

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-518218**(P2005-518218A)**

(43) 公表日 平成17年6月23日(2005.6.23)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/00	C 1 2 N 15/00	Z N A A 2 G O 4 5
A 6 1 K 48/00	A 6 1 K 48/00	4 B O 2 4
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	4 B O 2 9
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 O 5 4 B O 6 3
C 1 2 M 1/00	C 1 2 M 1/00	A 4 C O 8 4
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 142 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-571492 (P2003-571492)	(71) 出願人	500247105 エビゲノミクス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成15年2月13日 (2003. 2. 13)		ドイツ国、1 O 1 7 8 ベルリン、クライ
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月19日 (2004. 2. 19)		ネ プレジデンテンシュトラッセ 1
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/001457	(74) 代理人	100088904
(87) 国際公開番号	W02003/072812		弁理士 庄司 隆
(87) 国際公開日	平成15年9月4日 (2003. 9. 4)	(74) 代理人	100124453
(31) 優先権主張番号	02004551.4		弁理士 資延 由利子
(32) 優先日	平成14年2月27日 (2002. 2. 27)	(74) 代理人	100129160
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 古館 久丹子
		(72) 発明者	アドルジャン、ペーター
			ドイツ連邦共和国、1 O 4 3 7 ベルリン
			、ダンカーシュトラッセ 4
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸直腸細胞増殖性疾患の分析のための方法および核酸

(57) 【要約】

本発明は、遺伝子EYA4とそのプロモーター及び調節配列との分析により、結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別すると共に、これを治療するための方法及び核酸を提供する。本発明は、更に、前記遺伝子の細胞増殖性疾患に特異的な分析に有用な新しい核酸配列と、その方法、アッセイ、及びキットとを提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のステップを含む、被検者の結腸細胞増殖性疾患を診断する方法：

(a) 前記被検者の結腸組織又は血清或いはその両方から、1つ以上の試験試料を取得する；及び

(b) EYA4遺伝子から発現するポリペプチドの量の減少又は発現の減少を検出する。

【請求項 2】

前記結腸細胞増殖性疾患が、線癌と、扁平上皮細胞癌と、カルチノイド腫瘍と、肉腫と、リンパ腫とを含む群から選出される請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記検出が、イムノアッセイ、特にELISAによるものである請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記イムノアッセイが、ラジオイムノアッセイである請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

以下のステップを含む、被検者の結腸細胞増殖性疾患を診断する方法：

(a) 前記被検者の結腸組織又は血清或いはその両方から、1つ以上の試験試料を取得する；

(b) 免疫複合体を形成するために、前記試料をEYA4ポリペプチドとの免疫反応性を有する抗体に接触させる；

(c) 前記免疫複合体を検出する；

(d) 前記免疫複合体の量を、同じ抗体と結腸癌を有しないことが分かっている1人以上の被検者からの対照試料とにより同一の条件下で形成された免疫複合体の量と比較する；これにおいて前記対照試料と比較して前記被検者からの試料における前記免疫複合体の量の減少が結腸癌を示す。

【請求項 6】

前記免疫複合体が、ウェスタンブロットアッセイにおいて検出される請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

前記免疫複合体が、ELISAにおいて検出される請求項 5 記載の方法。

【請求項 8】

前記検出が、発現分析によるものである請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

患者からの試料におけるEYA4ポリペプチドをコード化するmRNAの存在又は欠如を検出することを含み、これにおいて健康な個人における濃度を超える前記mRNAの濃度減少が結腸細胞増殖性疾患細胞の存在を示す請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

以下のステップを含む、請求項 8 記載の方法：

(a) 配列番号 1 からなるポリヌクレオチドと特異的にハイブリダイズする、或いは同一であるポリヌクレオチドプローブを提供する；

(b) mRNAと前記プローブとの間で特異的ハイブリダイゼーション複合体を形成するために、非常に厳密な条件下で前記試料を前記ポリヌクレオチドプローブと共に培養する；

(c) 前記ハイブリダイゼーション複合体を検出する。

【請求項 11】

検出ステップが以下のステップを更に含む、請求項 10 記載の方法：

(a) 試料内のmRNAからcDNAを作成する；

(b) cDNAの側方領域に特異的にハイブリダイズする2つのオリゴヌクレオチドを提供する；

(c) cDNAセグメントを増幅するために、ステップ(b)のオリゴヌクレオチドをプライマーとして使用して、ステップ(a)のcDNAにおいてポリメラーゼ連鎖反応を実行する；及び、

10

20

30

40

50

(d) 増幅されたcDNAセグメントを検出する。

【請求項 1 2】

結腸細胞における形質転換を抑制する方法であって、形質転換表現型を阻害するのに有効な量のEYA4ポリペプチドに前記細胞を接触させることを含む方法。

【請求項 1 3】

前記EYA4ポリペプチドが前記EYA4ポリペプチドの直接導入によって前記細胞に導入される請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 4】

前記EYA4ポリペプチドがEYA4コード化ポリヌクレオチドの導入を通じて細胞に導入される請求項 1 2 記載の方法。

10

【請求項 1 5】

前記EYA4コード化ポリヌクレオチドが前記EYA4コード化ポリヌクレオチドと操作可能な状態で結びつく制御配列を更に含む請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】

前記EYA4コード化ポリヌクレオチドがベクター内に存在する請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 7】

結腸細胞増殖性疾患の治療のための請求項 1 6 記載のベクターの使用法。

【請求項 1 8】

EYA4に作用する治療的に有効な量の化合物を被検者に投与することを含む、被検者の結腸細胞増殖性疾患を予防又は処置する方法。

20

【請求項 1 9】

結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別するための、EYA4遺伝子から発現したポリペプチドの使用法。

【請求項 2 0】

結腸細胞増殖性疾患の治療のためのEYA4遺伝子から発現したポリペプチドの使用法。

【請求項 2 1】

前記検出が遺伝子EYA4、そのプロモーター、及び/又は調節エレメントのメチル化分析を含み、特に、配列番号 1 によるゲノムDNA配列のメチル化分析によるものである請求項 8 記載の方法。

【請求項 2 2】

配列番号 2 ~ 配列番号 5 及びこれに相補的な配列を含む群から選出された配列の 1 つによる化学的に処理されたゲノムDNAのセグメントの少なくとも18塩基長の配列を含む核酸。

30

【請求項 2 3】

オリゴマー、特にオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸(PNA)オリゴマーであって、いずれの場合においても配列番号 2 ~ 配列番号 5 及びこれに相補的な配列のうち 1 つによる前処理されたゲノムDNAと相補的である、或いは適度に厳密な条件下又は厳密な条件下でハイブリダイズする、少なくとも9ヌクレオチドの長さを有する少なくとも 1 つの塩基配列を含むオリゴマー。

【請求項 2 4】

塩基配列が、少なくとも 1 つのCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む、請求項 2 3 記載のオリゴマー。

40

【請求項 2 5】

CpGジヌクレオチドのシトシンが、ほぼオリゴマーの中央の 3 分の 1 に位置することを特徴とする請求項 2 4 記載のオリゴマー。

【請求項 2 6】

請求項 2 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の、少なくとも 2 つのオリゴマーを含む、オリゴマーの組。

【請求項 2 7】

配列番号 2 ~ 配列番号 5 及びこれに相補的な配列のDNA配列増幅に関するプライマーオリゴヌクレオチドとして使用することが可能な、請求項 2 3 から 2 6 記載の少なくとも 2 つ

50

のオリゴヌクレオチドの組。

【請求項 28】

少なくとも1つのオリゴヌクレオチドが固相と結合することを特徴とする請求項 23 記載のオリゴヌクレオチドの組。

【請求項 29】

配列番号 1 及びこれに相補的な配列による配列の 1 つにおけるシトシンメチル化状態及び / 又は一塩基変異多型 (SNP) を検出するための、請求項 24 から 28 のいずれか一項に記載の少なくとも 10 のオリゴマーを含むオリゴマープロブの組の使用法。

【請求項 30】

配列番号 1 及びこれに相補的な配列の 1 つの CpG ジヌクレオチドのメチル化状態に関連する疾患を分析するための、担体材料に固定された種々のオリゴマーのアレンジメント (アレイ) を製造する方法であって、請求項 23 から 26 及び 28 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つのオリゴマーが固相に結合する方法。

【請求項 31】

請求項 30 により得られる種々のオリゴマーのアレンジメント (アレイ)。

【請求項 32】

請求項 31 記載の種々のオリゴヌクレオチド及び / 又は PNA オリゴマー配列のアレイであって、これらが長方形又は六角形の格子形状で、平坦な固相上に配置されることを特徴とするアレイ。

【請求項 33】

固相表面が、シリコン、ガラス、ポリスチレン、アルミニウム、スチール、鉄、銅、ニッケル、銀、又は金により構成されることを特徴とする、請求項 31 又は 32 のいずれか一項に記載のアレイ。

【請求項 34】

以下を含む物質組成物：

- 配列番号 1 ~ 配列番号 5 及びこれに相補的な配列を含む群から選出された配列の 1 つによる、化学的に前処理されたゲノム DNA のセグメントの少なくとも 18 塩基長の配列を含む核酸、及び

- 以下の物質の少なくとも 1 つを含む緩衝剤：1 ~ 5mM 塩化マグネシウム、100 ~ 500 μ M dNTP、0.5 ~ 5 単位の taq ポリメラーゼ、オリゴマー、特にオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸 (PNA) オリゴマーで、いずれの場合においても配列番号 2 ~ 配列番号 5 及びこれに相補的な配列番号のうち 1 つによる前処理されたゲノム DNA と相補的である、或いは適度に厳密な条件下又は厳密な条件下でハイブリダイズする、少なくとも 9 ヌクレオチドの長さを有する少なくとも 1 つの塩基配列を含むオリゴマー。

【請求項 35】

結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別するための遺伝子 EYA4、そのプロモーター、及び / 又は調節エレメントの使用法。

【請求項 36】

以下を含む請求項 21 記載の結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別するための方法：

(a) 被検者から被検者のゲノム DNA を有する生物学的試料を取得する；

(b) 5 位の非メチル化シトシン塩基をウラシル又はハイブリダイゼーション特性に関して検出可能なシトシンとの相違点のあるその他の塩基に変換させるためにゲノム DNA 又はその断片を 1 つ以上の試薬により処理する；

(c) 処理済みのゲノム DNA 又は処理済みのその断片を、増幅酵素と、少なくとも 2 つのプライマーで、いずれの場合においても配列番号 2 ~ 配列番号 5 及びこれの相補物からなる群から選択された配列と相補的である、或いは適度に厳密な条件下又は厳密な条件下でハイブリダイズする、少なくとも 18 ヌクレオチドの長さの隣接する配列を含むものと接触させ、これにおいて処理済み DNA 又はその断片が増幅され 1 つ以上の増幅物を生成するか、或いは増幅されない；及び

10

20

30

40

50

(d) 前記増幅物の存在又は欠如、或いは特性に基づいて、配列番号 1 の少なくとも 1 つの CpG ジヌクレオチドのメチル化状態、或いは配列番号 1 の複数の CpG ジヌクレオチド配列の平均メチル化状態又はこの平均メチル化状態を反映する値を決定する。

【請求項 37】

以下のステップを含む請求項 21 記載の結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別するための方法：

(a) 被検者から、被検者のゲノム DNA を有する生物学的試料を取得する；

(b) 5 位の非メチル化シトシン塩基をウラシル又はハイブリダイゼーション特性に関して検出可能なシトシンとの相違点のあるその他の塩基に変換させるために、ゲノム DNA 又はその断片を 1 つ以上の試薬により処理する；

10

(c) 結腸又は結腸細胞増殖性疾患細胞を起源とする DNA のみが増幅されるように、処理済み DNA の 1 つ以上の断片を増幅する；

(d) 増幅物又はその特性を検出し、これにより結腸細胞増殖性疾患の存在又は欠如に関して推論する。

【請求項 38】

ステップ (a) において、被検者から取得された生物学的試料が、組織学スライド、生検、パラフィン包埋組織、体液、血清、血漿、大便、尿、血液、及びそれらの組み合わせでからなる群から選択される請求項 36 又は 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

ステップ (b) において、ゲノム DNA 又はその断片を処理することが亜硫酸水素塩、亜硫酸水素、二亜硫酸塩、及びそれらの組み合わせでからなる群から選択された溶液の使用を含む請求項 36 から 38 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 40】

(b) において処理することが DNA をアガロースに封埋することに続いて行われる請求項 36 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

(b) において処理することが DNA 変性剤又はラジカル捕捉剤の少なくとも一方が存在する状態での処理を含む、請求項 36 から 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

ステップ (c) において接触させること又は増幅することが耐熱性 DNA ポリメラーゼの増幅酵素としての使用と；5'-3' エクソヌクレアーゼ活性が欠如したポリメラーゼの使用と；ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) の使用と、検出可能な標識を有する増幅核酸分子の生成と；これらの組み合わせでからなる群から選択された少なくとも 1 つの方法の使用を含む請求項 36 から 41 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 43】

検出可能な増幅標識が、蛍光標識と；放射性核種又は放射標識と；質量分析計で検出できる増幅物の質量標識と；質量分析計で検出できる分離可能な増幅物断片の質量標識と；質量分析計で検出できる単一の正又は負の実効電荷を有する増幅物及び分離可能な増幅物断片の質量標識と；これらの組み合わせでからなる標識群から選択される請求項 42 記載の方法。

40

【請求項 44】

ステップ (d) に、増幅物又は分離可能な増幅物断片の質量標識を検出するための質量分析計の使用が含まれる請求項 43 記載の方法。

【請求項 45】

質量分析手法がマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法 (MALDI) と、電子スプレ質量分析法 (ESI) と、これらの組み合わせでからなる群から選択される請求項 43 記載の方法。

【請求項 46】

この方法のステップ (c) において、6 つ以上の異なる断片を増殖させる請求項 36 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 4 7】

前記増幅物が、100～200塩基対の長さである請求項 3 6 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記増幅物が、100～350塩基対の長さである請求項 3 6 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

1つ以上の前記プライマーが、配列番号 1 1～配列番号 1 5 による群から選出された配列を含む請求項 3 6 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 0】

1つ以上の前記プライマーが、1つ以上のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む請求項 3 6 から 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記プライマーが、2～4個のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む請求項 5 0 記載の方法。

【請求項 5 2】

前記1つ以上のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドが、プライマーの3'側の半分の中に位置する請求項 5 0 又は 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記プライマーが、ステップ (b) の処理において変換される位置にハイブリダイズする1つ以上の塩基を含む請求項 5 0 から 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記塩基が、プライマーの3'側の半分の中に位置する請求項 5 3 記載の方法。

【請求項 5 5】

前記プライマーが、3'末端の最初の5塩基の中に2個を超えるシトシン又はグアニン塩基を含まない請求項 5 0 から 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

ステップ (d) において取得された前記増幅物が、3個以上のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む少なくとも1つの20塩基対配列を含む請求項 3 6 から 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

ステップ (c) に、1つ以上のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む少なくとも18塩基対の長さの少なくとも1つの核酸分子又はペプチド核酸分子の使用が更に含まれ、これにおいて前記分子の配列は、配列番号 2～5 及びこれの相補物からなる群から選択された配列と相補的であるか、或いは同一であり、前記核酸分子又はペプチド核酸分子はそれがハイブリダイズする核酸の増幅を抑制する請求項 3 6 から 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記 (複数の) 核酸又は (複数の) ペプチド核酸の配列が、配列番号 6～配列番号 1 0 及びこれに相補的な配列からなる群から選択される請求項 5 7 記載の方法。

【請求項 5 9】

ステップ (b) の処理前にメチル化されていないDNAの増幅が抑制される請求項 5 7 記載の方法。

【請求項 6 0】

前記核酸分子又はペプチド核酸分子が、いずれの場合においても、その5'末端で修飾され、5'-3'エクソヌクレアーゼ活性を有する酵素による分解を不可能にする請求項 5 7 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記核酸分子又はペプチド核酸分子が、いずれの場合においても3'水酸基を欠いている請求項 5 7 から 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 6 2】

増幅酵素が、5'-3'エクソヌクレアーゼ活性の欠如したポリメラーゼである請求項 5 7 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 3】

オリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーの結合部位が、プライマーのものと同一であるか、或いは重複し、これにより結合部位に対するプライマーのハイブリダイゼーションが妨げられる請求項 5 7 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

少なくとも2つのオリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーの結合部位が、少なくとも2つのプライマーのものと同一であるか、或いは重複し、これにより結合部位に対するプライマーのハイブリダイゼーションが妨げられる請求項 5 7 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 6 5】

少なくとも1つのオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸オリゴマーのハイブリダイゼーションが、順方向プライマーのハイブリダイゼーションを妨げ、少なくとも1つのオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸オリゴマーのハイブリダイゼーションが、前記順方向プライマーの伸長産物と結合する逆方向プライマーのハイブリダイゼーションを妨げる請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 6 6】

前記オリゴヌクレオチド又はペプチド核酸オリゴマーが、順方向及び逆方向プライマーの結合部位の間でハイブリダイズする請求項 5 7 から 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6 7】

ステップ(d)において決定することが、1つ以上のCpG、TpG、又はCpAジヌクレオチドを含む少なくとも9ヌクレオチド長の隣接配列をいずれの場合においても含んだ、少なくとも1つの核酸分子又はペプチド核酸(PNA)分子のハイブリダイゼーションを含み、これにおいて前記分子の配列が配列番号2～5及びこれの相補物からなる群から選択された配列に相補的であるか、或いは同1である請求項 3 6 又は 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

少なくとも1つのこうしたハイブリダイズする核酸分子又はペプチド核酸分子が固相と結合する請求項 6 7 記載の方法。

30

【請求項 6 9】

複数のこうしたハイブリダイズする核酸分子又はペプチド核酸分子が、直線と、六角形と、長方形と、これらの組み合わせとからなるアレイ群から選択された核酸又はペプチド核酸アレイの形態で固相と結合する請求項 6 8 記載の方法。

【請求項 7 0】

ステップ(d)において決定することが、増幅物の配列を決定することを含む請求項 3 6 又は 3 7 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7 1】

ステップ(d)において決定することが、配列番号2～5及びこれの相補物からなる群から選択された配列と相補的であるか、或いは適度に厳密な条件又は厳密な条件下でハイブリダイズする、少なくとも9ヌクレオチド長の隣接配列を含む少なくとも1つの核酸分子をハイブリダイズすることと；少なくとも1つのこうしたハイブリダイズした核酸分子を少なくとも1つのヌクレオチド塩基によって伸長させることとを含む請求項 3 6 又は 3 7 記載の方法。

40

【請求項 7 2】

前記(複数の)核酸又は(複数の)ペプチド核酸の配列が、配列番号11～配列番号15及びこれに相補的な配列からなる群から選択される請求項 7 1 記載の方法。

【請求項 7 3】

前記オリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーが蛍光標識され、これにおいてその検出が蛍

50

光又は蛍光偏光の増加又は減少のいずれかによるものである請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 7 4】

オリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーのハイブリダイゼーションが、蛍光共鳴エネルギー転位によって検出されることができ、これにおいてこの検出が蛍光の増加又は減少のいずれかによるものである請求項 7 3 記載の方法。

【請求項 7 5】

バックグラウンドDNA濃度が、調査するDNAの濃度を100～1000倍上回る請求項 3 6 又は 3 7 記載の方法。

【請求項 7 6】

以下を含む請求項 2 1 による結腸細胞増殖性疾患を検出する方法：

10

(a) 被検者から被検者のゲノムDNAを有する生物学的試料を取得する；

(b) ゲノムDNAを抽出する；

(c) 配列番号 1 又は厳密な条件下で配列番号 1 とハイブリダイズする配列を含むゲノムDNA又はその断片を、1つ以上のメチル化感受性制限酵素に接触させ、これによりゲノムDNAが消化され消化断片が生成される、或いは、これにより消化されない；及び

(d) 少なくとも1つのこうした断片の存在又は欠如、或いは特性に基づいて、配列番号 1 の少なくとも1つのCpGジヌクレオチド配列のメチル化状態、或いは、配列番号 1 の複数のCpGジヌクレオチド配列の平均メチル化状態又はこの平均メチル化状態を反映する値を決定し、これにより前立腺細胞増殖性疾患を検出すること、或いは前立腺細胞増殖性疾患の起源の移行域と辺縁域とを識別することの少なくとも一方を、少なくとも部分的には提供する。

20

【請求項 7 7】

ステップ (d) において決定することに先立って、消化済み又は未消化のゲノムDNAを増幅することを更に含む請求項 7 6 記載の方法。

【請求項 7 8】

増幅することが耐熱性DNAポリメラーゼの増幅酵素としての使用と；検出可能な標識を有する増幅核酸の生成と；これらの組み合わせとからなる群から選択された少なくとも1つの方法の使用を含む請求項 7 7 記載の方法。

【請求項 7 9】

検出可能な増幅標識が蛍光標識と；放射性核種又は放射標識と；質量分析計で検出できる増幅物の質量標識と；質量分析計で検出できる分離可能な増幅物断片の質量標識と；質量分析計で検出できる単 1 の正又は負の実効電荷を有する増幅物及び分離可能な増幅物断片の質量標識と；これらの組み合わせとからなる標識群から選択される請求項 7 8 記載の方法。

30

【請求項 8 0】

増幅物又は分離可能な増幅物断片の質量標識を検出するための質量分析計の使用が含まれる請求項 7 9 記載の方法。

【請求項 8 1】

質量分析法がマトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析法 (MALDI) と、電子スプレ質量分析法 (ESI) と、これらの組み合わせとからなる群から選択される請求項 8 0 記載の方法。

40

【請求項 8 2】

被検者から取得された生物学的試料が、組織学スライド、生検、パラフィン包埋組織、体液、尿、血清、血漿、大便、血液、及びこれらの組み合わせとからなる群から選択される請求項 7 6 記載の方法。

【請求項 8 3】

以下を含む結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、又は識別するのに有用なキット：

(a) 亜硫酸水素塩試薬と；

(b) 配列番号 1 ～ 5 及びこれの相補物とからなる群から選択された配列と相補的であるか、或いは適度に厳密な条件又は厳密な条件下でハイブリダイズする、少なくとも9ヌク

50

レオチド長の隣接配列をいずれの場合においても含む少なくとも1つの核酸分子又はペプチド核酸分子。

【請求項84】

MS-SNuPEと、MSPと、MethylLight™と、HeavyMethyl™と、COBRAと、核酸配列決定と、これらの組み合わせとからなる群から選択されたメチル化アッセイを実行するための標準的な試薬を更に備える、請求項83記載のキット。

【請求項85】

結腸細胞増殖性疾患又は結腸細胞増殖性疾患の素因の分類、差別化、及び/又は診断のための、請求項22による核酸と、請求項23から28のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーと、請求項83又は84記載のキットと、請求項32から33のいずれか一項に記載のアレイと、請求項26から28のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドの組と、請求項36から82記載の方法との使用。

10

【請求項86】

結腸細胞増殖性疾患の治療のための、請求項22記載の核酸と、請求項23から28のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はPNAオリゴマーと、請求項83又は84記載のキットと、請求項32又は33記載のアレイと、請求項26から28のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドの組と、請求項36から82記載の方法との使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

結腸直腸癌は、男女の癌による死亡の4番目の主な原因である。5年生存率は、すべてのステージで61%であり、この病気の治療には、早期発見が効果的である。すべての結腸直腸癌の95%までが、種々に分化した進行度の腺癌である。

【背景技術】

【0002】

散発性大腸癌は、正常な結腸上皮から腺腫への病理的变化から始まり他段階課程で発達し、浸潤癌へ連続的に進行する。結腸腺腫の進行割合は、現在、それらの組織学的な外観、部位、拡散程度、および腸管併発の程度に基づいて予測される。例えば、管型良性腺腫が悪性腫瘍に進行することはめったにないが、絨毛状良性腺腫は直径が2cm以上であれば、かなり悪性の可能性がある。

30

【0003】

良性増殖性病変から悪性新生物までの進行の間、いくつかの遺伝的および後成的変化が起こることが知られている。APC遺伝子の体細胞性突然変異は、結腸直腸腺腫および癌の75~80%における最も早期の事象の1つのように思われる。K-RASの活性化は、悪性表現型に向かう進行における重要な段階であると考えられる。連続して、他の癌遺伝子の突然変異および腫瘍抑制遺伝子の不活性化に至る変化が蓄積する。

【0004】

CpGアイランド内の異常なDNAメチル化は、遺伝子類の広域スペクトルの廃棄または過発現に至るヒトの癌における最も早期で最も一般的な変化の1つである。さらに、異常なメチル化は、いくつかの腫瘍に関する遺伝子のイントロンおよびコード部分におけるCpGが多い調節エレメントで起こることが示された。腫瘍抑制遺伝子の特異的過メチル化と比べて、DNAの全般的な低メチル化が、腫瘍細胞で観察され得る。全般的なメチル化のこの低下は、初期、明白な腫瘍形成・発達のずっと前に検出し得る。また、低メチル化と増加する遺伝子発現間の相関関係は、多くの癌遺伝子で報告されている。大腸癌では、異常なDNAメチル化は最も際立った変化の1つを構成し、p14ARF, p16INK4a, THBS1, MINT2, およびMINT31のような多くの癌抑制遺伝子およびhMLH1のようなDNAミスマッチ修復遺伝子这不活性化する。

40

【0005】

結腸直腸癌の分子進化では、DNAメチル化のエラーは2つの特徴的な役割を果たすと提案されている。正常な結腸の粘膜細胞では、メチル化のエラーは、時間の関数として、ま

50

たは、これらの細胞を腫瘍性変化に前処理する時間依存的な事象として蓄積する。例えば、いくつかの座の過メチル化は、腺腫、特に、細管絨毛状および絨毛状亜型で既に存在することを示すことができた。後の段階では、CpGアイランドの増加するDNAメチル化はいわゆるCpGアイランドメチレーター表現型(CIMP)によって影響される腫瘍の部分集合で重要な役割を果たす。ほとんどのCIMP(+)腫瘍(すべての散发性結直腸癌の約15%を構成する)が、hMLH1プロモーターおよび他のDNAミスマッチ修復遺伝子の過メチル化によるマイクロサテライトの不安定性(MIN)によって特徴付けられる。対照的に、CIMP(-)大腸癌は、より古典的な遺伝子不安定性経路(CIN)に沿ってp53変異と染色体変化が高率で発達する。

【0006】

しかし、分子亜型は、分子変化に関して頻度を変えることを示しているだけではない。マイクロサテライトの不安定性または染色体異常型のどちらかの存在によれば、大腸癌を2つのクラスに分類することができ、これらは重要な臨床的差異を示す。ほとんどすべてのMIN腫瘍が近位結腸(上行と横行)に発症するが、CIN腫瘍の70%は遠位結腸と直腸に存在する。これは結腸の種々の部分での種々の発癌物質の種々の分布のためであるとされている。近位結腸に行き渡っている発癌物質を構成するメチル化発癌物質はMIN癌の病原性である役割を果たすことが提案された。他方、CIN腫瘍は、結腸と直腸の遠位末端により頻繁に現れる、より頻繁に付加物を形成する発癌物質によって引き起こされると考えられている。そのうえ、MIN腫瘍は、CIN表現型の腫瘍より予後が良く、助剤化学療法によりよく反応する。

【0007】

大腸癌の分化と早期発見のためのマーカーの識別は現在の研究の主要な目標である。

【0008】

EYA4は、脊椎動物のEya(目無し)の遺伝子ファミリー、すなわち正常な胚形成の発生を確実にするために保存された調節階層構造において他の蛋白質類と相互作用する4つの転写活性化因子のグループの最も最近同定された遺伝子である。EYA4の遺伝子は、6q22.3にマップされ、640アミノ酸のタンパク質をコードする。EYA4の構造はEYA1-3によって確立された原型に一致し、eya-相同領域(eyaHR; または、eyaドメインまたはeya相同ドメイン1と呼ばれる)と呼ばれる高く保存された271アミノ酸のC末端と、より分岐しているプロリンセリントレオニン(PST)リッチ(34-41%)トランスアクチベーションドメインをN末端に含む(Borsani G, et al., EYA4, a novel vertebrate gene related to Drosophila eyes absent. Hum Mol Genet 1999 Jan;8(1):11-23 (非特許文献1))。EYA蛋白質類は早期胎児発生の間、SIXとDACH蛋白質ファミリーのメンバーと相互作用する。EYA4の遺伝子における突然変異は、DFNA10座で後舌進行性常染色体優性聴力欠損の原因となる(Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Morton CC, Ryan AF, Van Camp G, Smith RJ: Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause late-onset deafness at the DFNA10 locus. Hum Mol Genet 2001 Feb 1;10(3):195-200 (非特許文献2) その他の文献)。EYA4遺伝子のシトシン位置のメチル化と癌との関係はまだ確立されていない。

【0009】

5-メチルシトシンは真核生物細胞のDNAで最も頻繁に起きる共有結合性塩基修飾である。例えば、それは転写調節、遺伝子刷込、および腫瘍形成である役割を果たす。したがって、遺伝情報の構成要素としての5-メチルシトシンの同定はかなり興味深い。しかし、5-メチルシトシンはシトシンと同じ塩基対形成をするので、配列決定によって5-メチルシトシンの位置を決定することはできない。そのうえ、5-メチルシトシンによって運ばれる後成的情報はPCR増幅の間に完全に失われる。

【0010】

DNAの5-メチルシトシンを分析するための比較的新しくて現在最も頻繁に使用される方法は、シトシンと亜硫酸水素塩との特異的反応に基づき、シトシンは、その後のアルカリ性の加水分解で、塩基対形成がチミジンに対応するウラシルに変換される。しかし、5-メチルシトシンは、これらの条件下では修飾されずに残る。その結果、元のDNAは、元来ハ

イブリダイゼーション形成によってはシトシンと区別できないメチルシトシンを、例えば、増幅およびハイブリダイゼーション形成または配列決定によって、「通常の」分子生物学的手法を用いて、残存するシトシンだけを検出できるような方法で変換される。これらの手法のすべては、現在完全に利用することができる塩基対形成に基づく。感度に関しては、従来技術はアガロースマトリックスで分析されるべきDNAを封入し、その結果、DNA(亜硫酸水素塩は一本鎖DNAと反応するだけである)の拡散と復元を防いで、すべての析出と精製段階を速い透析に置き換える方法によって定義される(Olek A, Oswald J, Walter J. A modified and improved method for bisulphite based cytosine methylation analysis. *Nucleic Acids Res.* 1996 Dec 15;24(24):5064-6(非特許文献3))。この方法を用いれば、個々の細胞を分析することができ、このことは、この方法の可能性を示す。しかしながら、現在、最大、約3,000塩基対の長さの個々の領域だけが分析されているに過ぎず、何千回もの可能なメチル化事象に関する細胞の網羅的解析は可能ではない。しかし、この方法では少ない試料由来の極めて小さい断片を確実に分析することはできない。これらは、拡散を保護しても、マトリックスを通して失われる。

10

【0011】

5-メチルシトシンを検出する他の既知の方法の概観は次の総説から得られるであろう：Rein, T., DePamphilis, M. L., Zorbas, H., *Nucleic Acids Res.* 1998, 26, 2255(非特許文献4)。

【0012】

これまで、わずかな例外(e.g., Zeschnigk M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. *Eur J Hum Genet.* 1997 Mar-Apr;5(2):94-8(非特許文献5))を除いて、亜硫酸水素塩手法が研究で使用されるに過ぎない。しかし既知遺伝子の短い特定の断片は、いつも亜硫酸水素塩処理の後で増幅され完全に配列決定され(Olek A, Walter J. The pre-implantation ontogeny of the H19 methylation imprint. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):275-6(非特許文献6))、あるいは、個々のシトシン位置がプライマー伸長法反応(Gonzalzo ML, Jones PA. Rapid quantitation of methylation differences at specific sites using methylation-sensitive single nucleotide primer extension (Ms-SNuPE). *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2529-31(非特許文献7), WO 95/00669(特許文献1))によって、または酵素的消化(Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay. *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2532-4(非特許文献8))により検出される。さらに、また、ハイブリダイゼーションによる検出も説明されている(Olek 他、WO 99/28498(特許文献2))。

20

30

【0013】

個々の遺伝子におけるメチル化検出のための亜硫酸水素塩手法の使用を扱うその他の出版物は以下の通りである：Grigg G, Clark S. Sequencing 5-methylcytosine residues in genomic DNA. *Bioessays.* 1994 Jun;16(6):431-6, 431(非特許文献9)；Zeschnigk M, Schmitz B, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Doerfler W. Imprinted segments in the human genome: different DNA methylation patterns in the Prader-Willi/Angelman syndrome region as determined by the genomic sequencing method. *Hum Mol Genet.* 1997 Mar;6(3):387-95(非特許文献10)；Feil R, Charlton J, Bird AP, Walter J, Reik W. Methylation analysis on individual chromosomes: improved protocol for bisulphite genomic sequencing. *Nucleic Acids Res.* 1994 Feb 25;22(4):695-6(非特許文献11)；Martin V, Ribieras S, Song-Wang X, Rio MC, Dante R. Genomic sequencing indicates a correlation between DNA hypomethylation in the 5' region of the pS2 gene and its expression in human breast cancer cell lines. *Gene.* 1995 May 19;157(1-2):261-4(非特許文献12)；WO 97/46705(特許文献3) and WO 95/15373(特許文献4)。

40

【0014】

50

オリゴマーアレイ製造における従来技術の概観は、1999年1月に発行されたNature Genetics (Nature Genetics補足、21巻、1999年1月)の特集号(非特許文献13)とその引用文献から集めることができる。

【0015】

固定化DNAアレイのスキャンには、蛍光ラベルプローブがしばしば使用される。特異的プローブの5'-OHへのCy3とCy5染料の単純な付着は蛍光ラベルに特に適している。ハイブリダイズしたプローブの蛍光の検出は例えば、共焦点顕微鏡を用いて行ってもよい。多くの他のもの以外に、Cy3とCy5染料が利用可能である。

【0016】

マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法(MALDI-TOF)は生体分子の分析に極めて効率的である。(Karas M, Hillenkamp F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. Anal Chem. 1988 Oct 15;60(20):2299-301(非特許文献14))。検体は光吸収マトリックスに包埋される。マトリックスは短いレーザーパルスによって蒸発させられ、断片化しないように、検体分子が気相に輸送される。検体はマトリックス分子との衝突でイオン化される。印加電圧はイオン類を無場飛行チューブの中に加速する。それらの異なる質量のため、イオン類は異なる速度で加速される。より小さいイオンは、より大きいイオンより早く検出器に達する。

【0017】

MALDI-TOF質量分析はペプチドとタンパク質の分析に非常に適している。核酸の分析はいくらか困難である(Gut IG, Beck S. DNA and Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry. Current Innovations and Future Trends. 1995, 1; 147-57(非特許文献15))。核酸への感度はペプチド類より約100倍悪く、断片サイズが増加するのに比例して低下する。多重に負に荷電した骨格を有する核酸に関しては、マトリックスによるイオン化過程はあまり効率的ではない。MALDI-TOF質量分析では、マトリックスの選択が極めて重要な役割を果たす。ペプチド類の脱着に関しては、非常によい結晶化を起こすいくつかの非常に効率的なマトリックスが見出された。現在、DNAのための高感度なマトリックスがいくつかあるが、感度は低下していない。感度の差は、ペプチドと同様になるように化学的にDNAを修飾することによって減少させることができる。簡単なアルキル化化学を使用することで、骨格の普通のりん酸エステル類がチオリン酸エステルで置換されるチオリン酸塩核酸を中性電荷のDNAに変換することができる(Gut IG, Beck S. A procedure for selective DNA alkylation and detection by mass spectrometry. Nucleic Acids Res. 1995 Apr 25;23(8):1367-73(非特許文献16))。この修飾化DNAへの電荷タグの結合は、ペプチド類に関して見出されるのと同じレベルへ感度増加をもたらす。電荷標識付けのさらなる利点は、修飾されていない基質の検出をさらに困難にする不純物に対する分析の安定性を増加させることである。

【0018】

遺伝子DNAは、細胞、組織または他の測定用試料のDNAから標準的な方法を用いて得られる。この標準的な方法は、Sambrook, Fritsch and Maniatis eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989(非特許文献17)のような文献で見出すことができる。

【0019】

【特許文献1】WO 95/00669

【特許文献2】WO 99/28498

【特許文献3】WO 97/46705

【特許文献4】WO 95/15373

【非特許文献1】Borsani G, et al., EYA4, a novel vertebrate gene related to Drosophila eyes absent. Hum Mol Genet 1999 Jan;8(1):11-23

【非特許文献2】Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Morton CC, Ryan AF, Van Camp G, Smith RJ: Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause late-onset deafness at the DFNA10 locus. Hum Mol Genet 2001 Feb 1;10(3):195-200

10

20

30

40

50

【非特許文献 3】Olek A, Oswald J, Walter J. A modified and improved method for bisulphite based cytosine methylation analysis. *Nucleic Acids Res.* 1996 Dec 15;24(24):5064-6)

【非特許文献 4】Rein, T., DePamphilis, M. L., Zorbas, H., *Nucleic Acids Res.* 1998, 26, 2255

【非特許文献 5】Zeschnigk M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. *Eur J Hum Genet.* 1997 Mar-Apr;5(2):94-8

【非特許文献 6】Olek A, Walter J. The pre-implantation ontogeny of the H19 methylation imprint. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):275-6) 10

【非特許文献 7】Gonzalvo ML, Jones PA. Rapid quantitation of methylation differences at specific sites using methylation-sensitive single nucleotide primer extension (Ms-SNuPE). *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2529-31,

【非特許文献 8】Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay. *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2532-4

【非特許文献 9】Grigg G, Clark S. Sequencing 5-methylcytosine residues in genomic DNA. *Bioessays.* 1994 Jun;16(6):431-6, 431

【非特許文献 10】Zeschnigk M, Schmitz B, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Doerfler W. Imprinted segments in the human genome: different DNA methylation patterns in the Prader-Willi/Angelman syndrome region as determined by the genomic sequencing method. *Hum Mol Genet.* 1997 Mar;6(3):387-95 20

【非特許文献 11】Feil R, Charlton J, Bird AP, Walter J, Reik W. Methylation analysis on individual chromosomes: improved protocol for bisulphite genomic sequencing. *Nucleic Acids Res.* 1994 Feb 25;22(4):695-6

【非特許文献 12】Martin V, Ribieras S, Song-Wang X, Rio MC, Dante R. Genomic sequencing indicates a correlation between DNA hypomethylation in the 5' region of the pS2 gene and its expression in human breast cancer cell lines. *Gene.* 1995 May 19;157(1-2):261-4

【非特許文献 13】1999年1月に発行されたNature Genetics (Nature Genetics補足、21巻、1999年1月)の特集号 30

【非特許文献 14】Karas M, Hillenkamp F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. *Anal Chem.* 1988 Oct 15;60(20):2299-301

【非特許文献 15】Gut I G, Beck S. DNA and Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry. *Current Innovations and Future Trends.* 1995, 1; 147-57

【非特許文献 16】Gut IG, Beck S. A procedure for selective DNA alkylation and detection by mass spectrometry. *Nucleic Acids Res.* 1995 Apr 25;23(8):1367-73

【非特許文献 17】Sambrook, Fritsch and Maniatis eds., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 1989 40

【発明の開示】

【0020】

(説明)

本発明は、細胞増殖性疾患の検出のための新規な方法を開示している。本発明は、結腸細胞増殖性疾患のマーカーとしての遺伝子EYA4およびそのプロモーターおよび調節エレメントを開示している。さらに詳しくは、開示されている事項は、種々のクラスの結腸細胞増殖性疾患を見分け、結腸細胞増殖性疾患を他の組織から発生する細胞増殖性疾患と区別し、当該遺伝子が結腸細胞増殖性疾患の検出に適用可能であることを示している。

【0021】

発明の1つの局面では開示された事柄は前述の遺伝子の中でメチル化の分析に有用な新 50

しい核酸配列を提供し、他の局面では遺伝子と遺伝子産物の新しい用途、結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、識別するための方法、分析評価、およびキット、その治療法、診断方法を提供する。

【0022】

1つの実施態様では、この方法は結腸細胞増殖性疾患の分化、検出、および区別のためのマーカーとしての遺伝子EYA4の使用を開示している。遺伝子の前述の使用は遺伝子の発現の分析によって、mRNA発現分析か蛋白質発現分析によって可能になるであろう。しかしながら、発明の最も好ましい実施態様では、結腸細胞増殖性疾患の検出、差別化、および区別は遺伝子EYA4およびそのプロモーターまたは調節エレメントのメチル化状態の分析によって可能となる。

10

【0023】

大腸癌検出システムでEYA4をコードするmRNAの存在を検出するために、試料を患者から入手する。試料は、組織生検試料か血液、血漿、血清または同様の試料でよい。試料は、それに含まれる核酸を抽出するために処理してよい。試料由来の核酸はゲル電気泳動か他の分離技術にかけられる。検出には、プローブとなるDNA配列と試料の核酸、特にmRNAとを接触させハイブリッド二本鎖を形成することが含まれる。ハイブリダイゼーションの厳密さは、ハイブリダイゼーションと洗浄手順の間の、温度、イオン強度、時間とホルムアミドの濃度などの多くの因子によって決定される。これらの因子は、例えば、Sambrook他に概説されている(Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d ed., 1989)。得られる二本鎖の検出は通常、標識プローブを用いて行う。あるいは、プローブはラベルされていないかもしれないが、しかし、直接または間接的にラベルされるリガンドとの特異的な結合によって検出可能であろう。標識化プローブとリガンドのための適当なラベルと方法は、当分野で知られている既知の方法(例えば、ニックトランスレーションかキナーゼ処理)が含まれてもよい、例えば、放射性のラベル、ビオチン、蛍光基、化学発光基(例えば、ジオキセタン類、特に誘起されたジオキセタン類)、酵素、抗体、および同様のものを含んでいる。

20

【0024】

EYA4をコードするmRNAの試料中での検出感度を増加させるためには、EYA4をコードするmRNAから転写されるcDNAを増幅するのに逆転写/重合連鎖反応のテクニックを使用することができる。逆転写/ポリメラーゼ連鎖反応の方法は当分野でよく知られている(例えば、

30

【0025】

逆転写/PCR法は、以下のように実施することができる。細胞内総RNAは、例えば、標準のグアニジウムイソシアネート法によって単離され、そして、全RNAは逆転写される。逆転写法には、逆転写酵素と3'末端プライマーを使用し、RNAのテンプレート上でのDNA合成が含まれる。通常、プライマーはオリゴ(dT)配列を含む。このようにして作り出されるcDNAは、PCR法とEYA4特異的プライマーを用いて増幅される(Belyavsky et al, Nucl Ac id Res 17:2919-2932, 1989; Krug and Berger, Methods in Enzymology, Academic Press, N.Y., Vol.152, pp. 316-325, 1987、引用文献に含まれる)。

【0026】

本発明は、生物試料を検査することにより、大腸癌疾病状態を検出する際に使用するためのキットとして、いくつかの実施形態で記述されうる。代表的なキットは、上述の選択的にEYA4 mRNAにハイブリダイズする1つ以上の核酸セグメントと1つ以上の核酸セグメントのそれぞれのための容器を含んでよい。ある実施形態では、核酸セグメントは単一のチューブの中に結合されてよい。また、さらなる実施形態では、核酸セグメントは目標mRNAを増幅するための1組のプライマーを含んでよい。また、そのようなキットはハイブリダイゼーション、増幅または検出反応のためのどんな緩衝剤、溶液、溶媒、酵素、ヌクレオチド、または他の成分も含んでよい。好ましいキット成分は、逆転写PCR、in situハイブリダイゼーション、ノーザン分析、および/又はRPAのための試薬を含んでよい。

40

【0027】

50

本発明はさらに、患者から入手される試料中のポリペプチド、EYA4の存在を検出する方法を提供する。蛋白質を検出するために当分野で知られているどんな方法も使用することができる。そのような方法には、免疫拡散法、免疫電気泳動、免疫化学的方法、バインダーリガンド分析評価、免疫組織化学法、凝集、および補体分析評価が含まれるが、これらには限定されない(例えば、Basic and Clinical Immunology, Sites and Terr, eds., Appleton & Lange, Norwalk, Conn. pp 217-262, 1991を参照、引用文献に含まれる)。好ましいのは、EYA4のエピトープ(類)と抗体類を反応させて、標識EYA4タンパク質かその派生物と拮抗的に置き換わるものを含むバインダーリガンド免疫アッセイ法である。

【0028】

本発明の実施形態には、EYA4の遺伝子によってコードされるポリペプチドに特異的な抗体類の使用が含まれる。そのような抗体類は、患者の大腸疾病マーカー発現レベルを正常な個人における同じマーカーの発現と比べることによって疾病状態を検出する際に診断と予後適用に役立つ。ある実施形態では、抗原としてEYA4ポリペプチドを用いてモノクローナルまたはポリクローナル抗体の生産を引き起こすことができる。そのような抗体類は、今度は、ヒトの病気の状態のためのマーカーとして発現蛋白質を検出するのに使用される。患者の末梢血か前立腺組織試料中に存在するそのような蛋白質類のレベルは、従来の方法によって定量してよい。抗体蛋白質結合は、当分野で知られている蛍光の、または、放射性のリガンドでの標識化などのさまざまな手段によって、検出され、定量されてよい。発明はさらに上記の手順を実行するためのキットを含み、そのようなキットには、EYA4ポリペプチドに特異的な抗体類が含まれる。

【0029】

多数の拮抗的、非拮抗的タンパク結合イムノアッセイが、当分野でよく知られている。そのような分析評価で使われる抗体類は、例えば凝集試験で使用されるようにラベルされなくてもよいし、さまざまな分析法での使用のためにラベルされてもよい。使用可能なラベルには、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学蛍光剤、酵素基質、コファクタ、酵素阻害剤、粒子、染料、放射標識免疫検定法(RIA)、エンザイムイムノアッセイ、例えば、酵素結合イムノソーベントアッセイ(ELISA)、蛍光免疫法における使用のための同様のものが含まれる。EYA4またはそのエピトープに対するポリクローナルまたはモノクローナル抗体を、当分野で知られている多くの方法のどれかによって、イムノアッセイで使用するのために作ることができる。ある蛋白質に対する抗体を調製するための1つの方法は、その蛋白質のアミノ酸配列の全てまたは一部を選択して調製し、適当な動物、通常、ウサギまたはマウスにそれを注射することである(Milstein and Kohler Nature 256:495-497, 1975; Gutfre and Milstein, Methods in Enzymology: Immunochemical Techniques 73:1-46, Langone and Banatis eds., Academic Press, 1981、引用文献に含まれている)。EYA4またはそのエピトープの調製のための方法には、化学合成、組換えDNA技術、生物試料からの単離が含まれるが、これらに限定されない。

【0030】

体液試料から大腸癌を検出するのに使用されるマーカーが現在ないので、本発明はかなりの改善を到達技術水準の上に提供する。結腸細胞増殖性疾患を検出し診断するのに使用される現在の方法には、大腸鏡検査、S字鏡検査、および便潜血大腸癌検査がある。これらの方法と比べて、開示された発明は、大腸鏡検査よりはるかに低侵略的で、S字鏡検査およびFOBTと少なくとも同程度に高感度である。文献における、これらのマーカーのこれまでの記述と比べて、本発明は高感度分析技術を使用する有利な組み合わせのため感度と特異性に関して重要な利点を提供する。

【0031】

配列番号1とそれに相補的な配列によるゲノム配列内のCpGジヌクレオチドのメチル化状態の分析で本発明の目的を達成することができる。配列番号1は、遺伝子EYA4及びそのプロモーターおよび調節エレメントを開示し、前述の断片には疾病特異的メチル化パターンを示すCpGジヌクレオチドが含まれる。遺伝子EYA4、そのプロモーター、および調節エレメントのメチル化パターンはこれまで、細胞増殖性疾患に関しては分析されていない。

遺伝暗号の縮重のため、配列番号 1 で特定される配列は、EYA4によってコードされるものの生物活性を有するポリペプチドをコードする遺伝子のプロモーター領域の上流のすべての実質的に同様の、および同等な配列を含むと解釈すべきである。

【 0 0 3 2 】

方法の好ましい実施形態では、発明の目的は配列番号 2 ～ 5 の 1 つによる少なくとも 18 塩基の長さの配列を含む核酸とそれに相補的な配列の分析で達成される。

【 0 0 3 3 】

配列番号 2 ～ 5 は、配列番号 1 の核酸の改変体を提供し、ここで前述の配列の変換は独特であり以下の配列番号 1 とは異なった配列を持つ核酸の合成をもたらす（下の表 1 も参照）：配列番号 1、EYA4遺伝子のセンスDNA鎖、そのプロモーター、および調節エレメント；配列番号 2、変換された配列番号 1、ここで「C」または「T」、しかし「cp.」は「cp.」のまま（すなわち、配列番号 1 に関してcpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化され、従って変換されない場合に対応する）；配列番号 3、配列番号 1 の相補鎖、ここでは「C」から「T」しかし「cp.」は「cp.」のまま（すなわち、配列番号 1 の相補鎖（アンチセンス鎖）に関してcpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化され、従って変換されない場合に対応する）；配列番号 4、変換された配列番号 1、ここで「cp.」ジヌクレオチド配列の残基を含むすべての「C」残基で「C」から「T」（すなわち、配列番号 1 に関して、cpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化されていない場合に対応する）；配列番号 5、配列番号 1 の相補鎖、ここで、CpGジヌクレオチド配列の残基を含むすべての「C」残基について「C」から「T」（すなわち、配列番号 1 の相補鎖（アンチセンス鎖）についてCpGジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化されていない場合に対応する）。

【 0 0 3 4 】

【 表 1 】

表 1. 配列番号 1 ～ 5 の説明

配列番号	配列番号 1 との関係	シトシン塩基変換の性質
配列番号 1	センス鎖(プロモーターと調節エレメントを含むEYA4遺伝子)	なし；無処理配列
配列番号 2	変換されたセンス鎖	「C」から「T」、しかしCpGはCpGのまま（CpGのすべてのC残基がメチル化される）
配列番号 3	変換されたアンチセンス鎖	「C」から「T」、しかしCpGはCpGのまま（CpGのすべてのC残基がメチル化される）
配列番号 4	変換されたセンス鎖	C残基のすべてについて「C」から「T」（CpG のどのC残基もメチル化されない）
配列番号 5	変換されたアンチセンス鎖	C残基のすべてについて「C」から「T」（CpG のどのC残基もメチル化されない）

【 0 0 3 5 】

配列番号 1 ～ 5 の核酸配列および分子は、これまでほとんど、結腸細胞増殖性疾患の確認法とは関係も関連もなかった。

【 0 0 3 6 】

本発明は、さらに配列番号 2 ～ 5 による前処理DNA中のシトシンのメチル化状態を検出するためのオリゴヌクレオチドまたはオリゴマーを開示する。前述のオリゴヌクレオチドまたはオリゴマーは適度に厳しいか又は厳しい条件(本明細書において上で定義したように)のもとで配列番号 2 ～ 5 および / または、それに相補的な配列により、前処理した核

酸配列へハイブリダイズする少なくとも9ヌクレオチドの長さを有する核酸配列を含む。

【0037】

したがって、本発明は適度に厳しい、および/または、厳しいハイブリダイゼーション条件下で配列番号2～5の配列の全てまたは部分、または、その相補体とハイブリダイズする核酸分子（例えば、オリゴヌクレオチドおよびペプチド核酸(PNA)分子（PNA-オリゴマー））を含む。ハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分の長さは、通常少なくとも9、15、20、25、30または35ヌクレオチドである。しかしながら、より長い分子は、発明上の有用性を有し、本発明の範囲の中にある。

【0038】

本発明のハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分は、配列番号2～5の配列、またはその一部、またはその相補体と少なくとも95%、または少なくとも98%、または100%同じであるのが好ましい。

【0039】

本明細書に記載のタイプのハイブリダイゼーション用核酸は、例えば、プライマー（例えば、PCRプライマー）が診断的および/または予後徴候的プローブ又はプライマーとして使用することができる。核酸試料へのオリゴヌクレオチドプローブのハイブリダイゼーションを厳しい条件下で実行し、プローブは標的配列と100%同じであるのが好ましい。核酸の二本鎖、または、ハイブリッドの安定性は融点 T_m として表され、それは、プローブが目標のDNAから解離する温度である。この融点は、必要な厳しさの条件を定義するのに使用される。

【0040】

同じであるというよりもむしろ配列番号1（EYA41対立遺伝子変異型やSNPsなどの）の対応する配列と関連していて実質的に同じである標的配列において、相同のハイブリダイゼーションだけが特定の塩濃度（例えば、SSCかSSPE）で起こる最低温度を最初に確立することが有用である。次に、 T_m が1 下がるのはミスマッチ1%の結果であると仮定して、ハイブリダイゼーション反応における、最終的な洗浄温度をそれに伴って下げる（例えば、プローブと95%を越える同一性を持っている配列を探すなら、最終的な洗浄温度を5 下げる）。実際には、1%のミスマッチ当たりの T_m の変化は0.5 と1.5 の間である。

【0041】

例えば配列番号1のポリヌクレオチド位置で示すように、長さX(ヌクレオチドで)の発明のオリゴヌクレオチドに関する例は長さXの連続して重なっているオリゴヌクレオチドの組に対応するものを含んでおり、それぞれ連続して重なる組(与えられたX値に対応する)の中のオリゴヌクレオチドはヌクレオチド位置からZオリゴヌクレオチドの有限集合であると定義される：

n から $(n + (X-1))$;

