhaca 97680  
ththathhth tgaagtatac gathhathhgt atctaatcct ggtthhthcca thhataaath 97740  
thhctccaaa athathhthc atctagcaga gaataagggg gataaaataa cactgaggat 97800  
atacagtgat gathhthggca atgaaaacc agtagthhgg tagaaggaa acagatcaatg 97860  
athctgaaag agtagthhth thaatccatg tgghaagaat aathhthcaga cctgggacat 97920  
thaagthaacct tagthhghaag thaaactth atagcaggtga aagthctgtt thctthaaat 97980  
thhataaaa acgtcaaaa agthhaccata caatathaat tgghthhaca thctathhgt 98040  
cctgacacat thhaactccca thgathhctg cacaaaath atgthctgga agactthhth 98100  
ggtgaaact thhathhthg cacththhth tcccactctc ccataathh actctathh 98160  
agaagthhata thhathhth atthhthcaat ghhaaggaga thathhthg thhagathh 98220  
athathhthc thathhthaa actthhthgg actthhthgt thctthhthh aathhthhata 98280  
gaaaaathata athaacthhth aaathathh atgathhthg thctathhth ctathhthaat 98340  
thhthaacctc thhthctgthg gacthathhth cctcathhth atgthathhth agctthhthaca 98400  
ccathhthcaa acathhthhct thctghhthgg thhthhthgg caaaaggagth atctccagga 98460  
thhthccacagg gcctthhthhth aacgaaaaaa aaagthhthg athhthththg aathhthhagga 98520  
aathathhthh atgthhthggagth gggghhthhca gthathhthg thhthathhth gaagathhth 98580  
thhaathhthg gaaaathhthh cathhthhthgg cathhthhth athathhthg thhthhthhata 98640  
thgctthgctth thhthhthhthg gaggathhthg accctthhthh gaaaathhthg atgthhthhggc 98700  
thhggcacggth ggcththhggc thhthhthhth gcactthhthgg aggcththggth gghthhggathhca 98760  
cgaggccagg agthhthgagac cagccththggc agcathhthggth aaaccththctc thhthhthhthh 98820  
athhthhthhth thhthhthhthggc thhthhthhthg thhctathhthg ccththhthhctc cghhthhthgg 98880  
agghhthhthg athhthhthgaa cchhthhthggc agghhthhthg thhthhthhthg atghhthhthh 98940  
thhcththhthh cchhthhthgata gghhthhthhct ccththhthhthh athhthhthhthh thhcththhthg 99000  
ccththhthhthg athhthhthhthh thhcththhthh thhthhthhthh aaathhthhthh aathhthhthhthg 99060  
thhthhthhthg gcaathhthgata thhthhthhthh gcaathhthhthh thhthhthhthh aathhthhthhthg 99120

atTTTTacac ctagTTTTca taaatttcac aaatgtatta agtacttact ctgacatttc 99180  
cttaatggat taagagcaac ccattctccc ttctgcata ccattattac atttccaaga 99240  
gatctatatac caggcgcca tttatagata gcctgggtgc cttctggata tgtttggtca 99300  
gaccaggaac ctgtcagaat ttctgtatTTT cttcttggag gaagttcatt gcaatctaca 99360  
aacaataaaa acaaaataag tgcataaagt gtctatTTTaa atgtacagta tatttaggta 99420  
attgttgctt ttaaaaatgc ctgacagtc acaggtctat ctaaatttct ctctctctct 99480  
ctctctctcc taaccccata tctatggagt aaacatacat ttcatgcatg tagtgtaact 99540  
atacatttca ccttataaaa tttgtatcta cataatTTTta taagaatgtt cactgtggaa 99600  
aaacacctaa aaaactttgc aaagcaatag atatatTTTtg ttatattact ctttaattgct 99660  
ggagagcatt ctactattct tccattaatt tgggaaatat ttattgagca ctattctaag 99720  
ttataaagaa aaaacaatga agaaacaac tatctgttct caaagcattt ccattctatt 99780  
agggaagcca gttattaagt aatcaaagag atgtataata tgcattacag gtagaaaaat 99840  
tatatttaca aaaattagca tgataagtta atacagaatt atacaggcac tccaataag 99900  
atagaatagg atggaaaaga acaatgttTc tactccaaat tggaaacaaca acaaattgtg 99960  
tgtgcatgtg tatgttcaaa ggtaagttgt gggagcaaag aggattaaat gaacaaaaca 100020  
caagtaggaa ggacctgttT caagtaaata tagggctctct ggccattttt tacctggTTa 100080  
tgTTTTgtcag ctctggatat ggattgaaga tcaggcctct atttagtctg aatggaagaa 100140  
tggtaatgag gtaagaaaga accaaacata aggaggctat atctagcatg aagaattctg 100200  
aaaactttgcc aaatcaggTT gctttgctag agtctaggta gcttcatacg ggaagactga 100260  
ctttcccgtt gtctcataga aaaaaagtct caataagaaa atggatctga ctcaaataca 100320  
caactagtat tctcatcaaa acatgccata tttgaaagtc actctggatg atatttaaga 100380  
gcagatgtca aaacagcaga aaagctgtat acatatatat attatttata tataataaaa 100440  
gctcttatat atatgtTcac tttctgctg tttcatttTat atatgagcat ttaagattat 100500  
atatatataa gaacagagtc aaaacagcag aaaagcaaac atatatataa atggctTTTa 100560  
ttatatatat atcatatgct cacatacata atatatatgt gttggcttct tctatctcaa 100620  
aagtctaata tatgtacaca catatatagt atatatatat acacatatTTt atatttatgt 100680  
atatatatgt gtatatgtat atactctgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 100740  
tgtgtattag tcttttgaga tagaagaaac caaccagatt cttgactTTa aaaaccaag 100800  
agggtTTaat ctttgagact agaaaccaga aatgggactg actcaaaacta aaagtgttac 100860  
ccaggTccct ctgagTTaaa tttttgagtg gctcaagaaa gagcaaaaca tcttgttgat 100920  
gagagtaagt tatataaact tttgtcatta catgtTTttg tttaaaaata cgattttgaa 100980  
taaaaattaa aagatacaca aaaaagcaaa aacaactgtg aacaaaaaga gaaaataaat 101040  
attcagtaga actagacact cagattcaga tgttagaatt agtgtttagt ctttataaca 101100  
gctatttttag gaacattaaa ggaactatag aaaatataga aatgaaaatt taaaaaagat 101160  
attcaaaata aaattgactc ataaatcatg tgctatctta aaattggatc aaaaatcaga 101220  
aataacaact tgtcagatgg ttttaagaat caaatggaca cagcacaata caaacttatt 101280  
aaacttagag gaagTTTaat gtaaaaaata ccaaaaggaa atatagaaag acaaaaagTt 101340  
ataaacaaca acaaaacaaa cagagtataa aaaaatgtgt ggtgtagagt caagttataa 101400  
aacatgtTTa attggaattc taacaataga gaagaaaatg aacataggca atatttgaag 101460



aaacaatagc tcaaaggttt ccaaaattga tgaagaaat cagctcacia aatcaaaatt 101520  
tctaaaaacc cccaaaatgc tgtataccaa gaaaacctat actgatactc tgctgaaaac 101580  
caaagataaa ggcaaaatct taaaagcaga ttgtattagt ccatttttgc acagctatga 101640  
agaaatactc aagactgggt aatttataaa gaaaagagat ataattgact cacaattcca 101700  
catggttggg gaggcctcag gaaagttaca gtcatggtgg aaggggaagg aaagacctct 101760  
tcacatgatg gcaagagaga agtgcaaaca ggggaaatgc cagatgctta taaaaccatc 101820  
aaacctcatg agaactcatt cactatcacg agaatagcat aggagaaact gccccatgat 101880  
ccaagcacgt cccactgggt ccttcctca acacacaggg attatggtga ttacaattta 101940  
agatgagatt tgggtaggga cacagagcct aaccatatta ttctgcccct tgcctttccc 102000  
aaatctcatg tcctcacatt tcaaaacata atcatgcctt cccaacagtc ccccaagtc 102060  
ttaactcact acagcattaa ccctaaagtc catgtccaaa gtctcatctg agacaaggca 102120  
agtccttcc acatatgagc ttgtaaaate aaaagaaaat tagtcatttt caagatacaa 102180  
tgggaataca ggcatgggt aaatgctccc atcccaaatg ggatgaattg gctaaaacaa 102240  
agggaccaaa ggctccatga aagtcagaaa tccaataggg aagtcattaa aactcaagtc 102300  
tccaaaacag tccccttga tccatgtct cacattcagg tcacactgat gcaagagtg 102360  
agtcccaca gccttgggca gacctgccc aatggttttg caaggtatgg cccctgccc 102420  
tggtacttt cactgctggc attgagtctc tgtggctttt ccaggcacia ggtgcaacct 102480  
gtcagtgaat ctaccattct gggatctgga ggatctgtgg cctcttctc acagctccat 102540  
taggtagtgc cccactggga cctctgtgtg ggggctccaa tctacattt cccttgctca 102600  
ttgccctagt agaggttctc catgagggtt cctcccttgc agcacacctc tgcctggaca 102660  
tctaagcact tatatacatt ttctgaatct aggtggaggt tttgtattct gtgtaccac 102720  
aggaccaaca ccatgtgga gctgccaagg cttagggtctt tcattatctg aagcaatggc 102780  
ccaagctgta tgttggcccc ttttagacat ggctgcagct ggtgcagcta ggatgcaagc 102840  
caccaactcc tgagactgca tacagcagtg gggcccaggc ctgcaaaacc attttctt 102900  
ccgaggcaac caggcctgtg atgggagagg ctgccttaaa gatcactaac attccctgga 102960  
gacatTTTT ccttgtcatg gtgattaaca tttggctcct cattccttac acagatttct 103020  
ccagtgggtc tgcatttttc ccaagaaaat tgggtttta tttctattgc atcatcaggc 103080  
tgcaaatttt ccaaactttt atgctctgct tcccttttaa acataagttc caatttcaga 103140  
ccaactttct caaagttcaa agttccacag atctctaggg aaggggcaaa atgttgccaa 103200  
tctctttgct aaaacacagt tagagtgate tttgatccag ctcccaataa gttccttgc 103260  
cccatctgag accacctcag cctggacttc atattccaga tcactatcag cattttggtc 103320  
taaagcattc aacaagtctc taggaagttc caagctttcc cacatcttcc tgtcttctt 103380  
tgagacctcc aaactgttcc aacctctgcc cattaccag ttccaaagtc acttccacat 103440  
tttgaggtat ctttataata gtgccctact accttggtag caatttactg tattagtcca 103500  
ttttgactg ctataaagaa ttacctgaga ctgggtagtt cataaaaaaa gaagtttaaa 103560  
ctgattcata ctttcacatg gttggggagg cttcaggaaa cttacaatca tagtggagg 103620  
tgaagaagaa gagaggatct tcttcatatg gtagcaggag agagaagtgc aagttgggga 103680  
aatgccagat gcttaaacca ttaaatctca taagaactca ctactatca tgagaacagc 103740  
atgggacaaa caacecccat gatccagtc cctcccactg agttcctccc ttgacatgtg 103800

atgattatgg agattataat ttaagatgag atttgggtgg ggacacagag ccaaacata 103860  
tcacagacag aggaacatt tttttccag gagaatagta aaaataacag ccaagtctgt 103920  
ggaagtaaat actgaagtct gaatatatat gtcttagcat tactaaagtg ctgaaaatta 103980  
aaagtcagca gagaactcta taaatggtga aatataactt caaaaatgaa agcaaataga 104040  
aacacattct taagcaaaca aaagcagaaa gaattcaaca agagcagact caactataga 104100  
aaaataactaa aaaagttctc tgggctgaag gaaactgac taaaatataa gcaagaagt 104160  
acaaaaagga ataagcagaa ctgaagaaaa taaatagaag agtaaataaa aaagctattg 104220  
aaacatgata aaccctatgc tatgtatatt ttactcaaat aaaaaagagc cttgactggt 104280  
taaatcaata gaccatgttt aatagtgttt ttaataaatt caagagtata atatgaaca 104340  
atagtagcaa aagtgtcagg aaaaggtaaa gaaaataaaa gtgttgatgat gttttccca 104400  
tagtcttgat gtggtaaaaa tattaattta gaataaattg taataattta agcatgtttt 104460  
gttgtaattg ctaagttagc cactaaacca ataataattga gatacataaa ataactagaa 104520  
tacatgatgt aatgagatag tcaagactat ttgattaaaa taagagaagg caggaaaaga 104580  
agagagaaaa attgaggcaa aagtaagtag caatatgcta gacttaaact gaactgtatc 104640  
agtaattaca ttaaataata atggattcat caccatacta aacatacaaa gattgtctga 104700  
ctggataaaa gcataaaaga aaactcaaat atatgatgat tacttttaat aaaattgtac 104760  
atataaattg agagtaaatg ataaaaacca atatgctaga aaagtatcaa ccaaagtaag 104820  
aatgatatta atgtattaat atcaagcaaa tgataatttt agttagaaag tattattaga 104880  
taaaaagaga gtcatttcat attaataaaa aggctacttt aacagaaaga tgtaataatt 104940  
gcaaatgtgt ctgaacaatg tttgctggag ctggctcata ctgactcata ggagccaatt 105000  
atacacatct tttgctaata caatgtctcc tgatgacacg ttggtaactt gaaattgacc 105060  
atattgtgag aatttacacc atgaaactca gcaaatttta caaatcatgg ttgttccctt 105120  
tccttttaaa aatagttgg ttgttttaca tttaccagca tgcctctttg cataaaacta 105180  
ttaatacate ttcaaaatat aacagaaata aaagaagtaa gcaatccacc atcatagttt 105240  
gagatttaag cacactgttt ccaatatcca atagaaaaga aatagaaaaa taaggatata 105300  
caagatataa gcaacattat taaccaaat aagtttttta tattaataaa aactgtctt 105360  
caacaattgc aagatgcata ttcattecaa gcaaatctct accaatctca aaaaattaaa 105420  
gccactctaa gtatactccc tgaccactag acattgctaa cagaaaataa gtggaaaatt 105480  
cacaaaattt ttgaagttaa gcaaccctttt tttttttt ttttttttga gacggagtct 105540  
cgctctgtcc cccatgctgg agtgeccaat ctgagctcac cacaacctcc actcctgggt 105600  
tcacgccatt ctctgcctc agccatctga gtagctggaa ctacaggtgc ccgccaccat 105660  
gcccggctat tttttgggtt ttttttctt gtatttttag tagaaacggg gtttcaccgt 105720  
gttagccagg atggtctcaa tctctgacc tggcctccc aaaagtgatc cgcccacctc 105780  
ggcctcccaa agtgctgaga ttacaggcgt gagccaccgc acttggaag caaaccttat 105840  
aaataactca tgagttaaag aaaaatataa tataaatgag aatatgattt gaaataaaca 105900  
ataatgaaa tatatgttaa aatttggtgg ctgatgctga agcactgatt agagagaaaa 105960  
aaatataact cgaatgaatt agaaataaaa aactgttga aatcaattat ccaaatttct 106020  
aattcaagaa actagtaaaa cattaaatga aatctaaaga aaatagaaaa cagcaataa 106080  
tagtgatgat cacataaatc accctccaag ttcaaggtga caactaaagt atttaacta 106140