ここで $n=1, 2, 3, \dots (Y-(X-1))$;

ここでYは配列番号1の長さ(ヌクレオチド又は塩基対)に等しい;

ここでXはその組(例えば、連続して重なる20量体の1組では $X=20$)における、それぞれのオリゴヌクレオチドの共通の長さ(ヌクレオチドにおける)に等しい;

そして、ここで長さYの与えられた配列番号に関する長さXの連続して重なるオリゴマーの数(Z)は $Y-(X-1)$ に等しい。例えば、配列番号1のセンス又はアンチセンスの組のどちらかに関しては $Z=2,785-19=2,766$ 。ここで $X=20$ 。

【0042】

その組を少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドから成るそれらのオリゴマーに制限するのが好ましい。

【0043】

本発明は、配列番号2～5(センス及びアンチセンス)のそれぞれに関して多重の連続して重なる組のオリゴヌクレオチド又は長さXの修飾オリゴヌクレオチドを含み、ここで例えば $X=9, 10, 17, 20, 22, 23, 25, 27, 30$ 又は35ヌクレオチド。

【0044】

本発明によるオリゴヌクレオチド又はオリゴマーは、配列番号 1 に対応するゲノム配列の遺伝的及び後生的なパラメータを確かめるために有効な手段を構成する。そのようなオリゴヌクレオチド又は長さXの修飾オリゴヌクレオチドの好ましい組は、配列番号 1 ~ 5 (およびそれらの相補体)に対応するオリゴマーの組を連続して重ね合わせるものである。前述のオリゴマーは少なくとも 1 つの CpG、TpG または CpA ジヌクレオチドを含むのが好ましい。これらの好ましい組に含まれているのは、配列番号 1 1 ~ 1 5 に対応する好ましいオリゴマーである。

【 0 0 4 5 】

本発明による特に好ましいオリゴヌクレオチド又はオリゴマーは、CpG ジヌクレオチド (または対応する変換された TpG 又は CpA ジヌクレオチドの) 配列のシトシンがオリゴヌクレオチドの中の 1/3 の中にあるものである; すなわち、例えばオリゴヌクレオチドが、長さが 13 塩基で、CpG、TpG または CpA ジヌクレオチドが 5' 末端から 5 ~ 9 番目のヌクレオチド内にあるものである。

10

【 0 0 4 6 】

オリゴヌクレオチドの活性、安定性または検出を高めるために、本発明のオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドを 1 つ以上の部分又は結合体に化学的にリンクさせることによって修飾することができる。そのような部分又は結合体は、例えば、米国特許第 5,514,758, 5,565,552, 5,567,810, 5,574,142, 5,585,481, 5,587,371, 5,597,696 及び 5,958,773 号に開示されているコレステロール、胆汁酸、チオエーテル、脂肪鎖、リン脂質、ポリアミン、ポリエチレングリコール (PEG)、パルミチル部分などの発色団、蛍光体、脂質を含む。また、プローブは特に好ましい対合特性を有する PNA (ペプチド核酸) の形で存在してもよい。従って、オリゴヌクレオチドは、ペプチド類などの他の追加された基を含んでもよく、ハイブリダイゼーションで引き起こされる分裂剤 (Krol et al., BioTechniques 6:958-976, 1988) やインターカレート剤を含んでもよい (Zon, Pharm. Res. 5:539-549, 1988)。この末端まで、オリゴヌクレオチドは別の分子、例えば、発色団、蛍光体、ペプチド、ハイブリダイゼーションで引き起こされる架橋剤、輸送剤、ハイブリダイゼーションで引き起こされる分裂剤などに抱合されてよい。

20

【 0 0 4 7 】

オリゴヌクレオチドは、また、少なくとも 1 つの当分野で既知の修飾糖および/又は塩基を含んでもよく、または修飾骨格又は非天然ヌクレオシド間結合を含んでもよい。

30

【 0 0 4 8 】

本発明によるオリゴマーは、配列番号 1 及び配列番号 1 又は配列番号 2 ~ 5 による前処理核酸及びそれらに相補的な配列内の対応する CG、TG 又は CA ジヌクレオチドに相補的な配列を含むゲノム配列の CpG ジヌクレオチドの各々の分析のための少なくとも 1 つのオリゴマーを含む、いわゆる「組」で通常使用される。当該遺伝子、配列番号 2 ~ 5 及び配列番号 1 の前処理版及びゲノム版の両方における遺伝子 EYA4、そのプロモーター、および調節エレメント内の CpG ジヌクレオチドの各々に対する少なくとも 1 つのオリゴマーを含む組が好ましい。しかしながら、経済的、又は、他のファクターのために、前述の配列内の CpG ジヌクレオチドの限られた選択を分析するのが好ましいかもしれないと予想されており、オリゴヌクレオチドの組の内容はそれなりに変更されるべきである。従って、本発明はさらに、前処理されたゲノム DNA (配列番号 2 ~ 5 及びそれに相補的な配列) 及びゲノム DNA (配列番号 1 及びそれに相補的な配列) 中のシトシンメチル化状態を検出するのに使用する少なくとも 3n の組 (オリゴヌクレオチド及び/又は PNA-オリゴマー) に関する。これらのプローブは、細胞増殖性疾患の遺伝的及び後生的なパラメータの診断及び/又は治療を可能にする。また、オリゴマーの組は、前処理されたゲノム DNA (配列番号 2 ~ 5、およびそれらに相補的な配列) 及びゲノム DNA (配列番号 1、およびそれに相補的な配列) 中の一塩基変異多型 (SNPs) を検出するのに使用されるかもしれない。

40

【 0 0 4 9 】

さらに、本発明は配列番号 1 ~ 5 及びそれに相補的な配列又は、その断片のうちの 1 つの DNA 配列を増幅するための、いわゆる「プライマーオリゴヌクレオチド」として使用す

50

ることができる少なくとも2つのオリゴヌクレオチドの組を利用できるようにする。

【0050】

本発明によるオリゴヌクレオチドの組の場合では、オリゴヌクレオチドの組の少なくとも1つ、より好ましくは全部を固相に結合するのが好ましい。

【0051】

本発明によれば、異なるオリゴヌクレオチド及び/又は、本発明によって利用可能にされるPNA-オリゴマー(いわゆる「アレイ」)のアレンジメントが、同様に固相に結合されるように存在するのが好ましい。異なるオリゴヌクレオチド-及び/又はPNA-オリゴマー配列のこのアレイは、それが固相に長方形の又は六角形の格子の形で配置されるという点で特徴付けることができる。固相の表面は、シリコン、ガラス、ポリスチレン、アルミニウム、鉄鋼、鉄、銅、ニッケル、銀、または金で構成するのが好ましい。しかし、ニトロセルロース、ペレットの形で存在できるナイロンなどのプラスチック又は樹脂マトリックスを使用してもよい。

10

【0052】

従って、本発明のさらなる内容は細胞増殖性疾患に関する分析のための担体材料に固定されるアレイを製造するための方法であり、その方法では本発明による少なくとも1つのオリゴマーを固相と結合させる。そのようなアレイを製造するための方法には、例えば、固体相化学と光官能性保護基による米国特許第5,744,305号が知られている。

【0053】

本発明のさらなる内容は、細胞増殖性疾患の分析のためのDNAチップに関する。DNAチップでは、例えば米国特許第5,837,832号が知られている。

20

【0054】

本発明はさらに、検出、分別及び結腸細胞増殖性疾患を識別するために役に立つ物質組成物を提供する。当該組成物は、配列番号2~5で開示された核酸配列の断片の長さが18塩基対の少なくとも1つの核酸から成り、以下の群から選ぶ1つ以上の物質から成る：1~5 mMの塩化マグネシウム、100~500 μ MのdNTP、0.5~5単位のtaqポリメラーゼ、ウシ血清アルブミン、オリゴマー、特にオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸(PNA)オリゴマー、ここで当該オリゴマーは、各場合で、配列番号2~5の1つにより前処理されたゲノムDNA及びそれに相補的な配列に相補的であるか又は、適度に厳しい又は厳しい条件下でハイブリダイズする少なくとも9ヌクレオチドの長さを持つ少なくとも1つの塩基配列を含む。前述の組成物は水溶液中での前述の核酸の安定化に適切で前述の溶液中でのポリメラーゼベースの反応を可能にする緩衝液を含むのが好ましい。適当な緩衝剤は、当分野で知られており購入可能である。

30

【0055】

本発明はさらに、遺伝子EYA4、そのプロモーター、および調節エレメントの遺伝的及び/又は後生的パラメータを確かめるために分析評価を行うための方法を提供する。以下の方法に従った分析評価を遺伝子EYA4中のメチル化を検出するのに使用するのが最も好ましく、ここで当該メチル化された核酸は過剰のバックグラウンドDNAを含む溶液中に存在し、当該バックグラウンドDNAは検出するDNA濃度の100~1000倍存在する。前記方法は、少なくとも1つの試薬又は試薬群を用い前記被検者より得られた核酸試料への接触を含み、ここで当該試薬又は、試薬群は目標核酸中のメチル化されたCpGジヌクレオチドと及び非メチル化されたCpGジヌクレオチドを識別する。

40

【0056】

当該方法は以下の段階から成るのが好ましい：第1段階では、分析する組織試料を入手する。起源は適当な起源でよいが、組織学スライド、生検、パラフィン包埋組織、体液、血漿、血清、大便、尿、血液、及びそれらの組み合わせから成る群から試料源を選ぶのが好ましい。起源は、生検、体液、尿、又は血液であるのが好ましい。

【0057】

次に、DNAを試料から単離する。抽出は、洗剤の使用、音波処理、ガラスビーズとの攪拌など、当業者には標準的な手段で行ってよい。一度核酸を抽出したら、ゲノム二本鎖DN

50

Aを分析に使用する。

【0058】

この方法の第2段階では、ゲノムDNA試料は、5'位置でメチル化されていないシトシン塩基がウラシル、チミン、又はハイブリダイゼーション特性がシトシンと異なる別の塩基に変換されるように処理される。これは、本明細書では、「前処理」と理解されよう。

【0059】

ゲノムDNAの上記の処理は、亜硫酸水素塩(亜硫酸水素、二亜硫酸塩(disulfite))及びその後、非メチル化シトシン核酸塩基のウラシル又は塩基対形成特性がシトシンと異なる別の塩基への変換が起こるアルカリ加水分解により実行されるのが好ましい。分析するDNAをアガロースマトリックスに封入し、それによって、DNA(亜硫酸水素塩は一本鎖DNAとだけ反応する)の拡散と復元を防ぎ、すべての析出及び精製段階を速い透析で置き換える(Orlek A, et al., A modified and improved method for bisulfite based cytosine methylation analysis, Nucleic Acids Res. 24:5064-6, 1996)。亜硫酸水素塩処理は、ラジカル補足剤又はDNA変性剤存在下で行うのがさらに好ましい。

【0060】

この方法の第3段階では、前処理されたDNA断片を増幅する。DNA源が血清由来のフリーなDNA、又はパラフィンから抽出されたDNAであれば、増幅断片の大きさは長さが100~200塩基対であることが特に好ましく、当該DNA源が細胞起源(例えば、組織、生検、細胞系)から抽出される場合には、増幅断片の大きさは長さが100~350塩基対であることが好ましい。当該増幅断片は少なくとも少なくとも3つのCpGジヌクレオチドを含む少なくとも1つの20塩基対の配列を含むのが特に好ましい。当該増幅は、本発明によるプライマーオリゴヌクレオチドの組、及び好ましくは熱安定性ポリメラーゼを用いて行う。同時に全く同じ反応容器でいくつかのDNA断片の増幅を行うことができ、この方法の1つの実施形態では、6以上の断片を同時に増幅するのが好ましい。通常、増幅は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を用いて行う。プライマーオリゴヌクレオチドの組は、配列が配列番号2~5の塩基配列及びそれに相補的な配列の少なくとも18塩基対長さの断片と逆相補、同一、又は厳しい又は非常に厳しい条件下でハイブリダイズする少なくとも2つのオリゴヌクレオチドを含む。

【0061】

この方法の別の実施形態では、配列番号2~5を含む核酸配列中の予め選択したCpG位置のメチル化状態はメチル化特異的プライマーオリゴヌクレオチドを用いて検出してよい。この手法(MSP)は、Hermanへの米国特許第6,265,171号に記載されている。亜硫酸水素塩処理DNAの増幅のためのメチル化状態特異的プライマーを用いることにより、メチル化核酸と非メチル化核酸間の識別が可能になる。MSPプライマー対は、亜硫酸水素塩処理CpGジヌクレオチドにハイブリダイズする少なくとも1つのプライマーを含む。従って、当該プライマーの配列は、少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含む。非メチル化DNAに特異的なMSPプライマーは、CpG内のC位の3'位にTを含む。従って、好ましくは、当該プライマーの塩基配列は、配列番号2~5による前処理核酸配列とハイブリダイズする長さが少なくとも18ヌクレオチドの配列及びそれに相補的な配列を含む必要がある。ここで、当該オリゴマーの塩基配列は、少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含む。本発明によるこの方法の実施形態では、MSPプライマーが2~4のCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含むことが特に好ましい。当該ジヌクレオチドがプライマーの3'側の半分の中にあるのがさらに好ましい。例えば、ここでプライマーは長さが18塩基であり、特定のジヌクレオチドが分子の3'端からの最初の9塩基の中にある。CpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドに加えて、当該プライマーは、さらに数個の亜硫酸水素塩変換塩基を含むこと(すなわち、シトシンがチミンに変えられ、またはハイブリダイズする鎖上で、グアニンはアデノシンに変えられる)がさらに好ましい。さらに好ましい実施形態では、当該プライマーは、シトシン又はグアニン塩基が2を越えないように設計する。

【0062】

この方法の1つの実施形態では、プライマーは、配列番号6~10からなる群から選ん

でよい。

【0063】

増幅によって得られる断片は、直接又は間接的に検出可能なラベルを保有できる。好ましいのは、蛍光ラベル、放射性核種、または質量分析計で検出可能な典型的な質量を有する脱着可能な分子断片の形でラベルである。当該ラベルが質量ラベルである場合には、ラベルされた増幅物は単一の正又は負の実効電荷を有し、質量分析計で、より良く検出できることが好ましい。検出は、例えばマトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析法(MALDI)によって、又は電子スプレー質量分析法(ESI)を用いることにより実行され可視化されてよい。

【0064】

マトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析法(MALDI-TOF)は、生体分子の分析のための極めて効率的な開発産物である(Karas & Hillenkamp, Anal Chem., 60:2299-301, 1988)。検体は光吸収マトリックスに埋め込まれる。マトリックスは短いレーザーパルスによって蒸発させられ、その結果、断片化しないように検体分子を気相に輸送する。検体はマトリックス分子との衝突でイオン化される。印加電圧は、イオン類を無場飛行管の中に加速する。それらの異なる質量のため、イオン類は異なる速度で加速される。小さいイオン類は、大きいイオン類より早く検出器に到達する。MALDI-TOFスペクトロメトリーは、ペプチドとタンパク質の分析に適している。核酸の分析はいくらか難しい(Gut & Beck, Current Innovations and Future Trends, 1:147-57, 1995)。核酸分析に関する感度は、ペプチド類より約100倍低く、断片サイズが増加するのに反比例して低下する。さらに、負に多荷電した骨格を有する核酸に関しては、マトリックスによるイオン化過程はあまり効率的ではない。MALDI-TOFスペクトロメトリーでは、マトリックスの選択が極めて重要な役割を演じる。ペプチド類の脱着に関しては、非常により結晶化を起こす、いくつかの非常に効果的なマトリックスが発見された。現在、DNAのためのいくつかの敏感なマトリックスがあるが、ペプチドと核酸の間の感度の差は縮まっていない。しかし、感度のこの差は、ペプチドにより似るようにDNAを化学修飾することで縮めることができる。例えば、骨格の通常のりん酸エステル類をチオリン酸エステルで置換したチオリン酸塩核酸は、簡単なアルキル化化学を使用して電荷が中性のDNAに変換できる(Gut & Beck, Nucleic Acids Res. 23: 1367-73, 1995)。この修飾DNAへの電荷タグの結合は、MALDI-TOF感度をペプチド類に関して見つけられた感度と同じレベルまで高める。電荷タグ付けのさらなる利点は、未修飾の基質の検出を相当困難にする不純物に対する分析の安定性を高めることである。

【0065】

この方法の特に好ましい実施形態では、ブロッカーオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの種の存在下で段階3の増幅を実行する。そのようなブロッカーオリゴヌクレオチドの使用は、Yu et al., BioTechniques 23:714-720, 1997に説明されている。ブロッッキングオリゴヌクレオチドを使用すれば、核酸の亜集団の増幅の特異性を改良できる。核酸にハイブリダイズするブロッッキングプローブは、当該核酸のポリメラーゼ介在増幅を抑制又は阻止する。この方法の1つの実施形態では、ブロッッキングオリゴヌクレオチドは、バックグラウンドDNAにハイブリダイズするように設計される。この方法のさらなる実施形態では、当該オリゴヌクレオチドはメチル化された核酸と対照的に非メチル化核酸の増幅を阻止するか又は抑制するように、又は逆に設計される。

【0066】

ブロッッキングプローブオリゴヌクレオチドは、PCRプライマーと同時に亜硫酸水素塩処理核酸にハイブリダイズされる。核酸のPCR増幅は、ブロッッキングプローブに相補的な配列が存在するところで核酸の増幅が抑圧されるようにブロッッキングプローブの5'位置で終了される。プローブは、メチル化状態に特定であるように、亜硫酸水素塩処理核酸とハイブリダイズするように設計されてよい。例えば、非メチル化核酸の集団の中でのメチル化核酸の検出においては、問題の位置で非メチル化されている核酸の増幅の抑制は'CpG'と対照的に問題の位置で'TpG'を含むブロッッキングプローブの使用によって実行されるであ

10

20

30

40

50

ろう。この方法の1つの実施形態では、当該ブロッキングオリゴヌクレオチドの配列は、配列番号2～5から成り、好ましくは1以上のCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドからなる群から選択した、長さが少なくとも18塩基対の配列に相補的である又はそれと同一であるべきである。この方法の1つの実施形態では、当該オリゴヌクレオチドの配列を、配列番号15及び16並びにそれに相補的な配列から成る群から選ぶ。

【0067】

ブロッカーオリゴヌクレオチドを使用するPCR法に関して、ポリメラーゼ介在増幅の効率的な中断には、ブロッカーオリゴヌクレオチドがポリメラーゼによって伸長されないことが必要である。3'-デオキシオリゴヌクレオチド又は3'位がフリーの水酸基以外で置換されたオリゴヌクレオチドであるブロッカーを用いてこれを達成するのが好ましい。例えば、3'-O-アセチルオリゴヌクレオチド類は、好ましい種類のブロッカー分子を代表している。

10

【0068】

さらに、ブロッカーオリゴヌクレオチドのポリメラーゼ介在分解は、排除されなければならない。そのような排除は5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を欠くポリメラーゼを使用すること又は例えばブロッカー分子ヌクレアーゼ抵抗性を付与する5'-末端でのチオエート架橋を有する修飾ブロッカーオリゴヌクレオチドを使用することを含むのが好ましい。特殊適用では、ブロッカーのそのような5'修飾を必要としないかも知れない。例えば、もしブロッカーとプライマー結合部位が重なるなら、それによってプライマーの結合を排除し(例えば、過剰のブロッカーと)、ブロッカーオリゴヌクレオチドの分解は実質的に排除されるであろう。これはポリメラーゼがブロッカーに向かって、及びブロッカーを通過して(5'-3'方向に)プライマーを伸ばさないからである - 通常ハイブリダイズしたブロッカーオリゴヌクレオチドの分解をもたらす過程。

20

【0069】

本発明の目的のために、そして本明細書で実行する際に特に好ましいブロッカー/PCRの実施形態は、オリゴヌクレオチドをブロックするためのペプチド核酸(PNA)オリゴマーの使用を含む。そのようなPNAブロッカーオリゴマーはポリメラーゼによって分解されず、また伸長もされないのが理想的である。

【0070】

この方法の実施形態ではブロッキングオリゴヌクレオチドの結合部位は、プライマーのそれと同じであるか、重なり、その結果、結合部位へのプライマーのハイブリダイゼーションを妨げる。この方法のさらなる好ましい実施形態では、2つ以上のそのようなブロッキングオリゴヌクレオチドを使用する。特に好ましい実施形態では、ブロッキングオリゴヌクレオチドの1つのハイブリダイゼーションは順方向のプライマーのハイブリダイゼーションを妨げ、プローブ(ブロッカー)オリゴヌクレオチドの別のもののハイブリダイゼーションは当該順方向のプライマーの増幅産物に結合する逆方向プライマーのハイブリダイゼーションを妨げる。

30

【0071】

この方法の別の実施形態では、ブロッキングオリゴヌクレオチドは処理されたバックグラウンドDNAの逆及び順方向プライマー位置の間の場所にハイブリダイズし、その結果、プライマーオリゴヌクレオチドの伸張を妨げる。

40

【0072】

ブロッキングオリゴヌクレオチドがプライマーの濃度の少なくとも5倍存在していることが特に好ましい。

【0073】

この方法の第4段階では、処理の前のCpGジヌクレオチドのメチル化状態を確かめるために、この方法の第3段階の間に得られた増幅物を分析する。

【0074】

MSP増幅及び/又はブロッキング用オリゴヌクレオチドによって増幅物が得られる実施形態では、増幅物の存在又は非存在自体が、その塩基配列によって、プライマー及び/又はブ

50

ロッキング用オリゴヌクレオチドによってカバーされるCpG位のメチル化状態を示す。ゲル電気泳動、配列決定、液体クロマトグラフィー、ハイブリダイゼーション、リアルタイムPCR分析またはそれらの組み合わせ等の（しかしこれらに限定されない）あらゆる可能な既知の分子生物学的方法を、この検出に使用してよい。この方法のこの段階はさらに、前の段階の質的コントロールとして働く。

【0075】

この方法の第4段階では、標準的及びメチル化特異的PCRの両方によって得られる増幅物をさらに分析し、この方法の第1段階で単離されたゲノムDNAのCpGメチル化状態を決定する。これは、アレイ技術及びプローブベース技術並びに配列決定やテンプレート依存伸長などの方法によって実施してよいが、これらには限定されない。

10

【0076】

この方法の1つの実施形態では、段階3で合成される増幅物を次に、オリゴヌクレオチド及び/又はPNAプローブのアレイ又は組とハイブリダイズさせる。この場合には、ハイブリダイゼーションは以下のように行う：ハイブリダイゼーションの間に使用されるプローブの組は、少なくとも2つのオリゴヌクレオチド又はPNA-オリゴマーから成るのが好ましい；この過程では、増幅物は、固相に予め結合させたオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするプローブとなる；ハイブリダイズしない断片を次に取り除く；当該オリゴヌクレオチドは、配列番号2～5の塩基配列の断片と逆相補的又は同一な少なくとも9ヌクレオチドの長さを有する少なくとも1つの塩基配列を含む；そして、その断片は、少なくとも1つのCpG、TpG又はCpAジヌクレオチドを含む。

20

【0077】

好ましい実施形態では、当該ジヌクレオチドが、オリゴマーの中央の3分の1に存在する。例えば、当該ジヌクレオチドは13量体の5'末端から5～9番目のヌクレオチドであるのが好ましく、ここでオリゴマーは1つのCpGジヌクレオチドを含む。1つのオリゴヌクレオチドが、配列番号1内の各CpGジヌクレオチド、及び配列番号2～5内の同等な位置の分析のために存在する。また、当該オリゴヌクレオチドは、ペプチド核酸の形で存在してもよい。次に、ハイブリダイズしない増幅物を取り除く。ハイブリダイズした増幅物を検出する。この場合には、増幅物に付けられたラベルはオリゴヌクレオチド配列が位置する固相の各位置で識別可能であることが好ましい。

【0078】

この方法のさらなる実施形態では、CpG位のゲノムメチル化状態は、PCR増幅プライマーと同時に亜硫酸水素塩処理DNAにハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブによって確かめられてよい（ここで当該プライマーはメチル化特異的でも標準的なものでもよい）。

30

【0079】

この方法の特に好ましい実施形態は、蛍光ベースリアルタイム定量的PCRの使用である（Heid et al., Genome Res. 6:986-994, 1996；米国特許第6,331,393号も参照）。この方法を利用する2つの好ましい実施形態がある。TaqMan(商標)分析として知られる1つの実施形態では、二重標識蛍光オリゴヌクレオチドプローブを使う。TaqMan(商標)PCR反応は、TaqMan(商標)プローブと呼ばれ、順及び逆方向の増幅プライマーの間に位置するGpCリッチ配列にハイブリダイズするように設計された非伸長性探索オリゴヌクレオチドを使用する。TaqMan(商標)プローブはさらに、TaqMan(商標)オリゴヌクレオチドのヌクレオチド類に付けられたリンカ部分（例えば、フォスフォアミダイト類）に共有結合した蛍光「レポーター部分」及び「消光剤部分」を含む。ハイブリダイズされたプローブは、増幅反応のポリメラーゼによって置換・破壊され、その結果、蛍光が増大する。亜硫酸水素塩処理後の核酸内メチル化分析のためには、MethylLight分析として知られ、米国特許第6,331,393号（これによって本明細書に収録される）に記載されているように、そのプローブはメチル化特異的である必要がある。この技術の第2の好ましい実施形態は、二重プローブ技術（Lightcycler(登録商標)）であり、それぞれが供与性又は受容性の蛍光部分を有し、互いに接近する2つのプローブのハイブリダイゼーションが、増加又は蛍光増幅プライマーによ

40

50

って示される。これらの手法の両方は、亜硫酸水素塩処理DNAでの使用に、そしてさらに、CpGジヌクレオチド内のメチル化分析に適するように改変してよい。

【0080】

この方法のさらなる好ましい実施形態では、この方法の第4段階は、Gonzalga & Jones, Nucleic Acids Res. 25:2529-2531, 1997に記載のMS-SNuPEのようなテンプレート指示オリゴヌクレオチド伸長の使用を含む。当該実施形態では、Ms-SNuPEプライマーが配列番号2~5の群から選ぶ配列の1つ以上の長さが少なくとも9ヌクレオチド、好ましくは25ヌクレオチドを越えない配列と同一又は相補的であることが好ましい。

【0081】

この方法のさらなる実施形態では、この方法の第4段階には、この方法の第3段階で発生する増幅物の配列決定とその後の配列分析が含まれる(Sanger F., et al., Proc Natl Acad Sci USA 74:5463-5467, 1977)。

【0082】

発明のさらなる実施形態は、前処理の必要なしで、発明(配列番号1)によるゲノムDNAのメチル化状態の分析のための方法を提供する。

【0083】

そのようなさらなる実施形態の第1段階では、ゲノムDNA試料を組織又は細胞源から単離する。好ましくは、そのような単離源には細胞系、組織学的スライド標本、体液、又はパラフィン包埋組織が含まれる。抽出は、洗剤の使用、音波処理及びガラスビーズとの攪拌など当業者には標準的な手段で行って構わないが、これらには限定されない。核酸が抽出されれば、ゲノム二本鎖DNAを分析に使用する。

【0084】

好ましい実施形態では、処理の前にDNAを分割してもよく、これは現状技術で標準的な手段、特にメチル化感受性制限酵素で行ってよい。

【0085】

第2段階では、次に1以上のメチル化感受性制限酵素でそのDNAを消化する。制限部位におけるDNAの加水分解が特定のCpGジヌクレオチドのメチル化状態の情報を与えるように消化を行う。

【0086】

任意ではあるが好ましい実施形態である第3段階で、制限酵素断片を増幅する。これはポリメラーゼ連鎖反応を用いて行うのが好ましく、当該増幅物は、蛍光発色団ラベル、放射性核種及び質量ラベルのような上述の適当な検出可能なラベルを有してよい。

【0087】

最終段階では、増幅物を検出する。検出は、当分野で標準的な手段、例えば、ゲル電気泳動分析、ハイブリダイゼーション分析、PCR生成物内への検出可能なタグの取り込み、DNAアレイ分析、MALDIまたはESI分析で行ってよいが、これらには限定されない。

【0088】

本発明は、EYA4遺伝子及びそのプロモーター又は調節エレメント中の重要な遺伝的及び/又は後生的パラメータをマーカーとして使ってよい患者又は個人に不利な出来事の診断及び/又は予後を可能にする。本発明によって得られる当該パラメータは、もう1組の遺伝的及び/又は後生的なパラメータと比べてよく、それらの差は患者又は個人に不利な出来事の診断及び/又は予後のための基礎となる。

【0089】

特に本発明は、EYA4 CpGジヌクレオチド配列の特異なメチル化の測定に基づく診断的及び/又は予後的癌分析評価を提供する。そのような特異なメチル化を測定するために役に立つ好ましい遺伝子配列は、本明細書の配列番号1~5で表される。典型的には、そのような分析評価は試験組織からの組織試料を得て、対照試料に対して組織試料由来の本発明のEYA4特異的CpGジヌクレオチド配列の少なくとも1つのメチル化状態を測定するためのアッセイを実行し、それに基づいて診断又は予後をすることを伴う。

【0090】

特に好ましい実施形態では、例えば配列番号 11 ~ 15 に相当する代表的な好ましいオリゴマーを含む、配列番号 1 ~ 5 に基づく配列のような、発明のオリゴマー又はそれに基づくアレイ並びにそれに基づくキットは、EYA4特異的なCpGジヌクレオチドメチル化状態を評価するために使用され、癌及び/又は他の前立腺細胞の増殖疾患の診断及び/又は予後のために有用である。

【0091】

本発明はさらに、結腸細胞増殖性疾患の診断及び/又は療法のための診断薬及び/又は治療薬に関し、この診断用薬及び/又は治療薬は、配列番号 1 ~ 5 に基づく少なくとも 1 つのプライマー又はプローブが、可能ならば適当な添加物及び補助の薬剤と共にそれを製造するのに使用されるという点に特徴がある。1 つの実施形態では、EYA4ポリペプチド又はその断片又は誘導体を、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

10

【0092】

別の実施形態では、EYA4を発現できるベクター又はその断片又は誘導体も、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

【0093】

別の実施形態では、EYA4に特異的な作用薬を、EYA4の活性を刺激するか、長引かせるのに使用してよく、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

【0094】

他の実施形態は、上記の治療用タンパク質又はベクターのどちらかを、他の適切な治療薬と組み合わせて投与してよい。組み合わせ療法での使用のための適切な医薬品の選択は、従来の製薬の原則に従い、当分野における通常の技術で行ってよい。治療薬の組み合わせは、大腸癌の治療又は予防に効果があるように相乗的に作用してよい。このアプローチを用いて、各薬剤をより少なく用い、不都合な副作用の可能性を低下させながら、治療効果を達成してよい。

20

【0095】

レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスまたはワクシニアウイルス由来の又は様々の細菌プラスミド由来の発現ベクターを、標的器官、組織又は細胞集団にヌクレオチド配列を送達するために用いてよい。

【0096】

本発明のさらなる実施形態は、薬学的に許容できる担体に関する医薬組成物の投与に関する。そのような医薬組成物は、EYA4又はEYA4の作用薬から成ってよい。その組成は、単独で又は安定剤のような他の少なくとも 1 つの薬剤と組み合わせて投与してよく、それは食塩水、緩衝食塩水、ブドウ糖、及び水等（しかしこれらには限定されない）の無菌で、生体適合性の薬学的担体注に混ぜて投与してよい。その組成物は、単独で、又は他の薬剤、薬又はホルモンと組み合わせて患者に投与してよい。

30

【0097】

この発明で利用される医薬組成物は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髓内、鞘内、心室内、経皮、皮下、腹膜内、鼻腔内、経腸、局所、舌下、又は直腸的手段等の種々の経路によって投与してよいが、これらに限定されない。

【0098】

活性成分の他に、これらの医薬組成物は、薬学的に使用することができ、活性物質を薬剤に調製し易くする賦形剤と助剤を含む適当な、薬学的に許容できる担体を含んでよい。製剤と投与のための技術に関する詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.)の最新版が参考になる。

40

【0099】

更に、本発明の別の側面は、例えば以下のものから成るキットである：亜硫酸水素塩含有試薬、少なくとも 1 つのオリゴヌクレオチドであって、その配列が、いずれの場合においても、配列番号 1 ~ 5 の配列の18塩基長のセグメントに対応するか、これに対して相補的であるか、或いは、厳密な条件又は極めて厳密な条件下でハイブリダイズするもの。前記キットは、更に、説明した方法を実行及び評価するための説明書を含んでもよい。更に

50

好適な実施形態において、前記キットは、更に、CpG位置特異的メチル化分析を行うための標準的な試薬を備えてもよく、前記分析は、以下の手法のうち1つ以上を含む：MS-SNuPE、MSP、MethyLight™、HeavyMethyl™、COBRA、及び核酸配列決定。しかしながら、本発明に沿ったキットは、前述の構成要素の一部のみを含むことができる。

【0100】

COBRA分析の代表的な試薬（COBRAに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；制限酵素及び適切な緩衝剤と；遺伝子ハイブリダイゼーションオリゴと；対照ハイブリダイゼーションオリゴと；オリゴプローブ用キナーゼ標識キットと；放射性ヌクレオチドとを含むことができるが、これらに限定されない。加えて、亜硫酸水素塩変換試薬は、DNA変性緩衝剤と；スルホン化緩衝剤と；DNA回収試薬又はキット（沈殿、限外濾過、アフィニティカラム等）と；脱スルホン化緩衝剤と；DNA回収成分とを含むことができる。

10

【0101】

MethyLight（登録商標）分析の代表的な試薬（MethyLight（登録商標）に基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；TaqMan（登録商標）プローブと；最適化PCR緩衝剤と；デオキシヌクレオチドと；Taqポリメラーゼとを含むことができるが、これらに限定されない。

【0102】

MS-SNuPE分析の代表的な試薬（MS-SNuPEに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；最適化PCR緩衝剤と；デオキシヌクレオチドと；ゲル抽出キットと；陽性対照プライマーと；特異的遺伝子に関するMS-SNuPEプライマーと；反応緩衝剤（MS-SNuPE反作用）と；放射性ヌクレオチドとを含むことができるが、これらに限定されない。加えて、亜硫酸水素塩変換試薬は、DNA変性緩衝剤と；スルホン化緩衝剤と；DNA回収試薬又はキット（沈殿、限外濾過、アフィニティカラム等）と；脱スルホン化緩衝剤と；DNA回収成分とを含むことができる。

20

【0103】

MSP分析の代表的な試薬（MSPに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するメチル化及び非メチル化PCRプライマーと、最適化PCR緩衝剤と、デオキシヌクレオチドと、特異的プローブとを含むことができるが、これらに限定されない。

30

【0104】

（定義）

本発明において、「CpGアイランド」という用語は、（1）0.6を上回る「観測／予測比率」に対応するCpGジヌクレオチドの頻度を有し、（2）0.5を上回る「GC含有量」を有するという基準を満たすゲノムDNAの隣接領域を指す。CpGアイランドは、常にではないが、通常、約0.2～約1kbの長さである。

【0105】

本発明において、「メチル化状態」又は「メチル化状況」という用語は、DNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-メチルシトシン（「5-mCyt」）の存在又は欠失を指す。DNA配列内の1つ以上の特定のパンドロームCpGメチル化部位（それぞれが2つのCpG CpGジヌクレオチド配列を有する）におけるメチル化状態は、「非メチル化」と、「完全メチル化」と、「ヘミメチル化」とを含む。

40

【0106】

本発明において、「ヘミメチル化」という用語は、パンドロームCpGメチル化部位のメチル化状態で、パンドロームCpGメチル化部位の2つのCpGジヌクレオチド配列のうち1つにおいて、単一のシトシンのみがメチル化されているものを指す（例えば、5'-CCMGG-3'（上鎖）、3'-GGCC-5'（下鎖））。

50

【0107】

本発明において、「高メチル化」という用語は、正常な対照DNA試料内の対応するCpGジヌクレオチドにおいて確認される5-mCytの量と比較して、試験DNA試料のDNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-mCytの存在の増加に対応する平均的なメチル化状態を指す。

【0108】

本発明において、「低メチル化」という用語は、正常な対照DNA試料内の対応するCpGジヌクレオチドにおいて確認される5-mCytの量と比較して、試験DNA試料のDNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-mCytの存在の減少に対応する平均的なメチル化状態を指す。

10

【0109】

本発明において、「マイクロアレイ」という用語は、広義には、この技術において認められているように、「DNAマイクロアレイ」及び「(複数の)DNAチップ」の両方を指し、この技術で認められた全ての固体支持体を包含し、これに対する核酸分子の付着又はその上での核酸の合成に関するあらゆる方法を包含する。

【0110】

「遺伝パラメータ」は、遺伝子及びその調節に更に必要となる配列の突然変異及び多型である。突然変異に指定されるものは、特に、挿入と、欠失と、点突然変異と、逆位と、多型とであり、特に好ましくは、SNP(一塩基変異多型)である。

【0111】

「後成的発現パラメータ」は、特に、シトシンメチル化である。その他の後成的発現パラメータには、例えば、ヒストンのアセチル化が含まれるが、しかしながら、これは説明した方法を使用して直接分析することはできないが、その後、DNAメチル化と相関する。

20

【0112】

本発明において、「亜硫酸水素塩試薬」という用語は、亜硫酸水素塩、二亜硫酸塩、亜硫酸水素、又はその組み合わせを含む試薬を指し、本明細書で開示するように、メチル化及び非メチル化CpGジヌクレオチド配列を識別するのに有用である。

【0113】

本発明において、「メチル化アッセイ」という用語は、DNAの配列内の1つ以上のCpGジヌクレオチド配列のメチル化状態を判定する任意のアッセイを指す。

30

【0114】

本発明において、「MS-AP-PCR」(メチル化感受性自由刺激ポリメラーゼ連鎖反応)は、CGが豊富なプライマーを使用したゲノムの大域的なスキャンを可能にし、CpGジヌクレオチドを含む可能性が最も高い領域に注目する、この技術で認められたテクノロジーを指し、Gonzalzo et al., Cancer Research 57:594-599, 1997において説明されている。

【0115】

本発明において、「MethyLight」という用語は、当該技術分野で認められた蛍光に基づくリアルタイムPCR手法を指し、Eads et al., Cancer Res. 59:2302-2306, 1999において説明されている。

【0116】

本発明において、「HeavyMethylTM」アッセイという用語は、本明細書において実施されるその実施形態において、MethyLightアッセイのバリエーションであるHeavyMethylTM MethyLightアッセイを指し、このMethyLightアッセイは、増幅プライマー間のCpG位置を対象とするメチル化特異的ブロッキングプローブと組み合わせたものである。

40

【0117】

「MS-SNuPE」(メチル化感受性単一ヌクレオチドプライマー伸長法)という用語は、Gonzalzo & Jones, Nucleic Acids Res. 25:2529-2531, 1997において説明される、この技術で認められたアッセイを指す。

【0118】

「MSP」(メチル化特異的PCR)という用語は、Herman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 50

USA 93:9821-9826, 1996及び米国特許第5,786,146号において説明される、この技術で認められたメチル化アッセイを指す。

【0119】

「COBRA」(結合亜硫酸水素塩制限分析)という用語は、Xiong & Laird, *Nucleic Acid Res.* 22:2532-2534, 1997において説明される、この技術で認められたメチル化アッセイを指す。

【0120】

「ハイブリダイゼーション」という用語は、二重構造の形成に至る、試料DNAにおけるワトソンクリック塩基対に従ったオリゴヌクレオチドの相補的配列との結合として理解される。

10

【0121】

「厳密なハイブリダイゼーション条件」とは、本明細書での定義において、 $5 \times \text{SSC} / 5 \times \text{デンハルト溶液} / 1.0\% \text{SDS}$ 内において68 でハイブリダイズすることと、 $0.2 \times \text{SSC} / 0.1\% \text{SDS}$ において室温で洗浄することとを伴い、或いは、これに相当する、この技術で認められた条件を伴う(例えば、 $2.5 \times \text{SSC}$ 緩衝液において60 でハイブリダイゼーションを実施し、その後、低緩衝剤濃度における37 での数回の洗浄ステップを行い、安定した状態を保つという条件)。適度に厳密な条件は、本明細書での定義において、 $3 \times \text{SSC}$ において42 で洗浄することを含むことを伴い、或いは、これに相当する、この技術で認められた条件を伴う。塩濃度及び温度のパラメータは、プローブと標的核酸との間で最適な識別レベルを達成するために変化させることができる。こうした条件に関するガイダンスは、この技術において、例えば、Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, N.Y.及びAusubel et al. (eds.), 1995, *Current Protocols in Molecular Biology*, (John Wiley & Sons, N.Y.) at Unit 2.10によって入手できる。

20

【0122】

「バックグラウンドDNA」は、本明細書での使用において、結腸細胞以外のソースを起源とする任意の核酸を指す。

【0123】

次に、本発明について、以下の実施例と、配列と、図面とに基づいて、これに限定されることなく、更に詳細に説明する。配列プロトコル及び図面において、

30

配列番号1は、ヒト遺伝子EYA4の配列を示し、

配列番号2～5は、遺伝子EYA4の化学的に前処理された配列を示し、

配列番号6～10は、実施例において使用するプライマーの配列を示し、

配列番号11～15は、実施例において使用するプローブの配列番号を示す。

【0124】

図1は、実施例1及び2によるMSP-Methyl-LightアッセイとHeavyMethyl-Methyl-Lightアッセイとによって判定されたメチル化のレベルを示す。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。腫瘍試料は、白点により表され、正常な結腸組織試料は、黒点により表される。著しく高い度合いのメチル化は、健康な組織試料よりも腫瘍試料において観察された。t-試験を使用して測定された有意レベルは、 $p=0.00000312$ (MSP-ML、実施例1)及び $p=0.000000326$ (HM-ML、実施例2)となった。

40

【0125】

図2は、実施例1による、腺癌に関するMSP-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示している。ROCは、診断試験の種々の潜在的カットポイントに関する、偽陽性率に対する真陽性率のプロットである。これは、選択されたカットポイントに依存する、感度と特異性との間でのトレードオフを示す(感度における任意の増加に特異性の減少が伴うことになる)。ROC曲線の下面積(AUC)は、診断試験の精度の尺度となる(面積が大きいほど良く、1が最適であり、無作為試験では、ROC曲線は0.5の面積を有する対角線上に存在することになる)。MSP-Methyl-LightアッセイのAUCは: 0.94である。

【0126】

50

図3は、実施例2による、腺癌に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示している。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは：0.91である。

【0127】

図4は、実施例2による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定されたメチル化のレベルを示し、結腸試料の追加的な組を試験している（腺癌25、正常33、及び腺腫13）。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。線癌試料は、白い正方形により表され、正常な結腸組織試料は、黒い菱形により表される。著しく高い度合いのメチル化は、健康な組織試料よりも腫瘍試料において観察された。t - 試験を使用して測定された有意レベルは、0.00424となった。

10

【0128】

図5は、実施例2による、腺癌及び腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示している（試料の追加的な組）。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.81である。

【0129】

図6は、実施例2による、腺癌のみに関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示している（試料の追加的な組）。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.844である。

【0130】

図7は、実施例2による、腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示している（試料の追加的な組）。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.748である。

20

【0131】

図8は、実施例3による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定された、種々の腫瘍及び健康な組織におけるメチル化のレベルを示している。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。結腸癌試料以外では、二種類の乳癌組織のうち一方のみがメチル化されている。

【0132】

図9は、実施例3による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定された、種々の乳癌組織におけるメチル化のレベルを示している。一種類の組織のみがメチル化されている。

30

【0133】

図10は、実施例4による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定された、血清試料におけるメチル化のレベルを示している。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。

【実施例1】

【0134】

MSP-MethylLightアッセイを使用した結腸癌内のメチル化分析

DNAは、Qiagen（登録商標）抽出キットを使用して、33の結腸線癌試料と43の結腸の正常な隣接組織から抽出した。各試料からのDNAは、アガロースビーズ法（オレク他、1996）に従って、亜硫酸水素塩溶液（亜硫酸水素、二亜硫酸塩）を使用して処理した。この処理は、試料内のメチル化していない全てのシトシンがチミジンに変換されるように行う。一方、試料内の5-メチル化シトシンは修飾されずに残る。

40

【0135】

メチル化状態は、当該CpGアイランドとベータアクチン遺伝子からの対照断片（イーズ他、2001）とのために設計されたMSP-MethylLightアッセイにより判定した。このCpGアイランドアッセイは、プライマーとtaqmanスタイルプローブとの両方におけるCpG部位を対象とするが、対照遺伝子は対象にならない。この対照遺伝子は、全DNA濃度の尺度として使用され、CpGアイランドアッセイ（メチル化アッセイ）は、その部位でのメチル化レベルを判定する。

50

【0136】

方法：EYA4遺伝子CpGアイランドアッセイは、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

順方向プライマー：CGGAGGGTACGGAGATTACG（配列番号6）、

逆方向プライマー：CGACGACGCGCGAAA（配列番号7）、及び

プローブ：CGAAACCCTAAATATCCCGAATAACGCCG（配列番号12）。

対応する対照アッセイは、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

プライマー：TGGTGATGGAGGAGGTTTAGTAAGT（配列番号8）

プライマー：AACCAATAAAACCTACTCCTCCCTTAA（配列番号9）、及び

プローブ：ACCACCACCCAACACACAATAACAAACACA（配列番号13）。 10

【0137】

反応は、以下のアッセイ条件において、各DNA試料について三重にして実行した：

反応溶液：（900 nM プライマー、300 nM プローブ、3.5 mM 塩化マグネシウム、1単位のtaqポリメラーゼ、200 μM dNTPs、7 μlのDNA、最終反応体積20 μl）；

サイクリング条件：（95 10分間の後、95 15秒間及び60 1分間を50サイクル）。データは、既に文献において説明されているPMR計算を使用して分析した（イーズ他、2001）。

【0138】

結果：正常な試料の平均PMRは0.15で、標準偏差は0.18となった。腫瘍試料の平均PMRは17.98で、標準偏差は18.18となった。腫瘍試料と正常な試料との間でのメチル化レベルの全体的な差異は、t試験において有意である（ $p=0.00000312$ ）。この結果は、図1に表示されている。 20

【0139】

このアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）も判定した。ROCは、診断試験の種々の潜在的カットポイントに関する、偽陽性率に対する真陽性率のプロットである。これは、選択されたカットポイントに依存する、感度と特異性との間でのトレードオフを示す（感度における任意の増加に特異性の減少が伴うことになる）。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる（面積が大きいほど良く、1が最適であり、無作為試験では、ROC曲線は0.5の面積を有する対角線上に存在することになる、参考：J.P. Egan. Signal Detection Theory and ROC Analysis, Academic Press, New York, 1975）。MSP - Methyl - LightアッセイのAUCは、0.94である（図2）。 30

【実施例2】

【0140】

HeavyMethyl MethyLightアッセイを使用して分析した結腸癌内のメチル化

同じDNA試料を使用して、HeavyMethylアッセイとも呼ばれる、HeavyMethyl MethyLight（又はHM MethyLight）アッセイにより、CpGアイランドのメチル化を分析した。メチル化状態は、当該CpGアイランドと上で説明したものと同一対照遺伝子アッセイとのために設計されたHM MethyLightアッセイにより判定した。このCpGアイランドアッセイは、プロッকারとtaqmanスタイルプローブとの両方におけるCpG部位を対象とするが、対照遺伝子は対象にならない。 40

【0141】

方法：CpGアイランドアッセイ（メチル化アッセイ）は、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

順方向プライマー：GGTGATTGTTTATTGTTATGGTTTG（配列番号10）

逆方向プライマー：CCCCTCAACCTAAAACTACAAC（配列番号11）

順方向プロッকার：GTTATGGTTTGTGATTTTGTGTGGG（配列番号15）

逆方向プロッকার：AAACTACAACCACTCAAATCAACCCA（配列番号16）

プローブ：AAAATTACGACGACGCCACCCGAAA（配列番号14）

【0142】

反応は、以下のアッセイ条件において、各DNA試料について、それぞれ三重にして実行 50

した。

反応溶液：(400 nM プライマー、400 nM プロープ、10 μMの両ブロッカー、3.5 mM 塩化マグネシウム、1× ABI taqman緩衝剤、1単位のABI TaqGoldポリメラーゼ、200 μM dNTPs、及び7 μlのDNA、最終反応体積20 μl)；

サイクリング条件：(95 10分間)、(95 15秒間、64 1分間(2サイクル))、(95 15秒間、62 1分間(2サイクル))、(95 15秒間、60 1分間(2サイクル))、及び(95 15秒間、58 1分間、60 40秒間(41サイクル))。

【0143】

結果：正常な試料の平均PMRは1.12で、標準偏差は1.45となった。腫瘍試料の平均PMRは38.23で、標準偏差は33.22となった。腫瘍試料と正常な試料との間でのメチル化レベルの全体的な差異は、t試験において有意である(p=0.000000326)。この結果は、図1に表示されている。このアッセイのROC曲線も判定した。MSP-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.91である(図3)。

【0144】

このアッセイでは、結腸試料の追加的な組を試験した(腺癌25、正常33、及び腺腫13)。この結果も、有意な差異を示した(図4)。ROCは、図5～7に表示されている。

【実施例3】

【0145】

HeavyMethyl-MethylLightアッセイでは、その他の組織集団に対しても試験を行った(図8)。結腸癌試料以外では、二種類の乳癌組織のうち一方のみがメチル化された。しかしながら、21の追加的な(病期の異なる)乳腫瘍の集団では、一種類のみがメチル化された(図9)。そのため、この標識は、結腸腫瘍試料に特異的である。全てのプライマー、プロープ、ブロッカー、及び反応条件は、結腸癌試料の分析(実施例2)に使用したものと同一とした。

【実施例4】

【0146】

リアルタイムPCRによって分析された12の結腸組織も、外科処置の前に取得されたペア血清を有した。Qiagen UltraSens(登録商標) DNA抽出キットを使用して、この血清1mLからDNAを抽出し、このDNA試料に亜硫酸塩で処理し、これらの試料に対してHeavyMethyl-MethylLightアッセイを実行した。対照遺伝子は、三種類の癌血清試料と三種類の正常な血清試料に関して増幅されていないため、これらのケースにおいては、試料の調製が正しく機能しなかったと結論できる。その他のケースでは、癌試料において、正常な試料よりも高いメチル化の証拠が存在した(図10)。

【図面の簡単な説明】

【0147】

【図1】実施例1及び2によるMSP MethylLightアッセイとHeavyMethyl MethylLightアッセイとによって判定されたメチル化のレベルを示す。

【図2】実施例1による、腺癌に関するMSP-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示す。

【図3】実施例2による、腺癌に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示す。

【図4】実施例2による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定されたメチル化のレベルを示す。

【図5】実施例2による、腺癌及び腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示す。

【図6】実施例2による、腺癌のみに関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示す。

【図7】実施例2による、腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示す。

【図8】実施例3による、HeavyMethyl MethylLightアッセイによって判定された、種々

の腫瘍及び健康な組織におけるメチル化のレベルを示す。

【図 9】実施例 3 による、HeavyMethyl MethyLightアッセイによって判定された、種々の乳癌組織におけるメチル化のレベルを示す。

【図 10】実施例 4 による、HeavyMethyl MethyLightアッセイによって判定された、血清試料におけるメチル化のレベルを示す。

【配列表】

Sequence listing

<110> Epigenomics, AG

<120> Method and nucleic acids for the analysis of a colorectal cell proliferative disorders

10

<160> 15

<210> 1

<211> 29993

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 1

```

ctgggttttc cottaaggtt gcttttaaat gaaattaaaa caaaaattat gttttggatt      60
atgagctcct agagcgcttt gtttaatttg acctatacaa aatctaattg caagacagtg      120
ccatgcacgt ttgaaaaata aacaaatagt aaatggtaac tgcagaggca toccattcca      180
gaggagtttg ttaagggaaat tgctaataag tgaatcctat atttccactg atttacccta      240
taaaagtotta tattttttat ctcccactc ctcccaaaac acatccottt tcagactgag      300
ttgaacatgt acaaatatct tgagagcctg actcatgtca tgcaggggcc actggtgttt      360
ttgaatcact tcaagaatct ggcagcaggt ctctgaactc aatttccccc atgtgtcttt      420
ctaggccctt tgcgtttctc ccactgttct actttccctc tcttcttcat tgtctgtact      480
gtatttgcact actgggctaa tagatgctag ggaagggtta tgagtaaccg gtacaatatt      540
tcaggaaagt gatttgcctt ttaattgtgc atttatgaat tgtttgcatt ttaccacaaa      600
taagatagta agtaaaacaa taaataatac atgaatttta aaaagacgcc tcaacttcag      660
agacttcaag tatatttttag acaagaaaag caataattaa ataagcacag aatttaaaaa      720
gtaatacctc aaagtaaaat ggacacaaca ttttgttccg gttatgaaaa ggggaggctt      780
gaaaatatct cttgggtgagc ctgagggaca tatggaatgt aattctttta accaatgttt      840
ctcaaaactgt atgtgagata atttttagtg gtacatgaga aataactttt atttctacaa      900
tataggttcc tttgcaagat catcttctat tcatggcggg ttttattagt tttccattta      960
tggtgactat aaaaaatgtc ctttatcaga taaacttatt taataaaaaat agattattta      1020
aagatacata ttaagtcaat aatataggcg atatggctat aattataaaa gtgatattca      1080
atgtaaatgc tggaaataag gcctcattta agcaaaacaat acatttttgc ctttataacc      1140
ctaaaattct gtttcctatg ttaaacttat ttcaaatgtg tactgaaaat tgacgtttta      1200
tctgacacct agtgggtgct atgttaatat atgtatatat aagacaacta ttagaaggta      1260
gtaatatgaa gtcaataaac taatatatta tctcggattt taaaaataat ttctgtacat      1320
gtattccttat ctagatgtac aaaaaactaa gcaggagcaa agtgaccttg aaagcaagg      1380
cagtgtaaat gaaaaatctg actttagaag ggtacaaaga aacatgctaa gaaaaccac      1440
cctatattta tggttaacaat atgctaaaag atgaattttt attttattca aatcatacat      1500
ctcccacott tatttgtagg tgaacttagc acataatgtt ttatgccaaa atgaaattca      1560
aaatgttgtt gcccttttag gacagtatta aattcatcat tgtacttaat ccttcatga      1620
tatttgcctat agccacagaa cattcttaga cactatgatt cacaaaacat ttaaattgca      1680
tatttggctt gtaatatatt acatatttaa aagaattact attttctga ataaccattaa      1740
tactaataat agcatcacag tgaactaagag tggacttaaa taaaggctgg cttgaaacte      1800
aggctctgcc tttatttagc agcttctaaa aattctgagc ccttagtttt ctcacatgtg      1860
aaatggagaa aataaatctg caaaaattaat taaaatctgt cattcatatt tttctctcca      1920
gtgtatatta actggcattc ctcgtaggc cagaatgtgc tctcaacat gctocaaatc      1980
cgctttgtgc caacccact gccagaacc tttctacctt gagaaccaga aaaggaaaca      2040
ttatgcctgg caatgcctac accctccaaa ataaatctgc aggaagaagc acccagtaag      2100
tgatgagagc agcaacgact gcctttatca ttttaaattht acaacaccac cttttctaga      2160
gcctcttaag cattgtagat aattcccccac tcattaaaaa ataaattgta accataagta      2220
ttcagggttg atactgcttt tgaattagac agtgcctata tcagttgcat aagaccaacc      2280
taaagttagg gatgaaatct tttttctgaa cctttttcag aacgtaactt agtgaatata      2340
ttaaacttaa actttctttg aatgggagta atttctacgg attaatctgt aatctcttag      2400
accacacota aggtaaatga gaggttggtg tatcataggc tttgtgatta gagaccactg      2460
gatttgtctt tggaaaagtc actcatgatt ctttgggctt tggtttctc atcttttata      2520
ccggcttaat aatgaccacc gtagagttgt catggaagtt aaatgaactc atgtaccata      2580
agtgaccaat acaatgattg acaactcagt atttatcaat aaattaaaao atttattatc      2640
aatatgacag agaaggtgcc gctaaaatag acaatagggt tttggaagag gtgattaaat      2700
ggatgcaaaa tttatggatt gtttattccg tctacctttg ctgtgtcccc tggttgtggc      2760
atacacacgt gtgggtataa aatcgtaaat cctatgtagt cgcgtagtgc atgcgcagaa      2820

```

20

30

40

ggcttagaca	cgaaatgtca	tttcagcaat	gtgcttagag	aagctctgac	gccgccttgg	2880
aagtaagtgc	ttgctgcctg	accttttggc	gtctgggacg	gatgcctata	cctgcaccca	2940
gcagcactgg	aaggggcccc	ggcccttgcg	agcacagcct	atccccagac	cgcttagtcc	3000
ttcataacat	atatctccac	ggaaaaggg	atttctctcc	gtcagaaaaa	gcgccccagt	3060
ctggtctggg	ttggttttta	tttcacgttg	ttgcaagtag	gcgaagtccc	ttctgtctcc	3120
tcctttgggg	taagtggaaa	ggagtccggc	agggggcccc	cagtggcctg	cacaggggaa	3180
ctgggtagcg	agagagtcc	aggcaattcc	gggggctgcc	ccacagaagc	aggtggggat	3240
cgacagtggc	tctccggccc	agggaggaga	gcgcggtcgc	gggtccctcc	cctcagcctg	3300
gaggctgcag	ccgctcgagt	cgcccccggg	ggggggcggg	tggggcgggc	gcggagggca	3360
cggaattac	ggcggcgcca	cccgggacat	ccagggcccc	gaggccctgg	gcggtcccca	3420
cgcgagatcg	caaaccatga	caataggcag	tcaccgcagg	tcaataaaaa	acggagtggg	3480
tcctccgcgc	gcgcgcgcgc	cccgctcccc	tggcggcctc	ccccgaggcc	cccgcgcgcc	3540
tcacgagccc	gcagttagccg	gtggcgacgt	cgcccccgcc	ccacctccct	gcgcaagtgc	3600
gaggctgccc	gcagcgcggc	gcacgctccg	gcggttcccg	gcttcgcgcg	aaaacttcca	3660
tcctgtccac	gtgaagttgt	cgctgcctta	gagaggggga	aagagctgcg	ggaaaagccg	3720
gggagtgcag	actgcggcgg	ctgggcgcgc	tctctcattt	tcttttcttc	tcctttcccc	3780
cctgtgcgag	tcgggagttt	tggctcctct	cctttcctcc	tcctccctcg	agccggcttc	3840
tcctccgcgc	ccgcttctcc	cccgcttgtg	tacgctattt	gttgtggggg	ggccgaaggg	3900
gatgtcctgt	tttcaccaga	ggcacagcgc	gaaggggaaa	cttcgacact	ggaaggaaag	3960
agaataaata	cttaattacg	gacgcactga	accgcggctg	ggacagacac	ttcgggaacc	4020
cgaggcggac	cgggcgacga	ggtgagtgc	cccttcttcc	aaacccccgc	ccagggtctc	4080
cgggggagcc	tgagttgaga	gaacccccaa	actttccggg	aaagtgcgcg	aggtcccgcc	4140
ggggacgcgc	agcgtctggg	actgaggacg	cgagctgga	cggtgcgtgg	gcgctgcgt	4200
ccccgggggg	cgcttgaggt	ccgggtgccc	cacgcctgag	ggccccggcc	gctcggaacc	4260
cagcgggtgct	ctctgcctta	gaagacgtcc	ccaagcccca	agggctccct	ccgagcctgc	4320
ctgtcccttc	cggggtcggc	gcggagcctg	cgcttaacgg	agttcatcca	gcagtccagc	4380
gcgcggcttc	tacctgcacc	ccgcctccac	ctggcagagg	cgcgagcatc	ggggtctccc	4440
ccacatcttt	cttatgacgt	gtattacttt	ctgatgacct	cctagatggg	ccaggcgcca	4500
ggatgtgcac	ccagagtcc	tcggagggtc	acaggcgctc	gggctttccc	ggtgcgggt	4560
gcgtgtgtac	tttaaaggct	cgcttctaa	tctccaggca	ctgatcgggc	tttcaactg	4620
cgcgatcccc	actttaatag	tttttatgtg	gcgtggactg	aatgtctcct	gcagtttgc	4680
agggtcgggt	aaattagagg	cgcttgtca	gagcagtcgc	gttcattggc	tcgagtacgc	4740
ggtgccatgg	aaggcttata	acttctccaa	aggaaggga	ctggctgggt	agagcaggt	4800
tttctctcct	tccaagcctg	ctgggtctgg	ggaggcagtg	gaacttgaaa	tggctcggat	4860
tttttagcgt	gtgaagcgag	gtttggaagt	agacgtgtgt	gtgcttgttt	tattctgcgc	4920
cgcacagcaa	cccgaaactt	cgtttggtag	cacttgaaa	agttttctcc	ctttgtttgc	4980
gagattctga	acagctcgga	gcgattaggg	aatgtgcgga	ccgagtcogg	tggcagagct	5040
ggggcgaaa	cagagagcgc	aatttaattt	ttgtcatctc	ttccctgctt	gggaggatag	5100
tgtttccctt	caccaccacc	cctctttctc	cttctatga	agacaacgga	tttgcgcctg	5160
gggtgagagt	gtgtgcggga	gagtgtgtgt	gagactgtcc	tctctcacgc	cgtctcctgc	5220
gcctctcccc	gccatccoga	gcgggcctag	agagtcattc	atgaatctta	acctgagggc	5280
aggggaggaa	ggtgcaggtc	cctctgccct	ttctgccaa	gtgcagaata	gcgccccggc	5340
gtgtgttttg	ttccagagc	agttccacgt	ggagcaactt	cgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	5400
tgtgtgtgtg	ttgtgtactt	gatctgtgag	gaggtaacag	gactctggtg	ttcaaaccca	5460
gtgggcggtt	ggccattagt	ttgctttcct	ggctgtcatt	acagacactt	ccaaaatctg	5520
atacctaaga	gaaccaacag	gttaggtttc	acattaaagg	ctcactacta	acagttttct	5580
ttctccctta	cccttttttg	cttggcaccc	tgggatcaac	gtaattgttg	gagcgaaata	5640
cacctctctg	aatatggcat	tttgttcttc	ttctcatctg	tggccacttt	gtgaaccttc	5700
gggtgtttgt	cagtttccgt	gcgggctcct	gcgggattta	ggtgggagtc	ttaggagcgt	5760
ttaacaaccg	cgggctcccc	atcagcagct	tctgaagttt	cacttacacg	taggtgactg	5820
acaggattga	aagttgacga	tggttttttt	gtttgttgcg	ttgtttttgt	ttttaaaacc	5880
ttagggaagg	gattgtactt	gaattccttt	cccggtacg	gtttggtttt	aagcagaatc	5940
agtgcctttt	tttttttttt	tgtcttttaa	aatattattg	gcaagcttaa	acctgaagaa	6000
ccaaaaacta	gaggggggtg	ggagagaatc	cccccaaaaa	atatttgata	cgtgatacgg	6060
agcgttttag	gagactgcac	tcaaagacat	ttgtgtattt	ttaaaaataa	cattatccca	6120
agaaacaaaa	agcagtagta	acaagagaca	gattgttttg	tgtggagcaa	gactgccaga	6180
atctgatttt	tatggcaaca	atatcgaaag	cagacataac	tacaccacca	tttattgtta	6240
taaaccgtaa	aaatagtttg	ttccacotga	ttaaaagttg	taagtcattc	aaagttaaac	6300
ccgtatttag	gaatgactgt	acaagaatgt	taaaaccttt	gacagctaca	gctttgaaag	6360
caacataaatt	agatttgggt	aaaatgtctc	ctttctctga	ttattagtga	tatgtacttg	6420
tctttcataa	taagtaaaag	tctacaatca	atatggtttt	caaaagcctg	ttttcctttg	6480
taaatttctc	gaaaaatagta	tgtttcaata	tttaaagacc	attgtaacta	ccggttggtt	6540
cacaattata	actaaaaata	gatttactca	gttgttttct	ttttattagt	attgttgtaa	6600

10

20

30

40

tatttgaaat	tgaattttctc	atttccaaaa	taaaacgtct	cacatatatg	tatgtactca	6660
caattaacac	ttcttttaag	tagtaggctt	aagttttaaa	atttttataa	tcttaagatt	6720
tgtataaaaa	ggagtgaattg	tataaaaagg	aataataatt	attaattggt	aagaaaaata	6780
gatgtgaat	ttcagagggt	ttctagaagc	tggagaaaaa	aattgcatag	aagtttcttt	6840
tttgacgggt	gactggcaga	tgagttactt	gtcatttttg	tataatttat	ttttttcttt	6900
taataaggct	ttttgggtta	aaaaaaaaaa	aggaaaaaca	agtactccat	ttctaagagt	6960
ttccttttta	tttatgttgt	actttggggg	gtaataataa	tttaccatag	cacgggaaat	7020
agagtatcca	atttcatggt	ttcagttctt	gttgcaagct	ctaaatgact	gatgtcgtgt	7080
ctaaaaatat	attttatatg	cttgatattt	cattttaaca	ttttatgcac	tggaattaga	7140
tttttttagga	tttttagaaa	gatagaatga	cagaaaagac	atgactattg	ttataaaaaa	7200
ttagaatggt	aggaagttca	cattctaact	ttcaataaat	caaacttatt	ttgccccaca	7260
aaaactcaca	gtttttatac	agattttcaag	aagaggggtg	ataatctttt	tcactactta	7320
gttaagtgtt	aagtaattta	agaatgcaag	tatgtattat	gottttctcat	tatcattttt	7380
ttctgttagg	taaattgaag	aacactggac	attctgtaaa	aacaggcccc	tctttataag	7440
gagttttatt	accatagtto	tgtattgcag	ctgctgatca	tatttcatgg	agctgttaaa	7500
gcacttaaaa	cctaaaaatta	ggtactgtct	gggtgtaaat	atttcagatc	acttatttaa	7560
gaaataaata	gaaaagtgtg	ctatcaaaaag	taggagacgt	tttgaatcct	ctcattgaag	7620
agctgaacaa	acctctatca	aaacaccttc	ttcttttttc	agtgagaata	taatcttgac	7680
agttttcttt	ttcaaatgga	tattattctt	acatgtacta	aatgctaaac	tcttataaac	7740
tgccctccctg	tagagtatct	taaaactaatt	atattcagaa	atacagttgg	gggattttat	7800
tacaatggtt	actaggtgaa	ggaaatcaac	accaggggaa	tgggggtggc	ttgcagtgtg	7860
cctgcttctc	tcatgaattt	ttctgtctaa	actaagaaat	gacatgctgt	ttcaggcatt	7920
tgccctggag	atgggtgaga	tgcaatatgt	gtaatgctgc	atcttatagt	tagatgtgtt	7980
ttaatgaagg	ggacactgca	tagtcattaa	atcatttttg	gagccaaaact	tggtgtcatt	8040
tagcttgaac	ttaaagtggaa	gaaaatgaac	aagagttaca	cattcaaaaag	aagtacaagc	8100
aactttgatt	gcttttaaga	ggtttgaaga	ctttgttaaac	attactgtca	ctcaatattg	8160
cttgtggagc	tgtacattaa	tatatgcttt	ggtgatattg	catttttacgc	ttgaaatttg	8220
tcattcttag	tgttttctcca	ttcatctttt	tattagtaaa	gagatactga	aaatgaacac	8280
tactattctt	actcccttaa	cccctttcac	accctcagaa	aaagagatga	aactgattaa	8340
tttaaaatag	aaaccatttt	gtgttatcaa	aaccacattt	atatagtgat	ttgagacagt	8400
ttcagagagt	gcacctctga	gtctcaactgt	aacctttttt	gtcattgaaa	ggtgctaatt	8460
gatcttaggg	tactgacaca	atagtatatgt	ttgatatttg	aaacctttca	gagttgggtc	8520
ggcccttttc	ttacocctgag	atggatgatg	aagaaaagaca	ccattctaaa	ccattctaaa	8580
ataccagaaa	ttctcatttt	tttccaatat	gaaatgtttt	aatacagtat	gttcataatt	8640
ttaaagcttt	tatttacata	cagtaagtaa	atthatttta	acgtactttt	ggacagtagg	8700
agaaagacct	atatgtttcta	tcgtgttaga	atthttttagt	tttttttttt	ctgcacaggt	8760
agttttattt	ggtttataatt	tttaggcaaa	gtctgattcc	tattatcaca	tgaatathtt	8820
caaagtgaat	ttgcgttaaa	ccaatgtgga	atagcttttg	tatcaaccaag	gcataatatta	8880
atgtagatgt	caaatatgag	agcatatttt	cttgagtata	tttatatcct	aaagtgtatt	8940
tttaaataaa	agtggtcaact	gtagtcttta	gataattaca	atthtggtgt	cattattact	9000
ataatattaa	tcactatcac	catcataaca	tcatagctag	cattttactca	ggaatttcgt	9060
gcaaaacact	gttttaagca	tttatatgga	ttagctaat	ttaatctttt	taactatgcc	9120
gtaaattagg	tactttttgt	attcctattt	tacagataag	gaagctgaga	ccagctcatg	9180
cagcacagtg	gagccaggat	cctaactccc	cagtatgagg	ccagcacccct	tatccttaag	9240
cgtgtgctgg	gctcttgctt	ccatcagtc	tataccacca	tttttaggtg	gtacctgaac	9300
atthttgttt	aataataact	atthttttat	taaggataac	tagatattag	aaaaatttgt	9360
taaattttgt	attaaacctg	taacttcact	ggcaatatgt	tttgagacaa	gaccaaacaa	9420
agtattgaag	tcaagaaaaa	aaaatttaagt	atctgaagaa	acgtatttaag	taacagtga	9480
caagaatatg	gcttaaatat	ccacagtc	gaaggctgga	cagcaaatga	ctgaattttg	9540
agaaatgctg	tattttgtta	tgthttccaa	ttatcaagaa	cttatgacca	gatcttttaa	9600
atattttaact	aacatgtgga	atcttccctt	gctcttcaag	cottatccaa	attgggttaa	9660
tgttatcaac	tttgattttt	ctthttgttt	gtthttgttt	gtthttatgc	tggttttgaa	9720
tctcaaatct	gcacatttat	gttgaaccaa	ctaataaggc	ttgaagagtt	aaagagtga	9780
tgatggactt	ctggaggcag	gtthtaatta	taatggagct	goccatattt	tggaataaca	9840
ttcaatttat	ctggttatcg	catgtgtta	gtthttctgt	ggttaataact	tttgcgttta	9900
ataacctgtt	ttacaatttt	atagtatttt	tcoactgaag	cagtgggttt	cattttttta	9960
tttacttata	tactcagcca	cggatccttt	catttaaatg	gaaactgatg	atatgccag	10020
tagagaaatg	tgccactgct	ctaggtgaag	caggatgtag	gtagcctgag	aatgactcac	10080
caacagtaac	ctctcacggt	ggccgcgcgc	tctggagttc	tctctaagtg	tcttcaatgt	10140
atggaaactg	ctgcaaaaaa	attcaagctc	tctgacaaaa	gggtttaatt	cagagtacct	10200
gccctaaccat	gttcatgtgg	catcactaaa	aaacagactg	tcagatacgg	taaaatatct	10260
cccagtggtg	cataatcagca	gaaaggtgtg	tctactctcc	cttctataac	ttgagtatcc	10320
gtattaacca	gtcttcaaat	tcgatttagc	actgagaaaa	ttaaaactga	tcaaaatggt	10380

10

20

30

40

```

ccctgtgtgt agttacaggt ctgaatgagg cacaaggagc ttgtacctgc aaaggttgac 10440
tttattaatt agaacatctt toctccttta aagactgtaa gaagaaacac cagcagtgagc 10500
ctaacttgac atgacttttag attttcaogt aaattattgc tactatttct gttatccttt 10560
ccccctttct ttttaaaatg aaagggacat ttcttgtgaa agactacaat taaatcataa 10620
aaattttacat tcatgtgcca ttaagtttaa ttctactcac aaaagcaaca gtacagagtt 10680
tgaaattcta tccctaatac agtagtgtga ccacataccg ggagggtcca ttatgcacaa 10740
ggtcataatat acaattcaca gacctctgca tatacccaac ggagtgtact attcattaca 10800
tttcaacctct gactttgaac tccctaattg taaaagattt gaaaagaacc gaatgttctg 10860
attaagagat tgaatatttc taacttaattg ttctcagtat gttgaaagtg atgatgactt 10920
gggggaatca gcagatctct acattaccta attcttttct cttacatttg aatgcaaatg 10980
tataattcatg tgcggttatg actcaagtoa ttcttgctaa atttaattgac gttgtagggtg 11040
aatcacatttc agatttcoctt ttgcagggtt tccagtaatc taaaacaatg cttctagtag 11100
gtaacttaag catgcaaac tcaataaac ttgtttttgc attaaactta gttgataaga tgatggtact 11160
ttgttttttt tttgttttgt ttgtttttgc tttaatttag gtctagtttt ttccctaat 11220
gttatttttt ttagttgact catgaagaat tttaatttag gtctagtttt ttccctaat 11280
tgttgacttt agtttttaaa ggtttctgtc atgaaaaatg tttagcaaatg ttgtgggtact 11340
tggtaaatgc ttgttaaatg ctttttcoct atcagtggtg ctgaagactt gcaaaattag 11400
agtgggatgg atagatttct tttctactct gcatggcttt gaagactttg gagcttttat 11460
tgtattctta tatattttaca taccattccc aggaattatt agagagagaa tcattgtaac 11520
caaggtcaca ggtctaattc tcagggtatt aaattagctt taggtggaca attgtcctat 11580
acacacttgt tctgattaat gttgtcataa caaatatagt tataatatct tgatgcctct 11640
cctggggggc cattctggac tgtgttgaag ctgtctctaa cactctctca cgtccctaag 11700
atattcaacc acattttgtc atgattttta tgaggctcct cctggactta aaattcotta 11760
aaaaatttgc ctgctgccta tagggcaaat tccaaaatc tctgcaggga agataaccct 11820
tcatactgag aaccttgctc aggttgctct tctcatctct cactccccac tcacaacaac 11880
tctcttttcc agctgtatgg aaaactgcag ttctcaaat cactctggac atttccactt 11940
catttctttg tgcgtggaat gctttttctc tggaaaacat cgcctctctc cccctgcaa 12000
tatcttttct actgcttttt caataactta ggtgcaaaat gttagctcct ctgataagtt 12060
cctctgacct ccagagtctg agttgaacgt ttctttcttg ttactcccaa agcatccagc 12120
ttctacattt aacatagccc ttgccacatt gaaatgtaat agattacatt agtctaatac 12180
ctgctttaag ctgagaattt actggaagga tttagctgtat ttgtcatttc tgtatcgcta 12240
atgcacagtg cactgctgga catatagtca gtaggtagtt gttatattcc cattgaatga 12300
atgagtagag gtactgggaa tgagagcaga gattgtgaca ctgaacatcc cctccttgag 12360
actgggaaca gtgagaaggg cagtgtactat tacaaggtgg gactacotca ataacagct 12420
caggaggttt tggatataac ccagtagaat tgagctgtg aatccaggtc taggttatat 12480
gtatgtatac gtgaatgtag aaatgtgttt atttcttacc actgggaagt cagtgtctg 12540
gtggaataag cagagatcct gaaaatctct ggagatacgg taatttcata gtacttgaaa 12600
tctgagagag tcagtcttta tagcacagt agtaagtga aagaatatgg gggctggcg 12660
cgtgggtcca cacttgtaat ccagcactt tgggaggccg agggcgatgg atcacctgaa 12720
gtcaggagtt cgagaccagc ctgacccaaa tggcaaaacc ccgtctctac taaaaataca 12780
aaaaattagc tggcggtgtg gtgggcgcct gtaatcccag ctactcggga ggctgaggca 12840
ggagaatcac ttgaacccag aaggcagagg ttgcagtga ctgagattgc accattgcac 12900
tccagcctgg acaacagagt gagactccat ctcaaaaata aataaataaa taaaaggaa 12960
gaagaatatg gagccaggca ctgggttcca gacctcagct ctaacattga tgagtttga 13020
acatcaaaaca cattactgaa acagattttg cttcagtttc tcatgtgtaa cagaacatgc 13080
ctcatggggt tctgatgaga attcaatgag taaatatatg taaatatatt tagagttagt 13140
cttgatatga gtatcagttg ttattactat gattgggtat ctttcattag attaccccca 13200
aatgttccag agatatttag agotgaaggt cttttttggg gggctatgga ttggtgacca 13260
taaatggagt gtccagtagt ccaagtataa attagatact gtgggtcact ttggcaaatc 13320
tgaggttgta tttggagcct taagagaaga cactataggt gctcaacagt tggcattggc 13380
catttacggt gtgcagtaat atttctttta gtaaatattt cgcatacag taatctagat 13440
tgttttagag cttaaatctg tgtggttcc taaactactt aagcaattat aagcacgttg 13500
tataatggta gtactttata gccaatattt aagtttctct agttgctttt ttttcagccg 13560
taaggtagca attatgagaa tttgtataat tttcaatagt cagtgggct gatgaactca 13620
atgtaaaact tttaaaagg agctttacat attgctatga ttcttacct tagagagaca 13680
gtaggaggtg attagtaact ctacttacag aattttatc ttggattcag atataatggc 13740
tatgtggcag gatggggctg aaggaaaaag gaaagttaaa atattaattg tcaaggtctc 13800
atttttacag cttgtctgga actgctacca ggtgtatctg tatagtttta aaaatgataa 13860
cgttgtacct gaattcttca gtatatttaa ataagagttt tccaagctct ggttattgac 13920
attttgggct ggataattta ttcaggggat actgtcctgt gcttggtagg atgcttagt 13980
gcacgtctgg atgccaggga cctccctcc cctggtaatg atggtgtctc cagacattgt 14040
caggtagtct ctgggagcaa aattgcctct tcttgagaac ccataacctc agcagatctt 14100
aatacatatt gatatagtca aaaaactccc agggctctgc ataagaggat tgttctattt 14160

```

10

20

30

40

ccagtcaggt gtggagaatc ctaatacctt cctcccaagt ttaaacaatga agtcaaacaa 14220
ttctcattag tctgtgttga tagattaaat ttgcacagag gggattttaca gatacgttc 14280
acacagattg accatctcca gcatattttc cttttctgga aataatatat gagtgggagt 14340
aacagaatac ctgagagaga gtatgttaga agtaaatatt tatttgaatc atctatgtgt 14400
cttttcttcc ggttatttgt cagtagatag ttgggattta tttttaaata atgaccattg 14460
cctttccatt tctgtgggta aatattcagt aataagaaac ttttatttta tttagtctgt 14520
agtgttagaa aaggtaaagt tactgataat cacaactgct gaagattaaa atacttagtg 14580
agttaaatta tttgtttgta atgagaaatt ttcaaaagaa ttatgtgtag ctttcagttg 14640
taaccacaag ttcaagatct tgagttaata acatttgtac agctagaaga aagtaaaaat 14700
aaatatatta catgtaaaaa ctctcttttg tgaattctca gatccaaact tttaaagttct 14760
cattotatgg gtttgatgtt gaccaatata ttttatctat gaaatgatat ataattgatg 14820
taagtaaat ttgactgtgt ttgggcacca cctttacata atttaagcat atatgaaaca 14880
catttcaaaa atcacttgaa caaaatggga acaataatgt tcacataaag tgagagagga 14940
taacttttcc catatgagtt ttgggttgaa ttcaaaaatt attctgaaat atgaaacatt 15000
aatattataa atatatgatt agactaattt tcttaagagt tctaaacagt agataatttt 15060
tatcttatta gaaattgcaa agatacttga aattccacac ttatgcattg tctaatttag 15120
tggttgatct ttaattgtat taggtagata atcatggaag cagtcagact aacctggaga 15180
tttcacatca ttactaatt gatgcctaag taggcagggt agaggtaactt gaaaacacac 15240
acacacacac acacacacac acacacacac actcaactctc tctctctcac 15300
ttcctttgat ttgtgtttta attttgaat gtgtgcttag gtggcaaagg gctgcaaata 15360
cagcatactg tgtttgacca aaatattttt ctgtttccta ggtggagaag gacctgcat 15420
agtccttgt tagcagagag ataaagtggg tgctgggcaa ccaatgaca ggtggaggcc 15480
gttctcggg agtgttcggg agaatttgag acaggggttt aaatcacaga tagtggagga 15540
gagttctgt tcatcagtc acaggaagtc caaagaaggc acagcgaacc acaggtccat 15600
ccaggcactt tatgccagat attgaacggg aagcctagta gccctttagt tactggagaa 15660
cggccaaaaa cccagagggt ctatttttcc aaatgagcac ttctgggtt cataaatcaa 15720
ggaacccac agagtattca agtcacatat ctctttctc aggttgattc tttgtatagt 15780
gggtcctaatt gtggttaagac ttacttatga acattttatt tcttataatg ccgtcagtc 15840
cttcttttt tctcctggc atattctcac cacccttacc ctccatggcc ccaactccct 15900
taactactt gcctagtgtt cttttgtctc ctacctggac aaaataataa taataataat 15960
aatctactca tctttcaagg ctttagtcaa atgtcacctc ctctgtgaag ccttcttaa 16020
ggctcaggca gaattagttt ttttctctgt gtaataccat agcacttttt ttggactgtt 16080
aatataacag cagattgtgt ttgggctcat tgtatgtgt tgtctctag agagactatg 16140
aactcacaga ggggagagat catatctttt tccctccgta acctcaacac ctggagatgt 16200
taatggaaat taagtactg cactattcca tgcatactt taaagggcat taggtccaa 16260
accagacatc tgcaaggat gaatcctgtt aactttttgg aaaactggtt ctcttttgt 16320
tgtgtctatg aaagtgtgtt tattgtttat ttctactoc aacttattta aagcctcatt 16380
tgtaccaaga tattactgat ttctagtgg aaaaacagg atgtccggcg tacatttggt 16440
ttttcaataa actgacattt aaaagacaga ttctctgttg aggtttatgg tcttcaaat 16500
tctagttttc tccagaaaca gacottgatc tctttgttg ccttctgcta agatcgattt 16560
catgttttt tgaagaattt ttaaccccca gaattataga ttccatttga gagaaagcat 16620
gttctgtatt ttgtttgttc aatgttgagg agtgttgagg ccaaaaatcc cagatgtatc 16680
tattaaaaat atactgggc ttttgtgag ggaaattaca tcttttttt caggcacaat 16740
tgagggaagt aaaaaatttt gtttagtttt tagtggtttg tttttaggca ttttccatc 16800
aaagatgagc aagacccttc aaaaaccacc aatttgctta tttaggggg aaagtcttc 16860
tatgtccaga aataacatta aattaaagatt attgtttcca atagtttcaa aaattgtgt 16920
tttattttct tgtatgagtc attttttagc atagtgcagt acatgattgc actacatcat 16980
gacaaagcat atttgcctg tgtttcagtg ggtcacttta ttatcagcg tcagatgatc 17040
agatcagaag agagatctag cctaaccctt ccattttgca gatgagatgt tgtattatgt 17100
gaccttaaga ccttaagtca ttactcaga acaaaaacaga aaaagagAAC ttcatgctgg 17160
ggacacttca tgcctccaac tctacatctt accactttat ttttatttgt ttgtttctga 17220
tgaggagtgt agaattgttg aatcagacta cctttgtgtg tatccaggct ctgccactca 17280
tcagcgatgt gaatttggtc atgtaatttt ctgagtggct gtaagccata gttccagcat 17340
gtgtacatgg ggaataataa cagtactcgc ctcatggagt tgaaggaaat aattgaattc 17400
atgcaggaaa gacatttggg tcagtgcctg gccactata aaagctcagg ttatagtttg 17460
aattgatata ttggaataaa atgctgagtg tatttgatat tcagagaagg aaattcatgc 17520
tgctaaagca agtttttttt tttaatctgt tacttaaaaa atacaaataa gtcatacttt 17580
gtataacata ttaaaacaga gatgatagag gttacttttg agaggaaatga ccagagggag 17640
caagagagag gctttggaat gctgattatg tcttttatct tgggttgggt gctggctatg 17700
tgaaagtgtt tattcaataa aaattcatca gtgatcaact ttgtatttat gtattttatt 17760
ttactgtgca tatgtttatc tttcttaaaa agtttttaaa atacggatat atttaaaagta 17820
aaaagtggat ttactcatte ttattctctg caaatcagga taagttgtta tacttagatg 17880
tgcactcttt caggcatttt tttttctata tatgtgtaaa tgtaataact atgtgaggat 17940

10

20

30

40

gtaattttatt	ttcatttttac	atTTTTtaact	ccaataggat	catttgatttc	cttaaaaactt	18000
gctttttgato	tgctgaatct	tgaatattttt	tccacatcag	tacatatagt	tttgggtgct	18060
tctattttaat	gtatgcagat	atttccataat	ttcactgttc	ccctcttggt	gtatgtttac	18120
attgcttcca	tattttttact	attactaagt	atgttgcact	gatgattttt	atgtctcttcc	18180
gtacatctgc	caaaaatato	tgtagataaa	actctagatg	caatatttaat	agataaatat	18240
gtatgtgcac	tttccataga	aaataccaaa	atgctttttt	aaaagattta	tgaatcttgc	18300
atctttaagg	taattattctc	atctttctca	caaaaaccag	gtgcaaaaat	ttcaacttaa	18360
ttgaaccttg	taattatttg	tgctctgggt	aagaaaaatg	gttatagtag	taaatttcctt	18420
gaaactcata	tagtaatcgg	aatactccac	tatgattagg	ataaataatt	ctattaacga	18480
tatatattta	atatatacat	ataatttata	taattagttt	ctcacttaag	aatatttagt	18540
attcattttt	atgaatgcac	attatatttta	ottatgggttc	gtaagcccaa	atgttaggaa	18600
gaaataaato	agtaatatia	tattcactac	atTTTTtttt	acttagtacc	atcaaatatt	18660
taccagaatt	attaggagaa	atggttctaa	ctctcatgtg	attggtgaga	acttatgagg	18720
aatgatata	gtttattcta	gttaagagcct	actctgtgcc	aggcacagtt	ctaagcacct	18780
tacatatatt	acgatagctt	tttaacatag	agatgaaagg	tatagacatt	gtataagtaa	18840
taaatgacac	tactccattt	taaatgtgtt	gataaatatt	attatacatg	tcacaatato	18900
agttgtgtca	tatcaatgac	taattttata	atctgttact	tattataatc	tgtttaattgt	18960
ggaaataaaa	gttaatgcac	caaaatccag	aaaattgcta	ctcaaatgct	ggctaaagta	19020
actgataga	tacagtttta	aaatgaagta	tattaatcag	ttgattttgt	tgttcgattt	19080
ttatatgtag	aaaattctgt	ctccagaata	ttcagttctt	gtagtttttg	gttaagattt	19140
tgattaatct	tcaatggtta	tctagtgcct	ttaaaaagta	gtccaactca	gaatagctaa	19200
tgtattcctc	ttgcaattgaa	taaatatggc	tatcaatttt	tggtgggttt	tttttctctg	19260
agaatttctc	gttattctaa	gggatttcaat	aggacttaca	catataaaaac	tgaaaattat	19320
attactatgg	ggaagctgct	ttgtgccttt	cagaaggaaac	tctcttgcta	acttaagtac	19380
tgtatgtgtg	tagaatagct	aatattttcc	tcccaagaaa	tttcatgtat	gcagttaaaa	19440
cactcttaaa	ttgattaagg	atttgtttata	tatttccaga	agcactcaag	agtactttta	19500
tggtttataag	agtagagtgc	attagaatgc	cagaaaacca	tgaatacgc	agaggccttc	19560
aaaactgtgc	ccaacattcc	tgaactttacc	atataaacat	gtggggttag	ctggaaaaac	19620
aaaacaactc	tccttccccc	aacgtagggtg	aggcctgtga	tgataaacact	tcaactggct	19680
tgaatattaa	tttgatactt	ttctgtttaga	agtaattttt	attacttagc	aaatgaantg	19740
gagaggtaat	aaatatgaat	gatatatttt	tcttgagtaa	agtattattt	tacatcagat	19800
togaccagtt	acgttttatc	tttttgaaa	atgtattata	caaactacca	cagtattttg	19860
cctattaatc	aggggaagcta	aaaaacgttt	tataaacggt	gaatcaaaac	tctcactgct	19920
gtgagggaat	taaatttcaa	gcaatatact	ccttttatag	ggtgagaaac	tgaagtatgg	19980
agaaattaca	aggttttccc	aaagctatac	actgagtcac	ggcagacata	gaaatctaca	20040
attctgtttg	cctgattcaa	tctgaaaact	catgaaaact	aatttatcca	tttctgaca	20100
tgtgccttag	aggtatatatt	ccttattttg	ttatttatgc	tctcattcat	tcattcatgc	20160
atgcatttat	gcactattga	ctatttatgc	actcattcac	tcattcatgc	attttaaaag	20220
aatcggtgtt	tttgatgat	acagtcctga	tttagggact	atgaatatcc	tgaattttata	20280
tatcttagat	atttcttcaa	agaaactcat	tgcatttttt	tcacgatcat	gaaaaagaaa	20340
ttagacacat	aagaaaacca	agctggattg	tccaagtgtg	ggccatagca	gtgtctatgg	20400
gcagcacctg	aagctaattc	aggagtgaat	ctagtttggt	caagtgtctg	aacaagaact	20460
tggttgaagc	cctggaggag	atgctggggg	catagagtgg	ggacgaggaa	aaaccatagc	20520
actcttagag	agtactgtaa	ggactagtat	ccacatctct	accacctgat	gtctttacat	20580
ttggttcagt	caagagagag	ggggcaaat	attctgcttc	tcattctgcc	atcttctga	20640
tttcagttct	cacgctttta	attctttttt	attgcatct	ttttcttact	agtttaacca	20700
gtattttccc	gogctttctt	caccaaattc	gtttctttcc	atcagcttgc	ggagttatat	20760
tttttgatcg	aactgctggg	gttacaagta	atttgaaatg	aggaaagtgt	ctagcaactt	20820
ccctcagtc	agtaccctgt	aacagagact	tcagagtacg	tagtgatgac	acctgcccct	20880
ctccccctct	atagagagtt	tagtgggcaa	cttttttggc	ttgttctctt	gttcttttct	20940
tgcaagccca	agacttagga	ctcagacttg	gtttctgctt	gtatggctct	ccatctcttc	21000
ccttggaaga	gttctttccc	gggggctttt	taggtccaag	agcatttgga	ccctggggag	21060
atgaacttgt	agattctaca	aagaacatcc	aagtaccagg	caaaccacat	cttctgtag	21120
cttaaacggt	agtctttttt	cccccttcaa	ttttactgaa	gaataattta	gtctccaaca	21180
aacaagcaaa	cagaaccccta	gggtctttct	caaaggtgca	ttcttgctgc	tttgaagatt	21240
atcatcatta	attctotatt	cagctaattg	gttttctttt	acatttttat	ttgggtataa	21300
atgtgatact	ttgggtataca	ttaatgttga	tctatattaa	tacgtcaatt	tataattgag	21360
tgattttaaa	ataatgatgc	actatgacct	agttttatct	tgcttccac	ttaatgcatt	21420
tcctaagcaa	ttatgctttt	gtggctgact	gaattccctt	ataattccct	gttgggaaac	21480
aaagattttt	ttttaaattg	aagaagtgtg	cttggttaac	aggggcaccg	tacttaactt	21540
gagagaaaaa	gattaggaat	gacaggaatg	acagcatact	cctaataatct	aacagcctgc	21600
catacatgtg	aaagcaggac	acatagcagg	gaagcataac	gttgagttga	ctcaaaaacac	21660
caaatgtatt	tgatacat	ttttctgaat	tcttacaact	tcagcccttt	taaaggctct	21720

10

20

30

40

tggattttta	gaagctataa	gggcagtttt	tggtaaaggt	ggccctactt	otaattcagt	21780
tacagagtca	gtggaatgat	ttttatattc	aaatgctaca	ggggaattta	ttgagaggaa	21840
aaagggtaact	caaaactttcc	tggtatgcctc	aatataaaaa	ctggatcaat	aaaatttcc	21900
caagtgtccc	aaatttaagg	aaagcaaaaca	goatcttatt	taattacatt	cttaattagt	21960
atccactata	gacacaattc	aaatcagtaa	cttggcatta	gatgaatcag	atttattgcc	22020
atatatatata	actctcatgt	ttactttgtt	gtgtttggga	cttctccctc	cccataataa	22080
agaatatgac	tcacaggtgt	cacaccttga	ttcttgagaa	attaatgtta	tagaaaagtt	22140
gttttgaaag	atataattgt	gattttgtta	ttgtttttgt	tgctattatt	ttcttttatg	22200
gggatgggca	cacacttctt	gagatttacc	agatttacct	tgtagtccat	aaattatttc	22260
tttagatgta	totaatttgc	tgtttagttt	gtttcttgta	aaaaaattca	gtgaatatat	22320
ttttaaaaaac	atttttatgg	ttctcttcca	ggtttgtgtg	tatatititt	tcgtgtgtgg	22380
cttttcaatt	ttatttctgt	ttctttttgt	tctgttttaa	gtatacctat	ctagtttttt	22440
ccacattgct	ctgtagtctc	acattcttag	attcctaatt	tggtgttgtg	gctactctct	22500
actgtgtttt	gtttctttat	gtagcttata	attttttttt	tttttttgag	atggagtgtg	22560
gctctgttgc	ccaggcttga	gtgcagtggc	acgatcttgg	cttactgcaa	tctctgcctc	22620
ctgggttcag	gggattctcc	tgccctcagcc	tcccgatag	ctgggatcac	aggtgcccac	22680
caccatgccc	agctaaactt	tgtattttta	gtagaaaagg	gggttcgcca	tggttagccag	22740
gctggcctca	aaactctgac	ctcaagtgat	ctgcctgcct	gagcctccca	atgtgctggg	22800
attacaggca	ccctccaccc	gtagtttata	gtagtttata	acttttggtg	gatttctctc	22860
ttagaaccct	ttgtactctg	tgaggaatt	ttgcattccc	ctggagtcta	gggatttcaa	22920
acctctaggt	cagtctttat	tttattttat	ttttttgtct	tgagggttcc	ataccacaga	22980
tgcagtaaac	atttagaatt	tacatcctgc	aaggtgaag	ttttgattta	tctcactcaa	23040
gaaattattt	tcttttatto	tcttcccaaa	ggctccatca	taggacaggc	ttctttgtctg	23100
aatctgatgg	tgggcccagt	ttttctatcc	cccctccaat	aaatgtgaca	aaacttttag	23160
actccttcc	ctgtggattg	cctcttgcct	ttgcttctctg	cccctcgcca	taaaagaaga	23220
taatgacaac	aaaacgataa	caacacaaat	gtaaacgtac	cttttctctc	taacttttcc	23280
atatcatcaa	tttctcatga	attaaggtgt	gatacctgaa	agtcacattt	gcttatcag	23340
tttatattoat	atagttcctt	tgtcttattg	atgtatctct	catattatcc	ctcatatcca	23400
cttctccagg	cctttttcca	cccctatgta	gtctagattc	tcttggcttc	tcacttgagg	23460
cgctcacagca	gcctttaagt	tgccacttaa	ctccacttct	tgttcatctt	gtttgtcaga	23520
aatctgaagt	agatgtgttg	ttgcaatgat	atcacatgtg	ccattctttg	ttttgggggt	23580
tttaaggctt	ttaagggtat	caaaaatttg	taataaccaa	ttgtcttaat	tgtattttgt	23640
acttattctc	ctgccttttg	caacttaaaa	tgtcttaaca	tctgtttaat	actgaatgct	23700
gatgctttcc	tattcccttt	tctttcacat	gtccgtctat	aattgtttat	tgattataat	23760
agtctctcaa	cactaaaggc	accagtcaca	actttgatgt	tatacagaat	gacaaactaa	23820
aggtgacaaa	tgctaattgac	ttaatcgagg	agttgttcat	ttttacaago	ttacactgag	23880
tcagagaatt	ggtaaaagac	tggtgacttt	tggtactat	ctaaaataaa	ttgggttaatg	23940
tagctcctgg	agatcagtg	ttagtataat	actcttagtt	gagcagggtt	aaaaataatt	24000
acatttgttt	aagttgcaga	tactactcta	ctgtacagca	aagaatgtta	aaatgtttta	24060
attcagtata	tgaagagcaa	aatataaaaa	caggttttct	tccactctca	ctagcaagca	24120
aagtgtgtctg	tatttttgaa	atatattttt	tgtttaatca	taacaaaata	taatacaaat	24180
gttattaaaa	gcctattttt	atggatgaag	acagtatat	ttagagatat	taattagctt	24240
ttccaagatc	atagatttat	ccagtagtaa	aagcaagttt	tcacaagctg	atctatttta	24300
ttccagtcct	tatttggaat	cactaaactt	acattccctt	tagcaaaact	atcgttttca	24360
tttctagggt	ttcaagagtt	caatgctaaa	cttgggagat	ctattcttaa	attctctcaa	24420
agtgaacac	attttctcca	ggatgatcat	aaagtcatca	gatgtgtgtt	aagcaatata	24480
tatagtcata	tactcttgat	caaaaaagat	ttccaggtta	cacagaagag	agattttatg	24540
ctgagaaaaa	ggcagattgc	ttctaagaaa	ggcttcaaat	atattctctt	ctgacaggct	24600
acaggagagc	cagctagatg	aaccattaca	gtgtgtacaa	aatgctcagc	agaataattt	24660
ctcagtactg	gtagggaaga	gcaataggag	taacacaaga	gaaggaaagt	tggtctgcag	24720
agtctgcctt	agtatccgta	gggtgatga	ggttgcttgg	gctaagaatt	cttccacatg	24780
tctccctggg	acaatttact	cagaattact	tctgtgtttt	ctaggctatc	taggcaacca	24840
tcaccaatta	gcaaacacag	acaaaataga	acaccttgtt	tggacctgct	tgtcaaaaat	24900
caaatgatca	taattttata	ttccagggaag	acttgcctatc	aatgaactt	atgacaaatg	24960
acccaaatga	ttctcacaaa	gtagagcttg	ttgtaacttt	tagcatgaga	agtatgaacc	25020
ccattatcat	tttttaaaaa	ttttgagtta	aatggaccgt	tttgcaaaagt	ccatgtttcta	25080
tctttataga	cagctcaaaa	atagctcagc	atctagtgtg	taggttggct	ccatttaagg	25140
agcttgaagt	caggcaaggt	gctcattact	attcatccag	atctgtttct	tggaacacct	25200
agctgttttt	cttttctacg	gccagggag	agagtcagtg	gcatagtcca	agaatgtgca	25260
tctccatgct	tctgaacagt	tggccataga	attggagcta	ggtgttcttt	gtgccattgg	25320
ctttctctct	tggcatgctt	cccgggtgtg	tggagccagc	cagtgcttga	tccagcttca	25380
cagaccagct	aatgaaattt	ggagggcaga	gtaggttaact	aggtacacaa	gaattgtaaa	25440
gcaatgcccc	tctggacagt	tgtacacaac	tataacttct	caataatgta	acaggaatat	25500

10

20

30

40

aaactgttag	acttccatata	ccattgcaat	ataaagaaga	taattgaagg	ccgtgaagat	25560
agctcatgaa	atgcaaggaa	gaattggaca	actaagcaac	aggaagagca	gagaaacagt	25620
gagactttgg	gagtcacaag	atctgggtgc	ttaaattctg	ccaggacttt	cttgcctatct	25680
tcatttttgc	tcctctttct	cggtcagttc	tcttctgtct	ttccctacag	accagctttt	25740
ttccacatgg	ataggaacg	tttccaagtt	ttatatccta	ggggttttgc	caactgaagga	25800
ggactagcct	gataattttcc	cagactcata	tcctaaggaa	gatgaatcat	tagatccaag	25860
taattttcgtg	caactggaga	agacttgacg	aocctaccta	atgggttaag	ctggatatgc	25920
atctgtggga	gggagatatg	ttttgtgggt	ataatacaca	tgcaagcaaa	ccttaatat	25980
gtacaagata	cgcttctgaa	aatttacttg	cagtttgaaa	atctggaagc	caaacagtag	26040
accaactgtt	gtgagtgtta	gaatttagtg	taatggcaat	ttctgtgacc	caggcaactc	26100
tgcataggca	gaaagattct	tgaaagcccc	accaggttg	gaaagggctc	gtgtcagagg	26160
tcatgagtgg	gactcttcag	gcacctgttt	ccccatccca	aggctcgcac	atggactgga	26220
acaaaagttt	tggcagctgc	aattttttaa	ttttttccca	agggtatcta	gggatttaaa	26280
gcagtaggga	atgtacttcc	ccactttccc	ttgttttccc	tttcaactgca	gcaagaggca	26340
agtatatgcc	tcagccctgc	ttgtaccttc	acaggagact	catgtacagg	ttcccggtct	26400
tggtcgcagg	acagtgtgag	gctgctgaca	gggcgcagaa	atggcgagaa	caatggaaca	26460
ggactgaggg	agaaggaaga	ggaatcgtcc	ccagaactac	tacttgggac	ggtggtccca	26520
gggagcaaaa	aacacccctc	gagccctctc	aaggggcctt	ttggcagagc	ggtactaccg	26580
ctagacactg	ccatggctgc	aggtaggact	gattaaagaa	tttctgattt	cttctgagga	26640
cagggtaaag	ctctgaattg	tttttagaga	ctgcattcag	atctatatatt	cggaaccatc	26700
actctggttg	cactgtgaac	ggtaacgtcc	agggagcagg	actggaggga	aggagaccat	26760
tacgtggctg	ttgctcctgc	ccaagcaggg	aacaatgatg	gcggaaacgc	tgtactggca	26820
gagaggagag	agaggaggga	tttggcgaac	ttttggaggt	attggtagga	cttggttaata	26880
tattgaatgt	ggagagcaaa	tgggcagggg	gtcagtgaac	aagcctaggt	gtttggcttt	26940
gatgactggc	tatgctgtg	ccggttgtgt	acagaatcca	gaggttttag	gtttccatgt	27000
gcagcgtcgg	tcctcattcc	gcggcagcct	ggtgtggagt	tgagatgtgc	ccctccact	27060
ccatgttcac	gtttctttag	ccagagcaaa	gcctgcctgg	acaacctagg	tttctttctt	27120
tccttcttct	ttttctctag	agagagaggg	tctccgtctc	gtcacctaga	agaagtgcag	27180
tgctgtgac	atagctcact	gcagccttga	actcctggcc	tcaagtgatc	agaggattag	27240
gtgtacttct	ctacaaactt	ctcaaacctc	cttcagcctc	tcatttctta	agggacctta	27300
cagtctctcc	cacctggacg	gcgcctatgt	gcctcattcc	atttctgaga	attgtcttaa	27360
aactttatat	agaaacttgc	tattatgtat	ttaaatgaga	agaaatgttg	aattttgaat	27420
tctaattttc	taagacaaga	gtttgtagct	cgcttctagc	agagttaaag	aaaaagatat	27480
gatgaatggt	ctatatattg	aaaactgcag	aagaaataat	ctaatatgga	atgggtgagg	27540
ttgctacagg	tggtgcacaaa	ataattgcgg	tttttgctgt	tactttcagt	ggcaaaaacc	27600
gcaattgttt	ttgcacaaac	ctaataatac	tgtttgaaat	tcataatttc	tggtggaaca	27660
gtcttgagat	agagcgggaa	ctagattatt	ggctcataaa	acagcatgca	gttactgtta	27720
ttccttaatc	ttatatcttt	attatgaggt	aatgcttctc	ttacttgatt	tgagagaatgt	27780
tctcatcttt	ttctcatata	tttgtgaaaa	ctaaatgtta	aaggaaattaa	cataacaacc	27840
attgctaata	tatgatgtaa	aataatactg	tgtctgcaat	tagcctaggt	agttttactt	27900
ggttcaataa	tataaaatca	ctaggctcat	aataattttg	taccttagtg	tgattggcca	27960
agaaaaaaat	tcacgttacc	ataaaaagtc	aaaccaagta	acaattaatc	taaaattcaa	28020
ggaaatataa	agcaaaagtat	tatgtttgaa	catggaacat	taatgtaaat	aactccoccaa	28080
cagttcatga	aatagattct	gaactggcag	ttgacaaaag	aaggctagtt	ttggcttaat	28140
tcctctatgc	tcctaatact	ttcctgaagt	cttattttaat	ttcacttgcc	ttagcaacag	28200
tactctgaga	tggtgggtgca	tctggaaaaat	tatcacttct	ttcctgacaa	tcagtatctt	28260
taatttaatt	cttacatata	ctttctggaa	atattacatt	catactttga	tgacgtotta	28320
aaaataattt	caatgtaata	attatacatg	tgtgggtgag	aaattgtggt	ccgtaaaaaga	28380
tacttttaaa	tcctaattgtc	tgtatttggg	aatgtgacct	catttggaaa	cagggtcttt	28440
gcaggatatga	tcaagttaaa	atgagatttt	actggattag	gatgggtcct	aatacaatga	28500
ctgttgtact	taagaggaaa	atttgtacag	agacatacac	acacacaaaa	gaatgccatg	28560
taacgttagg	cacggagaac	atcatgtgac	aatgaaggca	gagattggag	tgatgcatct	28620
atgagccaag	gatggccagc	aacccccaga	agctggggag	agacaaaagga	tgcttcccta	28680
ggatctccag	agcaagcata	aatctgccag	caacttgatt	taggacttct	ttcctccaga	28740
actgtgagaa	tagatttcag	ttctaagcca	ccagtttgt	ggtactttgt	tataggagtc	28800
ctaggaaact	aatgcaacat	gctatgttgt	aaataaacag	tagttctaatt	tggtataaat	28860
aataatttta	agtataattt	attattaggt	cagggtgagta	ggaaattgcc	tggtagacta	28920
attatcaatg	ttgtattttc	tgaaaagtta	aaatattccc	attcagtaaa	taatacttgt	28980
ctaaaagttt	ctatctgtat	tgtcctaata	caaagcaaaa	attaaaaatg	agtcagttat	29040
gtacctgaaa	aatgtgaaaa	aggaaaagaaa	aatcttttag	gaaagatttt	tcctaaaaatg	29100
gctatacatt	tgagaaagaa	ttttaaaaact	taaatcatct	ggctgtttat	tcctattttt	29160
tgtttacatt	atcagataca	tatatgtatga	tttcaatacat	tatgtatgtt	acattcaatc	29220
aatattttatt	aaatacctaa	aatttgctag	gccttgagct	aggtattgta	gataggtaaa	29280