aggataccca attctgttgt taccgggcat ggatgtgacc tatactggca tcaactttca 106200  
tccttcatca gcaaaattat cctggtgggg gttaagatat tagaagctga gtttcagtgc 106260  
ctgaaatctc catcaagctg ttcttgtgca tactgccttt atccttattc tgtattttcc 106320  
ttcaagccaa gtaaccttgg caatgggtaa gtctatcgta ctgtgtaaac ttggactacc 106380  
tcaaattgaa actcactctg gcaggcttgc aattaaaatc cactggggcc gggtagcggg 106440  
gctcacgcct atattcccag cactttggga ggctgagatg ggtggatcac ctgaggtcag 106500  
gagttcgaga ctageccgac aaacatgtcg aaaccccgtc tctactaaaa atacaaaatt 106560  
agccaactgt tgtggcacat gcctgtaate ccagctacgt gggggcgtga ggcaggagaa 106620  
tctcttgaac ctgagaggcg gagattgcag taaccaaga tcacgccatt gcactccagc 106680  
ctgggcaaca agagcaaagc tctgtctcaa aaaaatataa taataataa taaaaataa 106740  
aaccactgg aatgaaatg ggataaattt gaatccttac tttatttgca cagacacatg 106800  
cacacaaatg ccaggtagac taaagagtta ggtttaaaca aatttaaaat aaatacatat 106860  
atgtttcatt cttttataat tttttaatta tctgctatat atgatgatat gtcattttaa 106920  
cttactatta tcttagtgcc atctatctat aattatattt attttataaa tatatttatt 106980  
aaaaagtatg aataaatatc aaaaaaggaa ggcttaatgc ataaagcaat ttgcaaacag 107040  
aacatataca cattaanaact ttgttaatta aaaattatat ttgtgaaaa atcatatata 107100  
caaaatgtgg agaaaattta actgaaaaat tattcttaac acaaacactt cttgcagtaa 107160  
caaaagcact aaacactatc taaagaaaaa tgttagagta ggatagatca tttacttaag 107220  
aacaggcatt aacgtgacca ttaccaataa ttaaagaga taaaaatta aagaaaatta 107280  
ttttttgacc aattttaaca caaaaatgta aaggagatga taatcaattt tgctggaaaa 107340  
ttaggtaata taaatattat tattaaataa aactgaaata taaatgacta ttacttact 107400  
aaaaagcaac ttagcaataa agaactctaa aagtactcat acgtaagttg acaataaatt 107460  
tcaatTTTTT aaaagtaaca aataataatt aaagattttg tgaatattt aggtacagag 107520  
tgTTTTattcc agcattttta ataattgata taattagaat atttatgaaa attgtcaaat 107580  
tatgctacac ccatctgaat taaaaattgt ggTTTTgggta atattttaatt atgtgcataa 107640  
aatttataat agtaagaagg aaagtcagta tatattttct gttatagtgata gatacattag 107700  
gtcaggggcc agaaaactaa cctgtgggcc aaatccaatc gctgcttggt ttgtaaaaa 107760  
aattttagta gaacacagct atgctcatat agttatatat tgtctatgac tccttttatg 107820  
ttacaataga agagctgagt agcgagacat tatggctcac gaagtctaaa atattttattg 107880  
tctggctatt tcacaaaaaa tttgagtgca ttgggattca ttatttcaga ttaactttat 107940  
cacttaggac accttcacaa taaaaccagg tggccagcca tggtagctca cacctgtaat 108000  
cccaacattt tgggaggctg aggtgggaga atccccctga gccagaggat ctgagaccac 108060  
cctgggcaat atagcaagat cccatctcta caaaaaatta aagaaacaaa ttagttacc 108120  
atgggtggcac aactttgtt tcccagctat gtgagaggct gggacaggag ggtctcttga 108180  
gccagaggat ttaaggatgc agtgagctat gatcatgtca ccgcactcca gccgagagac 108240  
agggtgagac cctgtcacia aaggggaaaa aaacaggaaa acatatgttt tgaataaat 108300  
actttcatag aggcatttag aaagctgacg agacagtaaa gaattaccat aacatatatt 108360  
gggtataatca gaaccagaa aggaaaacag gcagccaatt tttttctgca ctgtgggcat 108420  
tcaccatttg gggaagacac aagcttgctt ttgatagcc ttattaggt aaagcaacaa 108480

aattcaaagt tggaaaccta aatgaattca cccacaggat aagggagaac tggaaagtaaa 108540  
ccacactctt cttacaggaa cccagctttg aattgcttag agcaccaagg aattttaaag 108600  
caciaatttg gcttaaggta gtctcacact gaaagttctt ctagccaccc agaaaagata 108660  
agttgtaact ttaatatgag gaagatTTTT ttcttaagca ccaaattatt attacaaatg 108720  
tcaaagacat tatacgggag aaaaagcacc tagttacat aaacttcata aggaacaaaa 108780  
tagatatttg atattggaat aaatatatac agactataat caacaatact aattctgttg 108840  
tttaaagtga agagaaaagt ttgactaatg atatctgagg aaagaaatta taacaaagta 108900  
gtagcagatt ttaaaaagaa ccaaatataa tttctaaaaa tgaaaaaacc cattttaatc 108960  
atcaatggac agcttaatag cagataacac agttgtaaaa agaattcgtg gacaggaggg 109020  
caggtcaaaa gaaataatac aggatgcaac atggagacac acatgtgtgg aaaatacaca 109080  
agatgagcta agagtcaatg aggatagaaa agccagagca atgttggag agaatTTTaa 109140  
aaaatgaatg gaacatacca attaatatat ccaagaatta aaaaattcca agcagtaaaa 109200  
aaacacacct atatgcatca taaggaatat gcagaaaacc aaagagaaaa tatcttaacc 109260  
ttgttagaga aaaatattaa tttaaaagca gtaatggtta gatttacaaa gacttctcaa 109320  
tagcaatagc agacgccacc aggtattaat cacttccatt ttcaggaaga aataactatc 109380  
tatatagaat tctatataca gaaataatTT tttgagaata aagTTTTgat tcaaaaatt 109440  
tattttattt tattttttga caagatctct attgcccagg ctggagtgca gtggtgtgat 109500  
tttagctcgc tgcgaccctg accccctggg ctcaagtggg cccctgcctc agcccccaa 109560  
gtagctgtga ctacagtcac aaactacctc tctcagctaa tttttgtatt tttttagag 109620  
acgaggtttt gccgttttgc ccaggctggt ctcaaacctc tgggctcaag caatccactc 109680  
accttagcct cccaaaatgc tgggattgca ggagtgagcc accgtgcccg ggctgattaa 109740  
taaaatttga gagaatttgc cactataaat acacattaag gagagaaaaa agatatattt 109800  
cagaaaactg aaactgatcc taaatataag gtcttaggat gaaagaagaa atgaaaaaca 109860  
aagaaaatgg taaatgttca agtaaatata aatgaatact gactataaaa taataaaaat 109920  
attaccttac atggttttaa atacaacat gtatgtgtat acaccatat acataaaaaca 109980  
catgacaata gtaggtaaac tgtgagaagg attaataaaa ttaatgtctt ttaagtctt 110040  
cacagtgtcc agaaaaacag aaaggtatta atgagctgtg acagttttct taataagtca 110100  
tcttgcttaa gtcagcattc ccagttattg agtcaaacta atctaaatgt tggtagagaa 110160  
atatgttgcc agatacactc ccaatcagtt gactttaaac aagctgatca ttctaggtaa 110220  
tctagatagg ccagatcaaa tcaattgaaa ggtctgaaac atagggctga ggctcctctg 110280  
aaaaagagag ggaattctgt ggaaagcagc ttcctttcct gtgagttcca tctgtctgt 110340  
aatcttcctt ttctgactac ctgccctgtg gatttcagac ttgcttatct catgctcaca 110400  
attccttgag gcaatttatt taaaaaaca aacaaaaca aacaaacaaa acaaaacctc 110460  
tttttaagta ggtagatagg agattggtat gtcaatcaat taattgactg atagataggt 110520  
aatctctac ttctacttaa gcttcccga ttgaatcctg agtgataaat tattattaga 110580  
ctttagtaag ttaagaagge atatgctatg ctctgaatac atgcaacctc cccacaacce 110640  
ccaatttata tgtttaaacc taattacca tgtgatagta ttaggagggt gggacactgg 110700  
gaagtgatta ggtcgtgaag gtggagctgt catgatttgg gatgtgtgcc tttatagaag 110760  
aggcaccaca gagctgcctt gtccctttca tcattggagg acacagccaa aaggcactgt 110820

ctatgaacca gagagcagac ctcaccaaac actgaatctg ctggtactat cttgctgtta 110880  
gactttctag cattcagaag tgtaagaaat acattcctgt tgtttataag ctaggcagtt 110940  
aataatattt tgttgtagca gccc aaagaa aaaagtttta gaagtgccca ttaacatggt 111000  
ggaacaaatc catatgaaaa cattttgcaa tatttcataa gaaagaaaac accatataaa 111060  
attatatttt acaaaaataat gtgaaagttt ttatgggcac taattttccc ttgacctttt 111120  
tgcaaatttg tattagttaa ctcataaat atgtgattcc acattgcact atttcgatgt 111180  
ttataattta agtaaacata ttctactcca ctagatgggtg ctaatactct atcataacaa 111240  
cacaatcccc ggccccctcc gcacaaaagg aaaactgatt aattacaage tgatatgttt 111300  
gtttttcact ttcaaaattt agatccattt gatgatgttc aggttattgg aaaaaataaa 111360  
taagtaaagt aatccattaa cacaaaaaaa gtttagcccg ctcacttcct agtgagaagt 111420  
aaatgctttc cttctgtggt attattatat ttccagggtga tacgtttgtg cccctaattc 111480  
ttgatttcca aatatagttc attgctttta acaaccagat gtagaaaaca aggatacatc 111540  
tcttccacaa aatcttecta ccaacttctc acaatattta ctctgtgaat atgtttacta 111600  
tatataaaga attatcatat tgattacctt ttctcttcaa atagtactta aaattctggt 111660  
gctttttcca tcagtgttaa atggcatctt ttgattctgc ttgtaagaaa aagatatgac 111720  
cgccccgttt ctattttccc ttgctctac taccatcttc aaaatcttag ttcagatcat 111780  
catctgtcac tttggtcatg aaacttgcct gctaactage ctccagtcct ctactctcct 111840  
gttacttcagt ctattcaca gagtgacaag tgattcttgc aaatctggtc atgtcattcc 111900  
tgtgattaaa attcttctat gacttcaact tttacttate cagcattgct aactccttc 111960  
cttggtttgg gaaccctta tctggctctt gccactttct cggatctcat catgttaaat 112020  
ctcccatgta tttactgtgc aaagtcacgc tgatttattt gtttataatt tgttgagcat 112080  
ttcaaactta ttttttctt agatccttta cacgggttat ttctctctct tagaataatt 112140  
ttacgacaga tttctgatga ctggctttgt ctcactttc aggccctctac tcaaatgttc 112200  
tgtctcaaaa gtgateccact cattctagtc cccaagacca agcccaccta atgtctctac 112260  
atactaccat cccatctct attttctctt aggccctact ttacctcctt cacaaaattt 112320  
ttcacaatgc tataactatt tttgttcatt aggttttcta tctatctccc cacatcaaaa 112380  
tgtaagctcc ccacaattga agaacaatgt tttcatagt tcgtggaaga attttcat 112440  
atgtctaggt cttctcaact cagatacact ttctgtctg cttttgttct aaccattatt 112500  
gtattgagta ttattgagat aggagatggg acttggacac tggaccaaatt tgaggattat 112560  
ccaaaacagg tctgagtgga agccccctcc tgtaagacac acagaccagt gtgctatgac 112620  
agtttaccat taccatggca acaccagaa gttacaggcc ctttccacag caatgacca 112680  
acaaccggaa gttaccatcc tctctctggc aatttcagca ttaactacct ctttaatttc 112740  
atataattaa aagtgcataat aaatatgagt gcagaactgc ctctgagctg ctactgtggg 112800  
cacactgcct atgggtagcc ctgcttagca aggagagggtg cctctgagge tgctatacac 112860  
tgccacttca acaaaaattg ctgtttaaca ccacaggctc acccttgaat tctttactgg 112920  
acaaaaccaa gaaccttccc aggctaagac ccaatttggg ggcttgcctgt cctacatcat 112980  
tatcaactca tgccatagca aaagtattta aggtaatgat tcaactgcact gaggttetaat 113040  
aataattagg tatatcttgt gacataactt ttatttgcct gaattgacta acaatcgaat 113100  
gttcaagctc agttgaacca cttcaagta gacaacaaac gggtattttg gcccagtag 113160