10

20

30

40

```

taagacaaac attcccttcc cctaaagaga ttatttttggc atgaaattta atctgtagaa 29340
gaagtgaag aggccatttg cagagtctac catgaaaatt cattttcact atctgctgta 29400
gttttaacctg atcctgtgaa accatttttag catcatttgg ttttactttg tgcttctgta 29460
ttatatttggg gaaaaataaaa tttaacttatt gcacagacaa cataaaatta attaaagtat 29520
gtgaaaccaa aaatgtatatt gtttatcaaa ttttttttag tgtttcccat tcatcagtat 29580
ccaaatacat tcttagttgt gcatccatgt tagcataact aaaatgtggg gttotttattt 29640
tttcatctaa ttcacaatca acaatgttca cttttccact tttttttttt gagacagagt 29700
ctcactctgt cacacccagg ctggagtgca gtggcatgat cttggcacac tgcaacctcc 29760
gcctctctggg ttcaagcgat tctcctgcct cagcctcctg agtaattggg attacaggcg 29820
cccgccaca tgcccggtta attttttcta ttttagtaga gacagggttt caccatgttg 29880
gtcaggctgg tctogaactc ctgacctcag gtgatccgcc cacctcggcc tcccaaagtg 29940
ctgggattac aggcattgaac caccacgcct ggccctcoat catttttata att 29993

```

<210> 2

<211> 29993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 2

```

ttggtttttt ttttaaggtt gtttttaaat gaaattaaaa taaaaattat gttttggatt 60
atgagttttt agagcgtttt gtttaatttg atttatataa aatttaattg taagatagtg 120
ttatgtacgt ttgaaaaata aataaatagt aaatggtaat tgtagaggta ttttatttta 180
gaggagtggg ttaagggaat tgtaataaag tgaattttat atttttattg atttatttta 240
taaagtttta tattttttat ttttttaaat atattttttt tttagattgag 300
ttgaatatgt ataaatattt tgagagtttg atttatgtaa tgtagggttt attggtgttt 360
ttgaattatt ttaagaattt ggtagtaggt ttttgatttt aatttttttt atgtgttttt 420
ttaggttttt tgcgtttttt ttattgtttt attttttttt ttttttttat tgtttgattt 480
gtattgtatt attgggttaa tagatgtagt ggaagggtaa tgagtaatcg gtataatatt 540
ttaggaaagt gatttgtttt ttaattgtgt atttatgaat tgtttgattt ttattataaa 600
taagatagta agtaaaaaaa taaataatat atgaatttta aaaagacgtt ttaattttag 660
agatttttaag tataattttag ataagaaaag taataattaa ataagtatag aatttaaaaa 720
gtaatatatt aaagttaatt ggatataata ttttgtttcg gttatgaaaa ggggagggtt 780
gaaaaatatt tttggtgagt ttgagggata tatggaatgt aattttttta attaatgttt 840
tttaaattgt atgtgagata attttaggtg gtatatgaga aataattttt atttttataa 900
tatagggttt tttgtaagat tattttttat ttatggcggg ttttattagt tttttattta 960
tgggtgattat aaaaaatggt ttttattaga taaatttatt taataaaaaat agattattta 1020
aagatatata ttaagttaat aatataggcg atatggttat aattataaaa gtgatattta 1080
atgtaaatgt tggaaataag gttttattta agtaaaatat atatttttgt ttttataatt 1140
ttaaaatttt gttttttatg ttaaatttat tttaaatgtg tattgaaat tgacgtttta 1200
tttgatattt agtgggtgtt atgttaatat atgtatatat aagataatta ttgaagggtt 1260
gtaatatgaa gttaaataat taatatatta ttttgatttt taaaaataat ttttgatat 1320
gtatttttat tttagtgtat aaaaaattat gtaggagtaa agtgattttg aaagtaaggt 1380
tagtgtaatt gaaaaatttg attttagaag ggtataaaga aatatgttaa gaaaatttat 1440
tttatattta tgtaataaat atgttaaggt atgaattttt attttattta aattatatat 1500
tttttatttt tattttagg tgaaattagt atataatgtt ttatgttaaa atgaaattta 1560
aaatgttgtt gttttttgag gatagtatta aatttattat tgtatttaat ttttatatga 1620
tatttgttat agttatagaa tattttttaga tattatgatt tataaaatat ttaaattgta 1680
tatttggttt gtaatatatt atatatatta aagaattatt atttttttga atattattaa 1740
tattaataat agtattatag tgattaagag tggattttaa taaagggttg tttgaaattt 1800
aggtttggtt tttattagta agttttttaa aattttgagt ttttagtttt tttatatgtg 1860
aaatggagaa aataaatttg taaaattaat taaatttgtt tatttatatt ttttttttta 1920
gtgtatatat attggtattt ttcgttaggt tagaatgtgt ttttaattat gttttaaatt 1980
cgttttgtgt taattttatt gttagaattt tttttatttt gagaattaga aaaggaaata 2040
ttatgttttg taatgtttat atttttttaa ataaatttgt aggaagaat atttagtaag 2100
tgatgagagt agtaacgatt gtttttatta ttttaaatat ataattattt tttttttaga 2160
gttttttaag tattgtagat aattttttat ttattaaaaa ataaattgta attataagta 2220
tttaggggtt atattgtttt tgaattagat agtggtttata ttagttgtat aagattaatt 2280
taaagtagag gatgaaattt tttttttgaa ttttttttag aacgtaattt agtgaatata 2340
ttaaaattaa attttttttg aatgggagta atttttacgg attaatgtgt aatttttttag 2400

```

10

20

30

40

attatattta	aggtaatgta	gaggttgttg	tattataggt	tttgtgatta	gagattattg	2460
gattttgttt	tggaaaagtt	atttatgatt	ttttgggttt	tgggtttttt	attttttata	2520
tcggtttaat	aatgattatc	gtagagttgt	tatggaagtt	aaatgaattt	atgtattata	2580
agtgattaat	ataatgattg	atatttagtg	atttattaat	aaattaaaa	atttattatt	2640
aatatgatat	agaaggtgtc	gttaaaatag	ataataggtt	tttggaaagag	gtgattaaat	2700
ggatgtaaaa	tttatggatt	gtttatttcg	tttatttttg	tttgtgtttt	tggttgtggg	2760
atatatacgt	gtcgggtataa	aatcgtaaat	tttatgtagt	cgcgtagtgt	atcgcgtagaa	2820
ggtttagata	cgaaatgtta	ttttagtaat	gtgttttagag	aagttttgac	gtcgttttgg	2880
aagtaagtcg	ttgtttgttt	atttttgggc	gtttgggacg	gatgtttata	tttgtattta	2940
gtagtattgg	aaggggtttt	ggtttttcgt	agtatagttt	attttttagat	cgttttagttt	3000
tttataatat	atattttttac	ggaaaagggt	attttttttc	gttagaaaaa	gcgttttagt	3060
ttggtttggg	ttggtttttta	ttttacgttg	ttgtaagtag	gcgaagtttt	ttttgttttt	3120
ttttttgggg	taagtggaaa	ggagttcggg	aggggggttcg	tagtggtttg	tataggggaa	3180
ttgggtagcg	agagagtttt	aggtaaatttc	gggggttggtt	ttatagaagt	aggtggggat	3240
cgatagtggg	ttttcgggtt	agggaggaga	gcgcggtcgc	gggttttttt	tttttagttt	3300
gaggttgtag	tcgttcgagt	cgggtcgggt	gggggcgggg	tgggggcggc	gcggagggtta	3360
cggagattac	ggcggcggtta	ttcgggatata	ttagggtttc	gaggttttgg	gcggttttta	3420
cgcgagatcg	taaattatga	taataggtag	ttattcggag	ttaaataaaa	acggagtggg	3480
tttttcgcgc	gtcgtcgttt	ttcgcgtttt	tggcgggttt	tttcgagggt	ttcggcggtt	3540
ttacgagttc	gtagtagtcg	gtggcgacgt	cgttttcgtt	ttattttttt	gcgtaagtcg	3600
gaggttgtag	gtagcgcggc	gtacgttttcg	gtcgttttcg	gttttcgcgt	aaaaatttta	3660
ttttgtttac	gtgaagttgt	cgtttgtttta	gagaggggga	aagagttgcg	ggaaaagtcg	3720
gggagtgacg	attcgcggcg	ttttttatatt	ttttttatatt	tttttttttt	tttttttttt	3780
tttgtcgtag	ttcggagttt	tgggtttttt	tttttttttt	tttttttcgg	agtcggtttt	3840
ttttttcgtt	tcgttttttt	ttcgtttgtg	tacgttattt	gttgtggggt	ggtcgaaggg	3900
gatgttttgt	ttttattaga	ggatatagcg	gaaggggaaa	tttcgatatt	ggaaggaaacg	3960
agaataaata	tttaattacg	gacgtattga	atcgcgggtt	ggatagatat	ttcgggaatt	4020
cgagggcgat	cgggcgcgacg	ggtagtgat	tttttttttt	aattttcgtt	ttagggtttt	4080
cgggggagtt	tgagttgaga	gaatttttaa	attttttcggg	aaagtgcgcg	aggttttcgtc	4140
ggggacgtcg	agcgtttggg	attgaggacg	cgtagttgga	cgtgcgcgtg	gcgtttgcgt	4200
tttcgggggg	cgtttggagg	tcgggtgttt	tacgttttag	ggttcgggtc	gttcggatcg	4260
tagcgggtgt	ttttgtttta	gaagacgttt	ttaaagttta	aggggttttt	tcgagtttgt	4320
ttgttttttt	cggggtcggc	gcggagtttg	cgcgtaacgg	agttttattta	gtagtttagc	4380
gcgcgggttt	tatttgtatt	tcgtttttat	ttggtagagg	cgcgagtatc	gggttttttt	4440
ttatattttt	tttatgacgt	gtattatttt	ttgatgattt	tttagatggt	ttaggcgcga	4500
ggatgttgat	ttagagtttt	tcggagggtt	ataggcgttt	gggttttttc	ggtgtcgggt	4560
gcgtgtgtat	tttaaagggt	cgcgttttaa	tttttaggta	ttgatcgggt	tttttaattg	4620
cggcgatttt	attttaatat	tttttatgtg	gcgtggattg	aatgtttttt	gtagtttgtt	4680
aggggtcgtg	aaattagagg	cgttttggtta	gagtagtcgc	gtttattggt	tcgagtagcg	4740
ggtgttatgg	aaggtttata	atttttttaa	aggaagggat	ttggttgggt	agagtagggt	4800
tttttttttt	tttaagtttt	ttgggttttg	ggaggtagtg	gaattttgaa	tggttcggat	4860
tttttagcgtg	gtgaagcgag	gtttggaagt	agacgtgtgt	gtgtttgttt	tattttgcgt	4920
cgtatagtaa	ttcgaatttt	cgttttggtag	tatttgaaag	agtttttttt	ttttgtttgc	4980
gagattttga	atagttcgga	gcgattaggg	aatttgcgga	tcgagttcgg	tggtagagtt	5040
ggggcgaaaag	tagagagcgt	aattttaattt	ttgttatttt	ttttttgttt	gggaggatag	5100
tgtttttttt	tattattatt	tttttttttt	ttttttatga	agataacgga	tttcggtttg	5160
gggtgagagt	gtgtgcggga	gagtgtgtgt	gagattgttt	ttttttatcg	cgttttttgc	5220
gttttttttc	gttatttcga	gcgggttttag	agagttattt	atgaatttta	atttgagggt	5280
aggggaggaa	ggtgtagggt	tttttggttt	ttttgttaag	gtgtagaata	gcgttcgggc	5340
gtgtgttttg	gttttagagt	agttttacgt	ggagtaattt	cgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	5400
tgtgtgtgtg	ttgtgtattt	gatttgtgag	gaggtaatag	gattttgggt	tttaaattta	5460
gtgggtcgtt	ggttattagt	ttgttttttt	ggttgttatt	atagatattt	ttaaaatttg	5520
atattttaaga	gaattaatag	gttaggtttt	atattaaggg	tttataattta	atagtttttt	5580
ttttttttta	tttttttttg	tttggtattt	tgggattaac	gtaattgttg	gagcgaaata	5640
tatttttttg	aatatgggat	ttttgttttt	tttttatttg	tggttatttt	gtgaattttc	5700
gggtgtttgt	tagtttttagt	gcgggttttt	gcgggattta	ggtgggagtt	ttaggagcgt	5760
ttataaatcg	cgggtttttt	attagtagtt	tttgaagttt	tattttatcg	taggtgattg	5820
ataggattga	aagttgacga	tgggtttttt	gtttgttcgc	ttgtttttgt	ttttaaaatt	5880
ttagggaaagg	gattgtattt	gaattttttt	ttcgggtacg	gtttgggttt	aagtagaatt	5940
agtgtttttt	tttttttttt	tgttttttaa	aatattattg	gtaagtttaa	atttgaagaa	6000
ttaaaaatta	gagggggtgg	ggagagaatt	tttttaaaaa	atatttgata	cgtgatacgg	6060
agcgtttttg	gagattgtat	ttaaagatat	ttgtgtattt	ttaaaaataa	tattattttta	6120
agaaataaaa	agtagtagta	ataagagata	gattgttttg	tgtggagtaa	gattgttaga	6180

10

20

30

40

atttgatttt	tatggtaata	atatcgaaag	tagatataat	tatatattata	tttattgtta	6240
taaatcgtaa	aaatagtttg	ttttatttga	ttaaaagttg	taagttattt	aaagttaaat	6300
tcgtattttg	gaatgattgt	ataagaatgt	taaaattttt	gatagttata	gttttgaaag	6360
taataataat	agatttgttg	aaaatgtttt	tttttttga	ttattagtga	tatgtatttg	6420
ttttttataa	taagttaaag	tttataatta	ataggtttt	taaaagtttg	ttttttttg	6480
taaaattttt	gaaaaatgta	tgttttaata	tttaaagatt	attgtaatta	tcgggttggt	6540
tataattata	attaaaaata	gatttattta	gttggttttt	ttttattagt	atttgttgaa	6600
tatttgaaat	tgaatttttt	attttttaaa	taaaacgttt	tatatatatg	tatgtattta	6660
taattaatat	tttttttaag	tagtaggttt	aagtttttaa	atttttaaaa	ttttaagatt	6720
tgtataaaaa	ggagtgtattg	tataaaaaag	aataataaatt	atataattgt	aagaaaaata	6780
gatgttgaat	tttagagggt	ttttagaagt	tggagaaaaa	aattgtatag	aagttttttt	6840
tttgacgggt	gattgttaga	tgagttatit	gttattttgt	tataatttat	ttttttttt	6900
taataagggt	ttttgggtta	aaaaaaaaaa	aggaaaaata	agtattttat	ttttaagagt	6960
ttttttttta	tttatgttgt	attttgggt	gtaaaataa	tttatatagt	tacgggaat	7020
agagtattta	attttatgtt	tttagttttt	gttgtaagtt	ttaaatgatt	gatgtcgtgt	7080
ttaaaaatat	attttataig	tttgatattt	tatttttaata	ttttatgtat	tgggaattaga	7140
tttttttagga	tttttagaaa	gatagaatga	tagaaagacg	atgattattg	ttataaaaa	7200
ttagaatgtt	aggaagttta	tatttttaatt	tttaataaat	taaatttatt	ttgttttata	7260
aaaattttata	gttttttatat	agatttttaag	aagaggggtg	ataatttttt	ttattattta	7320
gttaagtgtt	aagtaattta	agaatgtaag	tatgtattat	gtttttttat	tattattttt	7380
ttttgttagg	taaatgtaag	aattttggat	attttgttaa	aatagggttt	tttttataag	7440
gagtttattt	atttatagttt	tgtattgttag	ttgttgatta	tatttttatgg	agttgtttaa	7500
gtatttaaaa	tttaaaaatta	ggtattgttt	ggttgtaaat	attttagatt	atttatttaa	7560
gaaataaata	gaaaagtgtg	ttattaaaa	taggagacgt	tttgaatttt	tttattgaag	7620
agttgaataa	attttttatta	aaatattttt	ttttttttt	agtgagaata	taattttgat	7680
agtttttttt	tttaaatgga	tattattttt	ataigtatta	aatgttaaat	ttttataacg	7740
tgtttttttg	tagagtattt	taaatttaatt	atatttagaa	atatagttgg	gggattttat	7800
tataatgggt	attaggtgaa	ggaatttaatt	attaggggaa	tgggggtggt	ttgtagtata	7860
tttgtttttt	ttatgaattt	tttttgttaa	attaagaaat	gatattgtgt	tttaggtatt	7920
tgttttggag	atgggtgaga	tgtaatatgt	gtaatgttgt	attttatagt	tagatgtgtt	7980
ttaatgaagg	ggatattgta	tagttatttaa	attatttttg	gagttaaatt	tggcggtatt	8040
tagtttgaat	ttaagtggaa	gaaaatgaat	aagagttata	tattttaaa	aagtataagt	8100
aatattgatt	gttttttaaga	ttttgttaaat	ttttgttaaat	attattgtta	tttaaatattg	8160
tttgtggagt	tgtatattaa	tatatgtttt	ggtgatattg	tattttacgt	ttgaaatttg	8220
ttatttttag	tgttttttta	tttatttttt	tattagttaa	gagatattga	aaatgaatat	8280
tattattttt	attttttttaa	ttttttttat	attttttagaa	aaagagatga	aattgattaa	8340
tttaaaatag	aaattatttt	gtgttatttaa	aattatattt	atatagtgat	ttgagatagt	8400
tttagagagt	gtatttttga	gtttttattgt	aatttttttt	gttattgaaa	ggtgttaatt	8460
gatttttaggg	tattgatata	atagtatagt	ttgatatttg	aaatttttta	gagttgggtt	8520
ggtttttttt	ttatttttgag	atttttagtgt	atggatgatg	aagaaagata	ttatttttaa	8580
atattagaaa	tttttatttt	tttttaatat	gaaatgtttt	aatatagtat	gttttatatt	8640
ttaaagtitt	tattttatata	tagtaagtaa	atttattttta	acgtattttt	ggatagttag	8700
agaaagattt	atatgtttta	tcgtgttaga	attttttagt	tttttttttt	ttgtataggt	8760
agtttattta	ggttataaatt	tttaggttaa	gtttgatttt	tattattata	tgaatatttt	8820
taaagtgaat	ttgcgtttaa	ttaatgtgga	atagtttttg	tattattaag	gtatatatta	8880
atgtagatgt	taaatatgag	agtatatttt	tttgagtata	tttatatttt	aaagtgtatt	8940
tttaaatata	agtggttatt	gtagttttta	gataattata	atttggttgt	tattattatt	9000
ataatattaa	ttattattat	tattataata	ttatagttag	tattttattta	ggaatttcgt	9060
gtaaaatatt	gttttaagta	tttatatgga	ttagttaatt	ttattttttt	taattatgtc	9120
gtaaattagg	tattttttgt	attttttatt	tatagataag	gaagttgaga	tttagttatg	9180
tagtatagtg	gagtttaggt	tttaattttt	tagtatgagg	ttagtatttt	tattttttaag	9240
cgtgtgttgg	gtttttgttt	ttattagtta	tatatattta	tttttaggtg	gtattttgaat	9300
attttgtttt	aataatattt	atattttatg	taaggataat	tagatattag	aaaaatttgt	9360
taaattttgt	attaaatttg	taattttatg	ggtaatatgt	tttgagataa	gattaaataa	9420
agtattgaag	ttaaagaaaa	aaaatttaagt	atttgaagaa	acgtatttaag	taatagtga	9480
taagaatatg	gttttaataa	ttatagttat	gaaggttgga	tagtaaatga	ttgaatttgg	9540
agaaatgttg	tattttgttaa	tgttttttaa	ttattaagaa	tttatgatta	gattttttta	9600
atattttaatt	aatatgtgga	attttttttt	gtttttttaag	ttttatttaa	attggtttaa	9660
tgttatttaatt	tttgtatttt	ttttgttttt	gttttttgtt	gttttaattg	tggttttgaa	9720
tttttaattt	gtatattttat	gttgaattaa	ttataaaggt	ttgaagagtt	aaagagtgta	9780
tgtatggattt	ttggaggtag	gttttaattta	taatggagtt	gttttatatt	tggaaatata	9840
tttaattttat	ttgggttatcg	tatgtgtaag	gttttttgta	ggttaaatatt	tttgttgtta	9900
ataatttgtt	ttataatttt	atagtatttt	tttattgaag	tagtggtttt	tattttttta	9960

10

20

30

40

tttatttata	tatttagtta	cggatttttt	tatttaaagt	gaaattgatg	atatgttttag	10020
tagagaaatg	tgttattgtt	ttaggtgaag	taggatgtag	gtagtgtgag	aatgatttat	10080
taatagtatt	tttttacggt	ggtcgtcgtt	tttggagttt	tttttaagt	tttttaagt	10140
atggaaattg	ttgtaaaaaa	atttaagt	tttgataaaa	ggggtaatt	tagagtattt	10200
gttttaaatg	gtttatgtgg	tattattaaa	aaatagattg	ttagatacgg	taaaatattt	10260
tttagtgtga	tattattagta	gaaaggtgtg	tttatttttt	tttttataat	ttgagtattc	10320
gtattaatta	gttttttaaat	tcgatttagt	attgagaaaa	ttaaaattga	ttaaaatggt	10380
ttttgtgtgt	agttataggt	ttgaatgagg	tataaaggat	ttgtatttgt	aaagggtgat	10440
tttatttaatt	agaataattt	ttttttttta	aagattgtaa	gaagaaatat	tagtagtggt	10500
tttaatttgat	atgatttttag	attttttacgt	aaattattgt	tattattttt	gttatttttt	10560
tttttttttt	tttttaaaatg	aaagggatat	tttttgtgaa	agattataat	taaattataa	10620
aaatttatat	ttatgtgtta	tttaagttta	ttttatttat	aaaagtaata	gtatagagtt	10680
tgaaatttta	tttttaatta	agtaggtgta	ttatatatcg	ggagggttta	ttatgtataa	10740
ggttatataat	ataatttata	gatttttcta	tatatattaac	ggagtgtatt	atttattata	10800
ttttattttt	gattttgaat	tttttaagt	taaaagattt	gaaaagaatc	gaatgttttg	10860
attaagagat	tgaatatttt	taatttaagt	tttttagtat	gttgaaagt	atgatgattt	10920
gggggaatta	gtagattttt	atattattta	attttttttt	tttatatttg	aatgtaaaatg	10980
tatatattatg	tgcggttatg	atttaagtta	tttttgttaa	atttaatgac	gttgtaggtg	11040
aatttatattt	agattttttt	tttagtaatt	tttagtaatt	taaaataatg	tttttagtag	11100
gtaatttaag	tatgtaaat	tttaataaatt	tgtaagaac	ggtaatttta	ttgttttatt	11160
ttgttttttt	ttttgtttgt	ttgtttttgt	atttaatttt	gttgataaga	tgatggattt	11220
gttatttttt	ttagtgtatt	tatgaagaat	tttaatttag	gttttagttt	tttttttaatt	11280
tggtgatttt	agttttttaa	ggtttcgttt	atgaaaatgg	ttagtaaagt	tggtgggtatt	11340
tggtaaatgt	ttgttaaatg	tttttttttt	attagtgttg	ttgaagattt	gtaaaattag	11400
agtgggatgg	atagattttt	tttttatttt	gtatggtttt	gaagattttg	gagtttttat	11460
tgtatttttta	tattttttata	tattattttt	aggaatat	agagagagaa	ttattgtaat	11520
taaggttata	ggtttaattt	ttaggtattt	aaattagttt	taggtggata	attgttttat	11580
atataattgt	tcgtattaat	gtgtttataa	tataatatag	tataatat	tgatgttttt	11640
tttggggggt	tattttggat	ttgtttgag	ttgtttttta	tattttttta	cggttttaag	11700
atatttaatt	atatttgttt	atgattttta	tgaggttttt	tttggattta	aaatttttta	11760
aaaaatttgt	ttgtttgtta	tagggttaaat	tttaaaattt	tttgtaggga	agataatttt	11820
ttatataggag	aaatttgttt	aggttgtttt	ttttattttt	tattttttat	ttataataat	11880
tttttttttt	agttgtatgg	aaaattgtag	tttttaata	tattttggat	attttttatt	11940
tattttttttg	tcgctggaat	gttttttttt	tggaataat	cggttttttt	tttttataa	12000
tattttttttt	attgtttttt	taatatattaa	gggttaaaat	gttagttttt	ttgataagtt	12060
tttttgattt	ttagagtttg	agttgaacgt	tttttttttg	ttatttttaa	agtatttagt	12120
tttttatattt	aatatagttt	ttgtttat	gaaatgtaat	agatttatatt	agtttaaat	12180
ttgttttaag	ttgagaattt	attggaagga	ttagtgttat	ttgttatatt	tgatcgttta	12240
atgtatagtg	tattgttggg	tatatagtta	gtaggtagtt	gttatatttt	tattgaatga	12300
atgagtagag	gtattgggaa	tgagagtaga	gattgtgata	ttgaatat	tttttttgag	12360
attgggaata	gtgagaagg	tagtgattat	tataaggttg	gattatttta	ataataattt	12420
tagggagttt	tggtataaat	ttagtataat	tgtagttgtg	aatttaggtt	taggttatat	12480
gtatgtatac	tggaatgtag	aaatgtgttt	attttttatt	attgggaagt	tagtgatttg	12540
gtggataagt	taaggatttt	gaaaattttt	ggagatacgg	taattttata	gtatttgaaa	12600
tttgagagat	ttagttttta	tagtatagtg	agtaagtaga	aagaatatgg	gggttgggcg	12660
cgggtggttta	tatttgtaat	tttagtattt	tgggaggtcg	aggcggtatg	attatttgaa	12720
gttagggagtt	cgagatttag	ttgattaaaa	tggtaaaaat	tcgtttttat	taaaaatata	12780
aaaattagtt	ggcggtggtg	gtggcggttt	gtaatttttag	ttattcggtg	gggttaggta	12840
ggagaatttat	ttgaattttag	aaggtagagg	ttgtagttag	ttgagattgt	attattgtat	12900
tttagtttg	ataatagagt	gagattttat	tttaaaaaa	aataaataa	taaaaggaa	12960
gaagaatatg	gagttaggta	tttgggttta	gatttttagt	ttaatattga	tgagtttgta	13020
atattaaata	tattattgaa	atagattttg	tttttagttt	ttatgtgtaa	tagaatatgt	13080
tttatggggt	tttgatgaga	atttaattgag	tataatatatg	tataatatatt	tagagtagtg	13140
tttgataatga	gtattagtgt	ttattattat	gattgggtat	tttttattag	attattttta	13200
aatgttttag	agataatttag	agttgaaggt	tttttttggg	gggttatgga	ttggtgatta	13260
taaaatggagt	gttttagtagt	tttaagtata	attagatatt	gtgggttatt	ttggtaaat	13320
tgaggttgta	tttggagttt	taagagaaga	tattataggt	gtttaatagt	tggtattggt	13380
tattttacgtt	gtgtagtaaat	atttttttta	gtaaatattt	tcgtatatag	taatttagat	13440
tgtttttagag	tttttaatttg	tggtgttttt	taattatttt	aagtaattat	aagtacgttg	13500
tataatggta	gtattttata	gttaatat	aagttttttt	agttgttttt	tttttagtcg	13560
taagggtatta	attatgagaa	tttgtataat	ttttaatagt	tagtgggttt	gatgaattta	13620
atgtaaattt	tttaaaagg	agtttttat	attgttatga	tttttatttt	tagagagata	13680
gtagggagta	attagatttt	ttatttatag	aattttattat	ttggatttag	atataatggt	13740

10

20

30

40

tatgtggtag gatggggttg aaggaaaaag gaaagttaaa atattaattg ttaagggtttt 13800
atattttatag tttgttttga attgttatta ggtgtatttg tatagtttta aaaaatgataa 13860
cgttgtattt gaatttttta gtatatttaa ataagagttt ttaaggtttt gggtattgat 13920
atattgggtt ggataatttt ttttaggggat attgttttgt gtttggtagg atgttttagtg 13980
gtatcgttgg atgttaggga tttttttttt ttttgtaatg atgggtgttt tagatattgt 14040
taggtgatit tttggagtaa aattgttttt ttttgagaat ttataattta agtagatttt 14100
aatattattt gatatagtta aaaaattttt aggggttttg ataaggaggat tgttttattt 14160
ttagttaaag gtggagaatt ttaatatatt ttttttaagt ttaaatatga agttaaataa 14220
tttttattag tttgtgttga tagatttaatt ttgtatagag gggattttata gatacgtttt 14280
atatagattg attattttta gtatattttt tttttttgga aataatataat gagtgggagt 14340
aatagaatat ttgagagaga gtatgtagga agtaaatatt tatttgaatt atttatgtgt 14400
tttttttttc ggttattttg tagtagatag tttggattta tttttaaata atgattattg 14460
tttttttttt tttgtgggtt aatatttagt aataagaaat ttttatttta ttttagtttg 14520
agtgttagaa aaggtaaagt tattgataaat tattaattgtt gaagattaaa atatttagtg 14580
agttaaatta tttgtttgta atgagaaatt tttaaaagaa ttatgtgtag tttttagtgt 14640
taattataag ttttaagattt tgagttaata atatttgtat agttagaaga aagtaaaaaat 14700
aaatatatta tatgtaaaaa tttttttttg tgaattttta gattttaaatt ttttaagtttt 14760
tattttattg gtttgatggt gattaatata ttttatttat gaaatgatat ataattgatg 14820
taagtaaaat tgattgttgt ttgggtatta tttttatata atttaagtat atatgaaata 14880
tatttttaaaa attatttgaa taaaatggga ataataatgt ttatataaag tgagagagga 14940
taattttttt tatatgagtt ttgggttgaa tttttaaatt attttgaaat atgaaatatt 15000
aatattataa atatatgatt agattaaatt ttttaagagt tttaaatagt agataatttt 15060
tatttttatta gaaattgtta agatatttga aatttttat ttatgtattg ttttaatttag 15120
tggttgtatt ttaattgtat taggtagata attatggag tagtttagatt aatttgagga 15180
ttttatatta tttattaatt gatgtttaag taggtagggt agaggatttt gaaaatatat 15240
atatatatat atatatatat atatatatat atatatatat atttattttt ttttttttat 15300
tttttttgat ttgtgtttta attttgaaat gtgtgttttag gtgttaaagg gttgtaaata 15360
tagtataatt tgtttagtta aaatattttt ttgtttttta ggtggagaag gattttgtat 15420
agttttttgt tagtagagag ataaagtggg tggtgggtaa tttaatgata ggtggagggtc 15480
gttttcgggg agtgttgagg agaatttgag ataggggttt aaattataga tagtggagga 15540
gagttttgtt ttatttatgg ataggaagtt taaagaaggt atagcgaatt ataggtttat 15600
ttaggatttt tatgttagat attgaacggg aagtttttagt gtttttttagt tattggagaa 15660
cggttaaaaa ttttagaggtt ttattttttt aaatgagtat tttttgggtt tataaattaa 15720
ggaattttat agagtattta agttatatat tttttttttt aggttgattt tttgtatagt 15780
gggttttaatt gtgttaagat ttatttatga atattttatt ttttataatg tcgttagtta 15840
tttttttttt ttttttttgt atatttttat tttttttatt ttttatggtt ttaatttttt 15900
taattttatt tttagtgtt ttttttagtt ttatttggtt aaaataataa taataataat 15960
aatttattta ttttttaagg ttttagttta atgttatttt ttttgtgaag ttttttttaa 16020
ggtttaggta gaatttagtt ttttttttgt gtaatatatt agtatttttt ttggattgtt 16080
aatataatag tagatttgtt tgggttttat tgtatgtgtt tgttttttag agagattatg 16140
aatttataga ggggagagat tatatttttt ttttttcgta atttttaatat ttggagatgt 16200
taatggaaat taagttagtt tattattttt tgtatatatt taaagggtat taggttttaa 16260
attagatatt tgtaaaggat gaattttgtt aattttttgg aaaatttgtt tttttttgtt 16320
tgtggttatg aaagtgtgtt tattggttat tttttatttt aattttattt aagttttatt 16380
tgtattaaag tattattgat ttttttagtg aaaaataggt atgttcggcg tatattggta 16440
tttttaataa attgatattt aaaagataga tttttcgttg aggttttatg tttttataat 16500
tttagttttt tttagaaata gattttgatt tttttggttg ttttttggtt agatcgattt 16560
tatgttattt tgaagaattt ttaattttta gaattataga ttttatttga gaaaaagtat 16620
gttttgtatt tgttttgttt agtgttttaa aatgtgagga ttaaaaattt tagatgtatt 16680
tattaaaaat atacgtggtt ttttgttgag ggaaattata tttttttttt taggtataat 16740
tgaggaaagta aaaaaatttt gtttagtttt tagtggtttg ttttttaggt ttttttatat 16800
aaagatgagt aagatttttt aaaaattatt aatttgttta tttagggggg aaagtttttt 16860
tatgtttaga aataatatta aattagattt attgttttta atagttttta aaattgttgt 16920
tttatttttt tgtatgagtt attttttagt atagtgtagt atatgattgt attatattat 16980
gataaaagtat attttgtttt tgttttagtg ggttatttta tttattagcg tttagatgatt 17040
agattagaag agagatttag ttttaatttt ttattttgta gatgagatgt tgtattatgt 17100
gattttaaga ttttaagtta tttattttag ataaaataga aaaagagaat tttatgttgg 17160
ggatattttt tgtttttaat tttatatatt attattttat ttttatttgt ttgtttttga 17220
tgaggagttg agaattgttg aattagatta tttttgtgtg tatttaggtt ttgttattta 17280
ttagcgatgt gattttgggt atgtaatttt ttgagtggtt gtaagttata gtttttagtat 17340
gtgtatatgg ggaataataa tagtattcgt tttatggagt tgtaaaggaat aattgaattt 17400
atgtaggaaa gatatttggt ttagtgtttg gtttattata aaagtttagg ttatagtttg 17460
aattgatatt ttggaataaa atgttgagtg tatttgatat tttagagaag aaatttatgt 17520

10

20

30

40

tgtaaagta	agttttttt	tttaatttgt	tatttaaaaa	atataaataa	gttatatttt	17580
gtataatata	ttaaaataga	gatgatagag	gttatattttg	agagggaatga	tttagagggag	17640
taagagagag	gtttttggaat	gttgattatg	ttttttattt	tggttttggtt	gttggttatg	17700
tgaaagtgtt	tatttaataa	aaattttatta	gtgattaatt	tttgatttat	gtattttatt	17760
ttattgtgta	tatgtttatat	tttttttaaa	agtttttaaaa	atacggatat	attttaaagta	17820
aaaagtggat	ttattttattt	ttattttttg	taaaattagga	taagtgtgta	tatttagatg	17880
tgtatttttt	taggtattttt	tttttttata	tatgtgtaaa	tgtataaatt	atgtgaggat	17940
gtaatttatt	tttatttttat	atttttaatt	ttaataggat	tattgatttt	tttaaaattt	18000
gttttttgatt	tgttgaattt	tgaatttttt	tttatattag	tatatatagt	tttgggtggt	18060
tttattttaat	gtatgtagat	attttataat	tttattgttt	tttttttggt	gtatgtttat	18120
attgttttta	tattttttatt	attatttaagt	atgttgtatt	gatgattttt	atgttttttc	18180
gtatattttgt	taaaaatatt	tgtagataaa	atttttagatg	taataattaat	agataaatat	18240
gtatgtgtat	tttttataga	aaatatttaa	atgtttttta	aaaagattta	tgaattttgt	18300
atttttaagg	taaatattttt	atttttttta	taaaaatttag	gtgtaaaaat	tttaatttaa	18360
ttgaattttg	taattatttg	tgttttggtt	aagaaaaatg	gttatagtag	taaatttttt	18420
gaaatttata	tagtaatcgg	aataattttat	tatgattagg	ataaataatt	ttatttaacga	18480
tatatatttta	atatatatat	ataattttata	taattagttt	tttattttaag	aatatttagt	18540
atattttttt	atgaatgtat	atttatattta	tttatggttc	gtaagtttta	atgttaggaa	18600
gaaataaaat	agtaaatatta	tattttattat	attttttttt	atttagtatt	attaaattat	18660
tattagaatt	attaggagaa	atggttttta	tttttatgtg	attggtgaga	atttatgagg	18720
aatgatatat	tgtttatttta	gtaagagttt	attttgtggt	aggatatagtt	tttaagtattt	18780
tatatatatt	acgatagttt	tttaatatag	agatgaaagg	tatagatatt	gtataagtaa	18840
taaatgatata	tatttttatta	taaatgtggt	gataaatatt	attatatatg	ttataaatatt	18900
agttgtgtta	tatttaatgat	taattttata	atttgttatt	tattataatt	tgtttaatgt	18960
ggaataaaaa	gttaatgtat	taaaatttag	aaaattgtta	tttaaatggt	ggttaaagta	19020
atttgataga	tatagttttta	aaatgaagta	tattaatttag	ttgattttgt	tgttcgat	19080
ttatatgtag	aaaattttgt	ttttagaata	tttagttttt	gtagtttttg	gttaagattt	19140
tgatttaatt	tttaagggtta	tttagtggtt	tttaaaaagta	gttttaattta	gaatagttaa	19200
tgtatttttt	tgttattgaa	taaaataggt	tattaatttt	tgtggggtt	ttttttttgt	19260
agaatttttt	gttatttttaa	gggatttaatt	aggattttata	tatatataaat	tgaataattat	19320
attatttatgg	ggaagtgtgt	ttgtgttttt	tagaagggaat	ttttttgtta	atttaagtat	19380
tgtatgtgtg	tagaatagtt	aatatttttt	ttttaagaaa	ttttatgtat	gtagttaaaa	19440
tattttttaaa	ttgatttaagg	atttgtttata	tattttttaga	agtattttaag	agtattttta	19500
tggttataag	agtagagtgt	attagaatgt	tagaaaattaa	tgaatacgtt	agagggtttt	19560
aaaattgtgt	tttaattttt	tgaattttatt	atataaaat	gtggggtagt	ttggaaaaat	19620
aaaataaatt	tttttttttt	aacgtagggtg	aggtttgtga	tgataaatatt	tttaattggtt	19680
tgaatatttaa	tttgataattt	ttttgtttaga	agtaattttt	attatttagt	aaatgaaatg	19740
gagaggtaatt	aaatatgatt	gataattttat	ttttgagtaa	agtattattt	tattattagat	19800
togatttagtt	attttttattt	tttttggaat	atgtattata	taaaattatta	tagtattttg	19860
tttatttaatt	aggggaagtta	aaaaacgttt	tataaacgtt	gaatttaaat	ttttattgtt	19920
gtgagggaat	taaaattttta	gtaatatatt	ttttttatag	ggtgagaaat	tgaagtatgg	19980
agaaattata	aggttttttt	aaagtatat	attgagttat	ggtagatata	gaaattttata	20040
tttttggttg	tttgatttaa	tttgaaattt	tatgaaacgt	aaattattta	ttttttgata	20100
tgtgttttag	aagtatatatt	ttttattttg	ttatttatgt	ttttatttat	ttatttatgt	20160
atgtattttat	gtattattga	ttatttatgt	atttatttat	ttatttatgt	attttaaaag	20220
aatcggtggt	tttgtatgat	atagttttga	tttagggatt	atgaatattt	tgaattttta	20280
tatttttagat	atttttttaa	agaaatttat	tgtatttttt	ttacgattat	gaaaaagaaa	20340
tttaagatatt	aagaaaatta	agttggattg	tttaagtgtg	ggttatagta	gtgtttatgg	20400
gtagtatttg	aagttaattt	aggagtgaat	tttagttgtt	taagtgtttg	aataagaatt	20460
tggttgaagt	tttgaggag	atgtttggg	tatagagtgg	ggacgaggaa	aaattatagt	20520
attttttagag	agtattgttaa	ggatttagtat	ttatatattt	attatttgat	gtttttatat	20580
tttggtttagt	taagagagag	gggttaaat	attttgtttt	ttattttgtt	atttttttga	20640
tttttagttt	tacgtttttta	attttttttt	atttgcgattt	tttttttatt	agttaatta	20700
gtatttttttc	gcgttttttt	tattaaattc	gttttttttt	attagttttg	ggagttatat	20760
tttttgatcg	aattgtttggg	gttataagta	atttgaaatg	aggaaagtgt	ttagtaattt	20820
tttttagttt	agtattttgt	aatagagatt	tttagagtacg	tagtgatgat	atttgttttt	20880
tttttttttt	atagagagtt	tagtgggttaa	tttttttggt	ttgttttttt	gttttttttt	20940
tgtagtttta	agatttttagga	tttagattttg	gtttttgttt	gtatggtttt	ttattttttt	21000
ttttggaaga	gttttttttt	gggggttttt	taggttttaag	agtattttgga	tttttgggag	21060
atgaatttgt	agatttttata	aagaatattt	aagtattagg	taaaattatat	ttttttgtag	21120
tttaaacgtt	agtttttttt	ttttttttta	ttttattgaa	gaataattta	gttttttaata	21180
aataagtaaa	tagaattttta	gggttttttt	taaggtgtta	tttttgttgt	tttgaagatt	21240
attattattta	attttttattt	tagttaattg	gttttttttt	atatttttat	ttgggtataa	21300

10

20

30

40

atgtgatatt ttggtatata ttaatgttga tttatatatta taogttaatt tataattgag 21360
tgatttataaa ataatgatgt attatgattt agtttatatt tgttttttat ttaatgtatt 21420
ttttaagtaa ttatgttttt gtggttgatt gaattttttt ataatttttt gttgggaaat 21480
aaagattttt ttttaaatbg aagaagtggg tttgttaatt aggggtatog tatttaattt 21540
gagagaaaaa gattaggaat gataggaatg atagtataatt ttaataattt aatagtttgt 21600
tatatatgtg aaagtaggat atatagtagg gaagtataac gttgagttga tttaaaatat 21660
taaagtattt tgatatatta ttttttgaat ttttataatt ttagtttttt taaagggtttt 21720
tggtattttt gaagttataa gggtagtttt ttggtaaagg ggttttattt ttaatttagt 21780
tatagagtta gtggaatgat ttttatattt aaatgttata ggggaattta ttgagaggaa 21840
aaagggtatt taaatttttt ttggtgtttt aattaaaaat ttggtattaat aaaaattttt 21900
taagtgtttt aaatttaagg aaagtaataa gtattttatt taattatatt ttttaattagt 21960
atttattata gatataattt aaattagtaa tttgttatta gatgaattag atttatttgt 22020
atattatata atttttatgt ttatttttgt gtgtttggga tttttttttt tttataataa 22080
agaattatgat ttataggtgt tatattttga tttttgagaa attaatgtta tagaaaagtt 22140
gtttggaag atataattgt gattttgtta ttgttttgt ttgtattatt tttttttatg 22200
gggatgggta tatatttttt gagatttatt agatttattt tgtagtttat aaattatttt 22260
tttagatgta ttttaatttgt tgttttagttt gttttttgta aaaaaattta gtgaatata 22320
ttttaaaaaa atttttatgg ttttttttta ggtttgtgtg tatatttttt tctgtgtgtg 22380
tttttttaatt ttatttttgt tttttttgtg tttgttttaa gtatatttat ttagtttttt 22440
ttatatttgt ttgtagtttt atatttttag atttttaatt tgttgttgtg gttatttttt 22500
atttgttttt gtttttttat gtattttata attttttttt tttttttgag atggagttgt 22560
gttttttgtt ttaggtttga gtgtagtggg acgattttgg tttattgtaa tttttgtttt 22620
ttgggtttag gcgatttttt tgttttagtt tttcgaatag ttgggattat aggtgtttat 22680
tattatgttt agttaatttt tgtattttta gtgaaaaagg ggtttcgtta tgttagttag 22740
gttggtttta aatttttgat ttttaagtat ttgtttgttt gagtttttta atgtgttggg 22800
attataggta tgagtatatg tatttcgttt gtatgttata atttttggtg gatttttttt 22860
ttagaatttt ttgtattttg ttgagtattt ttgtattttt ttggagtta gggattttta 22920
atttttaggt tagtttttat tttattttat ttttttgttt tgaggttttt atattataga 22980
tgtagtataa atttgaatt tatattttgt aaggttgaag ttttgattta tttattttta 23040
gaaattattt ttttttattt tttttttaa ggttttatta taggtaggt ttttttgttg 23100
aatttgatgg ttgggtcaggt ttttttattt tttttttaa aaatgtgata aatttttttag 23160
attttttttt ttgtggattg ttttttgttt ttgttttttg tttatcgtta taaaagaaga 23220
taaigataat aaaaagataa taatataaat gtaacgtat tttttttttt taattttttt 23280
atattattaa ttttttatga attaaggtgt gatatttgaa agttatattt gttttattag 23340
ttatatttat atagtttttt ttgtttattg atgtattttt tatattattt tttatattta 23400
tttttttagg ttttttttta ttttatgtta gtttagattt ttttggtttt ttatttggag 23460
cgttatagta gtttttaagt ttgtattttaa ttttatattt ttgtattttt gtttgttaga 23520
aatttgaagt agatgttgtt ttgtaatgat attatatgtg ttattttttg ttttgggggt 23580
tttaagggtt ttaaggttat taaaatattg taataattaa ttgttttaatt tgtattttgt 23640
atttattttt ttgtttttgt taattbaaaa tgttttaata ttttgtttaatt attgaattgt 23700
gatgtttttt tatttttttt ttttttatat gttcgtttat aattgtttat tgattatatt 23760
agttttttta tattaaggtt attagtataa attttgatgt tatatagaat gataattaaa 23820
aggtgataaa tttaaatgat ttaatcgagg agttgtttat ttttataagt ttatttgagt 23880
ttagagaatt ggtaaaagat ttgtgatttt ttgtttattt ttaaatataa ttggttaattg 23940
tagtttttgg agattagtgg ttagtataat atttttagtt gagttagggt aaaaataatt 24000
atatttgttt aagttgtaga tattatttta ttgtatagta aagaatgtta aaatgtttta 24060
atttagtata tgaagagtaa aatataaaaa taggtttttt tttattttta ttagtaagta 24120
aagtggtttg tatttttgaa atatattttt ttgttaatta taataaaaata taatataaat 24180
gttattaaaa gttttatttt atggatgaag atagtatat tttagagatat taattagtgt 24240
ttttaagatt atatatattt tttagtagtaa aagtaagttt ttataagttg atttatttta 24300
tttttagttt tatttggaaat tattaaattt atattttttt tagtaaaatt atcgtttata 24360
tttttagggt ttttaagatt taatgttaaa tttgggagat ttatttttaa atttttttaa 24420
agtgtaatat atttttttta ggatgattat aaagttatta gatgtgtgtt aagtaatata 24480
tatagttata tatttttgat taaaaaagat ttttaggtta tatagaagag agatttatgg 24540
ttgagaaaaa ggtagattgt ttttaagaaa ggttttaaat atattttttt ttgatagggt 24600
ataggagagt tagtttagat aattattata gtgtgtataa aatgtttagt agaataattt 24660
tttagtattg gtagggaaga gtaataggag taatataaga gaaggaaagt ttgtttgtag 24720
agtttgtttt agtattcgtg ggggtgatga ggttgttttg gttagaatt tttttatatg 24780
tttttttggg ataatttatt tagaattatt tttgtgtttt ttaggttatt taggttaatta 24840
ttattaatta taaaatatag ataaaataga atattttgtt ttgattttgt ttgttaaaat 24900
taaatgatta taattttataa ttttaggaag atttgttatt aaatgaattt atgataaatt 24960
attttaaattg tttttataaa gttaggtttg ttgtaatatt tagtatgaga agtatgaatt 25020
ttattattat tttttaaata ttttaggtta aatggatcgt tttgtaaagt ttatgtttta 25080

10

20

30

40

tttttataga	tagtttaaaa	atagtttagt	attagttttg	taggttgggt	ttatttaagg	25140
agtttgaagt	taggtaaggt	gtttattatt	atttatttag	atttgttttt	tggatatatt	25200
agttgttttt	tttttttacg	gttagggagg	agagttatgt	gtatagttta	agaatgtgta	25260
tttttatggt	tttgaatagt	tggttataga	attggagtta	ggtgtttttt	gtgttatggg	25320
tttttttttt	tggtatgttt	ttcgggtggt	tggagttagt	tagtgtttga	tttagtttta	25380
tagatttagt	aatgaaattt	ggagggtaga	gtaggtaatt	aggatatata	gaattgtaaa	25440
gtaatgttta	tttgataggt	tgattataat	tataattttt	taataatgta	ataggaatat	25500
aaattgttag	attttttata	ttattgtaat	ataaagaaga	taattgaagg	tcgtgaagat	25560
agtttatgaa	atgtaaggaa	gaattggata	attaagtaat	aggaagagta	gagaaatagt	25620
gagatttttg	gagttataag	atttgggtgt	ttaaattttg	ttaggatttt	tttgttattt	25680
ttatttttgt	tttttttttt	cgggttagtt	ttttttgttt	ttttttatag	attagttttt	25740
tttttatatg	atatgaaacg	tttttaagtt	ttatatattta	ggggttttgt	tattgaagga	25800
ggattagttt	gatatttttt	tagattttata	ttttaaggaa	gatgaattat	tagatttaag	25860
taatttcgtg	taattggaga	agattttgtag	atttttattta	atgggttaag	ttggatatgt	25920
atttgtggga	gggagatatg	ttttgtgggt	ataatatata	tgtaagtaaa	ttttaatatt	25980
gtataagata	cgtttttgaa	aatttatttg	tagtttgaaa	atttggaagt	taaatagtag	26040
attaaattgt	gtgagtgtta	gaatttagtg	taatgggtatt	ttttgtgatt	taggtaattt	26100
tgtataggta	gaaagatttt	tgaagttttt	atttaggttg	gaaagggttt	gtgttagagg	26160
ttatgagtgg	gatttttttag	gtattttgtt	ttttatttta	aggtttgtat	atggattgga	26220
ataaaagt	tggtagtgtt	aattttttaa	ttttttttta	agggatttta	gggatttaaa	26280
gtagtaggga	atgtattttt	ttattttttt	ttgttttttt	ttttattgta	gtaagaggta	26340
agtatagttt	ttagttttgt	ttgtattttt	ataggagatt	tatgtatagg	tttcgggttt	26400
tggttgtagg	atagttgtgag	gttgttgata	gggogagaga	atggcgagaa	taatggaata	26460
ggattgaggg	agaagggaaga	ggaatcgttt	ttagaattat	tatttgggac	ggtgggttta	26520
gggagtaaaa	aatatttttg	gagttttttt	aaggggtttt	ttggtagagc	ggtattatcg	26580
ttagatattg	ttatggttgt	aggttaggatt	gattaaagaa	tttttgattt	tttttgagga	26640
tagggtaaa	ttttgaattg	tttttagaga	ttgtatttag	atttatattt	cgggaattatt	26700
atlttggttg	tattgtgaac	ggtaacgttt	agggagtagg	attggaggga	aggagattat	26760
tacgtgggtg	ttgtttttgt	ttaaagtagg	aataatgatg	gcggaacggt	tgtattggta	26820
gagaggagag	agaggaggga	tttggcgaat	tttggagggt	attggttagga	tttggttaata	26880
tattgaatgt	ggagagtata	tgggttaggga	gttagtgata	aagtttaggt	gtttggtttt	26940
gatgatgtgt	tatgtttgtg	togggttgtgt	atagaattta	gaggttttagc	gtttttatgt	27000
gtagcgtcgg	tttttatctc	gcggtagttt	ggtgtggagt	tgagatgtgt	tttttttatt	27060
ttatgtttac	gttttttttag	ttagagtaaa	gtatgttttg	ataatttagg	tttttttttt	27120
tttttttttt	tttttttttag	agagagaggg	ttttcggttt	gttatattaga	agaagtgtag	27180
tgtcgtgatt	atagttttatt	gtagttttga	atltttgggt	ttaaagtatt	agaggattag	27240
gtgtattttt	ttataaaatt	tttaaaattt	tttttagtatt	ttattttttta	agggatttta	27300
ttatgttttt	tatttggaag	cgtttatggt	gttttatttt	atlttttgaga	attgttttaa	27360
aatltttatat	agaaatttgt	tattatgtat	ttaaatgaga	agaaatgttg	aatlttgtaat	27420
tttaattttt	taagataaga	gtttgttagt	cgttttttagt	agagttaaa	aaaaagatat	27480
gatgaatggt	ttatatattg	aaaattgtag	aagaaataat	ttaatatgga	atgggtgagg	27540
ttgttatagg	tggtgtataa	ataattgcgg	ttttgttgtt	tatttttagt	ggtataaaatc	27600
gtaattgttt	ttgtataaat	ttataaatat	tgtttgaaat	ttatatattt	tggtggaata	27660
gttttgagat	agagcgggaa	ttagattatt	ggtttataaa	atagtatgta	gttattgtta	27720
tttttttaatt	ttatatattt	attatgaggt	aatgtttttt	ttatttgatt	tggagaaatgt	27780
tttttatttt	tttttatata	tttgtgaaaa	ttaaatgtta	aaggaaattaa	tataataatt	27840
attgtttaa	tatgatgtaa	aataaatatt	tgtttgtaat	tagtttaggt	agtttttatt	27900
ggtttaataa	tataaaatta	ttaggtttat	aataattttag	tatttttagtg	tgattgggtta	27960
agaaaaaaat	ttacgttatt	ataaaaagtt	aaatttagta	ataattaatt	taaatttttaa	28020
ggaaatataa	agtaaagtatt	tatgttgttaa	tatggaatat	taattgtaaa	aatltttttaa	28080
tagtttatga	aatagatttt	gaattggtag	ttgataaaga	aaggtttagtt	ttggtttaaat	28140
tttttttatgt	tttaaatatt	tttttgaaat	tttattttaat	tttattttgog	ttagtaaatag	28200
tatttttgaga	tggtgggtgta	tttggaataat	tattattttt	tttttgataa	ttagtatttt	28260
taatttaatt	tttatatatg	ttttttggaa	atatttatatt	tatatatttga	tgaactttta	28320
aaaataattt	taattgtaata	atttatatat	tgtggtgagt	aaatttgtgt	tcgtaaaaga	28380
tattttttaa	ttttaatgtt	tgtattttgg	aatgtgattt	tattttggaaa	taggggtttt	28440
gtaggtatga	ttaggttaaa	atgagatttt	attggatttag	gatgggtttt	aatataaatga	28500
ttgttgtatt	taagaggaaa	atttgtatag	agatatatat	atatataaaa	gaatgttatg	28560
taacgttagg	tacggagaat	attatgtgat	aatgaaggta	gagattggag	tgatgtattt	28620
atgagtttaag	gatggttagt	aatlttttga	agttggggag	agataaaggga	tgttttttta	28680
ggattttttag	agtaagtata	aatltttgtt	tattttgatt	taggattttt	ttttttttaga	28740
attgtgagaa	tagatttttag	ttttaagtta	tttagtttgt	ggtattttgt	tataggagtt	28800
ttaggaaatt	aatgtaatat	gttatgttgt	aaataaatag	tagttttta	tggtataaat	28860

10

20

30

40

```

aataatTTTta agtataTTTT attattaggt taggtgagta ggaaattggt tggtagatta 28920
attattaatg ttgtatTTTT tgaaaagtta aaatattttt atttagtaaa taatatttgt 28980
ttaaaagttt ttatttgtat tgttttTaaaa taaagtaaaa attaaaatgg agttagttat 29040
gtatttgaaa aatgtgaaaa aggaaaagaaa aatttttttag gaaagatttt ttttaaaatg 29100
gttatatatt tgagaaagaa ttttaaaatt taaattattt ggttgtttat tttatttttt 29160
tgtttatatt attagatata ttatgtatga ttttatatat tatgtatggt atatttaatt 29220
aatatttatt aaatattttaa aatttggttag gttttgagtt aggtattgta gataggtaaa 29280
taagataaat attttttttt tttaaagaga ttattttggt atgaaattta atttgtagaa 29340
gaagtgaag aggttttttg tagagtttat tatgaaaatt tattttttatt atttggtgta 29400
gttttatttg atttttgtga attatttttag tattttttgg ttttattttg tgtttttgta 29460
ttatattgga gaaaaataaaa tttattttatt gtatagataa tataaaatta attaaagtat 29520
gtgaaattaa aatgttaatt gtttatttaa ttttttttag tgttttttat ttatttagtat 29580
ttaaatatat ttttagttgt gtatttatgt tagtataatt aaaatgtggg gttttttatt 29640
ttttatttaa tttataatta ataattgtta tttttttatt tttttttttt gagatagagt 29700
tttattttgt tatatttagg ttggagtgtg gtggtatgat tttggtatat tgtaattttc 29760
gttttttggg ttttaagcgt ttttttgttt tagttttttg agtaattggg attataggcg 29820
ttcgttatta tgttcggtta attttttcta ttttagtaga gatagggttt tattatgttg 29880
gttaggttg tttcgaattt ttgatttttag gtgattcgtt tatttcggtt ttttaagtg 29940
ttgggattat aggtatgaat tattaacgtt ggttttttat tatttttata att 29993

```

<210> 3

<211> 29993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 3

```

aattataaaa atgatgaggg gttaggcgtg gtggtttatg tttgtaattt tagtattttg 60
ggaggtcgag gtgggcggat tatttgaggt taggagttcg agattagttt gattaataatg 120
gtgaaatttt gttttttatta aaatataaaa aatttagtcg gtatggtggc gggcggttgt 180
aatttttaatt atttaggagg ttgaggttag agaatcgttt gaatttagga ggcggaggtt 240
gtagtgtggt aagattatgt tatttgtatt tagtttgggt gtgatagagt gagattttgt 300
tttaaaaaaa aaaagtgga aagtgaatat tgttgattgt gaattagatg aaaaaataag 360
aatattatat tttagttatg ttaatatgga tgtataatta agaattgatt tggatatgta 420
tgaattggga atattaaaa aaatttgata aataattata tttttggttt tatataattt 480
aattaatttt atgttggttg tgaataagt aaattttatt ttttttaata taatatagaa 540
gtataaagta aaattaaatg atgttaaaat ggttttatag gattaggtaa aattatagta 600
gatagtgaat atgaattttt atggttagatt ttgtaaatgg ttttttttat tttttttata 660
gattaaattt tatgttaaaa taattttttt aggggaaggg aatgtttggt ttattttatt 720
atttataata ttttagtttaa ggttttagtaa attttaggta ttttaataat attgattgaa 780
tgtaatatat ataattgatg aaattatata taattgtatt gataatgtaa ataaaaaat 840
ggaataaata gtttagatgat ttaagtttta aaattttttt ttaaattgat agttatttta 900
ggaaaaattt tttttaaaag attttttttt ttttttttat attttttagg tatataattg 960
attttatttt aattttttgt ttgttttagg ataatataga tagaaatttt tagataagta 1020
ttattttatt aatgggaata ttttaatttt tttagaaaata taatattgat aattagttta 1080
ttaggttaatt ttttatttat ttgatttaat aataaaatat attttaaatt attatttata 1140
ttaattagaa ttattgttta ttataatat agtatgttgt attagttttt taggattttt 1200
ataataaagt attataaatt ggtgtggtta gaattgaaat ttatttttat agttttggag 1260
gaaagaagtt ttaaattaa gtgttggttag atttatgttt gttttggaga ttttagggaa 1320
gtattttttg ttttttttta gtttttgggg gttgttggtt atttttggtt tatagatgta 1380
ttattttaat ttttggtttt attgttatat gatgtttttc gtgtttaacg ttatatggta 1440
tttttttggt tgtgtgtatg tttttgtata aatttttttt ttaagtataa tagttattgt 1500
attaggattt atttttaatt agtaaaaatt tatttttaatt tgattatatt tgtaaagatt 1560
ttgtttttta atgaggttat atttttaaat atagatatata ggattttaaa gtatttttta 1620
oggaatataa tttattttatt atatatgtat aattattata ttgaaattat ttttaagacg 1680
ttattaaagt atgaatgtaa tttttttaga aagtatatgt aagaattaaa ttaaagatat 1740
tgattgttag gaaagaagtg ataatttttt agatgtatta ttattttaga gtattgttgt 1800
taacgttaag gaaattaaat aagatttttag gaaagatatt ggagtataag agaattaaat 1860
taaaattagt ttttttttgt taattgttag tttagaattt attttatgaa ttgttgggga 1920
gttatttata ttaattgttt atgttatatat ataatttttt gtttttatatt tttttgaaat 1980

```

10

20

30

40

ttagattaat	tggtatttgg	tttgattttt	tatggtaacg	tgaatttttt	ttttggttaa	2040
ttatattaag	gtattaaaat	attatgagtt	tagtgatttt	atattattga	attaagtaaa	2100
attattttag	ttaatgttag	atatagtatt	attttatatt	ataatttagt	aatggttggt	2160
atgttaattt	ttttaatatt	tagtttttat	aaatatatga	gaaaaagatg	agaatatttt	2220
ttaaatttaag	taagagaagt	attattttat	aaataagata	taagatttaag	gaataatagt	2280
aattgtatgt	tgttttatga	gttaataaatt	tagttttcgt	tttattttaa	gattgtttta	2340
ttagaaaata	tgaattttta	atagtattat	taggtttgtg	taaaaataat	tgccgttttt	2400
gttattgaaa	gtaatagtaa	aaatcgtaat	tatttttgta	ttattttagt	taattttatt	2460
tattttatat	tagattatttt	ttttttagt	ttttaatata	tagattatttt	attatatatt	2520
tttttttaatt	tttggttagaa	gcgagttata	aatttttgtt	ttagaaaatt	agaattataa	2580
atttaaatatt	tttttttatt	taaatatata	atagtaagtt	tttatataaa	gttttaagat	2640
aattttttaga	aatggaatga	ggtattatgg	cgctcgttag	gtgggagaga	ttgtaaggtt	2700
ttttaaggaa	tgagatgttg	aaggaggttt	gagaagttag	tagagaagta	tatttaattt	2760
tttgattatt	tgaggtttag	agtttaaggt	tgtagtgagt	tatgattacg	atattgtatt	2820
tttttttaggt	gatagagcgg	agattttttt	tttttagaga	aaagaaagaa	agaagagaaag	2880
aaattttaggt	tgtttaggta	tgttttgttt	tggttaaaga	aacgtgaata	tgtagtgagg	2940
ggggtatat	ttaattttat	attaggttgt	cgcggaatga	ggatcgacgt	tgtatatgga	3000
aacgttaaat	ttttggatttt	tgtatataat	cggtataggt	atagttagtt	attaaagtta	3060
aatattttag	ttttggttatt	gattttttgt	ttatttgttt	tttatattta	atatattatt	3120
aagttttatt	aatattttta	aaagttcgtt	aaattttttt	tttttttttt	ttttgttagt	3180
ataggcgttt	cgttattatt	gttttttgtt	tggttaggag	taatagttac	gtaatgggtt	3240
tttttttttt	agttttgttt	tttggaaggt	atcgtttata	gtgtaattag	agtgtaggtt	3300
tcgaaatata	gatttgaatg	tagtttttaa	aaataattta	gagttttatt	ttgtttttag	3360
aagaaattag	aaatttttta	attagtttta	tttgtagtta	tggtagtgtt	tagcggtagt	3420
atcgttttgt	taaaagggtt	tttgaagggg	tttttagggg	gttttttgtt	ttttgggatt	3480
atcgttttaa	gtagtagttt	tggggacgat	tttttttttt	tttttttttag	ttttgtttta	3540
ttgttttcgt	tatttttttcg	ttttgttagt	agttttatat	tgttttgtag	ttagagttcg	3600
ggatttgtat	atgagtttttt	tgtgagggta	taagtagggt	tgagggttat	atttgttttt	3660
tggtgtagt	aaaaggaaaa	taagggaag	tgggggagta	tattttttat	tgttttaaat	3720
tttttagatat	ttttgggaaa	agattttaaa	attgtagtgt	ttaaaaattt	tgttttagtt	3780
tatgtgtaga	ttttgggatg	gggaaatagg	tgtttgaaga	gttttattta	tgatttttga	3840
tatagatttt	ttttaatttt	gggtgggggt	ttagaatttt	ttttgtttat	gtagagtgtt	3900
ttgggtttata	gaaagtgtta	ttatatataa	ttttaatatt	tataatagtt	ggtttattgt	3960
ttgggttttta	gattttttaaa	ttgtaagtaa	atttttagaa	gcgtattttg	tataatatta	4020
aggtttgttt	gtatgtgtat	tatatttata	aaatatattt	tttttttata	gatgtatatt	4080
tagtttaatt	tattaggtag	ggtttgaag	tttttttttag	ttgtacgaaa	ttatttggat	4140
ttaatgattt	attttttttta	ggatatgagt	ttgggaaaat	attagggttag	ttttttttta	4200
gtggtaaaa	tttttaggata	taaaatttgg	aaacgtttta	tatttatgtg	gaaaaaagtt	4260
ggtttgttag	gaaagataga	agagaattga	tcgagaaaaga	ggagtaaaaa	tgaagatggg	4320
aagaaagttt	tggtagaatt	taagtattta	gattttgtga	tttttaaaagt	tttattgttt	4380
ttttgttttt	tttgtttgtt	agttgtttta	tttttttttg	tatttttatga	gttattttta	4440
cgttttttaa	ttatttttttt	tatattgtaa	tggtatagga	agtttaatag	tttatatttt	4500
tgttatatta	ttgagaagtt	atagttgtga	ttaatgtttt	agatgggtat	tgtttttata	4560
tttttgtgta	tttagttatt	tattttgttt	tttaaaattt	attattgggt	ttgtgaaagt	4620
ggattaggtta	ttggttgggt	ttaattattc	gggaagtatg	ttagagagga	aagttaatgg	4680
tataaagaat	atttagtttt	aatttttatg	ttaatgtttt	agagatatgg	agatgtatat	4740
ttttgggatta	tgtatatgat	tttttttttt	ggctcgtaga	aagaaaaata	gttgaggtgt	4800
tttaagaaata	gatttggatg	aatagtaatg	agtattttgt	ttgattttta	gtttttttaa	4860
tgaggttaatt	ttataaatta	gatgttgagt	tattttttag	ttgtttataa	agatagaata	4920
tggattttgt	aaaacggttt	atttaattta	aaatgtttta	aaaatgataa	tggggtttat	4980
atttttttat	ttaaaagtta	taataagttt	tattttgtga	gaattatttt	ggttatttgt	5040
tataagttta	tttgatggta	agtttttttg	gaattataaa	ttatgattat	ttgatttttg	5100
ataagtaggt	ttaaataagg	tgttttattt	tgtttgtgtt	tgtttaattg	tgatggttgt	5160
ttagatagtt	tagaaaatat	agaagtaatt	ttgagtgaat	tgtttttagg	agatatgtga	5220
aagaattttt	agtttaagta	attttattat	ttttacggat	attaaaggtag	attttgtaga	5280
ttaatttttt	tttttttgtg	ttatttttat	tgtttttttt	tattagttat	gagaaattat	5340
tttgttgagt	attttgtata	tattgtaatg	gtttatttag	ttgggttttt	tgtagtttgt	5400
tagaagagaa	tatatattga	gtttttttta	gaagtaattt	gttttttttt	tagttataaa	5460
tttttttttt	gtgtaatttg	gaaatttttt	ttgattaaga	gtatatgatt	atatatatatt	5520
tttaatatat	atttgatgat	tttatgatta	ttttgaggaa	aatgtgttgt	attttgagag	5580
aatttaagaa	tagatttttt	aagtttagta	ttgaattttt	gaaatttttag	aaatgtaaac	5640
gatagttttg	ttaaagggaa	tgtaagttta	gtgattttta	ataaagattg	gaataaaaata	5700
gattagtttg	tgaaaaattg	tttttattat	tgataaatg	tatgattttg	gaaaagttaa	5760

10

20

30

40

ttaatatatttt	ttaatatattat	tgttttttatt	tataaaatag	ggttttttaat	aatattttgta	5820
ttatatatttg	ttatgatttaa	ataaaaaata	tatttttaaaa	atatagatta	ttttgtttgt	5880
tagtgagagt	ggaagaaaat	ttgtttttat	attttgtttt	ttatatattg	aattaaaaata	5940
ttttaaatatt	ttttgttgta	tagtagagta	gtatttgttaa	tttaaaataaa	tgtaattatt	6000
tttaatttttg	tttaatttaag	agtatttatat	taattatttga	tttttaggag	ttatattaat	6060
taattatatt	tagatagtag	ttaaaagtta	ttagtttttt	attaattttt	tgaatttagg	6120
taagtttgta	aaaatgaata	atttttcgat	taagttatta	gtatttggtta	ttttttagtt	6180
gttattttgt	ataatattaa	agttgtgatt	gggtgtttta	gtgttgagag	attgatataa	6240
tttaataaata	attatagacg	gatatgtgaa	agaaaaggga	ataggaaaat	attagtattt	6300
agtatttaata	ggatgttaag	atattttaag	ttggtaaaag	taggagaata	agtataaaat	6360
ataattaaga	taattgggtta	ttataatatt	ttgataattt	taaaagtttt	aaaaatttta	6420
aaataaagaa	tggtatatgt	gatattattg	taataatata	tttatttttag	attttttgata	6480
aataagatga	ataagaagtg	gagtttaagt	gtaattttaa	ggttgttggt	acgttttaag	6540
tgagaagtta	agagaatttta	gattgatatt	gggtggaaaa	aggtttggag	aagtggatat	6600
gagggataat	atgagagata	tattaataag	ataaagggaat	tatatgaata	taattgataa	6660
ggtaaatgtg	attttttaggt	attatatttt	aattttatgag	aaattgatga	tatggaaaaag	6720
tttaagaggaa	aagggtacgtt	tatatattgtg	ttgtttatcgt	tttgttggtta	ttattttttt	6780
ttatggcgat	gggttaggaag	taaaagtaag	aggtaattta	tagaggaagg	agtttaaaaa	6840
gtttgtttata	tttattggag	gggggataga	aaaattcggg	ttattattag	attttagtaa	6900
gaagtttggt	ttatgatgga	gtttttggga	agagaataaa	agaaaataat	tttttgagtg	6960
agataaaatta	aaatttttagt	tttgtaggat	gtaaatttta	aatgttttatt	gtatttggtg	7020
tatggaaatt	ttaagataaa	aaaaataaat	aaaataaaga	ttgatttaga	ggtttgaaat	7080
tttttagattt	taggggaattg	tataatgttt	ttatagagta	taaaagggttt	taagagagaa	7140
attttattaaa	agttataaat	tataggcgag	gtgcgggtgt	ttatgtttgt	aatttttagta	7200
tattgggagg	tttaggtagg	tagattattt	gaggttagga	gtttgaggtt	agtttggtta	7260
atatggcgaa	attttttttt	tattaaaaat	ataaaagtta	gttgggtatg	gtggtgggta	7320
tttgtgattt	tagttattcgt	ggaggttgag	gtaggagaat	cgtttgaatt	taggaggtag	7380
agattgtagt	aagtttaagat	cgtgttattg	tatttttagtt	tgggtaatat	agtataattt	7440
tatttttaaaa	agaaaaaaaa	aattataagt	tataataaga	aataaaatat	agtagagagt	7500
agttataata	ataaattagg	aatttaagaa	tgtgaaatta	tagagtaatt	tggaaaaaat	7560
tagataggta	tatttaaaat	agataaaaa	gaaatagaaa	taaaattgaa	aagttatata	7620
cgaaaaaaat	atatatataa	atttggaaga	gaattataaa	aatgttttta	aaaatatatt	7680
tattgaaattt	ttttataaga	aataaaattaa	atagtaaat	agatatattt	aaagaaataa	7740
tttatgaatt	ataaggtaaa	tttggtaaat	tttaagaagt	gtgtgtttat	ttttataaaa	7800
gaaaataatg	ataataaaaa	taataataaa	attataatta	tattttttta	aaataatttt	7860
ttataatatt	aatttttttag	gaattaaagt	gtgatatttg	tgagtatat	tttttattat	7920
ggggaggggg	aagtttttaa	tataataaag	taaaatagag	agttatataa	tatggtataa	7980
aattttgattt	attttaattg	aagttattga	tttgaattgt	gtttatagtg	aatattaatt	8040
aagaatgtaa	ttaaataaga	tgtttgttgt	tttttttaaa	tttgggatag	ttgaggaaat	8100
tttattgatt	tagatttttta	attgaggtat	ttaggaaaat	ttgagtattt	tttttttttt	8160
taataaaattt	ttttgtagta	tttgaatata	aaaattattt	tattgatttt	gtaattgaat	8220
tagaagtagg	gtttattttta	ttaaaaattg	tttttatagt	tttttaaaat	ttaaagattt	8280
ttaaaagggt	tgaagttgta	agaatttaga	aaataatgta	ttaaatatat	ttgggtgttt	8340
gagtttaatt	aacgttatgt	ttttttgtta	tgtgttttgt	ttttatatgt	atggtaggtt	8400
gttagatatt	aggagtatgt	tgttattttt	gttattttta	attttttttt	tttaagttaa	8460
gtacgggtgt	tttggttaat	aagattattt	ttttaattta	aaaaaaaatt	tttggttttt	8520
aatagggaat	tataagggaat	tttagttagt	tataaaagta	taattgttta	ggaaatgtat	8580
taagtggaa	gtagatataa	attaggttat	agtgtattat	tatttttaaa	ttatttaatt	8640
ataaattgac	gtattaatat	agattaatat	taatgtatat	taaagtatta	tatttatatt	8700
taataaaaaa	tgtaaaggaa	aattaattag	ttgaaataga	aattaatgat	gataattttt	8760
aaagtagtaa	gaatgtattt	ttgagaaaga	ttttagggtt	ttgtttgttt	gtttgttgga	8820
gattaaatta	tttttttagta	aaattgaagg	gggaaaaaag	atttaacgttt	aagttatagg	8880
aagatgttgt	ttgttttggt	tttggatgtt	ttttgtagaa	ttttataagtt	tatttttttag	8940
gggttttaaat	gttttttggt	ttaaaaagtt	ttcgggaaag	aattttttta	aggggaagaga	9000
tgagaggtta	tataagtaga	aattaagttt	gagtttttaag	ttttgggggt	gtaagaaaaag	9060
aataagagaa	taagttaaaa	aagttgttta	ttaaaatttt	tatagaaggg	gaggagggtta	9120
ggtgtttatta	ttacgtattt	tgaagttttt	gttatagggt	attggattga	gggaagttgt	9180
tagatatttt	ttttattttta	aattatttgt	aatttttagta	gttcgattaa	aaaatataat	9240
ttcgttaagtt	gatggaaaga	aacgaatttg	gtgaagaaag	cgcgggaaaa	tattggttaa	9300
attagtaaga	aaagatcgt	aataaaaaag	aatttaaaagc	gtgagaattg	aaattaggaa	9360
gatgtagaa	tgagaagtag	aataaattgt	tttttttttt	ttgattgaat	taaatgtaaa	9420
gatattaggt	ggtagagatg	tggatattag	tttttatagt	attttttaag	agtgttatgg	9480
ttttttttcg	tttttatttt	atgttttagg	tatttttttt	agggttttag	ttaagttttt	9540

10

20

30

40

gtttaagtat	ttgaataaat	tagatattatt	tttgaattag	ttttaggtgt	tgtttataga	9600
tattgttatg	gtttatatatt	ggataattta	gtttgggttt	tttaattgttt	taattttttt	9660
tttatgatog	tgaaaaaaat	gtaatgagtt	tttttggaaga	aattatttaag	atatataaat	9720
ttagaatatt	tatagttttt	aaattaagat	tgtattatat	aaaaatatcg	atttttttaa	9780
aatgtatgaa	tgagtgaatg	agtgtataaa	tagttaatag	tgataaaatg	tatgtatgaa	9840
tgaatgaatg	agagtataaa	taagtaataa	aggaaatata	tttttaaaagt	atatgttagg	9900
aaatggataa	attacgtttt	atgaagtttt	agattgaatt	aggtaaatag	aattgttagat	9960
ttttatgttt	gttatgattt	agtgtatagt	tttgggaaaa	ttttgttaatt	tttttatatt	10020
ttagtttttt	atttttataaa	aggagtatat	tgtttgaaat	tttaatttttt	tatagtagtg	10080
agagttttga	tttaacgttt	ataaaacgtt	ttttagtttt	tttgattaat	aggtaaaaata	10140
ttgtggtagt	ttgtataata	tatttttttaa	aaaggataaa	ggtaattgggt	cgaatttgat	10200
gtaaaaataa	atttttattta	agaaataaat	attagttata	tttattatttt	ttttattttta	10260
tttgttaagt	aataaaaaatt	attttttaata	gaaaaagtatt	aaatttaatat	ttaaagttagt	10320
tgaagtgtta	ttattatagg	ttttattttac	gttgggggaa	ggagagtgtg	tttggttttt	10380
taggtttatt	tatatgttta	tatgggtaaa	ttaggaaatgt	tgggtatagt	tttgaagggt	10440
tttagogtat	ttattgggttt	ttgggtatttt	aatgtattttt	atttttataaa	ttataaaaagt	10500
atttttgagt	gtttttggaa	atatataaata	aattttttaat	taattttaaga	gtgttttaat	10560
tgtatatatg	aaatttttttg	ggaggaaaaat	attagttattt	ttatatatat	atagtatttta	10620
agtttagtaag	agagttttttt	ttgaaaggta	taaagttagtt	tttttatagt	aataataattt	10680
ttagttttat	atgtgttaagt	tttattgaat	tttttagaat	aatagggaat	ttttaggaa	10740
aaaaaatttt	ataaaaaattg	atagttatat	ttatttaattg	taagagggaat	atattagtta	10800
ttttgagttg	gattatttttt	taaaagggtatt	agataaattat	tgaagatttaa	ttaaaaatttt	10860
aattaaaaat	tataagaattt	gaatatttttg	gagatagaat	tttttatata	taaaaaatcga	10920
ataataaaaat	taatttgatta	atatattttta	ttttaaaaatt	gtattttatta	gattattttta	10980
gttagtattt	gagtagtaaat	tttttggtatt	ttgatgtattt	aattttttatt	tttatatttaa	11040
atagattata	ataagtaata	gattttataaa	ttagtattttg	atatgatata	attgatatttg	11100
tgatatgtat	aataatatttt	attaatatat	ttataatgga	gtaatgttat	ttattatttta	11160
tataatgttt	atattttttta	tttttatgtt	aaaaagtttat	cgtaatatat	gtaagggtgtt	11220
tagaattgtg	tttgggtatag	agtaggttttt	tattagaata	ataatatatt	atttttttata	11280
agttttttatt	aatttatatga	gagttagaat	tattttttttt	aataatttttg	gtaaatatttt	11340
gatgttatta	agtaaaaaaaa	aatgtagtga	atataaatatt	attgatattat	tttttttttaa	11400
tatttggtgt	tacgaatttat	aagtaaatat	aatatgtattt	tataaaaaatg	aatatataaat	11460
attttttaagt	gagaaatttaa	ttatatataat	tatatgtata	tattaaatat	atatcgtttaa	11520
tagaatttat	tatttttaatt	atagtggagt	atttcogatta	ttatatgagt	tttaagggaat	11580
ttattatttat	aattatttttt	tttaattaga	gtataaaataa	ttataagggtt	taattaaggtt	11640
gaaattttttg	tattttgggtt	ttgtgagaaa	gatgagaata	ttatttttaaa	gatgtaaagt	11700
ttataaaattt	tttttaaaaag	tatttttggtt	tttttttatgg	aaaaatgtata	tatatatttta	11760
tttatttaata	ttgtatttttag	agtttttattt	atagatatatt	ttggtagatg	tacgaagaga	11820
tataaaaaatt	attagtgttaa	tatattttagt	aatagtaaaa	atatgggaagt	aatgtaaaata	11880
tatatataaga	ggggaatagt	gaaatttatga	aataatttgta	tatatataaat	agaagtatttt	11940
aaaatttatat	gtatttgatgt	ggaaaaaatat	ttaaagtattt	gtagatttaaa	agtaagttttt	12000
aaggaaattta	atgatttttat	tggagtttaaa	aatgtaaaaat	gaaaaataaat	tatatattttta	12060
tatagttatt	atattttatat	atatatagaa	aaaaaaaatgt	ttgaaaagat	gtatattttaa	12120
gtataataaat	ttatttttgat	ttgtagagaa	taagaatgag	taaattttatt	ttttattttta	12180
aatatatttog	tattttttaaa	atttttttaag	aaagtataat	atatgtatag	taaaaataaaa	12240
tatatataaat	aaaagttagat	tatttgatgaa	ttttttattga	ataaaatattt	ttatatgattt	12300
agtaatttaaa	ttaaagataaa	agatataaatt	agtatttttaa	agttttttttt	ttgtttttttt	12360
tgggtattttt	tttttaaaagt	aattttttatt	attttttggtt	taatatgttta	tataaaagtat	12420
gattttatttg	tatttttttaa	gtaatagattt	aaaaaaaataa	atttggtttta	gtagtatgaa	12480
ttttttttttt	tgaatatattaa	atatatttttag	tatttttattt	taagatatatta	atttaaatata	12540
taatttgagt	tttttatagtg	ggtttaggtat	tgaatttaaat	gtttttttttg	tatgaatttta	12600
attattttttt	ataatttttat	gaggcgagta	ttgtttattat	tttttatgta	tatatgtttgg	12660
aattatgggt	tatagttattt	tagaaaaatta	tatgattaaa	gttatatcgt	tgatgagtggt	12720
tagagttttgg	atatatatata	aggtagttttg	attttagtat	tttttaatttt	ttattagaaa	12780
taaaaaataa	aaaataaagt	ggtaagatgt	agagttggga	gtatgaagtg	tttttagtat	12840
gaagttttttt	tttttttggtt	tgtttttgagt	aaatgatttta	aggtttttaag	gttatataat	12900
ataatattttt	atttgtaaaa	tgggaagggtt	aggtttagatt	tttttttttga	tttgattattt	12960
tgaogttgat	aaataaagtg	attttattgaa	atatagagta	aatatgttttt	gttatgatgt	13020
agtgtaaatta	tgtattgtat	tatgttaaaa	aatgattttat	ataagaaaat	aaaattataaa	13080
tttttgaaat	tattggaaat	aataattttta	attttaaggtt	attttttggt	atagggaagt	13140
ttttttttttt	aaataaagtaa	attgggtggtt	tttgaagggtt	tttggtttatt	tttgtatgga	13200
aaatgttttaa	aaataaaatta	ttaaaaatta	aatanaatttt	ttttatttttt	tttaattgtgt	13260
ttgaaaaaaa	agatgttaatt	tttttttagta	aaaggttacg	tatatattttta	atagatatat	13320

10

20

30

40

ttgggatttt	tgggtttttat	attttgaaat	attgatataa	ataaatatag	aatatgtttt	13380
tttttaaatg	aaattttataa	ttttgagggt	taaaaatttt	ttaaaaataat	atgaaatoga	13440
tttttagtaga	aggtaatttaa	agagattaag	gtttgttttt	ggagaaaatt	agaattatga	13500
agattataaaa	ttttaacgag	aaatttgttt	tttaaatggt	agtttattga	aaatattaat	13560
gtacgtcgga	tatatttggt	tttttattag	aaaaattagta	atattttggt	ataaatgagg	13620
ttttaaataa	gttggagtag	aaaaaatta	ataaattagtt	ttttatgatt	ataagtaaaa	13680
gagaattagt	tttttaaaaa	gttaatagga	tttttttttt	gtagatgttt	ggtttgggat	13740
ttaatgtttt	ttaaagatat	gtatggaata	gtgtagttat	ttaattttta	ttaatatttt	13800
taggtgttga	ggttaacggag	ggaaaaagat	atgatttttt	ttttttgtga	gtttatagtt	13860
tttttagaag	atagatatat	ataatgagtt	ttaatataat	ttgttgttat	attaatagtt	13920
taaaaaaagt	gttatggtat	tatatagaga	aaagaattaa	ttttgtttga	gttttaagga	13980
aggttttata	gaggaggtga	tatttgagtt	aagttttgaa	agatgagtag	attattatta	14040
ttattattat	tttgtttagg	taggtagtaa	aagagtatta	ggtaagtagg	ttaagggagt	14100
tggggttatg	gaggataagg	gtggtgagaa	tatgttaggg	agaaaaaagg	aagtgtattga	14160
cggtattata	agaaataaaa	tgtttataag	taagttttat	tattattagga	tttattatat	14220
aaagaattaa	tttgagaaag	gagatatgtg	atttgaatat	tttgtggggg	tttttgattt	14280
atgaattttag	gaagtgttta	tttggaaaaa	tagaattttt	gggttttttg	tcgtttttta	14340
gtaattaaag	ggttattagg	tttttcgttt	aatatttggt	ataaagtgtt	tggatggatt	14400
tgtggttcgt	tgtgtttttt	ttggattttt	tgtttatgaa	tgaagtagaa	ttttttttta	14460
ttatttgtga	tttaaatttt	tgttttaaat	ttttcgtaat	atttttcgag	aacggttttt	14520
atttgttatt	gggttgttta	gtattttatt	tatttttttg	ttataaagga	gttatgtagg	14580
gttttttttt	atttaggaaa	tagaaaaata	ttttggttaa	atatagtatg	ttgtatttgt	14640
agttttttgt	tatttaagta	tatattttaa	aattaaagta	tataattaaag	gaagttagag	14700
agagagagtg	aagtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	14760
tttaagtatt	tttattttgt	ttatttaggt	attaattagt	aaatgatgtg	aaatttttag	14820
gttagtttga	ttgtttttat	gattattttat	ttaatataat	taaagtataa	ttattaaatt	14880
agataatgta	taagtgttga	attttaagta	tttttghtaat	ttttaataag	ataaaaaatta	14940
tttatttggt	agaattttta	agaaaaattag	tttaattata	tattttataat	attaatgttt	15000
tatatatttag	aataattttg	aaattttaatt	taaaattttat	atgggaaaaag	ttattttttt	15060
ttatttttatg	tgaatattat	tgtttttatt	ttgttttaagt	gattttttgaa	atgtgtttta	15120
tatatgttta	aattatgtaa	gggtggtgtt	taaaataatag	ttaaatttat	ttatattaat	15180
tatatattat	tttatagata	aaatgtattg	gttaatatata	aatttataga	atgagaattt	15240
aaaagtttgg	atttgagaat	ttataaaaaga	gagttttttat	atgtaataata	tttattttta	15300
ttttttttta	gttgataaaa	tgttattaat	ttaagatttt	gaattttgtg	ttataattga	15360
aagttatata	taattttttt	gaaaaatttt	tattataaat	aaataattta	atttattaag	15420
tatttttaatt	tttagtagtt	gtgattatta	gtaattttat	tttttttaat	attatagatt	15480
aaataaaaata	aaagtttttt	attattgaat	atttattttat	agaaatggaa	aggtaatggt	15540
tattattttaa	aaataaaattt	aaattatttta	ttgataaata	atcggaagaa	aagatatata	15600
gatgatttaa	ataaatattt	attttttata	tatttttttt	taggtatttt	gttattttta	15660
tttatatatt	atttttagaa	aaggaaaaata	tgttggagat	ggttaatttg	tgtgaagcgt	15720
atttgtaaa	tttttttgtg	taaagttaat	ttattaatat	agattaatga	gaattgtttg	15780
attttatggt	taaaatttggg	aggaaaggtat	taggattttt	tatatattgat	tggaaataga	15840
ataaattttt	tatgtagagt	tttgggagtt	ttttgattat	attaaatgat	attaagattt	15900
gttttaggtta	tgggttttta	agaagaggta	attttgtttt	tagagattat	ttgataatgt	15960
ttggagatat	tattattatt	aggggaggga	gggttttttg	tatttagcga	tgttattaag	16020
tattttatta	ggtataggat	agtatttttt	gaataaaatta	tttagtttaa	aatgttaata	16080
attagagttt	gaaaaatttt	tattttaaata	tattgaagaa	tttaggtata	acgttattat	16140
ttttaaaatt	atatagatat	atttggtagt	agtttttagat	aagttgtaaa	aatgagattt	16200
tgataaattaa	tatttttaatt	tttttttttt	tttttagttt	attttgttat	atagttatta	16260
tatttgaatt	taagtgtata	attttgttaag	tagaggattt	aattattttt	tattgttttt	16320
ttaaaggtaa	gaattatagt	aatatgtaaa	gttatttttt	aaaaagttta	tattgagttt	16380
attaggttta	ttgattattg	aaaatttatat	aaattttttat	aattggtatt	ttacgggtga	16440
aaaaaaaagta	attgaggaaa	tttaaatatt	gggtataaag	tattattatt	atataacgtg	16500
tttataaattg	tttaaaagtag	ttaaaggaatt	atatagatta	aagtttttaa	ataatttaga	16560
ttattgtatg	cggaatatatt	tattaaaaaga	aatattattg	tataacgtaa	atggttaatg	16620
ttaatgtttg	agtattttata	gtgttttttt	ttaaggtttt	aaatataatt	ttagatttgt	16680
taagatgatt	tatagtattt	aattttatatt	tggattattg	gatattttat	ttatggttat	16740
taattttatag	tttttttaaaa	aagattttta	gttttaaaata	tttttgggaat	atttgggggt	16800
aatttaatga	aagatatttta	attatagtaa	taataattga	tattttatatt	aagtattatt	16860
ttaaatatat	ttatatatat	ttattttattg	aatttttatt	agaattttat	gaggtatggt	16920
ttgttatata	tgagaaattg	aagtaaaaatt	tgttttagta	atgtgtttga	tgttataaat	16980
ttattaatgt	tagagttgag	gtttgaattt	aagtgtttgg	tttttatatt	tttttttttt	17040
ttattttatt	attttatttt	gagatggagt	tttattttgt	tgttttaggt	ggagtgtaat	17100

10

20

30

40

gggtgtaattt tagtttattg taatttttgt tttttgggtt taagtgattt ttttgtttta 17160
gttttttcgag tagttgggat tataggcggt tattattacg tttagttaat ttttgtattt 17220
ttagtagaga cggggttttg ttatttttgt taggttgggt tcgaattttt gatttttaggt 17280
gattttatcg tttcgggttt tttaaagtgt gggattataa gtgtgagta tcgcgtttag 17340
tttttatatt ttttttattt atttattgtg ttataagaat tgagtttttt agattttaag 17400
tattatgaaa ttatcgtatt tttagagatt tttaggattt ttggtttatt tattagatta 17460
ttgatttttt agtgggtaaga aataaataata tttttatatt tacgtatata tatatataat 17520
ttaagtttgg atttatagtt gtaattttat tgggtttata ttaaaatttt ttgaggttgt 17580
tattgaggta gtttttattt gtaatagtta ttgttttttt tattgttttt agttttaagg 17640
aggggatgtt tagtgttata atttttgttt ttatttttag tatttttatt tattttattt 17700
atgggaatat aataattatt tattgattat atgttttagta gtgtattgtg tattagcgat 17760
atagaaatga taatatagtt taattttttt agtaaaattt tagtttaaaag taggatttag 17820
attaatgtaa tttattatat tttaatgttg taagggttat gttaaatgta gaagttggat 17880
gttttgggag taataagaaa gaaacgttta atttagattt tggaggttag aggaatttat 17940
tagaggagtt aatattttgt attttaagta ttgaaaaagt agtagaaaag atattttag 18000
ggggagaggg gcgatgtttt tttagagaaa agtattttac gtataaagaa atgaagtga 18060
aatgtttaag gtgtatttga gaattgtagt tttttatata gttggaaaag agagttgttg 18120
tgagtgggga gtgagagatg agaagagtaa tttagtaag gtttttagta tgaagggtta 18180
tttttttgtt agagaatttt ggaatttgtt ttataggtag taggtaaaatt ttttaaggaa 18240
ttttaagttt agggaggtt ttataaaaat tatgaataaa tgtggttgaa tattttagg 18300
acgtgagaga gtgttagaga tagttttaat atagtttaga atgggttttt aggagaggt 18360
ttaagatatt ataattatat ttgttatgat aatattaata cgaataagtg tgtataggt 18420
aattgtttat ttaaagttaa ttgaaatatt tgaggattag atttgtgatt ttggttataa 18480
tgattttttt tttaaatatt tttgggaatg gtatgtaaaa atataagaat ataataaag 18540
ttttaaagtt tttaaagtta tgtagagtag aaaagaaatt tattttattt attttaattt 18600
tgtaagtttt tagtaatat gataaggaaa aagtatttaa taagtattta ttaagtattt 18660
ataattttgt taattatttt tatgaacgaa attttttaaa attaaagtta ataattaagg 18720
gaaaaaatta aatttaattt aaaatttttt atgagttaat taagaaaaat aatagtatta 18780
ttattttatt aattaaagtt aatgtaaaaa taaataaata aaaaaaaaaa taaaataaaa 18840
tagtagaatt gtcggttttg ataggtttat tgaggtttgt atgtttaagt tatttattag 18900
aagtattgtt ttgattattt ggaattttt taaaaggaaa tttgaatgtg atttatttat 18960
aacgttatta aatttagtaa gaatgatttg agttataato gtatatgaat atatatattt 19020
atttaaatgt aagagaaaag aattaggtta tgtagagatt tgttgatttt ttttaagttat 19080
tattattttt aatatattga aatatttaag tttagaaatatt ttaatttttt aattagaata 19140
ttcgggtttt tttaaatttt ttaattattg ggagtttaaa gtttagaggtg aaatgtaatg 19200
aatagattat ttogttgggt atatgtagag gtttgtgaat tgtatatatg attttgtgta 19260
taatgagttt tttcgggtat tggatatatt atttgattag gtagagaatt ttaaaatttt 19320
tattgttgtt ttgtgagta gaattaaatt taatggtata tgaatgtaaa tttttatgat 19380
ttaattgtag tttttataaa gaaatgtttt ttttatttta aaaagaaaag gggaaaggat 19440
aatagaaata gtagtaataa tttacgtgaa aatttaaggt tatgttaagt taggttattg 19500
ttggtgtttt tttttatagt ttttaaggga ggaagagatg ttttaattat aaagttaatt 19560
tttgtaggta taagtttttt gtgttttatt tagatttgta attatatata ggaatattt 19620
tgattagttt taattttttt agtgttaaat ogaatttgaa gatttggtta tacggatatt 19680
taagttagat aaggagagat agatatattt ttttgttgat atgttatatt gggagatatt 19740
ttatcgtatt tgatagtttg ttttttagtg atgttatatg aatatgttag ggtaggatt 19800
ttgaattaat ttttttgtt agaagatttg aatttttttg tagtagtttt tatatatatt 19860
agatatattg agagaatttt agaggcggtg gttatcgtga gaggttattg ttggtgagtt 19920
atttttaggt tatttatatt ttgttttatt tagagttagt gtatatattt ttattgggt 19980
tattattagt ttttatttaa atgaaggat tcgtggttga gtataaagt aaataaaaaa 20040
atgaaaaata ttgttttagt ggaataatat tataaaattg taaaataggt tattaatagt 20100
aaaagtattt atttatagaa aattttatat atgcgataat tagataaatt gaatgtattt 20160
ttaaaatatg ggtagtttta ttataattta aatttgtttt tagaagttta ttatgtattt 20220
tttaattttt taagttttat tagttgggtt aatataaatg tgtagatttg agatttaaaa 20280
ttagtattaa aataataaaa aataaaaaata aagaaaatat aaagttgata atatttaatt 20340
aatttggata aggtttgaag agtaaggaa gattttatat gttagttaaa tatttaaaag 20400
atttgggtat aagtttttga taattgggaa atattataaa atatagtatt tttttaaatt 20460
tagttatttg ttgttttagt tttatgattg tggttattta ggttatattt ttgtttattg 20520
ttatttaata cgttttttta gatatttaat tttttttttt tgattttaat attttgtttg 20580
gttttgtttt aaataatatt gtttatgaag ttataggttt aatataaaat ttaataaatt 20640
tttttaatat ttagtattt ttatataaaa tataagttat attaaaaata aatgtttagg 20700
tattatttaa aaatgggtgt atatgattga tgggaagtaag agtttagtat acgtttaagg 20760
ataagggtgt tggttttata ttggggagtt aggatttttg ttttattgtg ttgtatgatt 20820
gggttttagt ttttttattt gtaaaatagg aataataaaa gtatttaatt tacggtatag 20880

10

20

30

40

ttaagaagat	taaaattagat	taatttatat	aatgttttaa	aatagtgttt	tgtacgaaat	20940
ttttgagtaa	atgttagtta	tgatgttatg	atgggtgatag	tgatttaatat	tatagttaata	21000
atgatagtta	aattgttaatt	attttaaagat	tatagtgtatt	attttttat	aaaaatata	21060
tttaggatat	aaatatatttt	aagaaaatat	gttttttatat	ttgatatatta	tatttaata	21120
tgttttgggtg	atataaaaagt	tatttttatat	tggttttaacg	taatttttatt	ttgaaaatat	21180
ttatgtgata	ataggaatta	gattttgttt	aaaaattata	atttaaataa	attattttgtg	21240
tagaaaaaaa	aaaattaaaa	aatttttaata	cgatagaata	tatagggtttt	ttttttattg	21300
tttaaaagta	cgttaaaaata	aattttattta	ttgtatgtaa	ataaaagt	taaaaatatg	21360
aatatattgt	attaaaaat	tttatattgg	aaaaaatga	gaatttttgg	tatttttagaa	21420
tggtgttttt	tttttattt	tatgtattga	aatttttaggg	taagaaaagg	gttagattaa	21480
ttttgaaagg	tttttaaat	taaattatat	tattgtgtta	gtatttttaag	attaattagt	21540
attttttaaat	gataaaaaag	gttatagtga	gatttttagagg	tgtattttttt	gaaattgttt	21600
taaatattata	tataaatgtg	gttttgataa	tataaaatgg	tttttatttt	aaatttaatta	21660
gttttattttt	tttttttggg	gggtgtgaaag	gggttagggg	agtaagaata	gtagtgttta	21720
tttttagtat	tttttttatta	ataaaaagat	ggatggagaa	atattaagaa	tgataaat	21780
taagcgtaaa	atgatataat	attaaagtat	atattaatgt	atagttttat	aagtaatat	21840
gagtgtatgt	aatgtttata	aagtttttaa	attttttaaa	agtaattaaa	gttgtttgta	21900
ttttttttga	atgtgttaatt	tttgtttatt	tttttttatt	taagttttaag	ttaaatgacg	21960
tttaagtttgg	tttttaaaaat	gatttaaatga	ttatgtagt	ttttttttat	taaaatatat	22020
tttaattataa	gatgtagtat	tatatataat	gtattttatt	tattttttagg	gtaaatgttt	22080
gaaatagtat	gttttttttt	agtttttagtag	gaaaaattta	tgagagaagt	aggatatattg	22140
taatgttatt	ttatttttttt	ggtgttgatt	tttttttatt	agtaattatt	gtaataaaaat	22200
tttttaattg	tattttttgaa	tataattagt	ttaatagat	ttatagggag	gtacgttata	22260
agagtttagt	attttagtata	tgtaagaata	atattttatt	agaaaaagaa	attgtttaaga	22320
ttatattttt	attgaaaaaa	gaagaaggtg	ttttgataga	ggtttgttta	gttttttaaat	22380
gagaggattt	aaaacgtttt	ttatttttga	tagtatattt	ttttttttat	tttttaaaata	22440
agtgttttga	aatattttata	attagatagt	atttaatttt	aggtttttaag	tgtttttaata	22500
gtttttatgaa	atatgatttag	tagttgtaat	atagaattat	ggtgaataaaa	ttttttataa	22560
agaggggttt	gttttttatag	aatgttttagt	gtttttgtat	ttatttaata	gaaaaaaatg	22620
ataatgagaa	agtataatat	atattttgat	ttttaaatta	tttaatat	aattaaagtag	22680
tgaaaaagat	tattattttt	ttttttgaaa	tttgtataaa	aattgtgagt	ttttgtgggg	22740
taaaataagt	ttgattattt	gaaagttaga	atgtgaattt	tttaattatt	taatttttta	22800
taataaatagt	tatcgttttt	ttgttatttt	atttttttaa	aaatttttaa	aaattttaatt	22860
ttagtgtata	aaatgtttaa	atgaaatatt	aagtatatata	aatatatttt	tagatacgat	22920
attagtattt	tagagtttgt	aatagagatt	gaaaatatga	aattggatat	tttatttttc	22980
gtggttatgt	aaaattttat	tatattttaa	agtataatat	aaataaaaag	gaaattttta	23040
gaaatggagt	atttgttttt	tttttttttt	ttttaattta	aagagtttta	ttaaaagaaa	23100
aaaataaatt	atagttaaaat	gataagtaat	ttatttgtta	gttattcgtt	aaaaaagaaa	23160
tttttatgta	attttttttt	ttagttttta	gaaatttttt	gaaatttagt	atttattttt	23220
tttaataaatt	aataattatt	atattttttt	atataaattat	ttttttttat	ataaatttta	23280
agatttttaaa	aatttttaaaa	tttaagttta	ttattttaaaa	gaagtgttaa	ttgtgagtat	23340
atatataatat	gtgagacgtt	ttatttttga	aatgagaaat	tttaatttaa	atattttaata	23400
aatattaata	aaaagaaaaat	aattgagtaa	attttatttt	agttataatt	gtgaattaat	23460
cggtagttat	aatgtttttt	aaatattgaa	atatattatt	tttaggaaat	ttataaaagga	23520
aaatagggtt	ttgaaaaatta	tattgattgt	agattttttat	ttattatgaa	agataagtat	23580
atattatttaa	taatttagaga	aaggagatat	ttttaataaa	tttaattatg	ttgtttttta	23640
agttgtagtt	gttaaaagggt	tttaattttt	tgtatagtta	tttttaaaata	cgggttttaat	23700
tttgaatgat	ttataatttt	taattaggtg	gaataaatta	tttttacggt	ttataaataat	23760
aaatgtgggt	gtagtattgt	ttgttttcga	tattgttgtt	ataaaaaatta	gatttttggt	23820
gttttgtttt	ataaaaaata	atltgttttt	tgttattatt	gttttttgtt	ttttgggata	23880
atgttattttt	taaaaaatata	taaatgtttt	tgaatgtagt	tttttaaaac	gtttcgtatt	23940
acgtattaaa	tatttttttgg	ggggattttt	tttttatttt	tttttagttt	tggttttttta	24000
ggtttaagtt	tgtttaataat	attttaaaag	ataaaaaaaa	aaaaaaagggt	attgatttttg	24060
tttaaaatta	aatogtattc	gggaaaggaa	tttaagtata	attttttttt	taagggttta	24120
aaaaataaaa	taacgttaata	aataaaaaaa	ttatcgttaa	tttttaattt	tgtagttat	24180
ttacgtgtaa	gtgaaatttt	agaagttgtt	gatggggagt	tgcggttgtt	taaacgtttt	24240
taagattttt	attttaaattt	cgtaggagtt	cgtattgaaa	ttgataaata	ttcaggggtt	24300
tataaagtgg	ttatagatga	gaagaggaat	aaaatgttat	attttaggag	gtgtattttog	24360
ttttaataat	tacgttgatt	ttagggtgtt	aagttaaaag	gggttaaggga	gaaagaaaaat	24420
tgtttaagtat	gagttttttaa	tgtgaaattt	aatttgtttg	tttttttagg	tattagattt	24480
tggaagtgtt	tgtaatgata	gttaggaaag	taaattaatg	gttaacggtt	tattgggttt	24540
gaatattaga	gtttttgttat	tttttttatag	atthaagtata	taatatatat	atatatatat	24600
atatatatat	acgaagttgt	tttacgtgga	atltgttttgg	aatttaaaata	tacgttcggg	24660