tcaaactctc agcatgtatg tacaacgggc ttattaaata ggatgcatac aaattgaaag 113220  
gcacagaaac atttttttga gatgtgattt atcttaaaac taaaagaaat agccatctca 113280  
tttttctcat tctagattaa tgagtagact aagccatcat atctaagtat ttgagttaa 113340  
acaatgaata cttcatctta cgtttacaag tcatttaatt gccagttaat tttgtttaca 113400  
aaacactaca ttggtgaagc ttttaattcat ttggctttat tttacaattt aaaattagtt 113460  
ttagtctgga tgcagtgggt catgcttata atcccagcac tttgacatgc caagtcaaga 113520  
ggatcaatag accccaggag ttcaagacca gcctgggcaa cgtggtgaaa ccctgtctct 113580  
acaaaaaatt ttaaaaatta cctgagcagg cggggcgagg tggctcatgc ctgtaatccc 113640  
agcactttgg gaggccaagg ccggcagatc accagatcac gaggtcagga gatccagacc 113700  
atcctgacta acactaacac ggtgaaactc cgtctctact acaaatataa aaaaatagcc 113760  
gggcttggtg gtgggtgcct gtagtcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaatggc 113820  
gtgaaccagg gaggcggagc ttgcagttag ccgagatagc gacactgcac tccagcctgg 113880  
gcgacagagc aagactccat ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaattacc tgagcaaggt 113940  
ggctgtaate cctgctactt gggatgctta ggtgggagga ctgcttgagc ccaggaggtc 114000  
gaggctgcag tgagccatga ttgcaccagt acgctgcagc ctgggtgaca aagtgattcc 114060  
ctgtctcaaa aaagtaagaa taatactaaa caaatcaag ttttttttta gccatgaat 114120  
taagagtgtg aatacgttta actactggta aagagtagga atgtttttac tataatttga 114180  
ggaaaatagt tatataattt tggtaaaagc taaaaatcaa tattacttaa tattttaata 114240  
atcttaattt acctaatttt ttcactttca aattttaagg gggcattatt gacatacaaa 114300  
caccaagcta attacttatt attgacatac aaacatagaa ctaattactt attttcaatg 114360  
tcaatatate ttttaactgt tagttgaaaa gtgtttttat tcaaatgaaa taaatcatga 114420  
taaaattata tttttgggaa atccttaate aaatttgtgc tagattgttt tggtagacta 114480  
aagttggtct ctttgttcaa ttattctatt tttctaaaat tttttgtgc ataaaaaaca 114540  
gtagatatta ttttttaaat agcctacttc taaacttagt aggtatcaga atatattata 114600  
aagcaaagtt acaaaatcaa tttggaaaa aataaagcaa atgaacaaaa cagaaatagc 114660  
aaaaataggt attttgcatt aaatttcttt cttatcttct cactgatcta tagtaatact 114720  
atttattcaa taatcctttg gctttgggat acacagggga tatatattcc aggactccca 114780  
cacaggccaa aatctgcaca tacttaaaatt ctacatttgg ctctctggaa accgcatgta 114840  
cgaaaagtca gtttttccca tgcttaagtt ttgcaacca ccaatactgt atttttgacc 114900  
caggttttagt tgaacaaaat tcacatagta agcagacccc tgaagttcaa gcacatattg 114960  
gtcaagggtc aattctatat gcatatatac gatatgatct aattagcttt tcaaaaataag 115020  
aaatattcaa attattttat aaataacatg agaataaaga tcatttcaga agtaacatat 115080  
atacctttgt aaacagagta aagaattggt taaagaaaca aactctagag acaaagcaga 115140  
atagagatta tgtcacactt aataggcatt tgagaaagaa aaagaaaaaa gaaaagaaaa 115200  
aaatttagct aggtgtggga ggctgaggca ggaggattgc ttgagcccag gtgttggaag 115260  
ctgcagtgaa ctatgatgc accactgcac tccagcgtgg gcaactccagc ctcaggcaac 115320  
aaagcgagat cctgtctcaa aacaaacaaa caaacaaaca aacaacttaa cagtgaaaag 115380  
agcaagaaga aaattccaga accataaaaa gcagatagga gaatagacga tagtcacatg 115440  
aagttggata gaataacaag tatgtcataa ttagagataa aacaagatac tatcagaaca 115500

tgggttgaaa ttccacaact ttcttgaaat gtgtatttga atagctaatt tctaattgcca 115560  
 gttattgttc cagtcacaaa aaacgaacte agccacaaag agacagtaca attaggaccc 115620  
 tgaaaataga gaaaaaaaaa aaaaaacgca acacacattg taccaagtat tactaagtag 115680  
 tactttgtgga agttaaagtg atggaaaaat gaatgagcga aagaacagat gagtaacaat 115740  
 gaaactatct ggaagccttt ccattatate tntagattat ggacagcctg tggaaaaagc 115800  
 gtagtagaca gtagtgacta gaaaatataa gagaagacaa ggtgataact gtttagtgca 115860  
 cttaaaactc tgttgcaaga acccaggaaa ctctaacatt tgtaattcca ttgtacatct 115920  
 gacctatgtg tcctaagctt aaatztatgt tacagttcag gagtttctga aagaatattg 115980  
 ctttttcctt ttctttcttt ctttctttct tttttttttt tttctttttg agatggaatc 116040  
 tccctctgtc gcccaagctg aagggcaatg gcatgatctc agctcactgc aacctccgcc 116100  
 tccctgattc aagcaattct cctgcctcag cctcctgagt agctgagatt acaggcacgc 116160  
 gccaccacgc ctggctaatt tttgtatfff tagtagagat ggggtttcac cattttggtc 116220  
 aggctggtct cgaactcctg acatggtgat ccaccacct gggcctccca aagtgttggg 116280  
 attacaggtg tgagccacca tgccccgctt ggaagaataa tcacttttct atctattaca 116340  
 tttccagtta acaaggttta tgaaaaactt ggctaagtta aaatgtcaga agaaataaaa 116400  
 gtgttctgtc aaatgttttt tctttccttt ttattgtttc attttttgat gttcagttac 116460  
 tttatttctt ctgagctate tttttatgac tccttataat ttttaagctaa aatgcaatac 116520  
 ttttttgtea attacatcat cccctttcca tgtactatgg ttttgtgaag aaatgggtaa 116580  
 agtacacgtt agttaactga gcacgggata gattgggtgg cagaatctca aaggcctagg 116640  
 caggtggggg atggtgtgtg tggggaggag gagaaggcat aactgggaag aatgaaaagt 116700  
 ggcaaaagac tgcagaataa acaatcgagg attaagcaaa taaaagtggg tcaatgtaga 116760  
 ctggctcaga tcttagaaac caaaggccac acatgaagaa catttaccaa tctgcttttg 116820  
 aacttatatt tgggaactta cttctaccta agaataatft tagttagcaa tacttagata 116880  
 tttcattttt agtttaaat atattgtaggc aaaagagtag catatgcatt cccaggatat 116940  
 gcctaaatft aaaataagca aagcttgctt tggcagacgt ctcaggctcg tgccatttct 117000  
 gtgggcattt tctctacccc ttctcttata gcactcacta tagcacttca accagcagat 117060  
 ctgtcttacc tgggaaaacc ccatcttcca gaatcacttt gttctattct tctctctc 117120  
 aacatccatt tctaccctcc cccgcccact gaaattgttt caggaagt gtcagatgat 117180  
 aataattcaa agtaaatat gaataatact aaatttaact atcctaaaat atgtattcag 117240  
 tgtatttgtc attccatgta aatgacagat tggttgaaat tatagtaata ttaatatcaa 117300  
 cacgtaaagt attttaggag gagatgagat attgaagcca attgggcat cgcacaatft 117360  
 aatcacacc atatagataa atacacatac tactatctct gaaaatatgg gggtttgggg 117420  
 gagcaaaggg gaattcttat ttatcacact gaaattcaaa catacaatft aggattttag 117480  
 accactatft tctttctct gactgtaatg gaatccatca atctctgate tataaagtct 117540  
 tctgggacct gaaataacgt ttctgcactc taaatctcca ggattaaaaa acatgtctcc 117600  
 caaacaacac agccagtatt tacttgaaca tgtttcagta gagttttaat ttattcactt 117660  
 taatcatctt ggaatttctg ggctgtggcc taatttcata tagtacacaa ttgttagacc 117720  
 ctaaatctaa aaaatctgct tggtcataat atattcaaaa ccttggatcat actatattc 117780  
 aaaaagggtga aattaggtgg tacgattgag aaactgttat tttaaactft gtctgtaaa 117840

tctgacccaa	ttcttagtag	cctgcagtga	ccccctgagc	cagactgtta	aaacaaggag	117900
gcaattaacg	ttcctacaca	attggaaatg	ttattgtaga	caatatattg	cattagaaag	117960
gttctatgta	gtaccecaata	tattaaaaaa	agaaaacaaa	tagaaagctg	aaattacaaa	118020
ttattcctgc	tggctataat	tctttcttag	taatgaatag	tgtttttttt	gaagaaagtt	118080
cactcttaac	agagcagaag	taatgctaaa	atgttatgct	gttgaataaa	gcagattgtg	118140
atagtattca	aactatcttc	tcaatttggg	attcagtatt	caatgtggaa	aatataaaca	118200
gaagcaaata	ttgaaatata	tgtgagtatt	tttcatgata	aaagctactc	tgtaagtaa	118260
aaatTTTTTA	gatatggtag	attaatagaa	ctgatggaca	tctcgaacta	gttagtttc	118320
agagagtatt	tgggaaacaa	ggaataaatt	aggagtctga	tatccactga	aaattcatgt	118380
agTTTTTctc	cattggcttt	tgcattacat	gtgcttttat	gaaaattatg	aggctggcct	118440
aagcattgct	ttaaatacaa	agttgtgctt	tatcttttag	gaaataatca	gatttatatc	118500
atTTTccaca	taacatatat	agtgccgatg	ttcaattcac	cagtagaaac	tgataccaca	118560
TTTTaaacaca	cattgatgaa	aaataaaata	aaagtgaac	aagtcagcaa	taatcaatta	118620
tgtaaataag	atgtttaaat	cactattggt	taattatcac	atatactttg	atgtactcta	118680
TTTTaataat	atTTTcaaatt	caactTTTTA	ataacttaaa	ctgTTTatta	aacttgccat	118740
tgattcttga	TTTTaaagat	tagaaataaa	acaaatctcc	cttatatgac	aaatggatc	118800
tatgtaaaac	tggagcaaac	agtatgtagg	tatgaaacgt	tagaaacatt	cccataaatt	118860
tagtaagaaa	agacagaaat	atTTTcacaca	agaaacagaa	aaagatgtct	TTTacaatag	118920
gtaatattga	cattgttctg	gaactgtttg	taaatacaaa	aaggtttcat	TTTTaaatac	118980
taattataat	atTTTatatgt	acaaggaaat	aattgttttc	TTcatttaaa	aagtggctac	119040
atataaagtt	tacaagccaa	agaacaagca	ataacattag	aaaatataac	tgaaaataat	119100
tcaacctttc	aaaaggtatt	aaacatatTT	gaatTTTTT	taaattacca	aagtgtataa	119160
ctataagaat	atatctgctt	TTatTTTctA	gattggaaga	ctgaaacaga	gatttgtatt	119220
atTTtgctaat	attcttcagt	tcttagaggc	tatgtaatgg	tcaactcaatc	aaaatttctt	119280
tactaagtga	aaagattTTA	gaaattatga	ataatatgta	attcattcag	TTTTaaaaatg	119340
TTTaccaaat	atctatcaca	taactggTTA	cctatcaaaa	actaggaaag	caaacctcct	119400
ccaagaataa	gctTTTTaat	ctatcaagaa	gcagtgatat	aattaaattt	tattatgaat	119460
ccagaaattg	tcttactgag	gtcagaaaaa	aactcctaca	ttcatattca	ctactccaaa	119520
agactgctct	tcaagaatat	atgttatata	caactacagg	aaaaaaatct	ctattgaaca	119580
acttaactgt	tacaaatatt	gtatattcaa	ttgggtttca	aatttatata	atatttttat	119640
tctgataata	caagtaatac	ttgtctacaa	gaattctaag	gtcatgacaa	tatcagttgt	119700
aaatgataaa	tgaatTTTTA	TTtaggaaga	gttaaaatca	tatttgaaat	aaatctaate	119760
attatgattt	gatggctTTT	attgactatg	tatattcaca	tcttcttaa	tgtttcaca	119820
taatacattt	tggTTatact	cctaagcaaa	aaagtaaatt	acattttatg	ataattacaa	119880
gggaaatgat	tattccagat	catagTTTT	cagaaatggt	tattaaaaca	TTTTattcta	119940
TTTTatatta	aatataatta	tgatgaatat	ttagatatac	cattcaaata	aggttcttac	120000
atTTTTTaaa	ctcaacaatg	tcaaaagcca	ctcaattgtc	aagttacaga	atacttaage	120060
acattttcta	aatcaaatTT	ttattactcc	tgtgaaaagc	atcattagca	aatgtttcat	120120
aatacagttt	tcagaaaaga	gtctctTTTA	atcttacctt	ctgctacaca	aatageccat	120180



aacataaggc aaataatctt tgctagaagt ctcatttttt ggatctttta agaggacatt 120240  
taccagctaa ctctgttcac aacgtccagt tctcctcttc caagaattgt gattagtgc 120300  
ggaaagaact tgctgcaaaa ggaagttgaa actagatgct ccgcctatca gaaacttttg 120360  
caaagtaaat aaaaaatcaa ccacaagcca caagcccaga aatgccagaa gttaaacca 120420  
attctcactg cactcccact aaatgttaat gctgtgaccg gctcttggac ttttcttat 120480  
taagctaggg aaattctccg ttggaaaatg ttcattgttct tggatgtgc aatcagcag 120540  
ctggatgat cctctggatt tcataaacce ttcaattatt caaactctat tcgggtctat 120600  
tgtgtataaa cctcagaaca ggaaataaga gaaactttta aagaaatcac atacaaaact 120660  
ttggtttagg caatgttttc acaatcagca ccagacaat gtgtacaaac tttgccaaga 120720  
atgcagtgct tgatgaatth gggggctctgc ttttctagca atttatgaaa ttagttttct 120780  
aaatactttt tgtatatgtg tatgaagcaa ctggctcact ctcatttgac gtaaataagg 120840  
ttaataatcc aaaaatcaac aaattgaaat gctgattttt aaaactttgt attgtagtgt 120900  
aatatgtata aggaaaacat aaatcatatg ctggatattg agaaggtaaa gatacctgtg 120960  
aaaccaccac caaggtcaaa acactgaaca ttattacatc ccagaaaacc ccagtactcc 121020  
ttttcagtca atacgcctct caaccctctc ccacaccccc cacacacaga gaccacgatt 121080  
ctgatcttca agaacatgga atatattttgt ctggcttttg tactttgtat aatgaaaaag 121140  
aagcagttta ttcttatgth tagagttttt caccaaaaat tgtgtttgga ccattcaaac 121200  
acattgttag atgtagtac agatagttca ttcttattgc gatttaatac tccacttttt 121260  
gaatagttca cttttatth atctgtgtgc ctgtagtga gcatttgagc agattttagt 121320  
ttggagctgg tatgaatagt gctgctatgg gccttatatt atgaggtttt tggtaaacc 121380  
aatccacatt tctggttaagt gcatacttgg tagtgaaaca ctgggacata atttatgttt 121440  
aggtgtaatg gataaaatta gacaatthtc caaatggatt ataacacttg acatcacttg 121500  
acatttctat cagcagtgtc caagttgctc cataccctca gagatacttg gtaatthta 121560  
tccttgtaat ttttagctth ctggtaaacac aaagcaataa ttctccgtgg ttataatag 121620  
aattttctg atgactaatt gaaatgtgag agatccctga ttccccttga aggacatgca 121680  
acaggtgtgc ggcttgccag ttaggtgccc ctgcagctca aacccttac ggggagggg 121740  
agcacacaga tgcaccggtg cgggaaccgg agtgagcgtc ttcgggctct gcctcacag 121800  
cagcatctag ggggtgggtg ctgcgatttc cgaagcccaa gtgggctgtat gttacagtgt 121860  
gctcctthtag ctttgccatc tgcaaatggt ttatgtgtta atcagctcaa caaacctct 121920  
tccttatctc atgggtagtg ggacagtga atagccctct atatccccag ctgttgccca 121980  
gtgtcccaaa agaatcgat cacacggggg ctcgagggat gagggcaact ttttattgag 122040  
tgggtggaggt ggctgtcagc aagatggagt gggaaaggta ccttcgcccc gtgtcaggcc 122100  
tcccagtggc cagactcttc tccaccgctc cctggccaaa ctcccctcgg agtccagatg 122160  
tccctctctc ctttctctgc tgtgtcattc tgccatcgca ggcctgtttg tcggettgc 122220  
tctccgtctc ctcacttgta ggtctcttct ggagcttggg gtttgggatt tatatggggg 122280  
tacgacagcg gggcatggcg ggccaaaagg caactthttg ggtgtgaaac ctgaaatgcc 122340  
tgtctcatt tagggccaca ggtcttcagg cttaggggtg gggcctttgc ttggggacca 122400  
ccctcttcta cccagtatth ccctgtctcc tgccctaac atgaagtga gaaactthc 122460  
tgtggtaact ggctatttag ataccctctt tggtaaagg tctattcaaa tcctttgcat 122520