10

20

30

40

cggtattttg	tatttttggt	gaaagggtag	agggatttgt	atTTTTTTTT	tttgttttta	24720
ggttaagatt	tatgaatgat	tttttaggtt	cgttcgggat	ggcggggaga	ggcgtaggag	24780
acgcggtgag	agaggatagt	ttttatatta	ttttttcgt	tatatTTTTA	tttttagcgt	24840
aaattcgttg	tttttatagg	aaggagaaag	aggggtggtg	gtgaagggaa	atattatttt	24900
tttaagtagg	gaagagatga	taaaaaattaa	attgcgtttt	ttgttttcgt	tttagttttg	24960
ttatcggatt	cggttcgtaa	atTTTTTaat	cgtttcgagt	tgtttagaat	ttcgtaaata	25020
aagggagaaa	atTTTTTtaa	gtgttattaa	acgaaagtto	gggttggtgt	gcggcgtaga	25080
ataaaataag	tatatatacg	tttattttta	aatttcgttt	tattacgtta	aaaattcag	25140
ttatttttaag	ttttatigtt	tttttagatt	tagtaggttt	ggaaggagag	aaaaatttgt	25200
tttattttagt	taggtttttt	tttttgaga	agttataagt	tttttatggt	attcgttatt	25260
cgagttaaat	aacgcgattg	ttttgataag	gcgtttttta	ttttatcgat	tttggttaaat	25320
tgtaggagat	attttagttta	cgttatataa	aaattatttaa	agtgggatcg	tcgtagtgtga	25380
aaagttcgat	tagtgttttg	agattagaac	gcgagttttt	aaagtatata	cgtattcggg	25440
atcgggaaag	tttaggcgtt	tgtgattttt	cgaaggattt	tgggttagta	ttttcgcgtt	25500
tggaattattt	agggggttat	tagaaaagtaa	tatacgttat	aagaaagatg	tgggggagat	25560
ttcgtatgttc	gcgtttttgt	taggtggagg	cggggtgtag	gtagaagtgc	cgcggtggat	25620
tggtggatga	atttcgtttac	gcgtaggttt	cgcgtcgatt	tcggaaggga	taggtaggtt	25680
cggaaagggat	ttttgggggt	tggggacgtt	ttttagggtta	gagagtatcg	ttgcggttcg	25740
agcggttcgg	gttttttaggc	gtgggggtatt	cggttttttaa	gcgttttttcg	gggacgtagg	25800
cgtttacgta	tcgttttagtt	gcgcgttttt	agtatttagc	gttcgcggtt	ttcggcggag	25860
tttcgcgtat	tttttcggaa	agtttggggg	tttttttaaat	ttaggttttt	tcgggagttt	25920
tggggcgggg	gttggaagaa	gggggtatttt	atttcgtcgt	tcggttcggt	tcgggttttc	25980
gaagtggttg	tttttagtcg	ggtttagtgc	gttcgtaatt	aagtattttat	tttcgttttt	26040
tttagtgtcg	aagttttttt	ttcgcgttgt	gtttttggtg	aaaataggat	atTTTTTtcg	26100
gttatttttat	aataaatagc	gtatataagc	gggggagaag	cggggcggag	ggagaagtgc	26160
gtttcgaggg	ggaggaggaa	aggagaggag	ttaaaatttc	ggattgcgat	aggggggaaa	26220
ggagaagaaa	agaaaatgag	agagcgcgtt	tagtcgtcgt	agtcgttatt	tttcggtttt	26280
tttcgtagtt	tttttttttt	ttttaagcta	gcgataattt	tacgtggata	ggatggaagt	26340
tttcgcggga	agtcgggaac	ggtcggagcg	tgctgcgcgt	tgctcgtagt	ttcgtatttg	26400
cgtaggggag	tggggcgggg	gcgacgtcgt	tatcgtttat	tgccgggttcg	tgagggtcgc	26460
gggggttttcg	ggggagggtcg	ttagggaacgc	ggggggcggc	ggcgcgcggg	ggattttatt	26520
cgttttttatt	tgatttcggg	tgattgttta	ttgttatggt	ttgcgatttc	gcgtggggat	26580
cgtttagggt	ttcgggggtt	tggtgttttc	gggtggcgcgc	gtcgttaatt	tcgtgttttt	26640
cgcgtcgttt	ttatttcggt	tttatttcgg	tcgatttcgag	cgggttgtagt	tttttaggtt	26700
aggggaggga	ttcgcgatcg	cgtttttttt	tttgggtcgg	agagtatttg	tcgattttta	26760
tttgtttttg	tggggtaggt	ttcgggaatt	tttgggaatt	tttcgttatt	tagttttttt	26820
gtgtagggtta	ttgcgggttt	tttgtcggat	ttttttttat	ttatttttaag	ggaggagata	26880
gaaggagatt	cgtttttttt	taataacgtg	aaataaaaaat	taatttagat	tagattgggg	26940
cgtttttttt	gacgggagga	aatatttttt	ttcgtggaga	tatatgttat	gaaggattaa	27000
gcggtttggg	gatagggtgt	gttcggaagg	gtttgggttt	tttttagtgt	tggtgggtgt	27060
aggtataggt	attcgtttta	gacgttttaa	ggtaggtag	taacgattta	tttttaaggc	27120
ggcgttagag	tttttttagg	tatatgtttg	aaatgatatt	tcgtgtttta	gttttttgcg	27180
tggtatttac	gcgatttatat	aggtatttac	atttttatatt	tatacgtgtg	tattgtataa	27240
ttaggggata	tagtaaaagt	agacggaata	aataatttat	aaattttgta	tttattttaat	27300
tatttttttt	aaaaatttat	tgtttatttt	agcgttattt	tttttggtat	attgataata	27360
aatgttttaa	tttattgata	aattattgag	tgtaatttat	tgatttggtt	atttatggta	27420
tatgagttaa	tttaattttt	atgataattt	tacggtgggt	attatttaagt	cgtataaaaa	27480
gatagggaaa	ttaaagttaa	aagaattatg	agtatttttt	ttaaagataa	attttagtgt	27540
ttttaattat	aaagtttatg	atataataat	ttttatatta	tttttagtgt	ggtttaagag	27600
attatagatt	aattcgtaga	aattattttt	atttaaagaa	agtttagttt	taatatattt	27660
attaagttac	gttttgaaaa	aggttttagaa	aaaagatttt	atTTTTTatt	ttagggttgt	27720
tttatgtaat	tgatatgagt	attgtttta	ttaaaagtag	tattaatttt	gaatatttat	27780
ggttataaatt	tatttttttaa	tgagtgggga	attattttata	atgttttaaga	ggtttttagaa	27840
aagggtggtgt	tgtaaattta	aaatgataaa	ggtagtcgtt	gtttgtttta	ttattttatt	27900
ggtgtttttt	ttttagattt	tattttggag	ggttaggata	ttgttaggta	taattgtttt	27960
tttttttggt	tttaaggtag	aaagggtttt	ggttagtggt	ttggtataaa	gcggattttg	28020
agtatggttg	agagtataatt	ttggttttaac	gaggaatggt	agttaatata	tattggagag	28080
aaaaatatga	atggatagat	tttaattaatt	ttgtagattt	atTTTTTtta	ttttatatgt	28140
gagaaaaatt	agggtttaga	atTTTTTtaga	gtttgttaatt	aaatggtaga	tttgagtttt	28200
aagtttagttt	ttattttaagt	ttatttttag	ttatttgtat	gttattatta	gtattaatgg	28260
taatttagaaa	aatagtaatt	tttttaataa	tgtaatatat	tataagttaa	atatgtaatt	28320
taaatgtttt	gtgaattata	gtgttttaaga	atgttttgtg	gttatagtaa	atattatgta	28380
aggattaagt	ataatgatga	atttaattatt	gttttttaaaa	ggtaataata	ttttgaattt	28440

10

20

30

40

```

tatttttggt taaaatatta tgtgttagtt ttattttataa ataaagggtgg gagatgtatg 28500
atttgaataa aataaaaaatt tataatttttag tataattgtta atataaatat aggggtgggtt 28560
tttttagtat gtttttttgt attttttttaa agtttagattt tttagtataa ttgatttttgt 28620
ttttaagggtt attttgtttt tgtatagttt ttgttatatt tagataagaa tatatgtata 28680
gaaatttatt ttaaaattta ggataaatata ttagtatttt gattttatat tattattttt 28740
taattagttgt tttaaatata tatataataa tatggatatt attaggtggt agataaaacg 28800
ttaattttta gtatatattt gaaataagtt taatatagga aatagaatth taggggttata 28860
aaggtaaaaa tgtattgttt gtttaaatga ggttttattt ttagtattta tattgaatat 28920
tatttttata attatagtta tatcgtttat attattgatt taatatgtat ttttaataa 28980
tttattttta ttaataaagt ttatttgata aaggataatt tttatagtta ttataaatgg 29040
aaaatttaata aaattcgtta tgaatagaag atgattttgt aaaggaattt atattgtaga 29100
aataaaagtt attttttatg tattattttaa aattattttt tatatagttt gagaaatatt 29160
ggttttaaaga attatatatt atatgttttt taggtttatt aagagatatt ttttaagttt 29220
ttttttttat aatcggaata aaatgtttgt ttttaatttt tttgaggtat ttttttttaa 29280
attttgtgtt tatttaatta ttgttttttt tgtttaaaa atatttgaag tttttgaagt 29340
tgaggcggtt ttttaaaatt tatgtattat ttattgtttt atttattatt ttatttgtgg 29400
taaaatgtaa ataatttata aatgtataat taaaaagtaa attatttttt tgaatatattg 29460
tatcgggttat ttattatttt ttttttagtat ttattagttt agtagtgtaa tatagtatag 29520
ataatgaaga agagagggaa agtagaatag tgggagaaac gtaaaagggt tagaaagata 29580
tatgggggaa attggaagtt gagattttgt gtttagattt tgaagtgatt taaaaatatt 29640
agtgggtttt gtatgataig agtttaggtt ttagaatatt tgtatatgtt taatttagtt 29700
tgaaaaggga tgtgttttgg gaggagtggt gagataaaaa atataagatt ttatagggtg 29760
aattagtgga aatataagat ttattttatta gtaatttttt taattaattt ttttggagt 29820
ggatgttttt gtagttatta ttattatttt gtttattttt taaacgtgta tgggtattgt 29880
ttggtattag attttgtata agttaaatta aataaagcgt tttaggagtt tataatttaa 29940
aatataatth ttgttttaat ttatttttaa agtaatttta agggaaaaat tag 29993

```

<210> 4
<211> 29993
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 4

```

ttggtttttt ttttaagggt gtttttaaat gaaattaaaa taaaaattat gttttggatt 60
atgagttttt agagtgtttt gtttaatttg atttatataa aatttaattg taagatagtg 120
ttatgtatgt ttgaaaaata aataaatagt aaatggtaat tgttagaggta ttttatttta 180
gaggagtgtg ttaagggaat tgtaataaag tgaattttat atttttattg atttatttta 240
taaaattttt ttttttttat tttttttatt ttttttaaat atattttttt ttagattgag 300
ttgaatatgt aaaaaatttt tgagagtttg atttatgtta tgtagggttt attgggtgtt 360
ttgaattatt ttaagaattt ggtagtaggt ttttgatttt aatttttttt atgtgttttt 420
ttaggttttt tgtgtttttt ttattgtttt attttttttt ttttttttat tgtttgtatt 480
gtattgtatt attgggttaa tagatgttag ggaagggtta tgagtaattg gtataaattt 540
ttaggaaagt gatttgtttt ttaattgtgt atttatgaat tgtttgtatt ttattataaa 600
taagatagta agtaaaaaaa taaataatat atgaatttta aaaagatgtt ttaatttttag 660
agatttttaag tatatttttag ataagaaaag taataattaa ataagtatag aatttaaaaa 720
gtaatatatt aaagtaaat ggatataata ttttgttttg gttatgaaaa ggggaggttt 780
gaaaaatttt ttggtgagt ttgagggata tatggaaagt aattttttta attaatgttt 840
tttaaatgtt atgtgagata attttaggtg gtatatgaga aataattttt atttttataa 900
tataggtttt ttgtgaagat ttttttttat ttatgggtgg ttttattagt tttttattta 960
tggtgattat aaaaaatgtt ttttattaga taaattttat taataaaaaat agattatttt 1020
aagatatata ttaagttaat aatataggtg atatggttat aattataaaa gtgatatttt 1080
atgtaaatgt tggaaataag gttttatttt agtaataaat atatttttgt ttttataatt 1140
ttaaaatttt gttttttatg tttaattttt ttttaaatgt tattgaaaat tgatgttttt 1200
tttgatattt agtgggtgtt atgttaatat atgtatatth aagataatta ttagaaggta 1260
gtaatatgaa gttaaataat taatatatta ttttggattt taaaaataat ttttgtatat 1320
gtatttttat tttagatgta aaaaaattat gtaggagtaa agtgattttg aaagtaagg 1380
tagtgtaatt gaaaaatttg attttagaag ggtataaaga aatatgttaa gaaaatttat 1440
tttatattta tgttaataat atgttaaggt atgaattttt attttattta aatttatatat 1500
tttttatttt tattttagtg tgaaattagt atataatgtt ttatgttaaa atgaaattta 1560

```

10

20

30

40

aaatgttgtt	gttttttgag	gatagtatta	aattttattat	tgtattttaat	ttttatatga	1620
tattttgttat	agttatagaa	tatttttaga	tattatgatt	tataaaatat	ttaaattgta	1680
tattttggttt	gtaatatatt	atatatttaa	aagaattatt	atttttttga	atattattaa	1740
tatttaataat	agtattatag	tgattaaagag	tggattttaa	taaaggttgg	tttgaaatttt	1800
agggtttgtta	tttattagta	agttttttaa	aattttgagt	tttttagtttt	tttatatgtg	1860
aaatggagaa	aataaatttg	taaaattaat	taaatttggt	tatttatatt	ttttttttta	1920
gtgtatatta	attgggtattt	tttgttaggt	tagaattgtgt	ttttaattat	gttttaaat	1980
tgttttgtgt	taatttttatt	gttagaatttt	tttttattttt	gagaattaga	aaaggaaata	2040
ttatgtttgg	taattgtttat	atttttttaa	ataaatttgt	aggaaagaat	atttagtaag	2100
tgatgagagt	agtaatgatt	gttttttatta	tttttaatttt	ataatattat	tttttttaga	2160
gttttttaag	tattgttagat	aatttttttat	ttattaaaaa	ataaattgta	attataagta	2220
tttagggttg	atattgttttt	tgaattagat	agtgtttata	ttagtgtat	aagattaatt	2280
taaaagtagag	gatgaaatttt	tttttttgaa	tttttttttag	aatgtaatttt	agtgaatata	2340
ttaaaatttaa	atttttttttg	aatgggagta	atttttatgg	attaatttgt	aattttttag	2400
attatatattta	aggtaatgta	gagggttgtt	tatttatagg	tttgtgatta	gagattattg	2460
gattttgtttt	tggaaaagtt	atttatgatt	ttttgggttt	tgggttttttt	attttttata	2520
ttggtttaat	aatgattatt	gtagagttgt	tatggaagtt	aaatgaatttt	atgtattata	2580
agtgtattaat	ataatgattg	atatttagtg	atttattaat	aaattaaaa	atttattatt	2640
aatatgatag	agaaaggtgt	gttaaaatag	ataatagggt	tttgaagag	gtgattaaat	2700
ggatgtaaaa	tttatggatt	gtttatttttg	tttatttttg	ttgtgttttt	tgggtgtggt	2760
atatatatgt	gtgggtataa	aattgtaaat	tttatgtagt	tgtgtagtgt	atgtgtagaa	2820
ggtttagata	tgaattgttta	tttttagtaat	gtgttttagag	aagtttttgat	gttgtttttg	2880
aagtaagttg	ttgttgttttg	atttttgggt	gtttgggatg	gatgtttata	tttgtattta	2940
gtagtattgg	aaggggtttta	gggttttttgt	agtatagttt	attttttagat	tgttttagttt	3000
tttataaatat	atattttttat	ggaaaaggggt	attttttttt	gttagaaaaa	gtgttttagt	3060
ttgggtttggg	ttgggttttta	ttttatgttg	ttgtaagtag	gtgaagtttt	ttttgttttt	3120
ttttttgggg	taagtggaaa	ggagtttgggt	aggggttttg	tagtgggttg	tataggggaa	3180
ttgggtagt	agagagtttt	aggtaattttt	gggggttgtt	ttatagaagt	agggtgggat	3240
tgatagtgggt	tttttgggtt	agggaggaga	gtgtgggtgt	gggttttttt	tttttagttt	3300
gagggtttag	ttgttttagt	tgggttgggt	gggggtgggg	tgggggtggt	gtggaaggta	3360
tggagattat	ggtggtgtta	tttgggatat	ttagggtttt	gagggttttg	gtggttttta	3420
tgtgagattg	taaaattatga	taaataggtag	ttatttgagg	ttaaaataaa	atggagtggt	3480
ttttttgtgt	gttgttgttt	tttgtgtttt	tgggtgtttt	ttttgaggtt	tttgggtgtt	3540
ttatgagttt	gtagtagtgt	gtggtgatgt	tgtttttgtt	ttattttttt	gtgtaaagtgt	3600
gagggttgtt	gtagtgtggt	gtatgttttg	gttgtttttg	gtttttgtgt	aaaaatttta	3660
ttttgtttat	gtgaagtgtt	tgttgtttta	gagaggggga	aagagttgtg	ggaaaagtgt	3720
gggagtgtat	attgtggttg	ttgggtgtgt	ttttttattt	tttttttttt	tttttttttt	3780
tttgtttag	tttggagttt	tgggtttttt	tttttttttt	tttttttttg	agttgggttt	3840
ttttttttgt	ttgttttttt	tttgttttgt	tatgtttatt	gttgtggggt	ggttgaagggt	3900
gatgttttgt	ttttattaga	ggtatagtgt	gaaggggaaa	ttttgatatt	ggaagggaat	3960
agaataaata	tttaattatg	gatgtattga	attgtgggtg	ggatagatat	tttgggaatt	4020
tgaggtggat	tgggtgatga	ggtgagtgt	tttttttttt	aatttttgtt	ttagggtttt	4080
tgggggagtt	tgagttgaga	gaatttttaa	attttttggg	aaagtgtgtg	aggttttgtt	4140
ggggatgttg	agtgttgggt	attgaggatg	tgtagtggga	tgggtgtgtg	gtgtttgtgt	4200
ttttgggggg	tgtttggagg	ttgggtgttt	tatgttttag	gggttgggtt	gtttggattg	4260
tagtgggtgt	ttttgtttta	gaagatgttt	ttaaagttta	aggggttttt	ttgagtttgt	4320
ttgttttttt	tgggttgggt	gtggagtgtt	tgtgtaatgg	agtttattta	gtagttttagt	4380
gtgtgggttt	tatttgtatt	ttgtttttat	ttggtagagg	tgtgagtatt	gggggttttt	4440
ttatatattt	tttatgatgt	gtattatttt	ttgatgattt	tttagatggt	ttagggtgtga	4500
ggatgttgat	tttagagtttt	ttggagggtt	atagggtgtt	gggttttttt	ggtgtttgggt	4560
gtgtgtgtat	tttaaaaggtt	tgtgttttta	tttttaggta	ttgattgggt	tttttaattg	4620
tgggtgattt	attttaatag	tttttatgtg	gtgtggattg	aatgtttttt	gtagttttgt	4680
aggggttgggt	aaatttagagg	tgttttggtta	gagttagttgt	gtttattggt	ttgagttagtg	4740
ggtgttattg	aagggtttata	atttttttta	aggaagggat	ttggttgggt	agagttaggtt	4800
tttttttttt	tttaagtttg	ttgggttttg	ggaggtagt	gaatttgaaa	tgggttggat	4860
tttttagtgtg	gtgaagttag	gtttggaagt	agatgtgtgt	gtgtttgttt	tattttgtgt	4920
tgtatagtaa	tttgaatttt	tgtttggttag	tatttgaaag	agtttttttt	ttttgtttgt	4980
gagatttttga	atagttttga	gtgattagggt	aattttgtga	ttgagttttg	tggtagagtt	5040
gggggtgaaag	tagagagtgt	aattttaattt	ttgtttattt	ttttttgttt	gggaggatag	5100
tgtttttttt	tattattattt	tttttttttt	ttttttatga	agataatgga	tttgtgtttg	5160
gggtgagagt	gtgtgtggga	gagtggtgtg	gagattgttt	ttttttattg	tgttttttgt	5220
gttttttttt	gttatttttga	gtgggttttag	agagttattt	atgaatttta	atttgagggt	5280
agggggaggaa	ggtgttaggtt	tttttgtttt	ttttgttaag	gtgtagaata	gtgtttgggt	5340

10

20

30

40

gtgtgttttg	gttttagagt	agttttatgt	ggagtaattt	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	5400
tgtgtgtgtg	ttgtgtat	gatttgtgag	gaggtaatag	gatttttgtg	tttaaat	5460
gtgggttgt	ggttattagt	ttgtttttt	ggttgttatt	atagatat	ttaaat	5520
atatttaaga	gaattaatag	gttaggtttt	atattaaagg	ttatat	atagt	5580
ttttttttta	ttttttttgg	tttggatatt	tgggattaat	gtaattgttg	gagtgaata	5640
tatttttttg	aatatggtat	tttgttttt	tttttatttg	tggttatttt	gtgaat	5700
gggtgtttgt	tagttttagt	gtgggttttt	gtgggattta	ggtgggagtt	ttaggaggt	5760
tttaataattg	tgggtttttt	attagtagtt	tttgaagttt	tatttatatg	taggtgattg	5820
ataggattga	aagttgatga	tgggtttttt	gtttgttgtg	ttgtttttgt	ttttaaaatt	5880
ttagggaaagg	gattgtat	gaattttttt	tttgggtatg	gtttggtttt	aagtagaatt	5940
agtgtttttt	ttttttttt	tgttttttaa	aatattattg	gtaagtttaa	atttgaagaa	6000
ttaaaaattta	gaggggttgg	ggagagaatt	tttttaaaaa	atatttgata	tgtgatattg	6060
agtgttttag	gagattgtat	ttaaagatat	ttgtgtat	ttaaaaataa	tattatttta	6120
agaaataaaa	agtagtagta	ataagagata	gattgttttg	tgtggagtta	gattgttaga	6180
atttgaatttt	tatggttaata	atattgaaag	tagatataat	tatat	tttattgtta	6240
taaattgttaa	aaatagtttg	ttttatttga	ttaaaagttg	taagttattt	aaagttaaat	6300
ttgtatttag	gaatgattgt	ataagaatgt	taaaattttt	gatagttata	gttttgaag	6360
taataataatt	agatttgttt	aaaaatgttt	ttttttttga	ttattagtga	tatgtatttg	6420
ttttttataa	taagttaaagg	tttataatta	atatggtttt	taaaagtttg	tttttttttg	6480
taaaattttt	gaaaaatagta	tgttttaata	tttaagattt	attgtaatta	ttggttgggt	6540
tataattata	attaaaaataa	gatttatttta	gttgtttttt	ttttattagt	atttgttgaa	6600
tatttgaat	tgaatttttt	atttttaaaa	taaaatgttt	tatatatatg	tatgtattta	6660
taattataat	ttttttttta	tagtaggttt	aagtttttaa	atttttaaaa	ttttaagatt	6720
tgtataaaaa	ggagtgttg	tataaaaaagg	aataataatt	attaattgtt	aagaaaaata	6780
gatgttgaat	tttagaggtt	ttttagaagt	tggagaaaaa	aattgtatag	aagttttttt	6840
tttgatgggt	gattgggtaga	tgagttattt	gttattttgt	tataatttat	tttttttttt	6900
taataaggtt	ttttgggtta	aaaaaaaaaa	aggaaaaata	agtattttat	ttttaagagt	6960
ttttttttta	tttatgttgt	attttggggt	gtaaataaat	tttatatagt	tatgggaaat	7020
agagtattta	attttatgtt	tttagttttt	gttgttaagt	ttaaatgatt	gatgttgtgt	7080
ttaaaaatat	atttatatgg	tttgatat	tatttttaata	ttttatgtat	tggaattaga	7140
tttttttagga	tttttagaaa	gatagaatga	tagaaagatg	atgattattg	ttataaaaaag	7200
ttagaatgtt	aggaagttta	tatttttaatt	tttaaaataa	taaatttatt	ttgtttttata	7260
aaaaatttata	gttttttatat	agatttttaag	aagaggggtg	ataatttttt	ttattatttta	7320
gttaagtgtt	aagtaatttta	agaatgtaag	tatgtattat	gtttttttat	tattattttt	7380
ttttgttagg	taaatgtaag	aatattggat	attttgtaaa	aataggtttt	tttttataag	7440
gagtttattt	attatagttt	tgtattgttag	ttgttgatta	tatttttatgg	agttgtttaa	7500
gtattttaaa	tttaaaatba	ggtattgttt	ggttgtaaat	atttttagatt	attttatttaa	7560
gaaataaaa	gaaaagtgtg	ttatttaaaag	taggagatgt	tttgaatttt	tttattgaag	7620
agttgaataa	atttttattta	aaatattttt	tttttttttt	agtgagaata	taattttgat	7680
agtttttttt	tttaaatgga	tattattttt	atatgtatta	aatgtttaa	ttttataatg	7740
tgtttttttg	tagagtattt	taaattaaat	atatttagaa	atatagttgg	gggattttat	7800
tataatgggt	attaggtgaa	gaaaatlaat	attaggggaa	tgggggtgta	ttgtagtgt	7860
tttgtttttt	ttatgaattt	tttttgttaa	attaagaaat	gatagtgtgt	tttaggtatt	7920
tgttttggag	atgggtgaga	tgtaatatgt	gtaatgttgt	attttatagt	tagatgtgtt	7980
ttaatgaagg	ggatattgta	tagttatttaa	attatttttg	gagttaaatt	tgggtgttatt	8040
tagtttgaat	ttaagtggaa	gaaaatgaat	aagagttata	tattttaaag	aagtataagt	8100
aattttgatt	gttttttaaga	ggtttgaaga	ttttgtaaat	attattgtta	tttaattattg	8160
tttgtggagt	tgtatattaa	tatatgtttt	ggtgatattg	tattttatgt	ttgaaatttg	8220
ttattttttag	tgtttttttta	tttatttttt	tattagtaaa	gagatattga	aaatgaatat	8280
tattattttt	attttttttta	ttttttttat	atttttagaa	aaagagatga	aattgatttaa	8340
tttaaaatag	aaattatttt	gtgttattaa	aattataatt	atatagtgat	ttgagatagt	8400
tttagagagt	gtattttttga	gttttattgt	aatttttttt	gttattgaaa	ggtgttaatt	8460
gatttttaggg	tattgatata	atagtatagt	ttgatatttg	aaattttttta	gagttgggtt	8520
ggtttttttt	ttatttttgag	atttttagtgt	atggatgatg	aagaaagata	ttatttttaa	8580
atatttagaaa	tttttatttt	tttttaatat	gaaatgtttt	aatatagtat	gttttatatt	8640
ttaaagtttt	tatttatata	tagtaagttaa	atttattttta	atgtattttt	ggatagtagg	8700
agaaagattt	atatgtttta	tttgtttaga	atttttttagt	tttttttttt	ttgtataggt	8760
agtttatttta	ggtttataatt	tttaggtaaa	gtttgatttt	tattattata	tgaattattt	8820
taaagtgaat	ttgtgttaaa	ttaatgtgga	atagtttttg	tattatttaag	gtatatatta	8880
atgtagatgt	taaaatgag	agtataattt	tttgagtata	tttatatttt	aaagtgtatt	8940
tttaaaataaa	agtggttatt	gtagttttta	gataattata	atttggttgt	tattattatt	9000
ataatatttaa	ttattatttat	tattataata	ttatagtttag	tatttatttta	ggaattttgt	9060
gtaaaatatt	gttttaagta	tttatatgga	ttagttaatt	tttaattttt	taattatgtt	9120

10

20

30

40

gtaaattagg tatTTTTgtt atTTTTatTT tatagataag gaagttgaga tttagttatg 9180
 tagtatagtg gagttaggat tttaaTTTT tagtatgagg ttagtatTTTt tttttttaag 9240
 tgtgtgttgg gtttttTgtt ttatttagtta tatattatta ttttttagtg gtatttgaat 9300
 attttTgttt aataatattt atattttatg taaggataat tagatattag aaaaatttgt 9360
 taaattttgt attaaatttg taattttatg ggtaatattg tttgagataa gattaaataa 9420
 agtattgaag ttaaagaaaa aaaatttaag atttgaagaa atgtattaa taatagtga 9480
 taagaatatg gtttaaataa ttatagttat gaaggttggg tagtaaatga ttgaatttgg 9540
 agaaatgttg tattttgtaa tgttttttaa ttattaagaa tttatgatta gattttttaa 9600
 atattttaatt aatatgtgga attttttttt gttttttaag ttttatttaa attggtttaa 9660
 tgttattaat tttgtatttt ttttTgtttt gttttttgtt gttttaatgt tggttttgaa 9720
 ttttaaattt gtatatTTt atttgaattaa ttaataaggt ttgaagagtt aaagagtgt 9780
 tgatggattt ttggaggtag gtttaaatta taatggagtt gtttatattt tggaaatata 9840
 tttaaTTtat ttggttattg tatgtgtaa gttttttgtg ggttaaattt tttgttTgt 9900
 ataatttTgt ttataatttt atagtatttt tttattgaag tagtggtttt tattttttta 9960
 tttattttata tatttagtta tggatttttt tatttaaatg gaaattgatg atattgttag 10020
 tagagaaatg tgttattgtt ttagggtgaag taggatgtag gtagtttgag aatgatttat 10080
 taatagtatt tttttatggg ggttTgtgtt tttggagttt tttttaagtg tttttaatgt 10140
 atggaaattg ttgtaaaaaa atttaagttt ttgtataaaa ggggttaatt tagagtattt 10200
 gttttaaatg gtttatgtgg tattattaaa aaatagattg ttagatatgg taaaatattt 10260
 ttaatttgat tatatttga gaaaggtgtg tttatttttt tttttataat ttgagtattt 10320
 gtatttaatta gtttttaaat ttgatttagt attgagaaaa ttaaaattga ttaaaatgtt 10380
 ttttTgtgt agttataggt ttgaatgagg tataaaggat ttgtatttTgt aaaggttgat 10440
 tttattaaatt agaatttttt ttttttttta aagattgtaa gaagaaatat tagtagtggt 10500
 ttaatttgat atgattttag attttttatgt aaattattgt tattattttt gttatttttt 10560
 tttttttttt ttttaaaatg aaagggatat tttttgtgaa agattataat taaattataa 10620
 aaatttatat ttatgtgtta ttaagtttaa ttttttttat aaaagtaata gtatagagtt 10680
 tgaaattttta tttttaatta agtaggtgta ttatatattg ggaggggtta ttatgtataa 10740
 gggtatataat ataatttata gatttttgta tataatttaa ggagtgattt atttattata 10800
 tttttattttt gattttgaaat tttttaatgt taaaagattt gaaaagaatt gaattgtttg 10860
 attaagagat tgaatatttt taatttaattg ttttttagtat gttgaaagt atgatgattt 10920
 gggggaaatta gtatattttt atattatttta attttttttt ttttatattg aatgtaaatg 10980
 tatatttatg tgtggttatg atttaagttt tttttgttaa atttaatgat gttgtagggtg 11040
 aattatattt agattttttt ttgtagggtt tttagtaatt taaaataatg ttttttagtag 11100
 gtaatttaag tatgtaaatt ttaataaaatt tgttaagaat ggtaattttt ttgttttatt 11160
 ttgttttttt ttttTgtttt ttgtttttgt attaatTTta gttgataaga tgatgggtatt 11220
 gttatttttt ttagtTgatt tatgaagaat ttttaatttag gtttagtttt tttttttaat 11280
 tgttgatttt agtttttaaa ggttttTgtt atgaaaaatg ttagtaaaagt tgtgggtatt 11340
 tggtaaatgt ttgttaaatg tttttttttt attagtgttg ttgaagattt gtaaaattag 11400
 agtgggatgg atagattttt tttttatttt gtatggtttt gaagattttg gagtttttat 11460
 tgtattttta tattttttata tattattttt aggaattatt agagagagaa ttattgtaat 11520
 taaggttata ggtttaattt ttaggatttt aaattagttt taggtggata attgttttat 11580
 atatatTTgt ttgtattaat gttgttataa taaatatagt tataatattt tgatgttttt 11640
 tttgggggtt tatTTtggaat ttgtttttta ttgtttttta ttttttttaa tgtttttaag 11700
 atatttaatt atatttTgtt atgattttta ttgaggtttt tttggattta aaatttttta 11760
 aaaaatttTgt ttgttTgtta taggttaaat ttttaaaatt tttgtaggga agataaattt 11820
 ttatattTgag aattttTgtt aggttTgtt ttttattttt tattttttat ttataataat 11880
 tttttttttt agttgtatgg aaaattTtag tttttaaata tattttTgat atttttattt 11940
 tatttttttt tgtgtggaaat gttttttttt tggaaaaat tgtttttttt tttttgtaa 12000
 tatttttttt attgtttttt taataatttaa ggtgtaaaat gtttagtttt ttgataagtt 12060
 tttttgattt tttagagttt agttgaatgt tttttttttg ttatttttaa agtatttagt 12120
 ttttatattt aatatagttt ttgttatatt gaaatgtaat agattatatt agtttaaat 12180
 ttgttttaag ttgagaattt atttgaagga ttagtgtat ttgttatatt tgtattgtta 12240
 atgtatagtg tattgttTga tatatagtta gtaggtagt ttgaatattt tttttttgag 12300
 atgagtagag gtatttggaa tgagagtaga gattgtgata ttgaatattt tttttttgag 12360
 atttgggaata gtgagaagg tagtgattat tataagggtg gattattttt ataataattt 12420
 tagggagttt tggataaaat tttagtagaat tgtagtgtg aatttaggtt taggttatat 12480
 gtatgtatat gtgaatgtag aaatgtgttt attttttatt atttgggaag tagtgattt 12540
 gtggataagt taaggatttt gaaaattttt ggagatatgg taattttata gtatttgaaa 12600
 tttgagagat ttagtttttt tagtatagt agtaagtaga aagaatatgg gggttgggtg 12660
 tgggtgttta tatttTgaat tttagtattt tgggaggtt aggtggatgg attatttgaa 12720
 gtttagagtt ttgagattag ttgattaaaa tggtaaaatt ttgtttttat taaaaatata 12780
 aaaatttagtt ggggtgtgtg gtgggtgttt gtaatttttag ttatttggga ggttgaggta 12840
 ggagaattat ttgaatttag aaggtagagg ttgtagtTgag ttgagattgt attattgtat 12900

10

20

30

40

tttagtttgg	ataatagagt	gagattttat	tttaaaaaa	aataaataaa	taaaaaggaa	12960
gaagaatatg	gagttaggta	tttgggttta	gatttttagt	ttaatattga	tgagtttgta	13020
atattaaata	tattattgaa	atagattttg	tttttagttt	ttatgtgtaa	tagaatatgt	13080
tttatggggt	tttgatgaga	atttaaatgag	taaatatatg	taaatatatt	tagagtagtg	13140
tttgatatga	gtattagttg	ttattattat	gattgggtat	tttttattag	attattttta	13200
aatgttttag	agatatttag	agttgaaggt	tttttttggg	gggttatgga	ttggtgatta	13260
taaatggagt	gtttagtagt	ttaatgataa	attagatatt	gtgggttatt	ttggtaaatt	13320
tgaggttgta	tttggagttt	taagagaaga	tattataggt	gtttaatagt	tggtattggt	13380
tattttatgtt	gtgtagtaat	atttttttta	gtaaataatt	ttgtatatag	taatttagat	13440
tgtttttagag	ttttaatttg	tggtgttttt	taattatttt	aagtaattat	aagtaggttg	13500
tataatggta	gtattttata	gttaatat	aagttttttt	agttgttttt	tttttagttg	13560
taagggtatta	attatgagaa	tttgtataat	ttttaatagt	tagtgggttt	gatgaattta	13620
atgtaaattt	tttaaaaggt	agttttatat	attgttatga	tttttatttt	tagagagata	13680
gtaggaggta	attagatttt	ttatttatag	aattttattat	ttggatttag	atataatggt	13740
tatgtggttag	atgttaggga	aaggaaaaag	gaaagttaaa	atattaatg	ttaaggtttt	13800
attttttatag	tttgtttgga	attgttatta	ggtgtatttg	tatagtttta	aaaatgataa	13860
tgttgtattt	gaattttttt	gtatatttta	ataagagttt	tttaagtttt	ggttattgat	13920
attttgggtt	ggataattta	tttaggggat	attgttttgt	gtttggtagg	atgttttagtg	13980
gtattgttgg	atgttaggga	tttttttttt	tttggtaagt	atggtgtttt	tagatatgtg	14040
taggtgattt	ttgggagtaa	aattgttttt	ttttgagaat	ttataattta	agtagatttt	14100
aatattattt	gatatagtta	aaaaattttt	agggttttgt	ataagaggat	tgttttattt	14160
ttagtttaagt	gtggagaatt	ttaatatttt	ttttttaagt	ttaaatatga	agttaaataa	14220
tttttattag	tttgtgttga	tagatttaatt	ttgtatatag	gggattttata	gatagtgttt	14280
atatagattg	attatttttt	gtatatattt	tttttttggg	aataatatat	gagtgaggat	14340
aatagaatat	ttgagagaga	gtatgtagga	agtaaatatt	tatttgaatt	atttatgtgt	14400
tttttttttt	ggttattttg	tagtagatag	tttggattta	tttttaata	atgattattg	14460
tttttttttt	tttgtgggta	aatatttagt	aataagaaat	ttttatttta	tttagtttgt	14520
agtgttagaa	aaggtaaagt	tattgataat	tataattgtt	gaagattaaa	atatttagtg	14580
agttaaaatta	tttgtttgta	atgagaaatt	tttaaaagaa	ttatgtgtag	tttttagttg	14640
taattataag	tttaagattt	tgagttaata	atatttgtat	agttagaaga	aagtaaaaat	14700
aaatatatta	tatgtaaaaa	tttttttttg	tgaaatttta	gatttaaatt	tttaagtttt	14760
tatttttatgg	gtttgatgtt	gattaatata	ttttatttat	gaaatgatat	ataattgatg	14820
taagtaaaatt	tgattgttgt	ttgggtatta	tttttatata	atttaagtat	atatgaaata	14880
tattttaaaa	attatttgaa	taaaatggga	ataataatgt	ttatataaag	tgagagagga	14940
taattttttt	tatatgagtt	ttgggttgaa	ttttaaaatt	attttgaaat	atgaaatttt	15000
aatattataa	atatatgatt	agatttaatt	ttttaagagt	tttaaatagt	agataatttt	15060
tatttttatta	gaaattgtta	agatttttga	aattttatat	ttatgtattg	tttaatttag	15120
tggttgtatt	tttaattgtat	taggtagata	attatggaag	tagttagatt	aatttgagga	15180
ttttatatta	ttttttaatt	gatgtttaag	taggtagggt	agaggatttt	gaaaatata	15240
atatatatat	atatatatat	atatatatat	atatatatat	atttattttt	ttttttttat	15300
tttttttgat	ttgtgtttta	attttgaaat	gtgtgttttag	gtggtaaagg	gttgtaaaat	15360
tagtatattg	tgtttgatta	aaatattttt	ttgtttttta	ggtggagaag	gattttgtat	15420
agtttttttg	tagtagagag	ataaagtggg	tgttgggtta	tttaatgata	ggtggagggt	15480
gtttttgggg	agtgttgtgg	agaatttgag	ataggggttt	aaattataga	tagtgaggga	15540
gagttttggt	ttattttatgg	ataggaaggt	taagaaggt	atagtgaatt	ataggtttat	15600
ttagggtatt	tatgttagat	attgaatggg	aagtttagta	gttttttagt	tattggagaa	15660
tggttaaaaa	tttagagggt	ttattttttt	aaatgagtat	tttttgggtt	tataaaattaa	15720
ggaattttat	agagtattta	agttatatat	tttttttttt	aggttgattt	tttgtatagt	15780
gggttttaatt	gtggtaagat	ttatttatga	atattttatt	ttttataatg	ttgttagtta	15840
tttttttttt	tttttttggt	atatttttat	tattttttat	ttttatgggt	tttaatttttt	15900
taattttattt	gttttagtgtt	tttttgttgt	ttatttggat	aaaataataa	taataataat	15960
aattttattta	tttttttaagg	tttagtttaa	atgttatttt	ttttgtgaag	tttttttttaa	16020
ggtttaggta	gaatttagttt	ttttttttgt	gtaatattat	agtatttttt	ttggattggt	16080
aatataatag	tagattgtgt	tggggtttat	tgtatgtgtt	tgtttttttag	agagattatg	16140
aattttataga	ggggagagat	tatatttttt	tttttttgta	attttaatat	ttggagatgt	16200
taatggaaat	taagtgtatt	tattattttt	tgtatatatt	taagggttat	taggttttaa	16260
attagatatt	tgtaaaggat	gaattttgtt	aattttttgg	aaaattgggt	tttttttggt	16320
tggtgttatg	aaagtgtggt	tattgggtat	tttttatttt	aatttattta	aagttttatt	16380
tgtattaaag	tattattgat	tttttagtgg	aaaaataggt	atgtttgggt	tatatgggta	16440
tttttaataa	attgatattt	aaaagataga	ttttttgttg	aggtttatgg	tttttataat	16500
tttagtttttt	tttagaaata	gatttttgatt	tttttggttg	ttttttgtta	agattgattt	16560
tatgttattt	tgaagaattt	ttaattttta	gaattataga	ttttatttga	gagaaagtat	16620
gttttgattt	tgtttgtgtt	agtgttttaa	aatgtgagga	ttaaaaattt	tagatgtatt	16680

10

20

30

40

tattaaaaaat atattgtggtt ttttgttgag ggaaattata tttttttttt taggtataat 16740
tgagggaagta aaaaaattttt gtttagtttt tagtggtttg ttttttaggt ttttttatat 16800
aaagatgagt aagattttttt aaaaaattatt aattgtttta ttttaggggg aaagtttttt 16860
tatgttttaga aataatatta aattaagatt attgttttta atagttttta aaattgtggt 16920
tttattttttt tgtatgagtt attttttagt atagtgtagt atatgattgt attatattat 16980
gataaagtat atttgttttg tgttttagtg ggttatttta tttattagt ttagatgatt 17040
agattagaag agagatttag ttttaattttt ttattttgta gatgagatgt tgtattatgt 17100
gatttttaaga ttttaagtta tttattttaga ataaaaataga aaaagagaat tttatgttgg 17160
ggatatttta tgtttttaat tttatatttt attattttat ttttatttgt ttgtttttga 17220
tgaggagttg agaattgttg aattagatta tttttgtgtg tatttaggtt ttgtatttta 17280
ttagtgtgtt gattttgggt atgtaatttt ttgagtgtgt gtaagttata gtttttagtat 17340
gtgtatatgg ggaataataa tagtatttgt tttatggagt tgttaaggaat aattgaattt 17400
atgtaggaaa gatatttgggt ttagtgtttg gtttattata aaagtttagg ttatagtttg 17460
aattgatatt ttggaataaa atgttgagtg tatttgatat tttagagaagg aaatttatgt 17520
tgtttaagta agtttttttt ttttaatttgt ttttaaaaa atataaataa gttatatttt 17580
gtataatata ttaaaataga gatgatagag gttatttttg agaggaaatga tttagaggag 17640
taagagagag gtttttggaa gttgattatg ttttttattt tggtttgggt gttggttatg 17700
tgaaagtgtt tatttaataa aaattttatta gtgattaatt tttgatttat gtattttatt 17760
ttatttgtga tatgttatat ttttttaaaa agtttttaaaa atatggatat atttaagta 17820
aaaagtggat ttattttatt ttattttttg taaattagga taagttgtta tatttagatg 17880
tgtatttttt taggtatttt tttttttata tatgtgtaaa tgttaataatt atgtgaggt 17940
gtaattttatt tttatttttat atttttaatt ttaattaggat tattgatttt tttaaaaatt 18000
gtttttgatt tgttgaattt tgaatttttt tttatattag tatatatagt ttgggtgtt 18060
tttattttaat gtatgtagat attttataat tttattgttt ttttttgggt gtatgtttat 18120
attgttttta tattttttatt attatttaagt atgttgtatt gatgattttt atgttttttt 18180
gtatatttgt taaaaatatt ttagataaaa attttagatg taatattaat agataaatat 18240
gtatgtgtat tttttataga aaattttaaa atgtttttta aaaagattta tgaattttgt 18300
atttttaagg taattttttt atttttttta taaaaattag gtgtaaaaat ttttaattta 18360
ttgaattttg taattatttg tgttttgggt aaaaaaatg gttatagtag taaatttttt 18420
gaaatttata tagtaattgg aatattttat tatgattagg ataaaaaatt ttattaatga 18480
tatatatatta atatatatat ataatttata taattagttt tttatttaag aatatttagt 18540
atttattttt atgaattgat attatattta tttatgggtt gtaagtttaa atgttaggaa 18600
gaaataaatt agtaattata tttttttttt atttagtatt attaaattat 18660
tattagaatt attaggagaa atggttttta tttttatgtg attggtgaga atttatgagg 18720
aatgatatat tgttattttta gtaagagttt attttgtgtt aggtatagtt ttaagtattt 18780
tatatatatt atgatagttt ttaatatag agatgaaagg tatagatatt gtataagtaa 18840
taaatgatat tatttttata taaatgtgtt gataaatatt attatatatg ttataatatt 18900
agtttgttta tattaatgat taattttata atttgttatt tattataatt tgtttaatgt 18960
ggaaataaaa gttaatgtat taaaatttag aaaattgtta tttaaatgtt ggttaaagta 19020
atltgataga tatagtttta aaatgaagta tattaatttag ttgattttgt tgtttgatatt 19080
ttatatgtag aaaattttgt ttttagaata tttagttttt gtatgttttg gtttaagattt 19140
tgattaaatt ttaattggta ttttagtgtt ttaaaaagta gtttaattta gaatagttaa 19200
tgtatttttt ttgtattgaa taaatatggt tattaatttt tgtgggtttt ttttttttgt 19260
agaatttttt gttattttta gggatttaatt aggttttata tatataaaat tgaaaattat 19320
attattatgg ggaagtgtt ttgtgttttt tagaaggaat ttttttgta atttaagtat 19380
tgtatgtgtg tagaatagtt aatatttttt ttttaagaaa ttttatgtat gtagttaaaa 19440
tattttttaa ttgatttaagg atttgttata tttttttaga agtatttaag agtattttta 19500
tggttataag agtagagtg attagaatgt tagaaattaa tgaatatgtt agaggttttt 19560
aaaattgtgt ttaatatatt tgattttatt atataaatat gtgggtagt ttggaaaaat 19620
aaaataattt tttttttttt aatgtagggt aggtttgtga tgataatatt ttaattgggt 19680
tgaattattaa ttigataatt tttgtttaga agtaattttt attatttagt aaatgaaatg 19740
gagaggtaatt aaatatgatt gatattttatt ttttgagtaa agtattattt tatatttagat 19800
ttgattagtt attttttatt tttttgaaa atgtattata taaattatta tagtattttg 19860
tttatttaatt agggaggtta aaaaatgttt tataaatggt gaattaaaa ttttattgtt 19920
gtgagggaat taaattttta gtaatatatt ttttttatag ggtgagaaat tgaagtatgg 19980
agaaattata aggttttttt aaagttatat attgagttat ggtagatata gaaatttata 20040
atlttgtttg ttgtatttaa tttgaaattt tatgaaatgt aattttattt ttttttgata 20100
tgtgttttag aagtataatt ttttatttgt ttatttatgt ttttatttat ttattttatgt 20160
atgtatttat gtattattga ttattttatgt attttttat ttatttatgt attttaaaag 20220
aatttggtgt tttgtatgat atagttttga ttttaggatt atgaatattt tgaatttata 20280
tatttttagat atttttttaa agaaatttat tgtatttttt ttatgattat gaaaaagaaa 20340
ttaagatatt aagaaaatta agttggattg ttttaagtgt ggttatagta gtgtttatgg 20400
gtagtatttg aagtttaatt aggagtgaat ttagtttgtt taagtgtttg aataagaatt 20460

10

20

30

40

tggttgaagt	tttggaggag	atgtttgggg	tatagagtgg	ggatgaggaa	aaattatagt	20520
attttttagag	agtattgtaa	ggattagtat	ttatattttt	attatttgat	gtttttatat	20580
ttgggttagt	taagagagag	ggggtaaatt	attttgtttt	ttattttgtt	atttttttga	20640
tttttagtttt	tatgttttaa	attttttttt	attgtgtatt	tttttttatt	agtttaatta	20700
gtattttttt	gtgttttttt	tattaaattt	gttttttttt	attagtttgt	ggagttatat	20760
tttttgattg	aattgttggg	gttataagta	atttgaaatg	aggaaagtgt	ttagtaattt	20820
tttttagttt	agtattttgt	aatagagatt	ttagagtatt	tagtgatgat	atttgttttt	20880
tttttttttt	atagagagtt	tagtgggtaa	tttttttggg	ttgttttttt	gttttttttt	20940
tgtagttttt	agattttagga	tttagatttg	gttttttggg	gtatgggttt	ttattttttt	21000
tttttggaga	gttttttttt	gggggttttt	taggttttaag	agtattttgga	tttttgggag	21060
atgaatttgt	agatttttata	aagaataatt	aagtattagg	taaattatat	ttttttgtag	21120
tttaaatgtt	agtttttttt	ttttttttta	ttttattgaa	gaataattta	gttttttaata	21180
aataagtaaa	tagaattttta	gggttttttt	taaagggtga	tttttgttgt	tttgaagatt	21240
atttattatta	attttttattt	tagtttaattg	gttttttttt	atatttttat	ttgggtataa	21300
atgtgatatt	ttggatatata	ttaatgttga	tttatattaa	tatgttaatt	tataaattgag	21360
tgattttaaaa	ataatgatgt	attatgattt	agtttatatt	tgttttttat	ttaatgtatt	21420
ttttaagtaa	ttatgttttt	gtgggttgatt	gaattttttt	ataatttttt	gttgggaaat	21480
aaagattttt	ttttaaaattg	aagaagtggg	tttgttaatt	aggggtattg	tatttaattt	21540
gagagaaaaa	gattagggaat	gatagggaatg	atagtataatt	tttaataatt	aatagtttgt	21600
tatatatgtg	aaagtaggat	atatagtagg	gaagtataat	gttgagttga	tttaaaatat	21660
taaatgtatt	tgatatatta	ttttttgaat	ttttataatt	ttagtttttt	taaagggttt	21720
tggatttttta	gaagttataa	gggtagtttt	tggttaaagg	ggtttttatt	ttaatttagt	21780
tatagagtta	gtggaatgat	ttttatattt	aaatgttata	ggggaattta	ttgagaggaa	21840
aaagggtatt	taaatttttt	tggatgtttt	aattaaaaat	ttggattaat	aaaaattttt	21900
taagtgtttt	aaattttaagg	aaagtaaata	gtattttatt	taattatatt	tttaatttagt	21960
atttattata	gatataattt	aaattagtaa	tttggtatta	gatgaattag	atttatttgt	22020
atattatata	atttttatgt	ttattttgtt	gtgtttggga	tttttttttt	tttataataa	22080
agaatatgat	ttatagggtg	tatatattga	tttttgagaa	attaatgtta	tagaaaaagt	22140
gtttggaaaag	atataattgt	gattttgtta	ttgtttttgt	tgttattatt	tttttttatg	22200
gggatgggta	tatatatttt	gagatttatt	agattttatt	tgtagtttat	aaattatttt	22260
tttagaatga	tttaatttgt	tgtttagttt	gttttttgta	aaaaaattta	gtgaatatat	22320
ttttaaaaat	atttttatgg	ttttttttta	ggtttgtgtg	tatatatttt	ttgtgtgtgg	22380
ttttttaatt	ttttttttgt	tttttttttg	ttgtttttta	gtatatttat	ttagtttttt	22440
ttatatttgt	ttgtagtttt	atatttttag	atttttaatt	tgttgtgtgt	gttatttttt	22500
atttgtgttt	gtttttttat	gtagtattata	attttttttt	tttttttgag	atggagttgt	22560
gttttgttgt	ttaggttgga	gtgtagtggg	atgatttttg	tttattgtaa	tttttgtttt	22620
ttgggttttag	gtgatttttt	tgtttttagt	ttttgaaatg	ttgggattat	aggtgtttat	22680
tattatgttt	agtttaattt	tgtaattttta	gtgaaaaagg	ggttttgtta	tgtagtttag	22740
gtttgttttta	aatttttgat	tttaagtgat	ttgtttgttt	gagtttttta	atgtgttggg	22800
attataggta	tgagttattg	tattttgttt	gtagtattata	atttttgggtg	gatttttttt	22860
ttagaatttt	ttgtattttg	tggagtaatt	ttgtattttt	ttggagttta	gggattttta	22920
atttttagg	tagtttttat	ttatttttat	ttttttgttt	tgaggttttt	atattataga	22980
tgtagtaaat	atttagaatt	tatatattgt	aagggtgaag	ttttgattta	ttttatttaa	23040
gaaattattt	ttttttattt	tttttttaaa	gggtttatta	taggatagg	ttttttgttg	23100
aatttgatgg	tggtttgagt	ttttttattt	tttttttaat	aaatgtgata	aatttttttag	23160
attttttttt	ttgtggattg	ttttttgttt	ttgttttttg	tttattgtta	taaaagaaga	23220
taatgataat	aaaatgataa	taataataat	gtaaatgtat	tttttttttt	taattttttt	23280
atattattaa	ttttttatga	attaagggtg	gatatttgaa	agttatattt	gttttattag	23340
ttatatttat	atagtttttt	tgttttattg	atgtattttt	tatatatttt	tttatattta	23400
tttttttagg	ttttttttta	ttttatgtta	gttttagattt	ttttggtttt	ttatttggag	23460
tgttatagta	gttttttaagt	tgttattttta	ttttattttt	tgtttatttt	gtttgttaga	23520
aaattgaagt	agatgtgttg	ttgtaatgat	attatatgtg	ttattttttg	ttttgggggt	23580
tttaagggtt	ttaagggttat	taaaatattg	taataattaa	ttgttttaat	tgtattttgt	23640
atttattttt	ttgtttttgt	taattttaaaa	tgtttttaata	ttttgttaat	attgaatgtt	23700
gatgtttttt	tatttttttt	ttttttatat	gtttgttttat	aattgtttat	tgattatatt	23760
agtttttttaa	tattaaagg	attagttata	attttgatgt	tatatagaat	gataattaaa	23820
agggtataaa	tgtaaatgat	tttaattgagg	agttgtttat	ttttataagt	ttatttgagt	23880
ttagagaatt	ggtaaaagat	tggtgatttt	tggttattat	ttaaatataa	ttggttaattg	23940
tagtttttgg	agattagtgg	ttagtataat	attttttagt	gagtaggggt	aaaaataatt	24000
atatttgttt	aagttgtaga	tattattttta	ttgtatagta	aagaatgtta	aaatgtttta	24060
atttagtata	tgaagagtaa	aatataaaaa	taggtttttt	tttattttta	ttagtaagta	24120
aagtggtttg	tattttttgaa	atatattttt	tgtttaatta	taataaaaata	taataataat	24180
gttattaaaa	gtttttattt	atggatgaag	atagtataat	ttagagatat	taattagttt	24240

10

20

30

40

ttttaagatt	atatatttat	ttagtagtaa	aagtaagttt	ttataagttg	atttatttta	24300
tttttagttt	tatttggaa	tatttaattt	atattttttt	tagtaaaatt	attgtttata	24360
tttttaggg	tttaagagtt	taatgttaaa	tttgggagat	ttatttttaa	atttttttaa	24420
agtgtaatat	atttttttta	ggatgattat	aaagtattta	gatgtgtgtt	aagtaatata	24480
tatagttata	tattttttgat	taaaaaagat	tttttaggta	tatagaagag	agatttatgg	24540
ttgagaaaaa	ggtagattgt	ttttaagaaa	ggttttaaat	atattttttt	ttgatagggt	24600
ataggagagt	tagttagatg	aattattata	gtgtgtataa	aatgttttagt	agaataattt	24660
tttagtattg	gtagggaaga	gtaataggag	taatataaga	gaaggaaagt	tgggtttgtag	24720
agtttgtttt	agtattttgta	ggggtgatga	ggttggtttg	gttaagaatt	tttttatatg	24780
ttttttttgg	ataattttatt	tagaattatt	tttgtgtttt	ttaggttatt	taggttaatta	24840
ttattaatta	gtaaatatag	ataaaataga	atattttgtt	tggattttgtt	tgttaaaaaa	24900
taaatgatta	taattttataa	tttttaggaag	atttggttatt	aaatgaattt	atgataaatt	24960
atttaaatga	ttttttataaa	gtagagtttg	ttgttaatttt	tagtatgaga	agtatgaatt	25020
ttatttattat	tttttaaaata	tttttagtta	aaatggattgt	tttgtaaaagt	ttatgtttta	25080
tttttataga	tagtttaaaa	atagtttagt	atttagtttg	taggttggtt	ttatttaagg	25140
agtttgaagt	taggtaagggt	gtttattatt	atttattttag	atttggtttt	tggatatttt	25200
agttgttttt	tttttttatg	gttagggagg	agagttatgt	gtatagttta	agaatgtgta	25260
tttttatggt	tttgaatagt	tgggtataga	attggagtta	ggtgtttttt	gtgttattgg	25320
tttttttttt	ttgtatgttt	tttgggtggt	tggagttagt	tagtgtttga	tttagtttta	25380
tagatttagt	aatgaaattt	ggagggtaga	gtaggtaatt	aggtatataa	gaattgtaaa	25440
gtaatgttta	tttggatagt	tgattataat	tataattttt	taataatgta	ataggaatat	25500
aaattgttag	attttttata	ttattgtaat	ataaagaaga	taattgaagg	ttgtgaagat	25560
agtttatgaa	atgtaaggaa	gaattggata	attaagtaat	aggaagagta	gagaaatagt	25620
gagatttttg	gagttataag	atttgggtgt	ttaaaatttg	ttaggatttt	tttgttattt	25680
ttatttttgt	tttttttttt	tgggttagttt	ttttttgttt	ttttttatag	atttagtttt	25740
ttttatatgg	atatgaaatg	tttttaagtt	ttatatttta	gggtgtttgt	tattgaagga	25800
ggattagttt	gatatttttt	tagattttata	ttttaaggaa	gatgaattat	tagattttaag	25860
taatttttgt	taattggaga	agattttag	attttattta	atgggttaag	ttggatatgt	25920
atttgtggga	ggagagatat	ttttgtgggt	ataatatata	tgtaaagtaa	ttttaatatt	25980
gtataagata	tgtttttgaa	aatttatttg	tagtttgaaa	atttggaagt	taaatagtag	26040
attaattggt	gtgagtgtta	gaatttagtg	taatgggtat	ttttgtgatt	taggttaatt	26100
tgtataggta	gaaagatttt	tgaaggtttt	atttaggttg	gaaagggttt	gtgttagagg	26160
ttatagagtg	gatttttttag	gtattttgtt	ttttatttta	aggttttgat	atggattgga	26220
ataaaagt	tggtagttgt	aattttttaa	ttttttttta	agggtattta	gggattttaa	26280
gtagtaggga	atgtattttt	ttattttttt	ttgttttttt	ttttattgta	gtaagaggta	26340
agtatagttt	ttagttttgt	ttgtattttt	ataggagatt	tatgtatagg	ttttgggttt	26400
tgggtgttag	atagtgtagg	gttggtgata	gggtgagaga	atgggtgaga	taatggaata	26460
ggatttgagg	agaagggaaga	ggaattgttt	ttagaattat	tatttgggat	ggtggtttta	26520
gggagtaaaa	aatatttttg	gagttttttt	aagggttttt	ttggttagagt	ggtattattg	26580
ttagatattg	ttatggttgt	aggtaggatt	gattaaagaa	tttttgattt	tttttgagga	26640
tagggtaaa	ttttgaattg	tttttagaga	ttgtatttag	atttatattt	tgggaattatt	26700
attttgggtg	tatttgaatt	ggtaattgtt	aggagtagg	attggaggga	aggagattat	26760
tatgtgggtg	ttgtttttgt	tttaagtggg	gtggaatggt	gtggaatggt	tgtattggta	26820
gagaggagag	agaggaggga	tttgggtgaat	ttttggaggt	attggttagga	tttggtaata	26880
tattgaatgt	ggagagtaaa	tgggttaggga	gttagtgata	aagtttaggt	gtttggtttt	26940
gatgattggt	tatgttttgt	ttggttgtgt	atagaattta	gaggttttagt	gtttttatgt	27000
gtagtgtttg	tttttatattt	gtggtagtgt	ggtgtggagt	tgagatgtgt	tttttttatt	27060
ttatgtttat	gttttttttag	ttagagtaaa	gtatgtttgg	ataatttagg	tttttttttt	27120
tttttttttt	tttttttttag	agagagaggg	tttttggttt	gttattttaga	agaagtgtag	27180
tgttgtgatt	atagtttatt	gtagttttga	atttttggtt	tttaagtgatt	agaggattag	27240
gtgtattttt	ttataaattt	tttttagtatt	ttatttttta	ttatttttta	agggtattta	27300
tagttttttt	tattttggatg	gtgttatggt	gtttttattt	atttttgaga	attgttttaa	27360
aattttatat	agaaatttgt	tatttatgtat	ttaaatgaga	agaaatgttg	aatttgtaat	27420
tttaattttt	taagataaga	gtttgtagtt	tgttttttagt	agagttaaag	aaaaagatat	27480
gatgaatggt	ttatatattg	aaaattgtag	aagaaataat	ttaatatgga	atgggtgagg	27540
ttgttatagg	tgggtgaaaa	ataattgtgg	tttttggtgt	tatttttagt	ggtaaaaatt	27600
gtaattgttt	ttgtataaat	tttaataatat	tgtttgaaat	ttataatttt	tgggtggaata	27660
gttttgagat	agagtgggaa	ttagattatt	ggtttataaa	atagtatgta	gttattgtta	27720
tttttttaatt	ttatatattt	attatgaggt	aatgtttttt	ttattttgatt	tggagaatgt	27780
tttttatatt	tttttatata	tttgtgaaaa	ttaaatgtta	aaggaattaa	tataataatt	27840
attgtttaat	tattgatgtaa	aataaatatt	tgtttgtaat	tagtttaggt	agttttattt	27900
ggttttaata	tataaaatta	ttaggtttat	aatatttttag	tatttttagtg	tgattggtta	27960
agaaaaaat	ttatgttatt	ataaaaagtt	aaattaaagta	ataattaatt	taaattttta	28020

10

20

30

40

```

ggaaatataa agtaaagtat tatgttgtaa tatggaatat taatgtaaat aatttttttaa 28080
tagtttatga aatagatttt gaattggtag ttgataaaga aagggttagtt ttgggtttaat 28140
tttttttatgt ttttaattttt tttttgaaagt tttattttaat tttatttgtg ttagtaataag 28200
tatttttgaga tgggtgtgta tttggaaaat tattattttt tttttgataa ttagtattttt 28260
taattttaatt tttatatatg ttttttgaa atatttatatt tatattttga ttagtattttt 28320
aaaataattt taatgtataa attatatatg tgtggtgagt aaattgtgtt ttgtaaaaga 28380
tattttttaa ttttaattgt tgtatttggg aatgtgattt tatttggaaa taggggtttt 28440
gtaggtatga ttaagttaaa atgagatttt attggattag gatgggtttt aatataatga 28500
ttgttgtatt taagaggaaa atttgtatag agatatatat atataaaaa gaattgtatg 28560
ttaggaaatt aatgtaatat attatgtgat aatgaaggta gagattggag ttagtatttt 28620
atgagttaag gatggttagt aattttttag agttggggag agataaagga tgttttttta 28680
ggatttttag agtaagtata aatttgttag tatttttgatt taggattttt tttttttaga 28740
attgtgagaa tagatttttag ttttaagtta tttagtttgt ggtattttgt tataggagtt 28800
ttaggaaatt aatgtaatat attatgtgtt aaataaataag tagttttaat tggataaaat 28860
aataattttt agtatatttt attattaggt taggtgagta ggaaattgtt tggtagatta 28920
attattaatg ttgtattttt tgaaggta aaataatttt atttagtaaa taatatttgt 28980
ttaaaagttt ttatttgtat tgttttaaaa taaagtaaaa attaaatgg agttagttat 29040
gtatttgaaa aatgtgaaa aggaaagaaa aatttttttag gaaagatttt ttttaaaatg 29100
gttatatat ttgagaaagaa ttttaaaatt taaattattt ggttgtttat tttatttttt 29160
tgtttatatt attagatata ttatgtatga ttttatatat tatgtatgtt atatttaatt 29220
aatatttatt aaatattttt aatttgttag gttttgagtt aggtattgta gataggtaaa 29280
taagataaat aatttttttt tttaaagaga ttatttttgt atgaaattta attttagtaa 29340
gaagtgaag aggttatttt tagagtttat tatgaaaatt tatttttatt atttgttgta 29400
gttttatttt attttgtgaa attatttttag tattattttg ttttattttg tgtttttgta 29460
ttatatttga gaaaaataaa tttattttatt gtatagataa tataaaatta attaaagtat 29520
gtgaaattaa aaatgtaatt gtttatttaa ttttttttag tgttttttat ttattagtag 29580
ttaaatatat ttttagttgt gtatttatgt tagtataatt aaaatgtggt gtttttattt 29640
ttttattttt tttataatta ataattgtta tttttttatt tttttttttt gagatagagt 29700
tttattttgt tatatttagg ttggagtgtg gtggtatgat tttggtatat tgtaattttt 29760
gttttttggg ttttaagtgt ttttttgggt tagttttttg agtaattggg attatagggt 29820
tttgttatta tgtttgttta attttttgta ttttagtaga gataggggtt tattatgttg 29880
gttaggttgg ttttgaattt ttgatttttag gtgatttgtt tattttggtt ttttaaagtg 29940
ttgggattat aggtatgaat tattatgttt ggttttttat tatttttata att 29993

```

<210> 5

<211> 29993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 5

```

aattataaaa atgatgaggg gttaggtgtg gtggtttatg tttgtaattt tagtattttg 60
ggaggttgag gtgggtggat tatttgaggt taggagtttg agattagttt gattaatatg 120
gtgaaatttt gtttttatta aaatataaaa aattagtttg gtatggtggg ggggtgttgt 180
aatttttaatt atttaggagg ttgaggttag agaattgttt gaatttagga ggtggaggtt 240
gtagtgtgtt aagattatgt tattgtattt tagtttgggt gtgatagagt gagattttgt 300
tttaaaaaaa aaaagtggaa aagtgaatat tgttgattgt gaatttagat aaaaaataag 360
aatattatat tttagttagt ttaatatgga tgtataatta agaattgtatt tggatatgga 420
tgaatgggaa atattaaaaa aaatttgata aataattata tttttgggtt tatatatatt 480
aattaaattt atgttgtttg tgaataaagt aaattttatt ttttttaata taatatagaa 540
gtataaagta aaattaaatg atgttaaaat ggttttatag gattaggtaa aattatagta 600
gatagtgaat atgaattttt atggtagatt ttgtaaatgg ttttttttat tttttttata 660
gattaaattt tatgttaaaa taattttttt aggggaaggg aatgtttgtt ttattttatt 720
atttataata ttttagttta ggttttagta attttaggta ttttaataat attgattgaa 780
tgtaatatat ataattgtat aaattatata taatgtattt gataatgtaa ataaaaaat 840
ggaataaata gtttagatgat ttaagtttta aaattttttt ttaaatgtat agttattttt 900
ggaaaaaatt tttttaaaag attttttttt ttttttttat attttttagg tatataattg 960
attttatttt aatttttgtt ttgttttagg ataatataga tagaaatttt tagataagta 1020
ttattttatt aatgggaata ttttaatttt tttagaaaata taatatigat aattagttta 1080
ttaggtaatt tttttattat ttgatttaat aataaaatat attttaaatt attatttata 1140

```

10

20

30

40

ttaattagaa	ttattgttta	tttataatat	agtatgttgt	attagttttt	taggattttt	1200
ataataaagt	attataaaat	gggtgggtta	gaattgaaat	ttatttttat	agttttggag	1260
gaaagaagtt	ttaaattaag	gtgttggtag	atttatgttt	gttttgga	tttttaggaa	1320
gtattttttg	ttttttttta	gtttttgggg	gttgttgggt	atttttgggt	tatagatgta	1380
ttattttaat	ttttgttttt	attgttataat	gatgtttttt	gtgtttaatg	ttatatggta	1440
tttttttgtg	tgtgtgtatg	tttttgtata	aatttttttt	ttaagtataa	tagttattgt	1500
attaggattt	attttaattt	agtaaaattt	tatttttaatt	tgattatatt	tgtaaagatt	1560
ttgtttttta	atgaggttat	attttttaaat	atagatatta	ggatttaaaa	gtatttttta	1620
tggaatataa	tttattttatt	atatagttat	aattattata	ttgaaattat	ttttaagatg	1680
ttattaaagt	atgaatgtaa	tattttttaga	aagtatatgt	aagaattaaa	ttaaagatat	1740
tgattgttag	gaaagaagt	ataatttttt	agatgtatta	ttatttttaga	gtattgttgt	1800
taagttaagt	gaaattaaat	aagatttttag	gaaagatatt	ggagtataag	agaattaaagt	1860
taaaattagt	ttttttttgt	taattgttag	tttagaattt	atttttatgaa	ttgttgggga	1920
gttatttata	ttaatgtttt	atgttataat	ataaatattt	gttttatatt	tttttgaaat	1980
ttagattaat	tgttatttgg	tttgattttt	tatggtaatg	tgaatttttt	ttttggttaa	2040
ttatattaa	gtattaaaat	attatgagtt	tagtgatttt	atattattga	attaaagtaa	2100
attattttag	ttaattgttag	atatagattt	attttatatt	ataattttagt	aatggttgtt	2160
atgttaattt	ttttaatatt	tagtttttat	aaatatatga	gaaaaagatg	agaatatttt	2220
ttattttaag	taagagaagt	attatttttat	atataagata	taagatttaag	gaataatagt	2280
aattgtatgt	tgttttatga	gttaataatt	tagtttttgt	tttatttttaa	gattgtttta	2340
ttagaaaaa	tgaattttta	atagtattat	taggtttgtg	taaaaataat	tgtgtttttt	2400
gttattgaaa	gtaatagtaa	aaattgtaat	tatttttgtt	ttattttgtag	taattttatt	2460
tatttttat	tagatttttt	ttttttagt	ttttaatata	tagatttttt	attataattt	2520
ttttttta	ttgttagaa	gtgagttata	aatttttgtt	ttagaaaatt	agaattataa	2580
atttaaatatt	tttttttat	taaataatata	atagtaagtt	tttatataaa	gttttaagat	2640
aatttttaga	aatggaatga	ggtatttatgg	tgttgttttag	gtgggagaga	ttgtaagggt	2700
ttttaaggaa	tgagatgttg	aaggaggttt	gagaagtttg	tagagaagta	tatttaattt	2760
tttgattatt	tgaggttaag	agtttaaggt	tgtagttagt	tatgattatg	atattgtatt	2820
tttttttaggt	gatagagtgg	agattttttt	tttttagaga	aaagaaagaa	agaaagaaag	2880
aaatttaggt	tgttttagta	tgttttgttt	tgggttaaaga	aatgtgaata	tggagtggag	2940
ggggtatatt	ttaattttat	attaggttgt	tgtggaatga	ggattgatgt	tgtatatgga	3000
aatgttaaat	ttttggattt	tgtatataat	tggatataggt	atagtttagtt	attaaagtta	3060
aatatttagg	ttttgttttt	gattttttgt	ttatttgttt	tttatattta	atatattatt	3120
aagttttatt	aatattttta	aaagtttgtt	aaattttttt	tttttttttt	ttttgttagt	3180
ataggtgttt	tgttattatt	gtttttgttt	tgggttaggag	taatagttat	gtaatgggtt	3240
tttttttttt	agttttgttt	tttggtgttt	attgtttata	gtgtaattag	agtgtatggt	3300
ttgaaatata	gatttgaatg	tagttttttta	aaataattta	gagtttttatt	ttgttttttag	3360
aagaaatttag	aaatttttta	attagttttta	tttgtagtta	tggtagtgtt	tagtggtagt	3420
attgttttgt	taaaagggtt	tttgaagggg	tttttaggggt	gttttttgtt	ttttgggatt	3480
attgttttaa	gtagttagtt	tggggatgat	tttttttttt	tttttttttag	ttttgtttta	3540
ttgtttttgt	tatttttttg	ttttgttagt	agttttatata	tgtttttagt	ttagagtttg	3600
ggattttagt	atgagttttt	tgtgagggta	taagttaggt	tgagggttat	atttgttttt	3660
tgtttagtag	aaaaggaaaa	taagggaaag	tgggggagta	tatttttttat	tgttttaaat	3720
tttttagatat	ttttgggaaa	agattttaaaa	attgttagttg	ttaaaatttt	tgttttagtt	3780
tatgtgtaga	ttttgggatg	gggaaatagg	tgtttgaaga	gtttttattta	tgatttttga	3840
tatagatttt	ttttaatttg	ggtgggggtt	ttagaatttt	ttttgttttat	gtagagttgt	3900
ttgggttata	gaaagtgtta	ttatatataa	ttttaattat	tataatagtt	ggtttattgt	3960
ttgggtttta	gatttttttaa	ttgtaagtaa	attttttagaa	gtgtattttg	tataaatatta	4020
aggttttgtt	gtatgtgtat	tatatattata	aaatatattt	tttttttata	gatgtatatt	4080
tagtttaatt	tattaggttag	ggtttgttaag	tttttttttag	ttgtatgaaa	ttattttggat	4140
ttaatgattt	atttttttta	ggatatgagt	ttgggaaaat	attaggttag	ttttttttta	4200
gtggtaaaat	tttttaggata	taaaattttg	aaatgtttta	tatttatgtg	gaaaaaagtt	4260
ggttttagag	gaaagataga	agagaattga	ttgagaaaga	ggagtaaaaa	tgaagatggg	4320
aagaaagttt	tggtagaatt	taagtattta	gatttttgtga	tttttaaaagt	tttattgttt	4380
ttttgttttt	ttgttgtttt	agttgtttta	tttttttttg	tatttttatga	gttattttta	4440
tggtttttaa	ttattttttt	tatatgttaa	tggatatagga	agtttaatag	tttatatttt	4500
tgttatatta	ttgagaagtt	atagttgtga	ttaattgttt	agatgggtat	tgttttataa	4560
tttttgtgta	tttagttatt	tattttgttt	tttaaaattt	attattgggt	ttgtgaagtt	4620
ggattaggtta	ttggttgggt	ttaattattt	gggaagtatg	ttagagagga	aagttaattgg	4680
tataaagaat	atttagtttt	aatttttatgg	ttaattgttt	agagatatgg	agatgtatat	4740
tttttgatta	tgtatatgat	tttttttttt	ggtttagaaa	aagaaaaata	gttgaggtgt	4800
ttaagaaata	gattttggatg	aatagtaatg	agtattttgt	ttgatttttaa	gtttttttaaa	4860
tggagttaat	ttataaaatta	gatgttgagt	tatttttttag	ttgtttataa	agatagaata	4920

10

20

30

40

tggattttgt	aaaaatgggtt	atttaatttta	aaatgttttaa	aaaaatgataa	tgggggtttat	4980
attttttatg	ttaaaagtta	taataagttt	tattttgtga	gaattatttg	ggttatttgt	5040
tataagttta	tttgatggta	agtttttttg	gaattataaa	ttatgattat	ttgatttttg	5100
ataagtaggt	ttaaataagg	tgttttattt	tgtttgtgtt	tgtaattgg	tgatgggtgt	5160
ttagatagtt	tagaaaaatat	agaagtaatt	ttgagtgaat	tgttttaggg	agatatgtga	5220
aagaattttt	agtttaagta	attttattat	ttttatggat	attaaggtag	attttgtaga	5280
ttaatttttt	ttttttgtg	ttatttttat	tgtttttttt	tattagtatt	gagaaattat	5340
tttgttgagt	attttgtata	tattgtaagt	gtttatttag	ttgggttttt	tgtagtttgt	5400
tagaagagaa	tatatitgaa	gtttttttta	gaagtaattt	gttttttttt	tagttataaa	5460
tttttttttt	gtgtaatttg	gaaatttttt	ttgatttaaga	gtatatgatt	atatatatgt	5520
tttaatatat	atttgatgat	tttatgatta	ttttgaggaa	aatgtgttgt	attttgagag	5580
aattttaagaa	tagatttttt	aagtttttag	ttgaattttt	gaaatttttag	aaatgtaaat	5640
gatagttttg	ttaaagggaa	tgtlaagttta	gtgattttta	ataaagattg	gaataaaaata	5700
gattagtttg	tgaaaatttg	tttttattat	tggtataaatg	tatgattttg	gaaaagtttaa	5760
ttaatatttt	taaatattat	tgtttttatt	tataaaatag	ggtttttaaat	aatattttgt	5820
ttatattttg	ttatgattaa	ataaaaaata	tatttttaaaa	atatagatta	ttttgtttgt	5880
tagtgagagt	ggaagaaaaat	ttgtttttat	atttttgttt	ttatatattg	aattaaaaata	5940
ttttaatat	ttttgtttga	tagtagagta	gtatttgtaa	tttaataaaa	tgtaaattatt	6000
tttaattttg	tttaatttaag	agtattatat	taattattga	tttttaggag	ttatattaat	6060
taattatatt	tagatagtag	ttaaaagtta	ttagtttttt	attaattttt	tgaatttagg	6120
taagtttgta	aaaatgaata	attttttgat	taagttatta	gtatttgtta	tttttttagtt	6180
gttattttgt	ataatattaa	agttgtgatt	gggtgtttta	gtgttgagag	attgatataa	6240
ttataaataa	attatagatg	gatatgtgaa	agaaaaggga	ataggaaagt	attagtattt	6300
agtattaata	ggatgttaag	atatttttaag	ttggtaaaaag	taggagaata	agtataaaat	6360
ataattaaga	taattggtta	ttataatatt	ttgataattt	taaaagtttt	aaaattttta	6420
aaataaagaa	tggatatatgt	gatattattg	taataatata	tttatttttag	atttttgata	6480
aataagatga	ataagaagtg	gagttaagt	gtaattttaaa	ggttgtttgt	atgttttaag	6540
tgagaagtta	agagaattta	gattgatatg	gggtggaaaa	aggtttgag	aagtggatat	6600
gggggataat	agagagata	tattaataag	ataaaggaaat	tatatgaata	taattgataa	6660
ggtaaatgtg	attttttaggt	attataattt	aatttatgag	aaattgatga	tatggaaaag	6720
tttaaggagaa	aagggtatgtt	tataatttgt	ttgttattgt	tttgttgta	ttattttttt	6780
ttatgggtat	gggtaggaag	taaaagtaag	aggtaattta	tagaggaagg	agtttaaaaa	6840
gtttgttata	tttattggag	gggggataga	aaaatttggg	ttattatttag	atttagtaaa	6900
gaagtttgtt	ttatgatgga	gtttttggga	agagaataaaa	agaaaataat	tttttgagt	6960
agataaatta	aaatttttagt	ttttagggat	gtaaattttt	aatgtttatt	gtatttgtgg	7020
tatggaaatt	tttagataaa	aaaataaaat	aaaataaaga	ttgatttaga	ggtttgaaat	7080
tttttagattt	taggggaatg	taaaattgtt	ttatagagta	taaagggttt	taagagagaa	7140
atttattaaa	agttataaat	tatagggtgag	gtgtgggtgg	ttatgtttgt	aattttagta	7200
tattgggagg	tttaggtagg	tagattattt	gagggttagga	gtttgaggtt	agtttggtta	7260
atatgggtgaa	attttttttt	tattaaaaat	ataaaagtta	gttgggtatg	gtgggtggga	7320
tttgtgattt	tagttatttg	ggaggttgag	gtaggagaat	tgtttgaatt	taggaggttag	7380
agattgtagt	agtttaagat	tgtgttattg	tttttagtt	tgggtaatat	agtataattt	7440
tatttttaaaa	agaaaaaaaa	aattataagt	tataataaga	aataaaatat	agttagaggt	7500
agttataata	ataaattagg	aatttaagaa	tgtgaaatta	tagagtaatg	tggaaaaaat	7560
tagataggtta	tattttaaat	agataataaa	gaaatagaaa	taaaattgaa	aagttatata	7620
tgaaaaaaat	atatataata	atttggaaga	gaattataaa	aatgttttta	aaaatatatt	7680
tattgaattt	ttttataaga	aataaatttaa	atagtaaaatt	agatatattt	aaagaaataa	7740
tttatgaatt	ataaggtaaa	tttggttaaat	tttaagaagt	gtgtgtttat	ttttataaaa	7800
gaaaataatg	ataataaaaa	taataataaa	attataattta	tattttttta	aataattttt	7860
ttataatatt	aattttttag	gaattaaggt	gtgatatttg	tgagtataat	tttttattat	7920
ggggaggagg	aagtttttaa	tataataaag	taaatatgag	agttatataa	tatggtaata	7980
aatttgattt	attttaattgt	aagttattga	tttgaaattgt	gtttatagtg	aatatttaatt	8040
aagaatgtaa	ttaaataaga	tgttgtttgt	tttttttaaa	tttgggatat	ttgaggaaat	8100
tttatttgatt	tagattttta	attgaggtat	ttaggaaagt	ttgagtattt	tttttttttt	8160
taataaattt	ttttgtagta	tttgaatata	aaaattattt	tattgatttt	gtaattgaat	8220
tagaagtagg	gttattttta	ttaaaaattg	tttttatagt	tttttaaaat	ttaaagattt	8280
ttaaaagggt	tgaagttgta	agaatttaga	aaataatgta	ttaaatataat	ttgggtgttt	8340
gagtttaatt	aatgtttatg	ttttttgtta	tgtgttttgt	ttttatatgt	atggtaggtt	8400
gttagatatt	aggagtatgt	tgttattttt	gttattttta	attttttttt	tttaagttaa	8460
gtatgggtgt	tttggttaat	aagattattt	ttttaattta	aaaaaaaatt	tttgtttttt	8520
aataggggaat	tataagggaa	tttagttagt	tataaaagta	taattgttta	ggaaatgtat	8580
taagtgggaag	gtagatataa	attaggttat	agtgatttat	tatttttaaa	ttatttaatt	8640
ataaattgat	gtattaatat	agattaatat	taattgtatat	taaagtatta	tatttatatt	8700

10

20

30

40

taaaataaaaa	tgtaaaaggaa	aattaattag	ttgaaataga	aattaatgat	gataatTTTT	8760
aaagtagtaa	gaatgtatTT	ttgagaaaaga	tttttagggtt	ttgtttgttt	gtttgttgga	8820
gattaaatta	TTTTtttagta	aaattgaagg	gggaaaaaag	attaatgttt	aagttatagg	8880
aagatgtgggt	ttggtttggta	tttggatgtt	ttttgtagaa	tttataagtt	tatttttttag	8940
gggttttaaat	gttttttggat	ttaaaaaagtt	tttgggaaag	aatTTTTttta	agggaaagaga	9000
tggagagtta	tataagtaga	aattaagttt	gagtttttaag	ttttgggggtt	gtaagaaaag	9060
aataagagaa	taagtttaaaa	aagttgttta	ttaaaatTTTT	tatagaagggt	gaggagggtta	9120
gggtgttatta	ttatgtatTT	tgaagttttt	gttatagggt	attggattga	gggaagttgt	9180
tagatatTTTT	TTTTtatttta	aattatTTTgt	aatttttagta	gtttgatttaa	aaaatataat	9240
tttgttaagtt	gatggaaaga	aatgaatttg	gtgaagaaag	tgtgggaaaa	tatttggttaa	9300
attagtaaga	aaaagattgt	aataaaaaaag	aattttaagtt	gtgagaattg	aaattaggaa	9360
gatggtagaa	tgagaagtag	aataaattTgt	TTTTTTTTTT	ttgattgaat	taaagttaaa	9420
gatattagggt	ggtagagatg	tggatattag	TTTTtatagt	atTTTTtaag	agtgttatgg	9480
TTTTTTTTTT	TTTTtatttta	atgttttagg	tattTTTTttt	agggTTTTtag	ttaaagttttt	9540
gtttaagttat	ttgaataaat	tagatTTtatt	tttgaatttag	TTTTagggtgt	tgtttataga	9600
tattgttatg	gttttatatTT	ggataatTTta	gtttgggtttt	tttaatgttt	taattTTTTtt	9660
TTTTgatgtg	tgaaaaaaat	gtaattgagtt	TTTTtgaaga	aatattTTtaag	atatataaat	9720
ttagaataatt	tatatgtTTTT	aaatttaagat	tgtatttata	aaaaatattg	atTTTTtttaa	9780
aatgtatgaa	tgagttgaatg	agtgtataaaa	tagtttaatat	tgtataaatg	tatgtatgaa	9840
tgaatgaatg	agagtataaaa	taagtaaaaa	aggaaatata	TTTTtaagtt	atatgttagg	9900
aaatggataa	attatgtTTTT	atgaagTTTT	agattgaatt	aggtaaatag	aattgtagat	9960
TTTTtatgttt	gttatgatTT	agtgtatagt	tttgggaaaa	TTTTtgaatt	TTTTtatatt	10020
ttagtTTTTtt	atTTTTtataaa	aggagtatat	tgtttgaaat	ttaaTTTTttt	tatagttagtg	10080
agagTTTTtga	tttaattgttt	ataaaaatgtt	TTTTtagtttt	tttgattaat	aggtaaaaata	10140
ttgtggtagt	ttgtataata	tattTTTTtaa	aaaggataaaa	ggtaattgggt	tgaatttgat	10200
gtaaaaataat	atTTTTattta	agaaataaat	attagtttata	tttattattt	TTTTatttta	10260
ttgtttaagt	aataaaaaatt	atTTTTtaata	gaaaagtatt	aaattaatat	ttaaagttagt	10320
tgaagtgttta	ttatttatagg	TTTTtatttat	gttgggggaa	ggagagttgt	tttgtTTTTtt	10380
taggttatttt	tatatgtTTta	tatggtaaaag	ttaggaatgt	tgggtatagt	tttgaagggtt	10440
tttagtgttat	ttattgggttt	ttgggtatTTT	aatgtattttt	atTTTTtataa	ttataaaaagt	10500
atTTTTtgagt	gtTTTTtgtaa	atatataata	aatTTTTtaat	taattttaaga	gtgtTTTTtaat	10560
tgtatatatg	aaatTTTTttt	ggaggaaaaat	attagttatt	ttatatatat	atagtatttta	10620
agttagtagaa	agagttTTTTt	ttgaaaaggta	taaaagtatt	TTTTtatagt	aatataatttt	10680
ttagtTTTTat	atgtgttaagt	TTTTtattgaat	TTTTttagaat	aataggaaat	tttgtaggaa	10740
aaaaaattttt	ataaaaaattg	atagttatat	ttattttaatg	taaggaggaa	atatttagtta	10800
TTTTtgagttg	gattattTTTT	taaagggtatt	agataattat	tgaagatttaa	ttaaaaatttt	10860
aatttaaaaaat	tataagaattt	gaattattttg	gagatagaat	TTTTtatata	taaaaaattga	10920
ataataaaaaat	taatttgatta	atatattTTta	TTTTtaaaatt	gtattttatta	gattattTTta	10980
gttagtatttt	gagtagtaatt	TTTTttggatt	ttgatgtatt	aatTTTTtatt	tttatatttaa	11040
atagatttata	ataagtaata	gattttataaaa	ttagttatttg	atatgatata	attgatatttg	11100
tgatatgtat	aataaatattt	athtaatatat	ttataatgga	gtaattgttat	ttattatttta	11160
tataatgtttt	atattTTTTtt	TTTTtatgttt	aaaaagttat	tgtaatatat	gtaagggtgtt	11220
tagaattgtgt	tttgggtatag	agtaggtttt	tattagaata	ataatatatt	atTTTTttata	11280
agttttttatt	aatttatatga	gagtttagaat	tattTTTTttt	aaataattttg	gtaaatatttt	11340
gatgggtatta	agtaaaaaaaa	aatgtagtga	atataaatatt	attgatTTtat	TTTTTTTTtaa	11400
tattttgggtt	tatgaatttat	aagtaaaatat	aatatgtatt	tataaaaaatg	aatatttaaat	11460
atTTTTtaagt	gagaaatttaa	ttatatataat	tatatgtata	tattaaatat	atattgttaa	11520
tagaatttatt	tatttttaatt	atagtggagt	atTTtgatta	ttatatgagt	tttaagggaat	11580
ttattatttat	aattattTTTT	tttaatttaga	gtataaataa	ttataagggtt	taatttaagtt	11640
gaaattTTTTg	tattttggttt	ttgtgagaaa	gatgagaata	ttattTTtaaa	gatgtaagat	11700
ttataaaattt	TTTTtaaaaag	tatttttggta	TTTTttatgg	aaaatgtata	tatatatttta	11760
tttattaata	ttgtattttag	agtttttattt	atagatatTT	ttggtagatg	tatgaagaga	11820
tataaaaaatt	attagtgttaa	tatatTTtagt	aatagtaaaa	atatggaagt	aatgtaaata	11880
tatatataaga	ggggaatagt	gaaattatga	aatattttgta	tatatataaat	agaagtatttt	11940
aaaatttatat	gtattgatgt	ggaaaaatat	ttaagatttta	gtagattaaa	agtaagttttt	12000
aagggaattta	atgattTTTTt	tggagttaaaa	aatgtaaaaat	gaaaaataaat	tatatTTTTta	12060
tatagtttatt	atattttatat	atatatataga	aaaaaaatgt	ttgaaaagat	gtatatTTtaa	12120
gtataataaat	ttattTTtgat	ttgttagagaa	taagaatgag	taaaattttatt	TTTTattTTta	12180
aatatatTTtg	tattTTTTtaaa	atTTTTttaag	aaagtataat	atatgtatag	taaaaaataaa	12240
tatatataaatt	aaaagttgat	tttttatgaa	TTTTttattga	ataaatattt	ttatatgatt	12300
agtaatttaaa	ttaaagataaa	agatatataatt	agtattTTtaa	agttTTTTttt	ttgtTTTTttt	12360
tgggttatttt	TTTTtaaaagt	aatTTTTtatt	atTTTTtggtt	taatatgttta	tataaaagtat	12420
gattttattttg	tattTTTTtaaa	gtaatagatt	aaaaaaaaaaa	atttgTTTTta	gtagtatgaa	12480

10

20

30

40

tttttttttt	tgaatatttaa	atatattttag	tatttttattt	taagatatta	atttaaatta	12540
taatttgagt	ttttatagtg	ggtttaggtat	tgaattaaat	gttttttttg	tatgaattta	12600
attatttttt	ataattttat	gaggtgagta	ttgtttattat	tttttatgta	tatatgttgg	12660
aattatgggt	tatagttatt	tagaaaaatta	tatgattaaa	gttatattgt	tgatgagtg	12720
tagagtttgg	atataataaa	aggtagtttg	attttagtat	ttttaatttt	ttattagaaa	12780
taataaata	aaaataaagt	ggtaagatgt	agagttggga	gtatgaagt	tttttagtat	12840
gaagtttttt	ttttttgttt	tgttttgagt	aaatgattta	aggttttaag	gttatataat	12900
ataatatttt	atttgtaaaa	tgggaagggt	aggtttagatt	ttttttttga	tttgattatt	12960
tgatgttgat	aaataaagt	attttattgaa	atatagagta	aatatgtttt	gttatgatgt	13020
agtgttaatta	tgtattgtat	tatgttaaaa	aatgatttat	ataagaaaat	aaaattataa	13080
tttttgaaat	tattggaaat	aataatttta	atttaagtgt	atttttggat	ataggaagat	13140
tttttttttt	aaataagtaa	attgttggtt	tttgaagggt	tttgtttatt	tttgtaggga	13200
aaatgtttta	aaataaatta	ttaaaaatta	aataaaattt	ttttattttt	tttaattgtgt	13260
ttgaaaaaaa	agatgtaatt	ttttttagta	aaagggtatg	tatattttta	atagatatat	13320
ttgggatttt	tggtttttat	attttgaaat	attgatataa	ataaatatag	aatatgtttt	13380
tttttaaatg	aaattttata	tttttagggg	taaaaatttt	ttaaaaaat	atgaaattga	13440
tttttagtaga	aggtaattaa	agagattaa	gtttgttttt	ggagaaaaat	agaattatga	13500
agattataaa	tttttaagag	aaatttggtt	tttaaatgtt	agttaattga	aaatattaat	13560
gtatgttgga	tatatgtgtt	tttttattag	aaaatttagta	atatttttgg	ataaatgagg	13620
tttttaataa	gttgagtag	aaaataatta	ataaattagt	ttttatgatt	ataagtaaaa	13680
gagaattagt	tttttaaaaa	gttaatagga	ttttattttt	gtagatgttt	ggtttgggat	13740
ttaatgtttt	ttaaagatat	gtatggaata	gtgtagtatt	tttaattttt	tttaattttt	13800
taggtgttga	ggttatggag	ggaaaaagat	atgatttttt	ttttttgtga	gtttatagtt	13860
tttttagaag	atagatatat	ataatgagtt	tttaataaat	ttgttgttat	attaatagtt	13920
taaaaaaagt	gttatggtat	tatatagaga	aaagaattaa	ttttgtttga	gttttaagga	13980
agggtttata	gaggaggtga	tatttgagtt	aagttttgaa	agatgagtag	attattatta	14040
ttattattat	ttgttttagg	taggtagtaa	aagagtatta	ggtaagtagg	ttaaggaggt	14100
tgggtttatg	gaggataaag	gtgttgagaa	tatgttaggg	agaaaaaagg	aagtgaattga	14160
tgggtattata	agaataaaaa	tgtttataag	taagttttat	tatatagga	tttattatat	14220
aaagaattaa	tttgagaaag	gagatatgtg	atttgaatat	tttgtggggt	tttttgattt	14280
atgaatttag	gaagtgttta	tttgaaaaaa	tagaattttt	gggtttttgg	ttgtttttta	14340
gtaattaaag	ggttattagg	ttttttgttt	aatatttggt	ataaagtgtt	tggatggatt	14400
tgtggtttgt	tgtgtttttt	ttggattttt	tgtttatgaa	tgaagtagaa	ttttttttta	14460
ttattttgtga	tttaaaatttt	tgttttaaat	tttttghtaat	attttttgag	aatgggtttt	14520
atttgttatt	gggttgttta	gtattttattt	tatttttttg	tttaataagga	gttatgtagg	14580
gttttttttt	atttaggaaa	tagaaaaata	ttttggttaa	atatagtagt	ttgtatttgt	14640
agttttttgt	tattttaagta	tatattttaa	aatlaaaag	gaagtgaag	gaagtgaag	14700
agagagagtg	agtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tggtgtgtgt	tgtgtgtgtt	14760
tttaagtatt	tttattttgt	ttatttaggt	atttaattagt	aaatgatgtg	aaatttttag	14820
gttagtttga	ttgtttttat	gattattttat	tttaataaat	taaagtataa	ttattaaatt	14880
agataatgta	taagtgtgga	attttaagta	tttttghtaat	ttttaataag	ataaaaaatta	14940
tttattgttt	agaaattttta	agaaaaattag	tttaattata	tatttataat	attaatgttt	15000
tatattttag	aataattttg	aaatttaatt	taaaaattat	atgggaaaag	ttattttttt	15060
ttattttatg	tgaatattat	tgtttttatt	ttgttttaag	gattttttgaa	atgtgtttta	15120
tatatgttta	aatttatgtaa	gggtgtgtgt	taaataatag	ttaaatttat	ttatattaat	15180
tatatattat	tttatagata	aaatgtattg	gttaatatta	aatttataga	atgagaattt	15240
aaaagtttgg	atttgagaat	ttataaaaaga	gagtttttat	atgtaataa	tttattttta	15300
ttttttttta	gttgataaaa	tgttattaat	tttaagatttt	gaattttgtg	ttataaattga	15360
aagttatata	taattttttt	gaaaaatttt	tattataaat	aaataattta	atttattaag	15420
tatttttaatt	tttagtagtt	gtgattatta	gtaattttat	tttttttaat	attatagatt	15480
aaataaaata	aaagtttttt	attattgaa	atttatttat	agaaatggaa	aggtaattgt	15540
tattattttaa	aaataaattt	aaattattta	ttgataaata	attggaagaa	aagatatata	15600
gatgattttaa	ataaatattt	attttttata	tatttttttt	taggtatttt	gttattttta	15660
tttatatatt	atttttagaa	aaggaaaaata	tgttggagat	ggttaatttg	tgtgaagtgt	15720
atttgtaaat	ttttttgtg	taaagttaat	ttattaatat	agattaatga	gaattgtttg	15780
attttatggt	taaaatttgg	aggaagggtat	taggattttt	tatatattgat	tggaaataga	15840
ataatttttt	tatgtagagt	tttgggagtt	ttttgattat	attaaatgat	attaagattt	15900
gttttaggtta	tgggttttta	agaagaggta	attttgtttt	tagagattat	ttgataatgt	15960
ttggagatat	tattattatt	aggggaggga	gggttttttg	tatttagtga	tgttatttaag	16020
tattttatta	ggatataggat	agtatttttt	gaataaatta	tttagtttaa	aatgttaata	16080
atttagagttt	gaaaaatttt	tatttaataa	tattgaagaa	tttaggtata	atgttattat	16140
tttttaaaatt	atatagatat	atttggtagt	agtttttagat	aagttgtaaa	aatgagattt	16200
tgataaattaa	tatttttaatt	tttttttttt	tttttagttt	attttgttat	atagttatta	16260

10

20

30

40

tatttgaatt	taagtataa	attttgtaag	tagaggatt	aattattttt	tattgttttt	16320
ttaaaggtaa	gaattatagt	aatatgtaaa	gttatttttt	aaaaagttta	tattgagttt	16380
attagggtta	ttgattattg	aaaattatat	aaattttttat	aattgggtatt	ttatgggtga	16440
aaaaaaagta	attgaggaaa	tttaaattatt	ggttataaaag	tattattattt	atataatgtg	16500
tttataaattg	tttaaagtag	ttaaaggaatt	atatagatta	aagttttaaa	ataatttaga	16560
ttattgtatg	tggaaatatt	tattaaaaga	aatattattg	tataatgtaa	atgggttaag	16620
ttaatgtttg	agtatttata	gtgttttttt	ttaaaggtttt	aaatataaatt	ttagatttgt	16680
taagatgatt	tatagtattt	aattttatat	tggattattg	gatattttat	ttatggttat	16740
taatttatag	ttttttaaaa	aagattttta	gttttaata	tttttggaa	atttgggggt	16800
aatttaata	aagatattta	attatagtaa	taataattga	tattttatatt	aagtattatt	16860
ttaaatatat	ttatatatat	ttattttatt	aatattttat	agaattttat	gagggtatgt	16920
ttgttatata	tgagaaattg	aagtaaaatt	tgtttttagta	atgtgtttga	tggtataaat	16980
ttattaatgt	tagagttgag	gtttgaattt	aagtgttttg	ttttatatatt	tttttttttt	17040
ttattttattt	tttttttttt	gagatggagt	ttatttttgt	tgtttaggtt	ggagtgtaat	17100
ggtgtaat	tagttttatt	taatttttgt	tttttgggtt	taagtgtatt	ttttgtttta	17160
gttttttgag	tagttgggat	tatagggtgt	tattattatg	tttagttaat	ttttgtattt	17220
tttagtagaga	tggggttttg	ttatttttgt	taggttgggt	ttgaattttt	gatttttaggt	17280
gatttatattg	tttttggttt	ttaaagtgtt	gggattataa	gtgtgagtta	ttgtgtttag	17340
ttttttattt	tttttttttt	atttattgtg	ttataagaat	tgagtttttt	agattttaag	17400
tattatgaaa	ttattgtatt	tttagagatt	tttaggattt	ttggtttatt	tatttagatta	17460
ttgatttttt	agtgttaaga	aataaatata	tttttatatt	tatgtatata	tatatataat	17520
ttaggttttg	atttatagtt	gtaattttat	tgggtttata	ttaaaatttt	ttgaggttgt	17580
tattgaggtta	gttttttttt	gtaatagtta	ttgttttttt	tattgttttt	agttttaagg	17640
aggggatgtt	tagtgtttata	attttttgtt	ttatttttag	tattttttat	tattttttta	17700
atgggaatat	aataattatt	tattgattat	atgttttagta	gtgtattgtg	tatttagtat	17760
atagaaatga	taaatatagt	taattttttt	agttaaattt	tagtttaaa	taggatttag	17820
attaatgtaa	tttattatat	tttaattgtg	taagggttat	gttaaatgta	gaagttggat	17880
gtttttggag	taataagaaa	gaaatgttta	atttagattt	tggaggttag	aggaatttat	17940
tagaggagtt	aatattttgt	atttttaagta	ttgaaaaagt	agttagaaa	atattttag	18000
ggggagaggg	gtgatgtttt	tttagagaaa	agtattttat	gtataaagaa	atgaagtga	18060
aatgtttaag	gtgtattttg	gaattgtagt	tttttatata	gttggaagg	agagttgttg	18120
tgagtgggga	gtgagagatg	agaagagtaa	tttgagtaag	gttttttagta	tgaagggtta	18180
ttttttttgt	agagaatttt	ggaatttgtt	ttataggtag	taggttaaatt	ttttaaggaa	18240
ttttaagttt	aggagggatt	ttataaaaa	tatgaataaa	tgtggttgaa	tatttttaggg	18300
atgtgagaga	gtgttagaga	tagttttta	atagtttaga	atgggttttt	aggagaggta	18360
ttagatat	ataattatat	ttgttatgat	aatattaata	tgaataagtg	tgtataggat	18420
aatgttttat	ttaaagttaa	tttgaatttt	tgaggattag	atttgtgatt	ttggttataa	18480
tgattttttt	tttaaatatt	tttgggaatg	gtatgtaaaa	atataagaat	ataataaaag	18540
ttttaaagtt	tttaaaagtt	tgttagagtag	aaaagaaatt	tattttattt	atttttaattt	18600
tgtaaagttt	tagtaatat	gataaggaaa	aagtatttta	taagtattta	ttaaagtattt	18660
ataattttgt	taattatttt	tatgaatgaa	atttttaaaa	attaaagtta	ataattaagg	18720
gaaaaaatta	gattttaaatt	aaaatttttt	atgagttta	taagaaaaat	aatagtatta	18780
ttatttttatt	aatttaaagtt	aatgtaaaaa	taaaataata	aaaaaaaaa	taaaataaaa	18840
tagtagaatt	gttgtttttg	ataggtttat	tgaggtttgt	atgtttaagt	tattttattag	18900
aagtatttgt	ttagattatt	ggaaaatttg	taaaaggaaa	tttgaatgtg	atttatttat	18960
aatgttatta	aatttagtaa	gaatgatttg	agttataatt	gtatatgaat	atatatttgt	19020
attttaaatt	aagagaaaag	aatttaggtaa	tgtagagatt	tgttgatttt	tttaagttat	19080
tattattttt	aatatattga	aaatattaag	ttagaaatat	ttaatttttt	aattagaata	19140
tttgggtttt	tttaaaatttt	ttaatatttag	ggagtttaaa	gttagagggtg	aaatgtaatg	19200
aatagattat	tttgttgggt	atatgtagag	gtttgtgaat	tgtatatatg	attttgtgta	19260
taatgagttt	ttttgggtatg	tggtatatatt	atttgattag	ggatagaatt	ttaaaattttg	19320
tattgttgtt	tttgtgagta	gaattaaatt	taatggtata	tgaatgtaaa	tttttatgat	19380
ttaatgttag	ttttttataa	gaaatgtttt	ttttatttta	aaaagaaagg	gggaaaggat	19440
aatagaaata	gtagtaataa	tttatgtgaa	aattttaaagt	tatgttaaagt	taggttattg	19500
ttgggtgttt	tttttatagt	ttttaaagga	ggaaagatgt	tttaattaat	aaagttaatt	19560
tttgtaggta	taagtttttt	gtgtttttat	tagatttgta	attatatata	gggaatattt	19620
tgatttagttt	taattttttt	agtgttaaat	tgaatttgaa	gatttggttaa	tatggatatt	19680
taagttatag	aaggagagat	agatatattt	ttttgttgat	atgttatatt	gggagatatt	19740
ttatttgtatt	tgatagtttg	tttttttagtg	atgttatatg	aatatgttag	ggtagggtatt	19800
ttgaattaat	tttttttgtt	agaagatttg	aatttttttg	tagtagtttt	tatatattga	19860
agatatattag	agagaatttt	agaggtggtg	gttatttgta	gaggggtattg	ttggtgagtt	19920
attttttaggt	tattttatatt	ttgtttttat	tagagtagtg	gtatatattt	ttattgggtta	19980
tattatttagt	ttttatttta	atgaaaggat	ttgtggttga	gtatataagt	aaataaaaaa	20040