atTTTTTct tattgagttg tttgtctttg acttattgga gtgtaggaac tgtttatata 122580  
taattactta tatattctag atatgaaat aatcttatta atatgtatta taaatacctt 122640  
cttccagtct gtgggttttc tttctattca gtattacatg tcttttataa taataaaaag 122700  
aattccttaa ttttaaaata gagcaaatTT tcaatTTTT tctatgacta gtgcattatg 122760  
tgtcctatTT aatgaaagct tgcctagtcc tagaacacaa tgcttttctt ctaaagaat 122820  
tattttatct ttcacattta agacctttag aacaactgta attgtctttt gtgtatagca 122880  
taataaaaag ctccagatgc atTTTTaaaa tagagatata caattgttat agcattatc 122940  
aacgaaagta tcattctttc ctctgtactg acatgctttc acctttgtca taagtcaggt 123000  
gctggatatg tgtgggtcta taccaccaag ctctctttac tgtaatagtt tatttttaa 123060  
acttttctaa agtgtaaatt tctgggaact ttggctttct agttatcttt taaattgatt 123120  
tcttttttaa tttcatatc taaataatta cactgtttta aaatttgatg agtctttctt 123180  
tatggccat tatagtcaaa attctaccta tgtcagtagg tcaagtttgt aatttgtaa 123240  
aatcttttgt atTTTTatta tgtttttgtc tgattattcc atcagatatt gaaagggtgt 123300  
attacatctc ccattataaa tgtggatttg tgtatttccc tgtttaatgc tgtgaatctt 123360  
tatatatttt agggctatga tgatgcttgc atacgtatTT agaattgtga tacccttctt 123420  
ttgcattggT cttttctca tattaaatgg cccaccctaa ctctaatttt gttccaatg 123480  
tgaattttac atTTTTatTT atTTTTatTT ttatttttgt aataaaaata taaggaataa 123540  
gagttagact tagtcatttg ttctgagaaa aataagaaat aaaatagcat ggatatatga 123600  
ataatcaagc aaattcgaat tctgaactat cattctgaag ttaatttga ttaactgat 123660  
aacacatatg ttgacatact agatcattta aacttcttct ttattccttc cttagtttta 123720  
tctgtttgag tatgaatcca aacattttac ctggggctta aatttccaat agtggtttct 123780  
attctaatag caatattatc acttggagag tattccagaa acttactaag attaataata 123840  
ttgagtgtta attatatacc aggcacagat ctaagcacat ttattcaata cttaatgcaa 123900  
cacaatgaaa tgggagacta ttactctttc aaaggtatag atgactgaac tgaaccacag 123960  
aacattttag caactccctt aaggtcacaa gacattgctg gagccaggta tcaaatccag 124020  
tggctctgtg ttaaaatatg tgtttaaaaa tatagtaaaa tattcacata tgtactctag 124080  
tgtatgcttc acatttattt attttacaat tatgcatata ctgtaaaaagta ttgaaggta 124140  
cacacacaca tatatatgtt tgtggataat ttaaagtaca tacaggaatg attttgctat 124200  
acaaatcttc acctaatttg caattgttga atgtaaaatg ccactctact atccaagtag 124260  
aaataatctt cttgaattaa tttcaacaaa tatctttcag atgtattatt ttactatTT 124320  
ttcttttate ctaccttttt tcaaagactg atggctaacg tcaattgagt gtttttgttt 124380  
cccttttttc atcaatactt ttcaaaaacta caaaagtcta ttataaagaa attcagaaca 124440  
taagaaaat tagcaacatatt atgccttaa actcataaaa ttattatgta gtattagatt 124500  
accattagaa agaccagata gtaaatagtt aactattaat actaagatta aacatgaaat 124560  
ggatccaatt ttttttcaat attcatgttg gcacattctc agcaaataca tactatgtat 124620  
atTTggacat taaaaattta gaagagtaag gatataaatt tgtattagag aaaaatccat 124680  
atTTaaaaaa ttagaaatag ttaatatcta tgctaagtaa caaatgactg ttatgattaa 124740  
aattttcgaa ggaagtttac aagaaagaga aattactgaa cactggtttt gatcagggat 124800  
gatttttaaga acacttggat attacactgt agtttaaggg aagagtacca ctgagactgt 124860

gaagaatagg aaagtgtggg gactaatcta gaattaatga gaagactcac attggagcag 124920  
tggttttgca caaggaaatt gtggaagaag taaaaggagc tttaaatgag gaatggttt 124980  
aattccagat caaaaacttg caaattatit tacaggcaat aaagaatcct tgatagatct 125040  
aattgaggaa gaaatgtaag tcatgcatta tttaaagtaat ggtgctttgg cggttgtatt 125100  
aaaatagatg gaggaaaaag gactcagaga aatgacaaat taaataaatt actgaatgaa 125160  
ttcataatac aactattaca cagcatctca atgtaaagaa aaagggtaaa aactaatatt 125220  
tataacagag cttgattttt ctatgaagct aatgaagtct aagcttcagg gctcctaatt 125280  
tgaacagaca ccatcaagga cctgagctgg cccttaataa cgtttctgca tggctcatcta 125340  
tttttgtaaa aaattgaaga gaattaatct ctttaattgca agagaatgaa cggctgtctc 125400  
tcttattcta tgctgatttc cccttcattg catttccact gattcagttg acattacagt 125460  
ttcaggcatt tgaaggatgc aagaaaaagt tacacataga atgctattag tttgagattt 125520  
atgtggtata ttttacagtc tcaattaaat ataatttgat aactgatggt cctccaagt 125580  
taagaatggc ttccaggaat actcctacca cccctgtgcc aaatcaattt gcatcataac 125640  
acaaaacttc agtgtctgaa gacagcacat atgaatatgc cggacaccag aagtctatgt 125700  
gtagtgaagg agaaacaaga ttaaaaagta taaagactat gatcagctgt gtaaaatttt 125760  
aagtggatga ttccattctc attgattctt ctctagtaa aaatgaaaac ttgctcaagt 125820  
cattcacaat atattggcat caataacaat accataaaat ttacaacgca cctttgaaat 125880  
gaagacattg aggtcaaaact agttttcaat gtttcaattt aaagaacatt taatattaat 125940  
tatatcatta gaactctttt aatgtcctga aaccttgag cttattatgt cagggaaatc 126000  
tgacaggatt ttttccgaaa ttgatgaca atcttaaaaa tgtttagaca taagtggatga 126060  
acttgaaatg acttcaaata ttccacata acaagaaaca aatttaaate aacatacta 126120  
aaagaaagac tgaattatit tttctatit atgtacactg aaaatattat aaaatggtgt 126180  
catatgaagg aaaagtcaaa aaagtattca acaaaaacgt agaaattcaa ggtaacaaag 126240  
actttatcac acaatgacta tactactat attttgtgtt tctatgatat ttcatgtgg 126300  
ttttaatttg catttcccta atagtattg atgttgagta ttttttcat gaacctgcta 126360  
gttatttgta tgttttctt tgagaaatgt ctgatcagtt cctttgcca tttttaaatt 126420  
atgttatttg ttttcttgct attgagttgt ttagagttcc ttatatatit tggacattaa 126480  
ctccttatca agtgtatggt ttacaaatgt tttctcccat tccataggct ttctctcat 126540  
tctgttattt gtttccatag ctgtacagaa gctctttagt ttgatgaaat cccatttgc 126600  
tattttcact tttgttgct gtgctttcag agacactaaa aaaataaaaa taaaaataaa 126660  
ttgcaatatt gtggagattt taactcattt ctctagtaa ttttacagtt tttgtctt 126720  
aatccattit gagttgattt ttgtatctag tgtaagataa agatccaatt taatccttct 126780  
gcatacagat acccaattit cccaatacaa ttgttgatg agtctgtcct ttattcattg 126840  
tgtgttcttg gcaccttat tgaaaatcaa ttggccgtaa atgcatgggt ttatttctgg 126900  
gctttctate ttgtttcggt gataaatatg ttgtttcta tgccagcacc atgttgttt 126960  
gattacaata gttttataat aaattttgaa atcaaggagt atgatgcctc cacctttatt 127020  
ttttctatctc aaaattgttt tgattatttg ggaacttttg tgtttccata tgaattactc 127080  
tgggcttgctc atatatgggtg cttattgtgt tgaggatcat ttcttctata cttagtcgggt 127140  
tggaattttt atcatgaaaa gatattgaaat ttgtcagat agtttttctg tatttattga 127200

gatgatcacc tggTTTTgt cttcattct gttatattgg tatacagac gtactgattt 127260  
gcatatgttg caacatcctt gcatcccaga gataaatccc acttgatcat ggtggatgat 127320  
tctttcaatg tgttgttgaa ttcagtttgc taatatattg ttgagggttt tcgtgcctat 127380  
gtgatgagag atactggcct gtaattttca tttctttag tagtctttggc tggTTTTgtt 127440  
atcaaaataa tattgacttc atagaatgat gttagaagta cttcttccac ttcaattctt 127500  
ttaaaaagtt taagaaagat cgatattagt tcttcttaa agtttggtag aatttagctg 127560  
taaaaccata cagcttttgg ctttctttg acaggaaact ttttttgatt caatcatttt 127620  
atltgttatt gatctattca gatttctatt atttaatgat tcaggcttgg tagattgtat 127680  
atgtctaggt tgcattgtga tgtgtcttga tatgttgtat gtgtatgcat gtagaaattt 127740  
atacatttct tctaggttaa ccaattatt ggtgtatgat tcttcatagt tgtctcacia 127800  
ctttttattt ctgtggatc aattgttagg tctcctcttt catttatgat tttatttatt 127860  
tcattctctt ttttaaagt agctaaatat tattatcttt tcaaaaaatc aactttttca 127920  
ttgatttttt ctgactattt ttttttctg ctctgttctt tgttatttcc ttccttttgc 127980  
taggtttgaa ctttgttctt ctctcagttc cttgaatttt acatagtcca tttgagatct 128040  
ttttttaata tagacatttg ttgttatata tttctatga agaactttcc acttataact 128100  
tttttcgctg catcccgtga gttttgcaat gtagtttttt cattttttatc ctgtattttt 128160  
tattttcatt ttgatttctt ctctgacaca ttgttgaaga gcatggatgat taattcccac 128220  
atatttgtaa atttttcatg atttctcttg ttattgattt ctagtttcat gttactgtga 128280  
ttgaaaaga ttgttatgat ttcaattccc ttaaacccta acttatttca tggcctaacc 128340  
tacgatctat cctggaggat gtcccttacg tgtttgaaaa gaatgtgcat tctgttgctg 128400  
ttggttagaa tctttggtat atatctgttg ggtctatttg gtctaaagtg taattcaagt 128460  
ccattttatt ttttattgat tttctgtcta gatgatttgt tcattgttga aaatggggtt 128520  
ttgaagtctt ttgctatggt tatgtttcat tctatcttcc ccttcagatt gcttagccat 128580  
tctcctgttt gaccaagaa tacttagctgg tggcatttgt gactgcagca tttaccccaa 128640  
gatgactttt cattgaaata tcttgggtgtt actattattt ttacattgct ctagtatatc 128700  
aactttggaa acaaaagacg tcattctatt tatagcattc tgtttttagt agtgatattt 128760  
tcgtttacia aatatggtaa tcttggatca ctgaaaatgt caaatcctag aaaacgtagc 128820  
attcctacat gttacgttaa catagtcttc gaacagatgt tggctgaaga ttcaattgat 128880  
gaatctgatt gttctcaaat agatgattct gatgtccatt ctgttttagaa ataactccaa 128940  
gaaactttca tttttattt tcacattgaa aatcagtcatt atttgcttca acctcaaaaga 129000  
ctttgtttat gtaaaatcaa gtgaatgttg gcagcaagct ttactttttt ttctaaatg 129060  
ggaaaagagt taataactgc tttatatatt taggtgctct gatgttgagt gcatatatat 129120  
ttacaattgt tatattatct tgatgaattg accactttat cattacacag tgacctctt 129180  
tgtttctttt tacactttac tacttaaagt ctattttgtc tgatacaagt gaagctacct 129240  
ctgctctctt ctgattttca ttttgcgttg agtatccttt tctatcccag cagtctctgt 129300  
gtgtctctaa aggtgaattg agtttcttgt taacatagta tacttggatc ttgttattgt 129360  
ttttaaaaaa tattcatcct gccactcttg atctttgaat tacagaagt aattcattta 129420  
catttaaggt aattattgat aagtagggac ttgctactgc tactttgtaa tttgtttct 129480  
ggctttctat ttctgccttc ctctcttgcg gtctttattt gtggttttag aattttctct 129540

ggtggatc ttttaatect ttcttttttg ttcttttgca tcaactatag gtttctgcct 129600  
tgtggtagt taccatgagg aatacataaa acatcttaaa catttaaate aattaaacat 129660  
tttaaatcac ttcatecagtc tcaactagtc catttcaaat actcaatagc cacatatagg 129720  
taatggctat tacagagcat tttcatcate atagaaatct tcataagata gtgctaagt 129780  
atatggtagt ccaaatcagg tgcccattat gctcagaaaa aggatggaaa ggaaatgagt 129840  
atctccata tggatgatct gatatatatt caaaagagca ggatattaaa catcatgaat 129900  
tattaataat aaaactacta gttacatctg attggtaaac caatttaatt tttttttttt 129960  
aagacagagt ctgctctgt caccaggct ggagtgcagt ggtgctatct tggctcactg 130020  
caacctctgc ctcccagttt ccagtgatc tctgcctct gcctccccag tagctgggat 130080  
cacaggcgca caccaccact tccggctgat ttttttgat tttttggtag agacggggtt 130140  
tcaactgtgt gcccaagctg gtctcaaac cctgagctca agcaatccac ctgcctcagc 130200  
ctcccaaatt gctgggatta caggcatgag ccactgcacc cggccaattt attttaata 130260  
atcacaata taagtgttat aattcacatg tgaagattca gtcataatt actcagctg 130320  
tgtttttatt ttttcagttg tcatggtttg ggcttttctg tctgtaccct cacacaacca 130380  
ccagcacttt gaaagtatag ctagtacaaa ttaaagcaca acacaaatta aagttacaaa 130440  
aaagaagaga attgtgcaga gtccattgtc cttctctaa ttaattcaaa tcatgatcag 130500  
cttgtcattt tctttcactt ttctgattt gaaatcaaat tttctcccc ttactgactc 130560  
agacatatac tggctctctt tctctcccaa aaaagagttt taaaatcctg aaaagtgtcc 130620  
ttgttatatt tcccttttaa ttgcaggaaa aaaataatgc cccaataccc ttatgtgctt 130680  
atatgcattg cctaagataa aggtcacctt tatgatttat tttagaacat ttttcattg 130740  
catgaagaag ccctaacatt caaagttcc tttcccactt agtagcttta cttctttcta 130800  
aaaggacact gctagcacia ttcaataatt tggacaaaag tgaagaatga tgactttaga 130860  
ttttgtttta ttttagttgt aaggaagtga aaacacacat gatcctacat ttatatttat 130920  
tgcaattatt ttattaggtg cattattaaa gctagattgc aagctcttca aataatttaa 130980  
ccatctgaag gtaaaggaaa aaaaaatacc atactcttgg caacttctc agtcactaa 131040  
aatgcgatgc aaaatctttt aaaatcttca gagaaaattg attttctcc cttcactata 131100  
ccagctgcct cttttaatgt tctctttccc aggttcccag gcatttatcc cagggtacaa 131160  
cacacaacac aactgcaaat ttctgtcttt taaatggcat attagaaatc tgtgagcaaa 131220  
gtcacttttt tggcccagca ctggcactgc atcaacttcc caagctctac tgactcaatt 131280  
ttaattgcta tgtaatgatt aatttatatg tgtcagggtc tgtattaaat gcattatcta 131340  
atctaattca ctcaaaaact ttataatata cttttatcat tgccgttttc tgccatagga 131400  
atctgaatte cagagagggt aaaatgactt gcttaagtta gtagtgaact tgagatttga 131460  
tccctggctg tctggttctt caattgagca tgtacacaa agtctcgtc ctttttgac 131520  
tccaagtgt ttttattcca aagctttgtt atcaattttg gttttggaca gagggaaact 131580  
ttagagctga tattctccag tctctaata agattcatag agacataatt taatacgttg 131640  
tgtaatgate atacttaagt agagtgtatt tgctttctgt aagtttaatt tccaagatat 131700  
ctaacaatt atgtactgct acatatacaga tagaagtaat catttcttgg gaaaaataaa 131760  
accagcttta cctatgatgt ataattagta aatgactgaa agtagatgg taattgtcat 131820  
ttattagttg taagtaata atttataacc cagttaatat aactaattag attagcttat 131880

acatatcatt taaatgaaat tcaaattcaa aatgatgcct gagaattcat atatgtttac 131940  
 attttgatag ttattatgct atctctatct cccccccaga aaaaatctat tccttaacc 132000  
 taattaatth ttaaatacaac agcaaaaaaa aaaatgtaaa aattaatctg ggtacatgac 132060  
 caacttttag tagatttgat aaaatatttt attgatatat cagaaaacaa cataattact 132120  
 gctagttcca ttgttaagtt ttaattctaa taagaaatcc tatttattaa tcattaaaca 132180  
 ttacattact aataatattc atatttaatg tcatcactaa attaacaaaa cagcatttga 132240  
 ttgtaaaaga gaaacttttt tccattagat attcccaggg aataaagttc cactcacaaa 132300  
 gtattcctca aaagtgattt taaagtaate ttaaggtaa tcccaaatc tcaatagcac 132360  
 ataaaagcat gcatttttta aaagtaatca ataaacaaa aaagatgaag taaactatta 132420  
 attccctggg agatttctta atgggtataca agtgtttatt tttctctgtc aggtgaatta 132480  
 ttagaaataa atttgaatgc caaggtgatg aagattcctt ttgattacat atgaaaacct 132540  
 tctttaaaaa ttactcacag ataaaaatth tcaactctcc atggtttcag tgccagggt 132600  
 ttatatacaa aaatggttaa actgctaaat aaaatatgca attctagggt tcttatttgt 132660  
 aatccttagt cctgtttcag cagttgtcca aggtcaggct aattgtaatg atcactttg 132720  
 tagaacacaa tggttaaggat gactttttgt tgttgttgtt taagatggag cctccctctg 132780  
 tcaccaggc tggagtgtag tgggtgtgac tcagctccct ggaacctctg cctcctgggc 132840  
 tcaacaatt ctctctctc agcctcccga gtagctggaa ttacaggcat gcgccaccac 132900  
 agccctgcta acttttgtat tttcagtaga gacggggttt caccatgttg accaggctag 132960  
 tctcaactt ctgacctca gtgatccacc cacctcggcc tcccaaatg ctgggattac 133020  
 aggcataagc cactgtgccc agctgagggt gactattttt ataatggcat cttaaatga 133080  
 ttaactatt taaatttaa aggtcattaa tagtgtgaaa aatttccact gaagtaattt 133140  
 ccacttctac agtgagattt gtaatagatg ccttctttgt tcttaaaaat gaggttgata 133200  
 cattaatat gtacagtttt atgtgttaat catacatcaa taaatgatt tgaaaaacaa 133260  
 tgttcaaagt cagttgaaac ctattcttaa ggaataatg gtagtgacta gttgtttaa 133320  
 acccgtact accagtatct aactaatagc caacacaata tgggcttcag ggctagttgg 133380  
 agccagatag aagcatttct ctggcctttg tgttatttta agattgaact acatattgac 133440  
 cttcataaca tggaatgaaa tggatcctg attctttgca catagaactg gctgcaaaga 133500  
 aaagctgagt tagattacac agcagggaaa taaaagaaag agaaaaagta cctcttactt 133560  
 tcatttgaat gtaactgtga aaatggatgt atgtaatatt ggctaaaata cgcttaggaa 133620  
 gggaatttct aaaatgagaa tacatttgca aagccacaga tgctatgaat ttttatgttt 133680  
 caagacatta caaattgttg tccaagaatg ttatcctaatt tcccaaacct ccaattgcac 133740  
 ataaaggcag gtatttttcc acagccttgc aaaattgctt aatataaaac ttttacgtta 133800  
 ctgttaatgt aagtgaaaaa gcataatata ttcttgtttt gatcacttca gacatttttg 133860  
 gaagaatggt ttatgactat gatattaatt tattaattac tcacatactt cctagctatt 133920  
 tgctatttga tttgtctctc actgttttcc taaaactatt atcttgacac atcccctggt 133980  
 cagctcctta atcatttagt ccttttcttt tctttttatt tcttttcttt ctttctttct 134040  
 tcttttcttt tttttttttt tttttttttt tttgacacgg tttcgtctct gttgccagg 134100  
 ttggagtgag gtggcatgat cttggctcat tacaacctct gcctcccggg ttcaagtgat 134160  
 tctctgctt cagcctccc agtagctagg attacaggca tgcaccacca cgcccageta 134220

atdddgtatt tttgatagag acagggtttc tccatgittg ttaggctggt ctcgaactcc 134280  
cgatctcagg tgateccacc accteggeat cccaaagtgg tgggattaca agcgtgagcc 134340  
actgtgcccg gccatagtcc ttttcaacgt attagtttcc cagggtctgct atcacaaatt 134400  
accactaact ggggtggttaa aaatacattt taccatttcc tggaggttag aatatattaag 134460  
tcaaggtgtc agcagggcca cgctacctcc agagatgcca gagaagaatc cttctagcat 134520  
aaggtgattg ctgtcaatcc ttgtaattcc tgggttttca gttgcatcac tctaataatc 134580  
gcattcatca tcacatagac tttttcattg cgtgtctctc tgcttctgtg tgtaaattctc 134640  
cctcttcttt ctcataaaat caccaaatca gtatgacctg atgttaactt gattataatc 134700  
gcaaagactc tatttccaaa taagtcacat tcataattag tgggggttag ggtagtcagc 134760  
acatattggc aaccacatat atttatgttt ggtgggcatt gattgtgtgg agaaaagtta 134820  
agtataatca tcgacttaga gaacttaaag tagaacaag aggcacatat aatatgcca 134880  
ataagtgcag aactgagtac aaaagaaata caggtaatgg aaggagaaag ccgtcaagct 134940  
agagaagaca ctcaactgg attttgataa aattagtaag tgttcgacag gccagctttg 135000  
tgaattdctg ctctgctatt ttttctcttg gtgggaaggt tttaatcatg aagtgtattt 135060  
ctttaataga tataaaatat tcataattdta attdctgttt gtgttaacct ttaataaac 135120  
tttttatttt agtatagttt tcaattdata gaactgttga aatagaata cagagaatcc 135180  
tgaatactc atatagaact tcccctatca ttaataatct atattactat ggtacatttg 135240  
tcacaacaaa tgaagcaata ttgccacatt ataattcatt aaaattcatg gtttacaatt 135300  
attdccttat ttttaccaaa atcttctgtc tgtgccacga tcccattggg gatatacct 135360  
attdtagtcat catgtctctc gtggctcacc tagactgaca gtttcttaca cttacctgt 135420  
ttccttgaaa aattdgagga gaactgttga ggtattdgaa ataacatctc tcagttggag 135480  
ttggtctgaa gtttdctca tgattaaata aggttatgg gtttdtgag gaagatcact 135540  
cacatgaagt gtcatttdca ttacatccca tcaagggtac atgataccaa catacatcac 135600  
tgattatgtt aacctgaatc acttdgctgg agtagtgttt gtcaggttda tacagtgttt 135660  
attdtaactta ttdcctatt tccataacct gttattdtg aagagcatta ctaagcacac 135720  
cttatattca aggggttaga cattaagctt cactccttdg aaaggggaat actacatata 135780  
ttcttdgtaa ttcttdtagt ctggaaactt gtttcttdcc tcccattaat ttatgcattc 135840  
aatcatttat gtatataaat atggactcat ggatgttdag tttacatttt ggttatgat 135900  
ccaaaactat attattdatt ttgtcttdca aattdtcca gattaggcca ttgggagacc 135960  
tttcagattg actcttdgat gcttdtgaca tgacccatc attdtatttt ttdcagtgt 136020  
tccttdttc tgacactaca ggataatcta gtttcatctt gtatattccc tgctcagtc 136080  
ctagaatcag ccttdctgc aagtaacaag ccttdctgc ttgttdccgt ctattggagg 136140  
atagtdctag aaacgaagat ctgggtgctg agtdgggttdg ttgcttdgtc ggtactgagg 136200  
tgttdttct cataggtcct ctgagcaaat aatagagcta ggaaatgtac ctatgtatac 136260  
taatctatgc atgcacatat ttataataat ttdcatttdg acctatccat atattaaget 136320  
agcatgagtt cagactagtg tctctgactc taaccagtg ctacaggtt tattctagat 136380  
ttctctctgt ttgatgtaac ctcccctcc aacagtgaga agctggctcc taccatgtaa 136440  
catctattda ctttdgttda atcacagtac acatgtatag aattdtgaga attdtctc 136500  
cacaccaca tgagacataa ctttdgccagc tagaatagta cttactact gttccttdtg 136560

ccttcagact	tacagtttcc	aataatcate	aaagttactt	agataagcaa	cttttcccct	136620
cttctttaag	tgaggtgata	acatacattt	aatagagtta	atTTTTataa	tctgaattcc	136680
accagagat	ccatcatctt	cctacttgct	tatTTTTaaa	tttgataca	tcaatattta	136740
ctctttgtgc	tatgaagttt	tataaatttt	tgctgaaagc	gtaatgtccc	atattcacca	136800
ctatagtaac	atatggtact	gccagcttat	agagttgatc	aattacaaat	aagagaaata	136860
gaatattttc	ctttaccttc	atTTTTttct	tctccaacat	tattttcttt	atgtaggtcc	136920
aagtttctga	cctagatcat	cttccctctg	cctgaaataa	atcttttaac	atttcatgca	136980
ggtctactgg	tgatgaattc	cttcgTTTTt	taattttctc	ttcatttttg	taggataatt	137040
tttctggata	tagaattcta	tgttgataga	tcattctttc	aatacttggtg	gtattttact	137100
ccactctggt	cttgcttttg	taattttctg	tgtactttct	atccttgatt	ctctaattggg	137160
taaggtgttt	ttttcttctg	gattctttta	gattttcttc	ttgTTTTgtc	tttggTTTTc	137220
ttaaatttga	ataaaatatt	aggagtactt	tttcagtatt	tattctgggt	ggtgttctct	137280
aatcttcctg	gaactgtggt	ttgggtctgt	cgTTaatttt	tcaatgttct	tggctgtag	137340
taattcaaat	tttcttctgc	tcccttctct	gtTTTTtctt	cttctaatat	tcaaattata	137400
catagtcact	ccagttgaat	ttttccaga	gttcttaaag	gttccctgact	gagctTTTTt	137460
tgTTTTtctt	tactttatat	ttttctcctt	aaatttaagt	ttggaaagt	tctattgacc	137520
tctctacagg	ctcagtgatg	ctttccttag	cctattccgg	tctactgatg	agcttaccta	137580
aagtaatctc	cgTTTTctgt	acagtgTTTT	tggTTTTctag	cacttctttt	atattctttc	137640
tcaaaatttc	tatttctgct	tacattatcc	atctgttctt	geatgttgtc	tattttttcc	137700
actagaacce	ttaacatatt	aattatagtt	atTTTTaaat	attctgtctg	ataagtccaa	137760
gacttgtgtc	atataagtgt	ggtaagtgtg	gttctgatat	ttgTTTTctc	tcttcaaact	137820
gtctTTTTtg	tttccTTTTg	gtgtaccttg	taattTTTTg	tcaaacacca	aacatgttat	137880
atcagatcat	aggaactgag	gtaaatagag	ttctactgtg	aagatttatg	ttctgattag	137940
aaactgaatt	ttatttaatg	cttgctgcag	ctatggatat	caaagaattc	atattcctct	138000
agtgtccttg	actttccctc	cttgactttg	ggcattccta	agtatttttt	tctcaagagt	138060
ctgtgtcttg	cagttctttc	atctgtaate	aacaagagct	ctgttgattt	gatggtaagg	138120
tgttagggga	gggggtgttt	tgtaatcatt	caattaaatc	taattgtggg	gtggggggct	138180
gtatatttgg	cctgtgatct	tcacaagtgt	ttttctcat	atTTTTtttg	ttttgttttg	138240
tttttaatta	ttcttcccaa	ggtgagacag	aaagagtaga	agaggctgga	gtgataagaa	138300
tacccttctc	catggctctg	ggacaatgct	ctgttaagtt	ttctccctgg	agagttggga	138360
tttgttatgg	gaaaggttct	tggcatattt	cacaaggatt	actcttccaa	ttctcatgct	138420
cagaagaagg	tgtttcttgg	ttcttcattt	tgagaacctg	gtgctatttc	tggaggtaaa	138480
gcatacaaaa	gtgtgtgtat	actagggggg	gtggggctct	gttaagtctg	tggaccctgg	138540
agtttctcat	tctcattcta	ttccacactt	agtctctaga	aatttgtcaa	aattatcatt	138600
taattcttat	tagtttatgg	cttcagctac	ttttgcttga	aataagcaga	cctgggctgt	138660
gactctctga	atttacttct	ccagatttca	gggtgggtgg	ttgcctgcaa	aatcaattct	138720
ttgttgggct	caagaaaagt	cactgatttc	taatttatcc	atcttttctt	tgttgtaaga	138780
ataggagtgc	ctgcttctta	gattttgaca	tatgagagct	gaaagtcctt	tatattattg	138840
acatgaatgt	ctcagttgct	caaatgcatg	ggtatctcta	ttgggttata	gtcatcatga	138900



tctttgtctt tggcatctaa aaaagctaga ggaaggcatg acagaatggt ccaaacctaa 138960  
tatgcttgcc tagcttgccac aattgaagca atgtttcaga ccaggagaag aatagtggt 139020  
tggctcctc acagaagagt taatataagt aggggctcta tcccaggta cttccaagtt 139080  
taacagtcct gacaagacag tataagccac tgaagactac agaggcttag ataagaaagg 139140  
gtcatgttct caaactgaca tagaaatgac aaaatgtggc cctggtatgt tgtcttaaac 139200  
attgcaagtg ctttttaaaa ataaccctct aaaggaaaac caagtcatgc taatatgcta 139260  
atgacaaatc atcagtgagt ttattgacaa atcatcaata aattctagga caatattgtc 139320  
aaatattatt gcaaatcacc aataaattct agaacaatat aaactcttga tgcattgtca 139380  
gattctgtta caatgatgat ttttgataat ggcttctact gagaaaactg cctatgtatc 139440  
acattgcata ccatcctagc acaactgaca aaaacaggct gactttgaat atagccaaaa 139500  
tccaaggcat catccaaggt acctgtttgg gaactatttg gaccataatt caaagaaatt 139560  
gtaaagatga gctgttgatt catcagccat taagtacaaa aaaggagcct caacacttga 139620  
ctgattgttt tggatattgc agatagcaca taccacaatt aaaaattgta ctacagcctc 139680  
tagactaatc aaacagacta ccagcttaat atctacagct catggctttg aatcaagcc 139740  
aaatattagt aactcaagge ctgaagctca tatctccttc agactccatg acattacaaa 139800  
tgtttctagc cacagggttg attgaaacct atggcaaaaag accatgagta ctctcagcc 139860  
tctaggattc atactcaagg actttctctt gctacagaga aatgctccta ccatttctct 139920  
tacagattta gattatcgca cctcaaaaaa tgtcgttact ccttagcaga gccccaaat 139980  
agaagctaga actggctcct gagaccttag ccaggctacc aattccacct ttacacaaag 140040  
atatcatggc tgtctataaa atagtctgca tacagagaaa acaaaatcag tgcaagaag 140100  
cagccttcca acataataat agattgcca taatattatgt cgttgattgc tcttcggaat 140160  
gagttgcaca tcaaatggtg ttectagaca tcccaatatt aacaaattta cctttacaca 140220  
gacttctggg ccaacactaa tagcctgaaa atatacgtac tcaggactgt ggttgtgtga 140280  
tagcatagga aacacctggc ccaactaggaa tgcattgagc ttggagtggg gaatgataaa 140340  
atfttgagaa ggaacagtat cctcctcttc ttttaataac agtattgtta aatataatgt 140400  
ccatctctct tttctttttt tttgtgccta ccatgacctc tgaagatata tagaattttt 140460  
tagatgcttt tttaaacttc aatatgtgaa aggaaagatt atattgttca acgtaaggat 140520  
aattgagcag acatgaactt ggacattgac tttgcctcaa gtggttttac acacccccgc 140580  
ttctgcccc atggactgct catgaaaata atatggtgac ttgtttccct gtgaaactca 140640  
ccatcctgga gaaagaacat tcagtctgtc tcagtcccaa gagggaatgt aaactttgat 140700  
tggttgggtg taaactacce aactctgaga gatggatggg agggtgagaa ctcataaata 140760  
atfttgtctt ttgctattac acatatgtaa aaataacctg aaatactctt ttacaaatct 140820  
tttgggcaat gtctttgat ataaatcctg tacaaatttg gatattgtac attccactgg 140880  
atccagcttg tggtttctca ctgatgctcc attctcagaa aatactgtgt aaccctctct 140940  
actccagac atactgtgaa acccactatg agtttgtgtc aatcagagct aaattactta 141000  
cacttaatga gtgccccag gggatgagag aaaattatga atggtttgga ggetcatttc 141060  
cttctctctc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tggtagtata gcaaggatct 141120  
ggcccagctt gagccaatct ggggagaaac aaggcttttg gctgacatca gcattcttgt 141180  
cattcaaagt ctttccaagt gcacttactt tgcagacctt ggctgtaagt atgcctagtc 141240

cctggattg ctctgagat tccttgaac attttttatt aattaaatta tgcacttcta 141300  
tattcatcct aagctaactt aaatatttgt aacaagaaga taggacatat tctctttttt 141360  
tgtgattctc atttccacat ccatectgta caggtaggct tctgcctgat ggaatattgg 141420  
taatggcca catagacatt caatgttttg cctgtactgt gaaatgagtg ttcagggtat 141480  
tgcttggaaat caggttttaa gtcttacctg aagaccgaat gtcttttagta gttgtatgac 141540  
tcttcagatt ttctatttct cttttaatca gttttctcaa cttctaattt ttctagaaat 141600  
ttgcctatct catatgcatt ttcaaatata ttggcattaa tttgttcata attgtctcat 141660  
tgttttaatc ttaatattat ttaattctgt ctgttctctt tttagttctc cttaatctta 141720  
atcttatctg aggtttacct attttattag taatttcaaa aaaatcaatt ctggattcg 141780  
ttagttaact aggtttttca attttattat tttttctttt attatttccc tccctccact 141840  
cttgttggat ttatatcatt gttatatttt taattccatg agatagctgt ttagctcatt 141900  
gattttaaca ctattttttt ctaatgtaag aatttttaggc tatccattta tctctatatg 141960  
ttcttttaat ttaacactct attatgatac atagtattta agttattctc attttccaaa 142020  
ttttgcctaa tttccttagt gctttttctt gtgattcacg agttgtatgc tttttcttgt 142080  
atttacaagt atagttttat tctagtcata ttttgttatt attccttaat tgtgtcatca 142140  
tctcatgaag ttactgtggt agcaactatt tgaaaatttt aaaaactaac ttgatgactt 142200  
ggcacactat cacttttcat aaatattcta tatgtgcata aaaatgcata ttcttgaatt 142260  
gttatggtag actatttgat atatattatt acttttaggt tagtaatggt gttgataaaa 142320  
ttctctaaat tgtttctggt ttataaaaat ttatttatte tactaaccac taagagaggt 142380  
atgataaaaat aacacagaat gttgatagat ttgtcaatat ctctttgtag atgtgtgaat 142440  
tatttcactc tcttttctcc ctectctttt tctttgtctc tctctcccct ctttcttct 142500  
ttctcccctc tctgtctctc tatgttctta gatagataaa attgtaaaac tgttacagat 142560  
tgagaaggga acattttacc attatgcact gatcctcttt aatttaataa cattttgtaa 142620  
tctagtggat ttttttagtt taatttgaca attttatctt ttcactgcag agtttagccc 142680  
aattagtgca attgtgattt tcaattgttt taatcatttt cctgtcatct tacaattatt 142740  
tctcttttta cactttttac ttttctctt taatgacttt ttttttatcg ttctattcc 142800  
atttttcatt ttatttttaa ttgtttaaat cattatctta aaatgcactt aattgtataa 142860  
aataaatcca tatttcaatg acccttcaaa caataagaaa ttataatact tgtctgttta 142920  
tgactttccc aatttcatg atcttatttc ttcgtatctt aatcctgccc tttcttttaa 142980  
caccactaac taaaaattat gattattaat ttttaaggaa ataataattta cttaaattta 143040  
cctcaaaaatt gtctctttga ctatecctct gtgtgcattt atgaaagcac aacttctaga 143100  
agcttcttctc tttcttttct ctttcttttt ttttttatat gggtttcttg ctctgtcacc 143160  
caggctggca tgcagtggca tgataatggc tgactacaat ctcaaattct tgggttcagg 143220  
gtgttggaac tgtttgttcc ccagtgtctc aaagaaatag cattcgaaca taaacttaat 143280  
tctctcagca aggcagtttt tactttctgc agaaaggggt ctctctgcag atatacaagg 143340  
ggatcctctt gcctcagcct ccctagtagc tggaacttca ggcattcatc atcacacttg 143400  
gctaattttt tcttattttt tgtagatgcg gcatctcatc atgttactca ggctagtctt 143460  
gaattcctgg cctcaagega tcttcttct tcatcctccc aaagtgtgta gattaaagge 143520  
atgagccgcc acaccctgct aaaagcttct ttaacaaaagt ctgtgtttta taattattag 143580

ctttttata	caaaatTTTT	cttcaagag	agttttcctg	agtactccat	tggaagctga	143640
tttttatttt	ctcttgacaa	tgtgaagaga	ctatttact	atctcatage	ttccatcttg	143700
gcttaaaagg	cttcttacag	tgtagcagtc	tttgttttgt	tggtagcctt	tcttttttct	143760
ctgcttcctt	taggatcttc	ttcttgtctt	tagtgttcct	catttttact	aatgtatgcc	143820
taggtatgca	tttctgttta	cttgtttaca	acccttctgt	actcattgct	tcctatctat	143880
tttttatttg	ttctgaaaa	tcctcagaca	tgatctcctc	aaatgttttc	tcttttcttt	143940
tatatattct	ttttctggga	ctcagaggta	tacgataccc	tcgcttatag	cctctgtttc	144000
tctttcatgt	gattttgtct	gttttatatt	tggggctatg	tcttcagatt	tatatatttc	144060
ttttatattc	tgtgcctgat	aattttacta	tctaattgtg	gtgtcattgt	aaatttttag	144120
gtctcatttt	ttctgactcc	cactcttgaa	gacaagggtc	tctgtgtgtt	cagtgatctg	144180
tgtttgtcaa	ttcacatttt	cttctatgt	gggaacatat	gaacatatga	gggcctatta	144240
ttttcataa	gaaagaggaa	attttcatTT	ggttctgcca	ggttccagaa	gtcagcagtg	144300
agccatgcaa	catttttagat	agctccaagc	atcccactaa	ctaaagtgga	agtaataaaa	144360
acactcagaa	tctcagtggc	ttaaaatgag	tttttatttg	tttttatatg	taaaaacaca	144420
aatgcataaa	atataataat	atacaaaata	ttgcattttg	tgtgtataat	atacaacata	144480
ttgtgtttgt	atgtacaata	tacaaaaata	caaataatTT	taaacagatt	ttggtttaga	144540
catattttta	tagaacactc	tttaatatTT	gtttatttcta	tttctcactc	atgctgcttg	144600
tttttaaggg	cccccatgg	actgacagta	catgtttttc	tcaccctgag	atcaatatga	144660
gatctcagtc	tgagatctag	gctatctgaa	cgctatcagt	cacgaagaga	aaggaagaaa	144720
tctggtaaat	tgtacactgt	ttcttaaagc	ttctgattag	agatcatata	aatcaataca	144780
actctcattt	aattgtccta	agagggttcc	atgggtgtat	ttagtatcaa	aactatgaag	144840
tacagtctta	ctgttagtct	caaatactct	catttcattg	tttctatatt	ttgttaggtt	144900
taacatttat	tctgagtttc	caaccttaca	ttcaatttca	tacttaattt	ttcaattttc	144960
ttcaaattct	agttttgttt	ctaagtggat	ttattttttg	ccgcgaatct	ttccaaatgt	145020
ggctcttctg	ttattgagat	cttaattttg	attcatcttt	tttctccctg	tatttcatca	145080
tcaaattttt	aggataagct	gttgttggac	tctattcctt	gatttccctg	acattcataa	145140
atftattttct	tttatactaa	aatgtcaact	tgactaaata	taaaaagtat	tgagtcacac	145200
ttcttttttc	taaggacttt	ataaatatta	ttgcactcat	ttttagtctg	tgattacgtg	145260
caagagtcat	tcagatTTTT	ctcctttctg	tgactttctc	tgaataccta	tagggtaactt	145320
tttactttgt	aaccaatTTT	aatttaattt	cattttacatt	gttaaaatca	caaaaataaga	145380
tatactgttt	taccaagtca	ggtaacaccg	agatatagaa	aagaaaatat	cagtagtatt	145440
tatatacccc	ctccttaagc	tagtttttcc	ccttttttaa	tataaatatt	tattgcttac	145500
aacacagtta	gagaaaatgt	ggaaaatcgta	tgtctaggat	gaattactat	tttaaatgta	145560
aatacaacca	tgtaagtaac	atgcagatta	agaaacacta	caagagtagt	agcattccag	145620
aagtctctgc	atgccccctt	ccattagctt	gagtaaccgt	taacttgact	actaacaget	145680
aaaatagttt	tgcttatctt	ttttttgaat	aaaaaaacaa	gaagtttttt	gcaaaaattta	145740
aatacacata	gtcagaaata	taaattgggat	ataatattgt	ttatatTTTg	tattaatgaa	145800
agcattgtat	acagatagtg	tagcatcaca	caaaaaggta	tgtgtatatt	cttaataata	145860
atatttgaat	taaattttgt	gagctatgtg	aaggaggct	aaatttttat	atctgcaggt	145920

atcaacgggtt gtacttatgt gaaatcgtgg gcattgagaa agatttggag aaaccagaaa 145980  
ttttgtatat tgctaatgaa aacgaacatt ggtacaatta ctttaaagaa ctctgtagcg 146040  
gaatctacca aatttgaaaa tateccatg ttgcagtctg tcagttctat tcctaggtat 146100  
atacttaaaa aatttataga catgttcacc gacagacatg atatgtatta aaattccaat 146160  
atctcttacg atggaattgg tgcctttcta agaagagatc caaaagagtc ttctttcttt 146220  
caatctctct ctctccccct ttctctttct ctctctctct cactctttcc ccaccacatg 146280  
aggatattac aagagagcag ccatctgtga acctaaaaga aggcactcac caaaaccag 146340  
accattctga catcttgatc ttagacttca aaccttcaga actgtgagaa ttaaattgtt 146400  
gttatttaag ccacacaatt tttgggtatc tatttttagca gcccaaattg tcaaggaaaa 146460  
taattacctc aaactacaat gcattattac cactcaccca caaagaaaaa aaaaagcta 146520  
aaatgaaaaa aatcacatca taagggtccc agccccaggc ccatgacctc attacctccc 146580  
aaaggccccg tgtgctaaag taattccatt gcagggtagg ctttcaacat gaatttcgtg 146640  
ggacacaatc atacagtcca tagcacttat ttaacagttt tatattcttc tacagctttt 146700  
cttctatggt catatataaa gatatacaga tgattttttt ctactttatc ttcatgtgtt 146760  
atttaacatt taatcatgca aataattatt tataacatgt ataaggactt actgtaaaat 146820  
aaacctacct ctgcttaaga aatggaatgt tatctttgca gaattcttga tctatctttg 146880  
aaattcaata ttttcaaaag aattgttttt tgccttttatt taacctcat tttaaattta 146940  
ttattaattt ttcattaatt cggctccaga agcagtgagt tgagataatc atactcttta 147000  
gttcaaaagc accttagttg tttcatttta tttcatatc ctctcttate gccactccct 147060  
ctctgatttt tctttectcc tactaactgc caaacacatt aaaatatttg atgcataaac 147120  
atltgtgtgc atgtttctcc aaaacatatg tttcactttt tcatagaaat tatttttctt 147180  
acacatctta tactaggtct taaatttttt attctgtatt atattttaaa tacctatcgt 147240  
gtttatatat atatattgct gcatagtttt cataatgtac accaatcaca gatgactttt 147300  
ctateccctc agtgacagtc actttaactg ctccaacttc tttctatccc aacaataatg 147360  
caatgcatcc ctttgtacat gtgtctttat ggggtgattg gaagacatct cggggtatag 147420  
cttttgagct gtattccttt tccaaaaagt ttatgtatcc taaatacgat tttataccaa 147480  
ctaattgctc tctggaatgt ctacatcagt ctatattaca atacagtata caaaggctct 147540  
tatatectta tatctcacta ttgttttaaa atltgtatat ctctagttac taatctaggt 147600  
aaacatttct tcttaaacct cagatggtta ttagctttta tttcttttct gtaaaattcc 147660  
tcttcatate cttttctatg agaagccata cttttaaatt attgatataa ttgatatgca 147720  
tacatttctt atatatttct tacttattct caactaaccc ctaattgatt ttatatattg 147780  
taaaagtcag attttcccaa tctgtcattg gtttggtttg ttaactttaa cagttgttct 147840  
tttgttcaga aaaggcattg attttgaag tttatlttgt atccagcaat ctttatgcac 147900  
tctatgcact cttttttttt ttttctgtg accaagtctc gccctatcac caggetggag 147960  
tgcagtgacg agatctccgc taactgcaac ctctgcctcc tgggttcagg cgatttctct 148020  
gccttagcct cctgagtagc tgggattgca ggtgtgcacc accatgcccc gctatltttt 148080  
gtatlttttag tagacacggg gtttcaccat gttggccagg atggctacta tctcttgacc 148140  
tcgtgatccg cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt accagcgtga gccactacac 148200  
ctggccttca tgcgctcttt tattattgtt aatagtttgt caatgaattc agctcttcca 148260

gtgtttttct tagtttttatt gttctagatt gttttcttag aatacaatat gctgtcttaa 148320  
cctataaata aaggattctc ttcagaaaaa aacagtaa at ttttgaattt ttaaaatata 148380  
ttttctatta tcatatattg attacataat tgttttttcc tcatactcag taacagcaat 148440  
tatgcgtata ttgtatttgt cttttatate tataattaga tctctaactc gctttattta 148500  
tcatttttaa gaattccatg ttgattctct caagtttttc tttcatgtcc taaaatatag 148560  
aacagggata aatgtgtgtg tgtgtgtgag tgtgtccatg gtggggggtt atgtatgtgt 148620  
atatgcacac aatgctgcta atgttgcttt tatttctgta tttgttttgt ttctctcttt 148680  
tatctttttc tgagctctgt gaacttactt ttcatttctg gtcttataat tggtttatgt 148740  
tttctttaag tcttttgaac tcaagaagat ttgattagaa actataattt gggttttgg 148800  
aattgttcta gtggatattt taaccctctt ttatttctta tattgctttt ttcttactta 148860  
tttaattttt aatctacgag tatgtcatcc atgcttggtt ctttctgatt ctacttatt 148920  
ttgaatggga tgcacatate tagttttaa atctgctgaa ataaaattaa aggtgagaga 148980  
tgtgagctaa agcagtgaac acttaggaca tatectcacc atctttggtt tgcactctcc 149040  
ttggtaataa tctccactct ttatttacct ttctcatgtc tgctgagcag aaaatctttg 149100  
gagttttcat ttccacagta aagtcctatg ctccagggtg ctgtgacatt tttagaatct 149160  
attaatttat tttctgctgg ctttgattag ctgtcaccaa ggtgattggg gtgtatgtac 149220  
tctcatcttg actgatttct gaaaagatgg catatatatg tggcttctta ttcagccttt 149280  
ctacactcct caatcttgct ttataaacac tgtattgtat tcacatcttc catgtaagat 149340  
atctttgate ctttcagagc tgtgctatat attttgaaga acctctgcac tatttaaaat 149400  
atctgtaagt gtttgcactt actcttgaca ctttttccca ttttgggtccc aataaatttt 149460  
ttcttttatt tggagtttgt gattttaa at gtggttgtct cctgggtccca atgatgacac 149520  
agcagtccat atttctttta tacttgggtg ttgtttcagt tggcaatata gaaggagatg 149580  
aataaaattg caaaagtga gaatgctcaa ttcattgcagt taaaatgat gtaaaagtaa 149640  
tatattaaaa ttaggtaaaa tattgggtaa aattttttt ctttgttcaa aacagagtct 149700  
caccctgttg ctacgcctgg agtgcagtgg tgtgatctca gttcactgca acctctgact 149760  
cctgggttca agccattctc ctacctcagc cccctagtag ctgagattac aggcattgca 149820  
caccacattg gctaattttt gtatttctag cagagacaag ttttcacat gttggccagg 149880  
atgggtctca actcctgacc tcaagegate caccaacttc ggccctccca agtgcctggga 149940  
ttacaggcat gagccaccgt tccagcctgg ttaaaatatt ttttaattgct tatctttgaa 150000  
agtctgctat tattgtgaaa ttgatttttc tatgggatca gatggactga tgctttgtgg 150060  
tgggtgtgta atcactgcag aagaaaattt gggaactgaa cctggaatgt tagtccatgc 150120  
caattatttg aaaattagca tccaaaaagc aataaaattt gttgagaaaa attgaaagtt 150180  
attacactac ctagttttac taggaaaaga ttctggcatt gggccaatga tgactgataa 150240  
ttattcatag cactattgaa gagattgatg tattttacta ggaatttttc aggtgtgagt 150300  
gatagaaatt cagctctctt aagcaaaaag ataacttatt gattcctatg actgggtact 150360  
ctaggagtgg tgcttgcttt agtcatagcc agatccagaa gattaataat aatctttgtg 150420  
ttgctgcaaa gtttaggtat tttcggacca ttcacaatat ggacagacat agcccttagt 150480  
tagaaatcta gcagaacaag aatttttgtc tctgatact catacatgaa atattccttg 150540  
tcaccattgc ccatactctt tgaaccacat tagattatat gcccatgcaa gtatatagaa 150600

agggtagta gaatgccacc atgate

150626

<210>10

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向启动子引物

<400>10

agaatcgtgg tctctgtgtg tgg 23

<210>11

<211>22

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向启动子引物

<400>11

agcagctggt gatatacctct gg 22

<210>12

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向启动子引物

<400>12

tcaaatgaga gtgagccagt tgc 23

<210>13

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向启动子引物

<400>13

ctgttcacaa cgtccagttc tcc 23

<210>14

<211>22

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 1 引物

<400>14

gtgggagtgc agtgagaatt gg 22

<210>15

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 1 引物

<400>15

aactcaacaa tgtcaaaagc c 21

<210>16

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 2 引物

<400>16

gatagacctg tgactgtcta ggc 23

<210>17

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 2 引物

<400>17

ggcaatagtg atataattca ggc 23

<210>18

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 3 引物

<400>18

acctcagcct cccaaagtgc 20

<210>19

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 3 引物

<400>19

tgcatactgt tttcccactc tcc 23

<210>20

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 4 引物



<400>20

aaggaggagg agaaggagga agg 23

<210>21

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 4 引物

<400>21

caggctgcat tcgtttttgg 20

<210>22

<211>24

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 5 引物

<400>22

ccactcccat agaaaagaat cagg 24

<210>23

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 5 引物

<400>23

acttcttttgc accagtctct tcc 23

<210>24

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 6 引物

<400>24

gataaatcat ttattaagcg g 21

<210>25

<211>22

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 6 引物

<400>25

gaaccttgaa cacagaaaat gc 22

<210>26

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 6 引物

<400>26

ggatgacttt ggagaagaag g 21

<210>27

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 8 引物

<400>27

tatgagtttc ggcaacttcg 20

<210>28

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 8 引物

<400>28

tcatcttcat taacaaagac c 21

<210>29

<211>22

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 8 引物

<400>29

agatctatattt tggtcacttt gc 22

<210>30

<211>22

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 9 引物

<400>30

ctttgtagt aacttttagtt cg 22

<210>31

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 9 引物

<400>31

ttatacacag ttgaaaaacc 20

<210>32

<211>22

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 10 引物

<400>32

ggcaactctg agcttattttcc 22

<210>33

<211>22

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 10 引物

<400>33

agagtaggaa aagcctgaatgg 22

<210>34

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 11 引物

<400>34

catagattat ttttgtacgg 20

<210>35

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 11 引物

<400>35

caaaactccc ttcttttccc 20

<210>36

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 12 引物

<400>36

atctgatgcc cctctgtatg acc 23

<210>37

<211>22

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 12 引物

<400>37

atcagtact caatacatgt cc 22

<210>38

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 13 引物

<400>38

caccattcctt gattgttttag g 21

<210>39

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 13 引物

<400>39

gaatctccat agtaataagg 20

<210>40

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 14 引物

<400>40

caatgtgttg atggagagtg g 21

<210>41

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 14 引物

<400>41

attgaattat aagcaatatg c 21

<210>42

<211>22

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 15 引物

<400>42

catttcagcg acagaataca gg 22

<210>43

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 15 引物

<400>43

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgc 20

<210>44

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向内含子 15 引物

<400>44

aaggcaggaa agtgtcctta tgc 23

<210>45

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向内含子 15 引物

<400>45

gtcaaattac tgaaaatcac c 21

<210>46

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 16 引物

<400>46

aactgttaca cagctgaaaa g 21

<210>47

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 16 引物

<400>47

gtggtgattg attaatgtgc 20

<210>48

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 17 引物

<400>48

ggtggaggaa tatatctttg c 21

<210>49

<211>21

<212>DNA



<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 17 引物

<400>49

atagaataga ttcaatcatg c 21

<210>50

<211>25

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 18 引物

<400>50

cgatagacag acagacacca gaagg 25

<210>51

<211>25

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 18 引物

<400>51

cagctataat ttcccacagc agtcc 25

<210>52

<211>26

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 19 引物

<400>52

gtgtaatctc aattgctacg gctacc 26

<210>53

<211>23

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 19 引物

<400>53

caagtagctg ggacttcaga tgc 23

<210>54

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 20 引物

<400>54

tagtttcatg tcttttctc 20

<210>55

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 20 引物

<400>55

gaattttaag caccatcagt c 21

<210>56

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 21 引物

<400>56

ccaggactca tttctttcac c 21

<210>57

<211>21

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 21 引物

<400>57

ctttctgaca gaaatatttg g 21

<210>58

<211>20

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的正向外显子 22 引物

<400>58

tgatgtttct acatagttgg 20

<210>59

<211>25

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>CFH 基因的反向外显子 22 引物

<400>59

ggagtaaaac aatacataaa aaatg 25

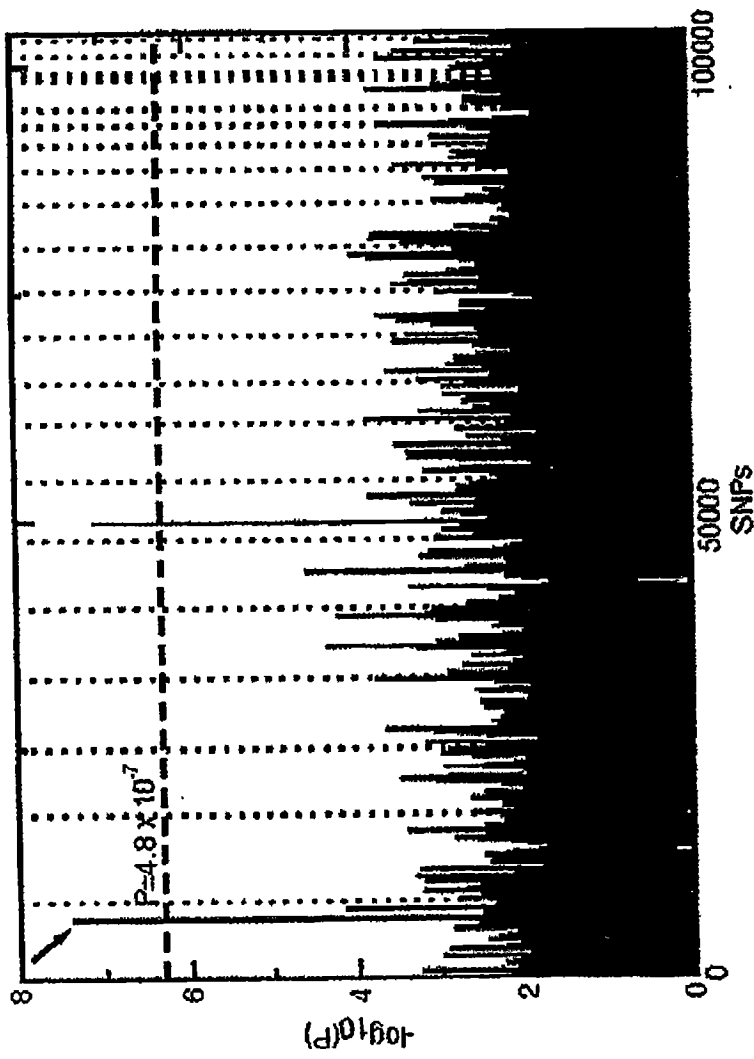


图 1A

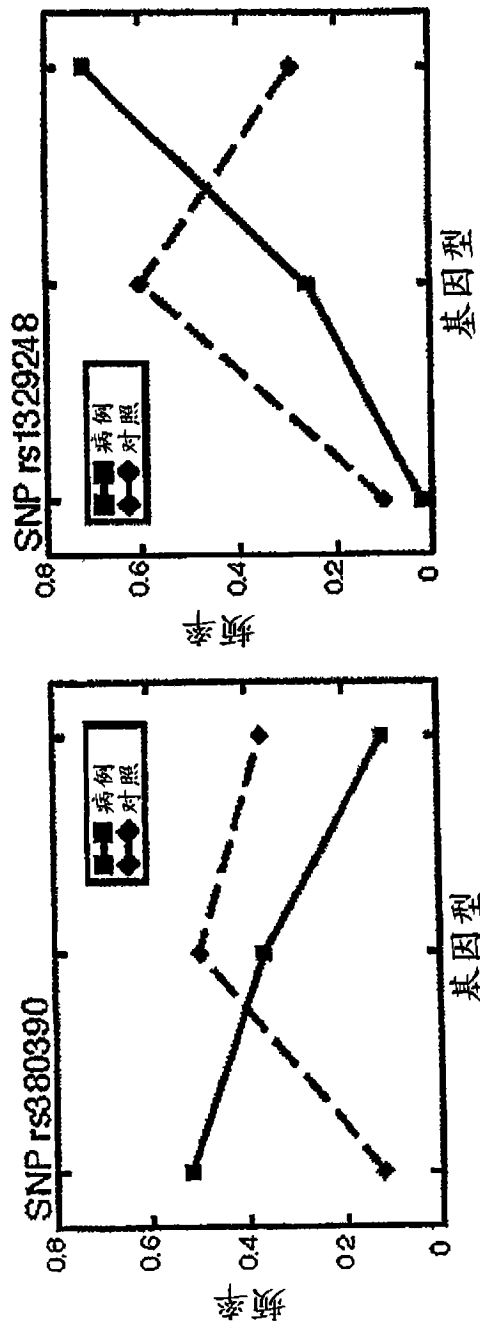


图1B

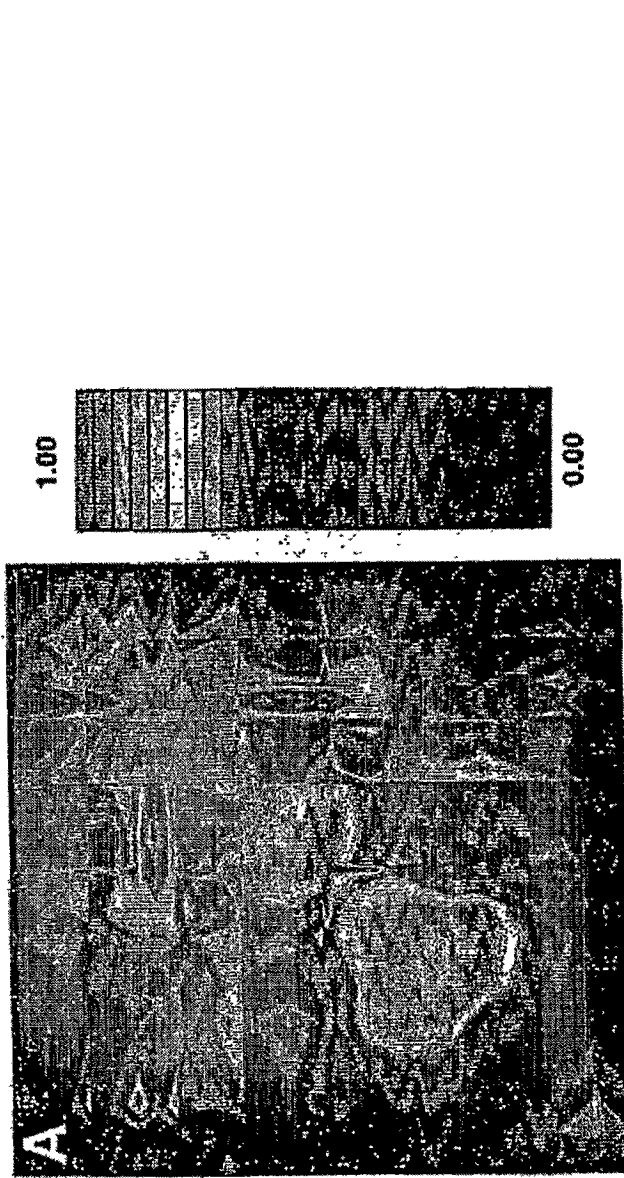


图 2A

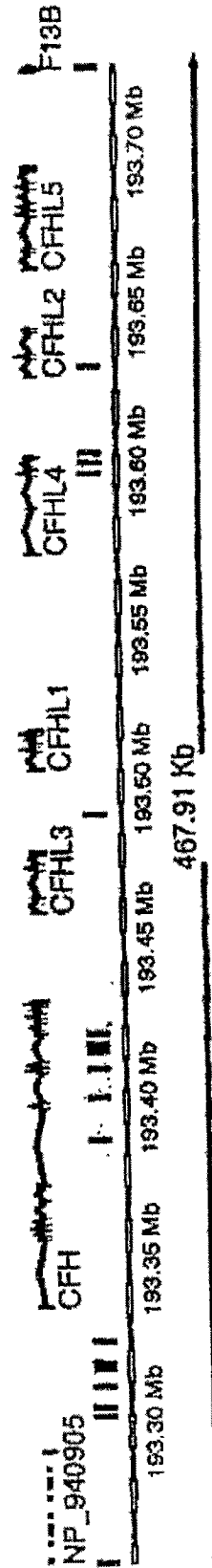


图 2B

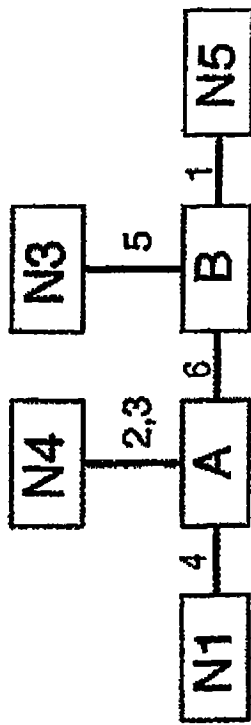


图 2D



图 2C

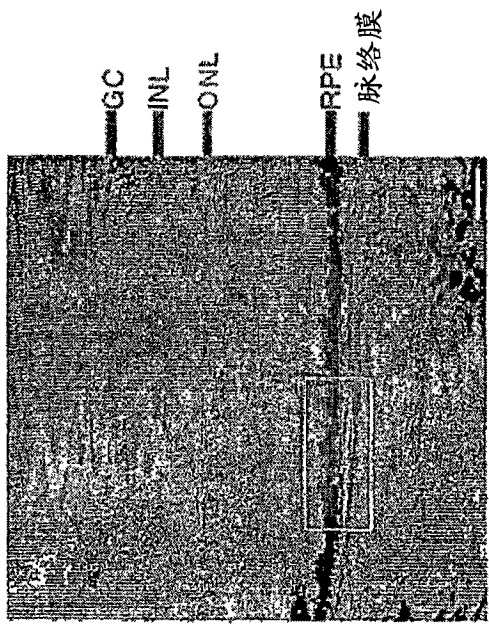


图 3A

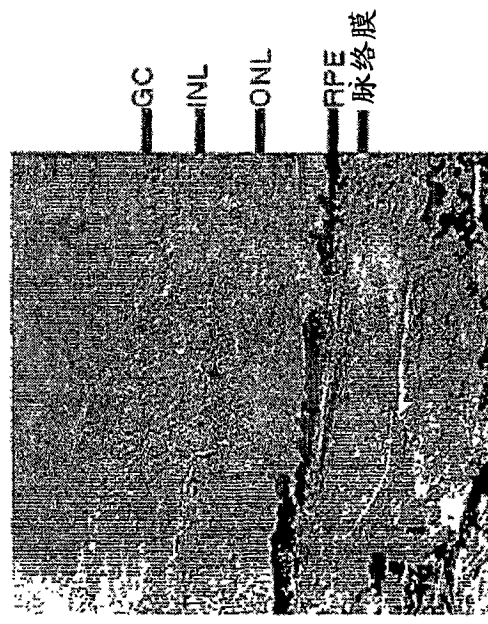
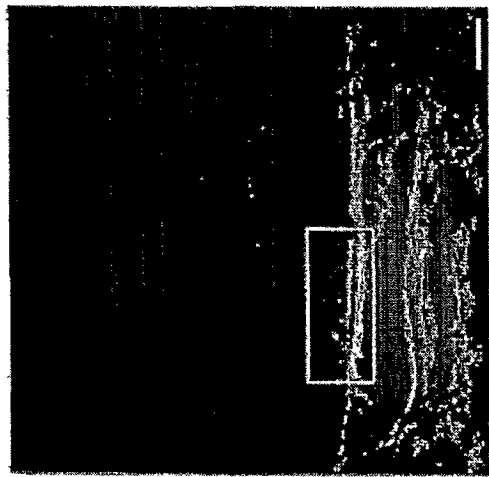
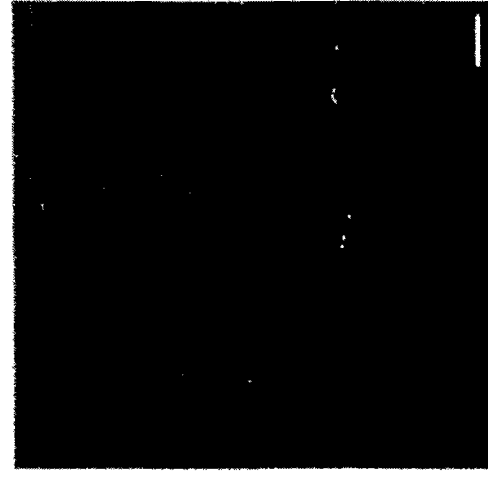


图 3B





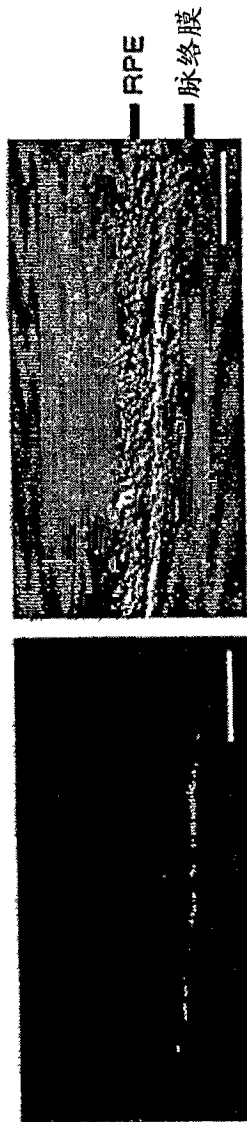


图 3C

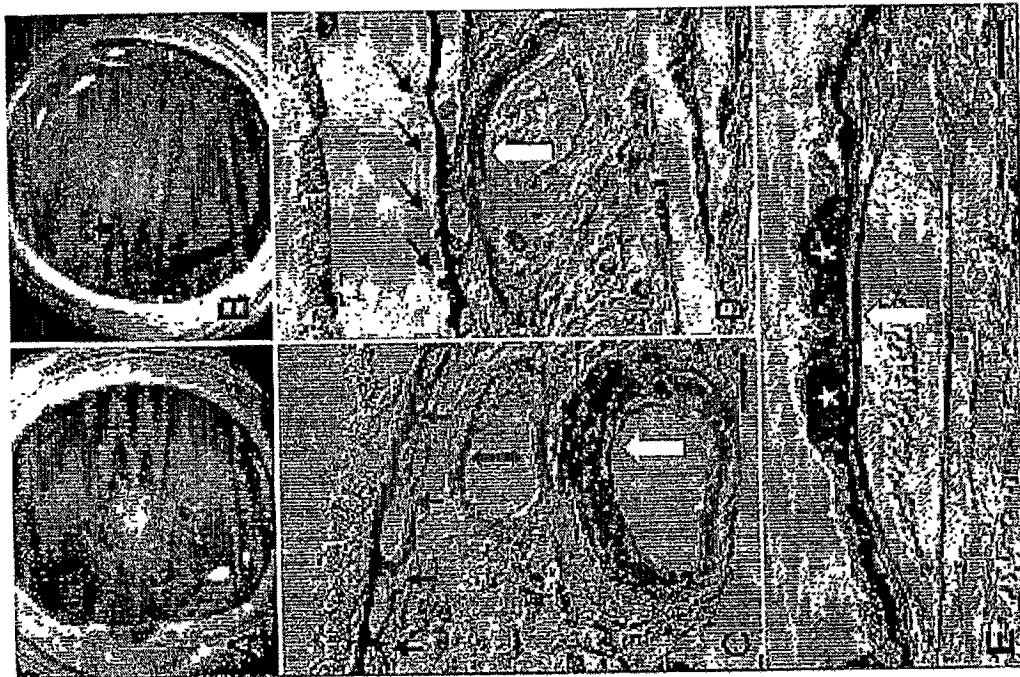


图4

人补体因子H的多肽序列  
(GenBank 登记号 CAA68704)

1	nrllakiicl	mlwaiuvaed	cnelprrmt	eiltgswsdq	typegtaiy	kcrpgyrslg
61	nvimvcrkge	wvalnplrkc	qkrpcghpgd	tpfgtftltg	gnvfeygvka	vvtcnegyql
121	lgeinyrecd	tdgwtnndipi	cevvkclpvt	apengkiivss	amepdreyhf	gqavrfvcns
181	gykiegdeem	hcsddgfwsk	ekpkcveisc	kspdvingsp	isqkiiyken	erfqykcung
241	yeysergdav	ctesgwrplp	sceekscdnp	yipngdyspl	rikhrtgdei	tyqcrngfyp
301	atrgntaket	stgwipaprc	tlkpcdyphi	khgglyhenm	rrpyfpvavg	kyysyycdeh
361	fetpsgsywd	hihctqdgws	pavpclrkey	fpylengyng	nhgrkfvqgk	sidvachpgy
421	alpkagtvtc	cmengwsptp	rcirvktcsk	ssidiengfi	sesqytyalk	ekakyqccklg
481	yvtadgetsq	sircgkdgws	aqptcikscd	ipvfimartk	ndftwfklna	tdyechdgy
541	esntgsttgs	ivcgyngwsd	lpicyerece	lpkidvhlvp	drkkdqykvq	evlkfscckpg
601	ftivgpnsqv	cyhfglspdl	pickeqvqsc	gppellngn	vkektkeeyg	hsevveyycn
661	prflmkgpnk	iqcvdgetwt	lpvciveest	cgdipelehg	waqlssppyy	ygdsvvefncs
721	esftmighrs	itcihgvtwtq	lpqcvaiddkl	lkckssnlii	leehlknkke	fdhnsniyr
781	crgkegwih	vcingrwdpe	vncsmaqiql	cppppqipns	hnmtdtlnyr	dgekvsvlcq
841	enyligegee	itckdgrwqs	iplcvekipc	spppqi ehgt	insrassqes	yahgtklisy
901	ceggfrisee	nettcymgkw	ssppqceglp	cksppei shg	vva hmsdsyq	ygeevtykcf
961	egfgldgpai	akclgekws	ppscikt dcl	slpsfenaip	ngekkdvvka	geqvtytcat
1021	yylmdgasny	tcinsrwtgr	ptcrdtscvn	pptvqna yiv	srqmskypsg	ervryqcrsp
1081	yemfgdeevm	clngnwt epp	qckdstgkcg	ppppi dngdi	tsfplsvyap	assveyqcqn
1141	lyql egnkri	tcrngqwsep	pkclhpcvis	reimenynia	lrwtakgkly	srtgesvefv
1201	ckrgyrlssr	shtlrrttc wd	gkleyptcak	r		

图5