10

20

30

40

atgaaaatta	ttgttttagt	ggaaaaatat	tataaaattg	taaaataggt	tattaatagt	20100
aaaagtattt	atttatagaa	aatttttatat	atgtgataat	tagataaatt	gaatgtattt	20160
ttaaaatatg	ggtagtttta	ttataattta	aatttgtttt	tagaagttta	ttatgtattt	20220
tttaattttt	taagtttttt	tagtttggtt	aatataaatg	tgtagatttg	agatttaaaa	20280
ttagtattaa	aaataataaaa	aataaaaaata	aagaaaaatat	aaagtttgata	atatttaatt	20340
aatttggata	aggtttgaag	agtaaaggaa	gattttatat	gttagttaaa	tatttaaaaag	20400
atttgggttat	aagtttttga	taattgggaa	atattataaa	atatagtatt	tttttaaat	20460
tagttatttg	ttgttttagt	tttatgattg	tggttattta	ggttatattt	ttgtttattg	20520
ttatttaata	tgttttttta	gatatttaaat	tttttttttt	tgattttta	attttgtttg	20580
gttttgtttt	aaataatatt	gtttatgaag	ttatagggtt	aataaaaaat	tttaataaat	20640
tttttaatat	ttagtatttt	ttatataaaa	tataagtatt	attaaaaata	aatgttttagg	20700
tattatttta	aaatgggtgt	atatgattga	tggagtaag	agtttagtat	atgtttaagg	20760
ataaggggtg	tggtttttata	ttggggagtt	aggatttttg	ttttattgtg	ttgtatgatt	20820
gggttttagt	tttttttatt	gtaaaaatagg	aataataaaa	gtattttaatt	tatggtatag	20880
ttagaagat	taaaatttagt	taattttatat	aaatgtttta	aatagtgttt	tgtatgaaat	20940
ttttgagtaa	atgtttagtta	tgtatgtatg	atgggtgatag	tgatttaatat	tatagttaata	21000
atgatagtta	aattgttaatt	attttaagat	tatagtgtatt	attttttatt	aaaaatatat	21060
tttaggatat	aaataatatt	aagaaaaatat	gtttttatat	ttgatattta	tatttaataata	21120
tgtttttgtg	atataaaaagt	tatttttatat	tggttttaatg	taatttttatt	ttgaaaaat	21180
ttatgtgata	ataggaatta	gattttgttt	aaaaattata	atttaaataa	attattttgtg	21240
tagaaaaaaa	aaaatttaaaa	aatttttaata	tgatagaata	tatagggtttt	ttttttattg	21300
tttaaaaagta	tgttaaaaata	aattttattta	ttgtatgtaa	ataaaaagttt	taaaaaatatg	21360
aatataattgt	attaaaaatat	tttatatttg	aaaaaaatga	gaattttttg	tatttttagaa	21420
tgggtgtttt	ttttattatt	tatgtattga	aatttttaggg	taagaaaagg	gttagattaa	21480
ttttgaaagg	ttttaaatat	taaattatat	tattgtgtta	gtatttttaag	attaattagt	21540
attttttaatt	gataaaaaag	gttatagtga	gatttagagg	tgtatttttt	gaaattgttt	21600
taaattatta	tataaatgtg	gttttgataa	tataaaaagg	tttttatttt	aaattaatta	21660
gtttttattt	gtgttgaaaag	gggttgagg	agtaagaata	gtagtgttta	21720	
tttttagtat	ttttttatta	ataaaaagat	ggatggagaa	atattaagaa	tgataaaatt	21780
taagtgtaaa	atgatataatt	atataagtat	atattaatgt	atagttttat	aagttaatt	21840
gagtgatagt	aatgtttata	aagtttttta	attttttaaa	agtaattaaa	gttgtttgta	21900
ttttttttga	atgtgttatt	tttgtttatt	tttttttatt	taagttttaag	ttaaatgatg	21960
tttaagtttg	tttttaaaat	gttttaattga	ttatgtatgt	ttttttttat	taaaaatat	22020
tttaattata	gatgtagtat	tatatataatt	gtattttatt	tatttttagg	gtaaatgttt	22080
gaaatagtat	gttatttttt	agtttagtag	gaaaaattta	tgagagaagt	aggtatattg	22140
taattgttat	ttattttttt	gggtgttgatt	tttttttatt	agtaattatt	gtaataaaat	22200
tttttaattg	tattttttgaa	tataaattagt	tttaagatat	ttataggag	gtatgittata	22260
agagtttagt	atttagtata	tgtagaata	atattttatt	agaaaaagaa	attgttaaga	22320
ttatattttt	attgaaaaaa	gaagaagggtg	ttttgataga	ggtttgttta	gttttttaatt	22380
gagaggattt	aaaatgtttt	ttattttttga	tagtatattt	ttttatttat	tttttaaaata	22440
agtgtattga	aatattttata	attagatagt	attttaattt	aggtttttaag	tgttttaata	22500
gttttatgaa	atatgtattag	tagttgtaat	atagaattat	gggtgaataaa	ttttttataa	22560
agaggggttt	gtttttatag	aatgttttagt	gtttttgtat	ttatttaata	gaaaaaaatg	22620
ataatgagaa	agtataatat	atattttgtat	tttttaaaata	tttaatatatt	aattaagtag	22680
tgaaaaagat	tattattttt	ttttttgaaa	tttgtataaa	aattgtgagt	ttttgtgggg	22740
taaaaataagt	ttgattatttt	gaaagtttaga	atgtgaattt	tttaatatatt	taatttttta	22800
taataatagt	tattgttttt	ttgttatttt	atttttttta	aaatttttaa	aaattttaatt	22860
ttagtgtata	aaatgttaaa	atgaaatatt	aagtttatata	aatatatatt	tagatatgat	22920
attagttatt	tagagtttgt	aatagagatt	gaaaaataga	aattggatat	tttatttttt	22980
gtgggttatgt	aaaattttatt	tatatttttta	agtataatat	aaataaaaaag	gaaattttta	23040
gaaatggagt	atttggttttt	tttttttttt	tttttaattta	aagagttttta	ttaaaagaaa	23100
aaaataaatt	atagtaaaat	gataagtaatt	ttattttgtta	gttattttgtt	aaaaaagaaa	23160
tttttatgta	attttttttt	ttagtttttta	gaaatttttt	gaaatttttagt	atttattttt	23220
tttaataaatt	aataaattatt	attttttttt	atataatttat	tttttttttat	ataaattttta	23280
agatttttaaa	aatttttaaaa	tttaagtttta	ttattttaaa	gaagtgttaa	ttgtgagtat	23340
atatatatat	gtgagatggt	ttatttttga	aatgagaaat	tttaattttta	atattttaata	23400
aatatttaata	aaaagaaaat	aattgagtaa	attttttttt	agttataaatt	gtgaattaat	23460
tggtagttat	aatgggttttt	aaatattgaa	atatatttatt	tttaggaaat	ttataaagga	23520
aaatagggtt	ttgaaaatta	tattgattgt	agattttttat	ttattatgaa	agataagtat	23580
atattattaa	taattagaga	aaggagatat	ttttaataaa	tttaattatg	ttgtttttta	23640
agttgtagtt	gttaaaaggt	ttaatatttt	tgtatagtta	tttttaataa	tgggttttaatt	23700
tttgaatgat	ttataatttt	taattaggtg	gaataaatta	tttttatgggt	ttataataat	23760
aaatgtgggt	gtagtttatgt	ttgtttttga	tattgtttgt	ataaaaaatta	gatttttggtta	23820

10

20

30

40

gtttttgtttt	atataaaata	atattgttttt	tgttattatt	gttttttgtt	ttttgggata	23880
atgtttatttt	taaaaatata	taaatgttttt	tgaatgtagt	tttttaaaat	gtttttgtatt	23940
atgtattaaa	tatttttttg	ggggatttttt	tttttatttt	tttttagtttt	tggttttttta	24000
gggttaaagtt	tgtaataaat	atttttaaag	ataaaaaaaa	aaaaaaaggt	attgatttttg	24060
tttaaaattta	aatttgtattt	gggaaaggaa	tttaagtata	attttttttt	taaggttttta	24120
aaaataaaaa	taatgtaata	aataaaaaaa	ttattgttaa	tttttaattt	tgttagtttat	24180
ttatgtgttaa	gtgaaattttt	agaagttgtt	gatggggagt	ttgtgggtgt	taaaatgtttt	24240
taagattttt	atttaaatttt	tgtaggagtt	tgtattgaaa	ttgataaata	tttgaggggtt	24300
tataaaagtg	ttatagatga	gaagaggaa	aaaatgttat	attttaggag	gtgtatttttg	24360
ttttaataaat	tatgttgatt	ttagggtgtt	aagttaaaag	gggtaaggga	gaaagaaaaat	24420
tgttaagtatt	gagtttttaa	tgtgaaatttt	aatlttgttg	tttttttagg	tatttagattt	24480
tggaaagtgtt	tgtaatgata	gttaggaaaag	taaattaatg	gttaaatgggt	tattgggtttt	24540
gaatattaga	gttttgtttat	ttttttatag	atlaagtata	taatatatat	atatatatat	24600
atataatata	atgaagttgt	tttatgtgga	attgttttgg	aattaaaaata	tatgttttggg	24660
tgttatttttg	tatttttggt	gaaagggtag	agggattttgt	attttttttt	tttgtttttta	24720
gggttaagatt	tatgaatgat	tttttaggtt	tgtttgggat	ggtggggaga	ggtgtaggag	24780
atgtgttgag	agaggatagt	ttttatatta	tttttttgta	tatattttta	tttttaggtgt	24840
aaatttgttg	tttttatagg	aaggagaaaag	aggggtgggt	gtgaaggga	atattattttt	24900
tttaagtagg	gaagagattga	taaaaattaa	attgtgtttt	ttgtttttgt	tttagtttttg	24960
ttattggatt	tggtttgttaa	atltttttaat	tgttttgagt	tgtttagaat	tttgtaaaata	25020
aaggggagaaa	atlttttttaa	gtgttatttaa	atgaaagttt	gggttggtgt	gtggtgtaga	25080
ataaaataag	tatatatatg	tttatttttta	aatltttgtt	tattatgtta	aaaaatttgag	25140
ttatttttaag	ttttattgtt	tttttagatt	tagtaggttt	ggaaggagag	aaaaattttgt	25200
tttattttagt	taggtttttt	tttttgga	agttataagt	tttttatggt	atltgttatt	25260
tgagttaatg	aatgtgattg	ttttgataag	gtgttttttaa	ttttattgat	tttggtaaat	25320
tgtaggagat	atttagtttta	tgttatataaa	aaattatttaa	agtgggattg	ttgtagttga	25380
aaagtttgat	tagtgttttg	agattagaat	gtgagttttt	aaagtatata	tgtattttggt	25440
attgggaaag	tttaggtgtt	tgtgattttt	tgaaggattt	tgggttagta	ttttttgtgtt	25500
tggattattt	aggggggttat	tagaaaagtaa	tatatgttat	aagaaagatg	tgggggagat	25560
tttgatgttt	gtgttttttgt	taggtggagg	tgggggttag	gtagaagttg	tgtgttggt	25620
tgttggtatga	atlttgtttat	gtgtaggttt	tgtgttgatt	ttggaaggga	taggtagggt	25680
tggaaaggat	ttttgggggt	tggggatgtt	ttttagggt	gagagtattg	ttgtgggttg	25740
agtgggtttg	tttttttaggt	gtgggttatt	tgggttttaa	gtgttttttg	gggatgtagg	25800
tgtttatgta	ttgttttagtt	gtgtgttttt	agtatttagt	gtttgggtgtt	tttgggtggag	25860
ttttgtgtat	ttttttggaa	agtttggggg	tttttttaat	ttagggttttt	ttgggagttt	25920
tgggggtggg	gttggaagaa	gggggttattt	atlttgttgt	ttgggtttgtt	ttgggttttt	25980
gaagtgtttg	tttttagttgt	gggttagtgt	gtttgttaatt	aagtattttat	ttttgttttt	26040
tttagtgttg	aagttttttt	tttgtgttgt	gtttttgggt	aaaataggat	atltttttttg	26100
gttatttttat	aataaatagt	gtatataagt	gggggagaag	tgggggtggag	ggagaagttg	26160
gttttgagg	ggaggaggaa	aggagaggag	ttaaaatttt	ggatttgtat	aggggggaaa	26220
ggagaagaaa	agaaaatgag	agagtgtgtt	tagttgttgt	agttgttatt	ttttgggtttt	26280
ttttgtagtt	tttttttttt	ttttaaggta	gtgataattt	tatgtggata	ggatggaaagt	26340
tttgtgtgga	agttgggaat	ggttggagtg	tgtgttgtgt	tgttggtagt	tttgtatttg	26400
tgtagggagg	tgggttgggt	gtgatgttgt	tattgtttat	tgtgggtttg	tgaggttgtt	26460
gggggttttg	ggggaggttg	ttagggatgt	gggggttgt	ggtgtgtggg	ggattttattt	26520
tgttttttat	tgtttttggg	tgattgttta	ttgttatggt	ttgtgatttt	gtgtggggat	26580
tgttttaggt	tttgggggtt	gggtgtgttt	gggtgtgtgt	gttgtaattt	ttgtgttttt	26640
tgtgttgttt	ttatttttgtt	tttatttggg	ttgatttgag	tgggttgtagt	ttttagggttg	26700
agggggaggga	tttgtgattg	tgtttttttt	tttgggttgg	agagttattg	ttgatttttta	26760
tttgtttttg	tggggtagtt	tttgggaattg	tttgggaattt	ttttgttatt	tagtttttttt	26820
gtgtaggtta	ttgtgggttt	tttgttggat	ttttttttat	ttatttttaag	ggaggagata	26880
gaagggtatt	tgtttatttg	taataatgtg	aaataaaaaa	taatttagat	tagattgggg	26940
tgtttttttt	gatgggagga	aatatttttt	tttgtggaga	tatatgttat	gaaggattaa	27000
gtgggttggg	gataggttgt	gttgtgaagg	gtttgggttt	tttttagtgt	tgttgggtgt	27060
aggtataggt	atltgttttta	gatgtttaaa	gggttaggtag	taatgattta	tttttaaggt	27120
gggtgttagag	tttttttagg	tatatgtttg	aaatgatatt	ttgtgtttta	gttttttgtg	27180
tatgtatttat	gtgattatat	aggatttatg	atltttatatt	tatatgtgtg	tatgtttataa	27240
ttaggggata	tagtaaaggt	agatggaata	aataatttat	aaattttgta	tttattttaat	27300
tatttttttt	aaaaatttat	tgtttatttt	agtggatttt	tttttgttat	attgataata	27360
aatgttttaa	tttatttgata	aattattgag	tgttaatttat	tgtatttggt	atlttatggta	27420
tatgagttta	tttaattttt	atgataattt	tatgggtggt	attatttaagt	tggatataaaa	27480
gatgaggaaa	ttaaagttta	agaatttatg	agtgtatttt	ttaaagataa	atlttagtgtt	27540
ttttaattat	aaagtttatg	atataataat	ttttatatta	tttttaggtgt	ggtttaagag	27600

10

20

30

40

```

attatagatt aattttaga aattatitit atttaaagaa agtttagtt taatatatt 27660
attaagttat gttttgaaaa aggttttagaa aaaagatttt attttttatt ttaggttggt 27720
tttatgtaat tgatatgagt attgtttaat ttaaaagtag tattaatttt gaatatattat 27780
ggttataaatt tatttttttaa tgagtgggga attatttata atgtttaaga ggtttttagaa 27840
aaggtgggtg tgtaaattta ggtagttggt gttgttttta ttatttattg 27900
gggtgtttttt ttgttagatt tattttggag ggtgtaggtt ttgttaggtt taatgttttt 27960
ttttttgggt ttttaaggtag aaagggtttt ggtagtgggg ttggtataaa gtggatttgg 28020
agtatgggtg agagtatatt ttggtttaat gaggaatggt agttaatata tattggagag 28080
aaaaatatga atggatagat ttaatttaatt ttgttagatt atttttttta ttttatatgt 28140
gagaaaatta aggttttaga atttttagaa gtttgttaat aaatggtaga tttgagtttt 28200
aagtttagtt ttattttaagt ttatttttag ttattgtgat gttattatta gtattaatgg 28260
tatttagaaa aatagtaatt tttttaaata tgtaatatat tataagttaa atatgtaatt 28320
taaattgttt gtgaattata gtgtttaaga atgttttggt gttatagtaa atattatgta 28380
aggattaaagt ataattgatg atttaaatatt gtttttaaaa ggtataataa ttttgaattt 28440
tattttggta taaaaatatta tgtgttagtt ttatttataa ataaaggtgg gagatgtatg 28500
atttgaataa aataaaaaatt tatatttttag tatattgtta atataaatat aggttgggtt 28560
tttttagtat gtttttttgt atttttttaa agtttagatt tttagttata ttgattttgt 28620
ttttaagggt attttgtttt tgtatagttt ttgttatatt tagataagaa tatatgtata 28680
gaaatttatt ttaaaaatata ggataatata ttagtatttt gattttatat tattattttt 28740
taatagttgt tttaaatata tatatattaa tatggatatt attaggtgtt agataaaatg 28800
ttaattttta gtatatattt gaaataagtt taatatagga aatagaattt tagggttata 28860
aaggtaaaaa tgtattgttt gtttaaatga ggttttattt ttagtattta tattgaatat 28920
tttttttata attatagtta tattgtttat attattgatt taatatgtat ttttaataaa 28980
tttattttta ttaaaaatagt ttatttgata aaggatattt tttatagtta ttataaatgg 29040
aaaattaata aaatttggtt tgaatagaag atgattttgt aaaggaattt atattgtaga 29100
aataaaaagt attttttatg tattatttaa aattatttta tatatagttt gagaaatatt 29160
ggttttaaga attatatttt atagtgtttt taggtttatt aagagatatt ttttaagtttt 29220
ttttttttat aattggaata aaatgttggt ttttaattat ttgaggtat tatttttttaa 29280
attttgtgtt ttttaaatata ttgttttttt tgttttaaat atatttgag tttttgaagt 29340
tgaggtgttt ttttaaaaatt tatgtattat ttattgtttt atttattatt ttatttgtgg 29400
taaaatgtaa ataatttata aatgtataat taaaaagtaa attatttttt tgaatatattg 29460
tattgtttat ttattatttt ttttagtat ttattagttt agtagtgtaa tatagtatag 29520
ataatgaaga agagagggaa agtagaatag tgggagaaat gtaaagggtt tagaaagata 29580
tatgggggaa attgaagtta gagatttgtt gtttagattt tgaagtgatt taaaaatatt 29640
agtgggtttt gtatgatatt agttaggttt ttagaatatt tgtatatgtt taatttagtt 29700
tgaaaaggga tgtgttttgg gagagtggtt gagataaaaa atataagatt ttatagggtt 29760
aattagtgga aatataagat ttatttatta gtaatttttt taatttaatt ttttggagt 29820
ggatgttttt gtagttatta tttattattt gtttattttt taaatgtgta tggatttatt 29880
ttggtattag attttgtata agttaaatta aataaaggtt tttaggagtt tataatttaa 29940
aatataatatt ttgttttaatt tttattttaa agtaatttta agggaaaaat tag 29993

```

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PRIMER

<400> 6

cggaggggtac ggagattacg

20

<210> 7
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PRIMER

<400> 7

10

20

30

40

cgacgacgcg cgaaa 15

<210> 8
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PRIMER

<400> 8

tggtgatgga ggaggtttag taagt 25

<210> 9 10
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PRIMER

<400> 9

ggtgattggt tattgttatg gtttg 25

<210> 10
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence 20

<220>
<223> PRIMER

<400> 10

ccctcaacc taaaaactac aac 23

<210> 11
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PROBE 30

<400> 11

cgaaaccta aatatccga ataacgcg 29

<210> 12
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PROBE

<400> 12

accaccacc aacacacaat aacaaacaca 30 40

<210> 13

<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PROBE

<400> 13

aaaattacga cgacgccacc ogaaa

25

<210> 14
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

10

<220>
<223> BLOCKER

<400> 14

gttatggttt gtgattttgt gtggg

25

<210> 15
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> BLOCKER

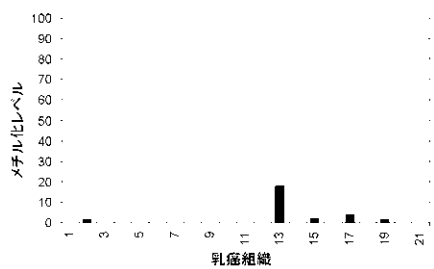
20

<400> 15

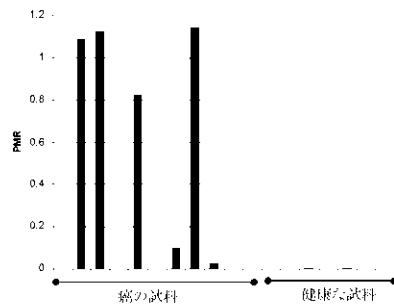
aaactacaac cactcaaac aaccca

26

【図 9】



【図 10】



【手続補正書】

【提出日】平成16年12月9日(2004.12.9)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

結腸直腸癌は、男女の癌による死亡の4番目の主な原因である。5年生存率は、すべてのステージで61%であり、この病気の治療には、早期発見が効果的である。すべての結腸直腸癌の95%までが、種々に分化した進行度の腺癌である。

【背景技術】

【0002】

散発性大腸癌は、正常な結腸上皮から腺腫への病理的变化から始まり他段階課程で発達し、浸潤癌へ連続的に進行する。結腸腺腫の進行割合は、現在、それらの組織学的な外観、部位、拡散程度、および腸管併発の程度に基づいて予測される。例えば、管型良性腺腫が悪性腫瘍に進行することはめったにないが、絨毛状良性腺腫は直径が2cm以上であれば、かなり悪性の可能性がある。

【0003】

良性増殖性病変から悪性新生物までの進行の間、いくつかの遺伝的および後成的変化が起こることが知られている。APC遺伝子の体細胞性突然変異は、結腸直腸腺腫および癌の75~80%における最も早期の事象の1つのように思われる。K-RASの活性化は、悪性表現型に向かう進行における重要な段階であると考えられる。連続して、他の癌遺伝子の突然変

異および腫瘍抑制遺伝子の不活性化に至る変化が蓄積する。

【0004】

CpGアイランド内の異常なDNAメチル化は、遺伝子類の広域スペクトルの廃棄または過発現に至るヒトの癌における最も早期で最も一般的な変化の1つである。さらに、異常なメチル化は、いくつかの腫瘍に関する遺伝子のイントロンおよびコード部分におけるCpGが多い調節エレメントで起こることが示された。腫瘍抑制遺伝子の特異的過メチル化と比べて、DNAの全般的な低メチル化が、腫瘍細胞で観察され得る。全般的なメチル化のこの低下は、初期、明白な腫瘍形成・発達のずっと前に検出し得る。また、低メチル化と増加する遺伝子発現間の相関関係は、多くの癌遺伝子で報告されている。大腸癌では、異常なDNAメチル化は最も際立った変化の1つを構成し、p14ARF, p16INK4a, THBS1, MINT2, およびMINT31のような多くの癌抑制遺伝子およびhMLH1のようなDNAミスマッチ修復遺伝子の不活性化する。

【0005】

結腸直腸癌の分子進化では、DNAメチル化のエラーは2つの特徴的な役割を果たすと提案されている。正常な結腸の粘膜細胞では、メチル化のエラーは、時間の関数として、または、これらの細胞を腫瘍性変化に前処理する時間依存的な事象として蓄積する。例えば、いくつかの座の過メチル化は、腺腫、特に、細管絨毛状および絨毛状亜型で既に存在することを示すことができた。後の段階では、CpGアイランドの増加するDNAメチル化はいわゆるCpGアイランドメチレーター表現型(CIMP)によって影響される腫瘍の部分集合で重要な役割を果たす。ほとんどのCIMP(+)腫瘍(すべての散发性結直腸癌の約15%を構成する)が、hMLH1プロモーターおよび他のDNAミスマッチ修復遺伝子の過メチル化によるマイクロサテライトの不安定性(MIN)によって特徴付けられる。対照的に、CIMP(-)大腸癌は、より古典的な遺伝子不安定性経路(CIN)に沿ってp53変異と染色体変化が高率で発達する。

【0006】

しかし、分子亜型は、分子変化に関して頻度を変えることを示しているだけではない。マイクロサテライトの不安定性または染色体異常型のどちらかの存在によれば、大腸癌を2つのクラスに分類することができ、これらは重要な臨床的差異を示す。ほとんどすべてのMIN腫瘍が近位結腸(上行と横行)に発症するが、CIN腫瘍の70%は遠位結腸と直腸に存在する。これは結腸の種々の部分での種々の発癌物質の種々の分布のためであるとされている。近位結腸に行き渡っている発癌物質を構成するメチル化発癌物質はMIN癌の病原性である役目を果たすことが提案された。他方、CIN腫瘍は、結腸と直腸の遠位末端により頻繁に現れる、より頻繁に付加物を形成する発癌物質によって引き起こされると考えられている。そのうえ、MIN腫瘍は、CIN表現型の腫瘍より予後が良く、助剤化学療法によりよく反応する。

【0007】

大腸癌の分化と早期発見のためのマーカーの識別は現在の研究の主要な目標である。

【0008】

EYA4は、脊椎動物のEya(目無し)の遺伝子ファミリー、すなわち正常な胚形成の発生を確実にするために保存された調節階層構造において他の蛋白質類と相互作用する4つの転写活性化因子のグループの最も最近同定された遺伝子である。EYA4の遺伝子は、6q22.3にマップされ、640アミノ酸のタンパク質をコードする。EYA4の構造はEYA1-3によって確立された原型に一致し、eya-相同領域(eyaHR; または、eyaドメインまたはeya相同ドメイン1と呼ばれる)と呼ばれる高く保存された271アミノ酸のC末端と、より分岐しているプロリンセリントレオニン(PST)リッチ(34-41%)トランスアクチベーションドメインをN末端に含む(Borsani G, et al., EYA4, a novel vertebrate gene related to Drosophila eyes absent. Hum Mol Genet 1999 Jan;8(1):11-23 (非特許文献1))。EYA蛋白質類は早期胎児発生の間、SIXとDACH蛋白質ファミリーのメンバーと相互作用する。EYA4の遺伝子における突然変異は、DFNA10座で後舌進行性常染色体優性聴力欠損の原因となる(Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Morton CC, Ryan AF, Van Camp G, Smith RJ: Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause

late-onset deafness at the DFNA10 locus. *Hum Mol Genet* 2001 Feb 1;10(3):195-200 (非特許文献2) その他の文献)。EYA4遺伝子のシトシン位置のメチル化と癌との関係はまだ確立されていない。

【0009】

5-メチルシトシンは真核生物細胞のDNAで最も頻繁に起きる共有結合性塩基修飾である。例えば、それは転写調節、遺伝子刷込、および腫瘍形成である役割を果たす。したがって、遺伝情報の構成要素としての5-メチルシトシンの同定はかなり興味深い。しかし、5-メチルシトシンはシトシンと同じ塩基対形成をするので、配列決定によって5-メチルシトシンの位置を決定することはできない。そのうえ、5-メチルシトシンによって運ばれる後成的情報はPCR増幅の間に完全に失われる。

【0010】

DNAの5-メチルシトシンを分析するための比較的新しくて現在最も頻繁に使用される方法は、シトシンと亜硫酸水素塩との特異的反応に基づき、シトシンは、その後のアルカリ性の加水分解で、塩基対形成がチミジンに対応するウラシルに変換される。しかし、5-メチルシトシンは、これらの条件下では修飾されずに残る。その結果、元のDNAは、元来ハイブリダイゼーション形成によってはシトシンと区別できないメチルシトシンを、例えば、増幅およびハイブリダイゼーション形成または配列決定によって、「通常の」分子生物学的手法を用いて、残存するシトシンだけを検出できるような方法で変換される。これらの手法のすべては、現在完全に利用することができる塩基対形成に基づく。感度に関しては、従来技術はアガロースマトリックスで分析されるべきDNAを封入し、その結果、DNA(亜硫酸水素塩は一本鎖DNAと反応するだけである)の拡散と復元を防いで、すべての析出と精製段階を速い透析に置き換える方法によって定義される(Olek A, Oswald J, Walter J. A modified and improved method for bisulphite based cytosine methylation analysis. *Nucleic Acids Res.* 1996 Dec 15;24(24):5064-6 (非特許文献3))。この方法を用いれば、個々の細胞を分析することができ、このことは、この方法の可能性を示す。しかしながら、現在、最大、約3,000塩基対の長さの個々の領域だけが分析されているに過ぎず、何千回もの可能なメチル化事象に関する細胞の網羅的解析は可能ではない。しかし、この方法では少ない試料由来の極めて小さい断片を確実に分析することはできない。これらは、拡散を保護しても、マトリックスを通して失われる。

【0011】

5-メチルシトシンを検出する他の既知の方法の概観は次の総説から得られるであろう: Rein, T., DePamphilis, M. L., Zorbas, H., *Nucleic Acids Res.* 1998, 26, 2255 (非特許文献4)。

【0012】

これまで、わずかな例外(e.g., Zeschnigk M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. *Eur J Hum Genet.* 1997 Mar-Apr;5(2):94-8 (非特許文献5))を除いて、亜硫酸水素塩手法が研究で使用されるに過ぎない。しかし既知遺伝子の短い特定の断片は、いつも亜硫酸水素塩処理の後で増幅され完全に配列決定され(Olek A, Walter J. The pre-implantation ontogeny of the H19 methylation imprint. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):275-6 (非特許文献6))、あるいは、個々のシトシン位置がプライマー伸長法反応 (Gonzalvo ML, Jones PA. Rapid quantitation of methylation differences at specific sites using methylation-sensitive single nucleotide primer extension (Ms-SNuPE). *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2529-31 (非特許文献7), WO 95/00669 (特許文献1))によって、または酵素的消化(Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay. *Nucleic Acids Res.* 1997 Jun 15;25(12):2532-4 (非特許文献8))により検出される。さらに、また、ハイブリダイゼーションによる検出も説明されている(Olek 他, WO 99/28498 (特許文献2))。

【0013】

個々の遺伝子におけるメチル化検出のための亜硫酸水素塩手法の使用を扱うその他の出版物は以下の通りである: Grigg G, Clark S. Sequencing 5-methylcytosine residues in genomic DNA. *Bioessays*. 1994 Jun;16(6):431-6, 431 (非特許文献 9); Zeschnick M, Schmitz B, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Doerfler W. Imprinted segments in the human genome: different DNA methylation patterns in the Prader-Willi/Angelman syndrome region as determined by the genomic sequencing method. *Hum Mol Genet*. 1997 Mar;6(3):387-95 (非特許文献 10); Feil R, Charlton J, Bird AP, Walter J, Reik W. Methylation analysis on individual chromosomes: improved protocol for bisulphite genomic sequencing. *Nucleic Acids Res*. 1994 Feb 25;22(4):695-6 (非特許文献 11); Martin V, Ribieras S, Song-Wang X, Rio MC, Dante R. Genomic sequencing indicates a correlation between DNA hypomethylation in the 5' region of the pS2 gene and its expression in human breast cancer cell lines. *Gene*. 1995 May 19;157(1-2):261-4 (非特許文献 12); WO 97/46705 (特許文献 3) and WO 95/15373 (特許文献 4)。

【0014】

オリゴマーアレイ製造における従来技術の概観は、1999年1月に発行された *Nature Genetics* (*Nature Genetics* 補足、21巻、1999年1月)の特集号 (非特許文献 13) とその引用文献から集めることができる。

【0015】

固定化DNAアレイのスキャンには、蛍光ラベルプローブがしばしば使用される。特異的プローブの5'-OHへのCy3とCy5染料の単純な付着は蛍光ラベルに特に適している。ハイブリダイズしたプローブの蛍光の検出は例えば、共焦点顕微鏡を用いて行ってもよい。多くの他のもの以外に、Cy3とCy5染料が利用可能である。

【0016】

マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法(MALDI-TOF)は生体分子の分析に極めて効率的である。(Karas M, Hillenkamp F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. *Anal Chem*. 1988 Oct 15;60(20):2299-301 (非特許文献 14))。検体は光吸収マトリックスに包埋される。マトリックスは短いレーザーパルスによって蒸発させられ、断片化しないように、検体分子が気相に輸送される。検体はマトリックス分子との衝突でイオン化される。印加電圧はイオン類を無場飛行チューブの中に加速する。それらの異なる質量のため、イオン類は異なる速度で加速される。より小さいイオンは、より大きいイオンより早く検出器に達する。

【0017】

MALDI-TOF質量分析はペプチドとタンパク質の分析に非常に適している。核酸の分析はいくらか困難である(Gut I G, Beck S. DNA and Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry. *Current Innovations and Future Trends*. 1995, 1; 147-57 (非特許文献 15))。核酸への感度はペプチド類より約100倍悪く、断片サイズが増加するのに比例して低下する。多重に負に荷電した骨格を有する核酸に関しては、マトリックスによるイオン化過程はあまり効率的ではない。MALDI-TOF質量分析では、マトリックスの選択が極めて重要な役割を果たす。ペプチド類の脱着に関しては、非常によい結晶化を起こすいくつかの非常に効率的なマトリックスが見出された。現在、DNAのための高感度なマトリックスがいくつかあるが、感度は低下していない。感度の差は、ペプチドと同様になるように化学的にDNAを修飾することによって減少させることができる。簡単なアルキル化化学を使用することで、骨格の普通のりん酸エステル類がチオリン酸エステルで置換されるチオリン酸塩核酸を中性電荷のDNAに変換することができる(Gut I G, Beck S. A procedure for selective DNA alkylation and detection by mass spectrometry. *Nucleic Acids Res*. 1995 Apr 25;23(8):1367-73 (非特許文献 16))。この修飾化DNAへの電荷タグの結合は、ペプチド類に関して見出されるのと同じレベルへ感度増加をもたらす。電荷標識付けのさらなる利点は、修飾されていない基質の検出をさらに困難にする不純物に対する分析の安定性を増加させることである。

【 0 0 1 8 】

遺伝子DNAは、細胞、組織または他の測定用試料のDNAから標準的な方法を用いて得られる。この標準的な方法は、Sambrook, Fritsch and Maniatis eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989 (非特許文献 1 7) のような文献で見出すことができる。

【 0 0 1 9 】

【 特許文献 1 】

WO 95/00669

【 特許文献 2 】

WO 99/28498

【 特許文献 3 】

WO 97/46705

【 特許文献 4 】

WO 95/15373

【 非特許文献 1 】

Borsani G, et al., EYA4, a novel vertebrate gene related to Drosophila eyes absent. Hum Mol Genet 1999 Jan;8(1):11-23

【 非特許文献 2 】

Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Morton CC, Ryan AF, Van Camp G, Smith RJ: Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause late-onset deafness at the DFNA10 locus. Hum Mol Genet 2001 Feb 1;10(3):195-200

【 非特許文献 3 】

Olek A, Oswald J, Walter J. A modified and improved method for bisulphite based cytosine methylation analysis. Nucleic Acids Res. 1996 Dec 15;24(24):5064-6)

【 非特許文献 4 】

Rein, T., DePamphilis, M. L., Zorbas, H., Nucleic Acids Res. 1998, 26, 2255

【 非特許文献 5 】

Zeschnigk M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. Eur J Hum Genet. 1997 Mar-Apr;5(2):94-8

【 非特許文献 6 】

Olek A, Walter J. The pre-implantation ontogeny of the H19 methylation imprint. Nat Genet. 1997 Nov;17(3):275-6)

【 非特許文献 7 】

Gonzalvo ML, Jones PA. Rapid quantitation of methylation differences at specific sites using methylation-sensitive single nucleotide primer extension (Ms-SNuPE). Nucleic Acids Res. 1997 Jun 15;25(12):2529-31,

【 非特許文献 8 】

Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay. Nucleic Acids Res. 1997 Jun 15;25(12):2532-4

【 非特許文献 9 】

Grigg G, Clark S. Sequencing 5-methylcytosine residues in genomic DNA. Bioessays. 1994 Jun;16(6):431-6, 431

【 非特許文献 1 0 】

Zeschnigk M, Schmitz B, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Doerfler W. Imprinted segments in the human genome: different DNA methylation patterns in the Prader-Willi/Angelman syndrome region as determined by the genomic sequencing method. Hum Mol Genet. 1997 Mar;6(3):387-95

【 非特許文献 1 1 】

Feil R, Charlton J, Bird AP, Walter J, Reik W. Methylation analysis on individual

I chromosomes: improved protocol for bisulphite genomic sequencing. Nucleic Acids Res. 1994 Feb 25;22(4):695-6

【非特許文献 1 2】

Martin V, Ribieras S, Song-Wang X, Rio MC, Dante R. Genomic sequencing indicates a correlation between DNA hypomethylation in the 5' region of the pS2 gene and its expression in human breast cancer cell lines. Gene. 1995 May 19;157(1-2):261-4

【非特許文献 1 3】

1999年1月に発行されたNature Genetics (Nature Genetics補足、21巻、1999年1月)の特集号

【非特許文献 1 4】

Karas M, Hillenkamp F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. Anal Chem. 1988 Oct 15;60(20):2299-301

【非特許文献 1 5】

Gut I G, Beck S. DNA and Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry. Current Innovations and Future Trends. 1995, 1; 147-57

【非特許文献 1 6】

Gut IG, Beck S. A procedure for selective DNA alkylation and detection by mass spectrometry. Nucleic Acids Res. 1995 Apr 25;23(8):1367-73

【非特許文献 1 7】

Sambrook, Fritsch and Maniatis eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989

【発明の開示】

【0020】

(説明)

本発明は、細胞増殖性疾患の検出のための新規な方法を開示している。本発明は、結腸細胞増殖性疾患のマーカーとしての遺伝子EYA4およびそのプロモーターおよび調節エレメントを開示している。さらに詳しくは、開示されている事項は、種々のクラスの結腸細胞増殖性疾患を見分け、結腸細胞増殖性疾患を他の組織から発生する細胞増殖性疾患と区別し、当該遺伝子が結腸細胞増殖性疾患の検出に適用可能であることを示している。

【0021】

発明の1つの局面では開示された事柄は前述の遺伝子の中でメチル化の分析に有用な新しい核酸配列を提供し、他の局面では遺伝子と遺伝子産物の新しい用途、結腸細胞増殖性疾患を検出、差別化、識別するための方法、分析評価、およびキット、その治療法、診断方法を提供する。

【0022】

1つの実施態様では、この方法は結腸細胞増殖性疾患の分化、検出、および区別のためのマーカーとしての遺伝子EYA4の使用を開示している。遺伝子の前述の使用は遺伝子の発現の分析によって、mRNA発現分析が蛋白質発現分析によって可能になるであろう。しかしながら、発明の最も好ましい実施態様では、結腸細胞増殖性疾患の検出、差別化、および区別は遺伝子EYA4およびそのプロモーターまたは調節エレメントのメチル化状態の分析によって可能となる。

【0023】

大腸癌検出システムでEYA4をコードするmRNAの存在を検出するために、試料を患者から入手する。試料は、組織生検試料か血液、血漿、血清または同様の試料でよい。試料は、それに含まれる核酸を抽出するために処理してよい。試料由来の核酸はゲル電気泳動か他の分離技術にかけられる。検出には、プローブとなるDNA配列と試料の核酸、特にmRNAとを接触させハイブリッド二本鎖を形成することが含まれる。ハイブリダイゼーションの厳密さは、ハイブリダイゼーションと洗浄手順の間の、温度、イオン強度、時間とホルムアミドの濃度などの多くの因子によって決定される。これらの因子は、例えば、Sambrook他

に概説されている(Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d ed., 1989)。得られる二本鎖の検出は通常、標識プローブを用いて行う。あるいは、プローブはラベルされていないかもしれないが、しかし、直接または間接的にラベルされるリガンドとの特異的な結合によって検出可能であろう。標識化プローブとリガンドのための適当なラベルと方法は、当分野で知られている既知の方法(例えば、ニックトランスレーションかキナーゼ処理)が含まれてもよい、例えば、放射性のラベル、ビオチン、蛍光基、化学発光基(例えば、ジオキセタン類、特に誘起されたジオキセタン類)、酵素、抗体、および同様のものを含んでいる。

【0024】

EYA4をコードするmRNAの試料中での検出感度を増加させるためには、EYA4をコードするmRNAから転写されるcDNAを増幅するのに逆転写/重合連鎖反応のテクニックを使用することができる。逆転写/ポリメラーゼ連鎖反応の方法は当分野でよく知られている(例えば、上記Watson and Flemingを参照)。

【0025】

逆転写/PCR法は、以下のように実施することができる。細胞内総RNAは、例えば、標準のグアニジウムイソチオシアネート法によって単離され、そして、全RNAは逆転写される。逆転写法には、逆転写酵素と3'末端プライマーを使用し、RNAのテンプレート上でのDNA合成が含まれる。通常、プライマーはオリゴ(dT)配列を含む。このようにして作り出されるcDNAは、PCR法とEYA4特異的プライマーを用いて増幅される(Belyavsky et al, Nucl Ac id Res 17:2919-2932, 1989; Krug and Berger, Methods in Enzymology, Academic Press, N.Y., Vol.152, pp. 316-325, 1987、引用文献に含まれる)。

【0026】

本発明は、生物試料を検査することにより、大腸癌疾病状態を検出する際に使用するためのキットとして、いくつかの実施形態で記述されうる。代表的なキットは、上述の選択的にEYA4 mRNAにハイブリダイズする1つ以上の核酸セグメントと1つ以上の核酸セグメントのそれぞれのための容器を含んでよい。ある実施形態では、核酸セグメントは単一のチューブの中に結合されてよい。また、さらなる実施形態では、核酸セグメントは目標mRNAを増幅するための1組のプライマーを含んでよい。また、そのようなキットはハイブリダイゼーション、増幅または検出反応のためのどんな緩衝剤、溶液、溶媒、酵素、ヌクレオチド、または他の成分も含んでよい。好ましいキット成分は、逆転写PCR、in situハイブリダイゼーション、ノーザン分析、および/又はRPAのための試薬を含んでよい。

【0027】

本発明はさらに、患者から入手される試料中のポリペプチド、EYA4の存在を検出する方法を提供する。蛋白質を検出するために当分野で知られているどんな方法も使用することができる。そのような方法には、免疫拡散法、免疫電気泳動、免疫化学的方法、バインダーリガンド分析評価、免疫組織化学法、凝集、および補体分析評価が含まれるが、これらには限定されない(例えば、Basic and Clinical Immunology, Sites and Terr, eds., Appleton & Lange, Norwalk, Conn. pp 217-262, 1991を参照、引用文献に含まれる)。好ましいのは、EYA4のエピトープ(類)と抗体類を反応させて、標識EYA4タンパク質かその派生物と拮抗的に置き換わるものを含むバインダーリガンド免疫アッセイ法である。

【0028】

本発明の実施形態には、EYA4の遺伝子によってコードされるポリペプチドに特異的な抗体類の使用が含まれる。そのような抗体類は、患者の大腸癌マーカー発現レベルを正常な個人における同じマーカーの発現と比べることによって疾病状態を検出する際に診断と予後適用に役立つ。ある実施形態では、抗原としてEYA4ポリペプチドを用いてモノクローナルまたはポリクローナル抗体の生産を引き起こすことができる。そのような抗体類は、今度は、ヒトの病気の状態のためのマーカーとして発現蛋白質を検出するのに使用されうる。患者の末梢血か前立腺組織試料中に存在するそのような蛋白質類のレベルは、従来の方法によって定量してよい。抗体蛋白質結合は、当分野で知られている蛍光の、または、放射性のリガンドでの標識化などのさまざまな手段によって、検出され、定量されて

よい。発明はさらに上記の手順を実行するためのキットを含み、そのようなキットには、EYA4ポリペプチドに特異的な抗体類が含まれる。

【0029】

多数の拮抗的、非拮抗的タンパク結合イムノアッセイが、当分野でよく知られている。そのような分析評価で使われる抗体類は、例えば凝集試験で使用されるようにラベルされなくてもよいし、さまざまな分析法での使用のためにラベルされてもよい。使用可能なラベルには、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学蛍光剤、酵素基質、コファクタ、酵素阻害剤、粒子、染料、放射標識免疫検定法(RIA)、エンザイムイムノアッセイ、例えば、酵素結合イムノソーベントアッセイ(ELISA)、蛍光免疫法における使用のための同様のものが含まれる。EYA4またはそのエピトープに対するポリクローナルまたはモノクローナル抗体を、当分野で知られている多くの方法のどれかによって、イムノアッセイで使用するのために作ることができる。ある蛋白質に対する抗体を調製するための1つの方法は、その蛋白質のアミノ酸配列の全てまたは一部を選択して調製し、適当な動物、通常、ウサギまたはマウスにそれを注射することである(Milstein and Kohler Nature 256:495-497, 1975; Gutfre and Milstein, Methods in Enzymology: Immunochemical Techniques 73:1-46, Langone and Banatis eds., Academic Press, 1981、引用文献に含まれている)。EYA4またはそのエピトープの調製のための方法には、化学合成、組換えDNA技術、生物試料からの単離が含まれるが、これらに限定されない。

【0030】

体液試料から大腸癌を検出するのに使用されるマーカーが現在ないので、本発明はかなりの改善を到達技術水準の上に提供する。結腸細胞増殖性疾患を検出し診断するのに使用される現在の方法には、大腸鏡検査、S字鏡検査、および便潜血大腸癌検査がある。これらの方法と比べて、開示された発明は、大腸鏡検査よりはるかに低侵略的で、S字鏡検査およびFOBTと少なくとも同程度に高感度である。文献における、これらのマーカーのこれまでの記述と比べて、本発明は高感度分析技術を使用する有利な組み合わせのため感度と特異性に関して重要な利点を提供する。

【0031】

配列番号1とそれに相補的な配列によるゲノム配列内のCpGジヌクレオチドのメチル化状態の分析で本発明の目的を達成することができる。配列番号1は、遺伝子EYA4及びそのプロモーターおよび調節エレメントを開示し、前述の断片には疾病特異的なメチル化パターンを示すCpGジヌクレオチドが含まれる。遺伝子EYA4、そのプロモーター、および調節エレメントのメチル化パターンはこれまで、細胞増殖性疾患に関しては分析されていない。遺伝暗号の縮重のため、配列番号1で特定される配列は、EYA4によってコードされるものの生物活性を有するポリペプチドをコードする遺伝子のプロモーター領域の上流のすべての実質的に同様の、および同等な配列を含むと解釈すべきである。

【0032】

方法の好ましい実施形態では、発明の目的は配列番号2～5の1つによる少なくとも18塩基の長さの配列を含む核酸とそれに相補的な配列の分析で達成される。

【0033】

配列番号2～5は、配列番号1の核酸の改変体を提供し、ここで前述の配列の変換は独特であり以下の配列番号1とは異なった配列を持つ核酸の合成をもたらす(下の表1も参照):配列番号1、EYA4遺伝子のセンスDNA鎖、そのプロモーター、および調節エレメント;配列番号2、変換された配列番号1、ここで「C」または「T」、しかし「cp.」は「cp.」のまま(すなわち、配列番号1に関してcpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化され、従って変換されない場合に対応する);配列番号3、配列番号1の相補鎖、ここでは「C」から「T」しかし「cp.」は「cp.」のまま(すなわち、配列番号1の相補鎖(アンチセンス鎖)に関してcpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化され、従って変換されない場合に対応する);配列番号4、変換された配列番号1、ここで「cp.」ジヌクレオチド配列の残基を含むすべての「C」残基で「C」から「T」(すなわち、配列番号1に関して、cpジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化されてい

い場合に対応する)；配列番号5、配列番号1の相補鎖、ここで、CpGジヌクレオチド配列の残基を含むすべての「C」残基について「C」から「T」（すなわち、配列番号1の相補鎖(アンチセンス鎖)についてCpGジヌクレオチド配列のすべての「C」残基がメチル化されていない場合に対応する)。

【0034】

【表1】

表1. 配列番号1～5の説明

配列番号	配列番号1との関係	シトシン塩基変換の性質
配列番号1	センス鎖(プロモーターと調節エレメントを含むEYA4遺伝子)	なし；無処理配列
配列番号2	変換されたセンス鎖	「C」から「T」、しかしCpGはCpGのまま(CpGのすべてのC残基がメチル化される)
配列番号3	変換されたアンチセンス鎖	「C」から「T」、しかしCpGはCpGのまま(CpGのすべてのC残基がメチル化される)
配列番号4	変換されたセンス鎖	C残基のすべてについて「C」から「T」(CpGのどのC残基もメチル化されない)
配列番号5	変換されたアンチセンス鎖	C残基のすべてについて「C」から「T」(CpGのどのC残基もメチル化されない)

【0035】

配列番号1～5の核酸配列および分子は、これまでほとんど、結腸細胞増殖性疾患の確認法とは関係も関連もなかった。

【0036】

本発明は、さらに配列番号2～5による前処理DNA中のシトシンのメチル化状態を検出するためのオリゴヌクレオチドまたはオリゴマーを開示する。前述のオリゴヌクレオチドまたはオリゴマーは適度に厳しいか又は厳しい条件(本明細書において上で定義したように)のもとで配列番号2～5および/または、それに相補的な配列により、前処理した核酸配列へハイブリダイズする少なくとも9ヌクレオチドの長さを有する核酸配列を含む。

【0037】

したがって、本発明は適度に厳しい、および/または、厳しいハイブリダイゼーション条件下で配列番号2～5の配列の全てまたは部分、または、その相補体とハイブリダイズする核酸分子(例えば、オリゴヌクレオチドおよびペプチド核酸(PNA)分子(PNA-オリゴマー))を含む。ハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分の長さは、通常少なくとも9、15、20、25、30または35ヌクレオチドである。しかしながら、より長い分子は、発明上の有用性を有し、本発明の範囲の中にある。

【0038】

本発明のハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分は、配列番号2～5の配列、またはその一部、またはその相補体と少なくとも95%、または少なくとも98%、または100%同じであるのが好ましい。

【0039】

本明細書に記載のタイプのハイブリダイゼーション用核酸は、例えば、プライマー(例えば、PCRプライマー)が診断的および/または予後徴候的プローブ又はプライマーとして使用することができる。核酸試料へのオリゴヌクレオチドプローブのハイブリダイゼーションを厳しい条件下で実行し、プローブは標的配列と100%同じであるのが好ましい。核酸の二本鎖、または、ハイブリッドの安定性は融点か T_m として表され、それは、プローブが

目標のDNAから解離する温度である。この融点は、必要な厳しさの条件を定義するのに使用される。

【0040】

同じであるというよりもむしろ配列番号1 (EYA41対立遺伝子変異型やSNPsなどの)の対応する配列と関連していて実質的に同じである標的配列において、相同のハイブリダイゼーションだけが特定の塩濃度 (例えば、SSCかSSPE)で起こる最低温度を最初に確立することが有用である。次に、 T_m が1 下がるのはミスマッチ1%の結果であると仮定して、ハイブリダイゼーション反応における、最終的な洗浄温度をそれに伴って下げる (例えば、プローブと95%を越える同一性を持っている配列を探すなら、最終的な洗浄温度を5 下げる)。実際には、1%のミスマッチ当たりの T_m の変化は0.5 と1.5 の間である。

【0041】

例えば配列番号1のポリヌクレオチド位置で示すように、長さX(ヌクレオチドで)の発明のオリゴヌクレオチドに関する例は長さXの連続して重なっているオリゴヌクレオチドの組に対応するものを含んでおり、それぞれ連続して重なる組(与えられたX値に対応する)の中のオリゴヌクレオチドはヌクレオチド位置からZオリゴヌクレオチドの有限集合であると定義される：

nから $(n + (X-1))$;

ここで $n=1, 2, 3, \dots (Y-(X-1))$;

ここでYは配列番号1の長さ(ヌクレオチド又は塩基対)に等しい;

ここでXはその組 (例えば、連続して重なる20量体の1組では $X=20$)における、それぞれのオリゴヌクレオチドの共通の長さ(ヌクレオチドにおける)に等しい;

そして、ここで長さYの与えられた配列番号に関する長さXの連続して重なるオリゴマーの数(Z)は $Y-(X-1)$ に等しい。例えば、配列番号1のセンス又はアンチセンスの組のどちらかに関しては $Z=2,785-19=2,766$ 。ここで $X=20$ 。

【0042】

その組を少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドから成るそれらのオリゴマーに制限するのが好ましい。

【0043】

本発明は、配列番号2～5 (センス及びアンチセンス)のそれぞれに関して多重の連続して重なる組のオリゴヌクレオチド又は長さXの修飾オリゴヌクレオチドを含み、ここで例えば $X=9, 10, 17, 20, 22, 23, 25, 27, 30$ 又は35ヌクレオチド。

【0044】

本発明によるオリゴヌクレオチド又はオリゴマーは、配列番号1に対応するゲノム配列の遺伝的及び後生的なパラメータを確かめるために有効な手段を構成する。そのようなオリゴヌクレオチド又は長さXの修飾オリゴヌクレオチドの好ましい組は、配列番号1～5 (およびそれらの相補体)に対応するオリゴマーの組を連続して重ね合わせるものである。前述のオリゴマーは少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含むのが好ましい。これらの好ましい組に含まれているのは、配列番号1 1～15に対応する好ましいオリゴマーである。

【0045】

本発明による特に好ましいオリゴヌクレオチド又はオリゴマーは、CpGジヌクレオチド (または対応する変換されたTpG又はCpAジヌクレオチドの)配列のシトシンがオリゴヌクレオチドの中の1/3の中にあるものである; すなわち、例えばオリゴヌクレオチドが、長さが13塩基で、CpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドが5'末端から5～9番目のヌクレオチド内にあるものである。

【0046】

オリゴヌクレオチドの活性、安定性または検出を高めるために、本発明のオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドを1つ以上の部分又は結合体に化学的にリンクさせることによって修飾することができる。そのような部分又は結合体は、例えば、米国特許第5,514,758, 5,565,552, 5,567,810, 5,574,142, 5,585,481, 5,587,371, 5,597,696及び5,958

,773号に開示されているコレステロール、胆汁酸、チオエーテル、脂肪鎖、リン脂質、ポリアミン、ポリエチレングリコール(PEG)、パルミチル部分などの発色団、蛍光体、脂質を含む。また、プローブは特に好ましい対合特性を有するPNA(ペプチド核酸)の形で存在してもよい。従って、オリゴヌクレオチドは、ペプチド類などの他の追加された基を含んでもよく、ハイブリダイゼーションで引き起こされる分裂剤(Krol et al., BioTechnique 6:958-976, 1988)やインターカレート剤を含んでもよい(Zon, Pharm. Res. 5:539-549, 1988)。この末端まで、オリゴヌクレオチドは別の分子、例えば、発色団、蛍光体、ペプチド、ハイブリダイゼーションで引き起こされる架橋剤、輸送剤、ハイブリダイゼーションで引き起こされる分裂剤などに抱合されてよい。

【0047】

オリゴヌクレオチドは、また、少なくとも1つの当分野で既知の修飾糖および/又は塩基を含んでもよく、または修飾骨格又は非天然ヌクレオシド間結合を含んでもよい。

【0048】

本発明によるオリゴマーは、配列番号1及び配列番号1又は配列番号2～5による前処理核酸及びそれらに相補的な配列内の対応するCG、TG又はCAジヌクレオチドに相補的な配列を含むゲノム配列のCpGジヌクレオチドの各々の分析のための少なくとも1つのオリゴマーを含む、いわゆる「組」で通常使用される。当該遺伝子、配列番号2～5及び配列番号1の前処理版及びゲノム版の両方における遺伝子EYA4、そのプロモーター、および調節エレメント内のCpGジヌクレオチドの各々に対する少なくとも1つのオリゴマーを含む組が好ましい。しかしながら、経済的、又は、他のファクターのために、前述の配列内のCpGジヌクレオチドの限られた選択を分析するのが好ましいかもしれないと予想されており、オリゴヌクレオチドの組の内容はそれなりに変更されるべきである。従って、本発明はさらに、前処理されたゲノムDNA(配列番号2～5及びそれに相補的な配列)及びゲノムDNA(配列番号1及びそれに相補的な配列)中のシトシンメチル化状態を検出するのに使用する少なくとも3nの組(オリゴヌクレオチド及び/又はPNA-オリゴマー)に関する。これらのプローブは、細胞増殖性疾患の遺伝的及び後生的なパラメータの診断及び/又は治療を可能にする。また、オリゴマーの組は、前処理されたゲノムDNA(配列番号2～5、およびそれらに相補的な配列)及びゲノムDNA(配列番号1、およびそれに相補的な配列)中の一塩基変異多型(SNPs)を検出するのに使用されるかもしれない。

【0049】

さらに、本発明は配列番号1～5及びそれに相補的な配列又は、その断片のうちの1つのDNA配列を増幅するための、いわゆる「プライマーオリゴヌクレオチド」として使用することができる少なくとも2つのオリゴヌクレオチドの組を利用できるようにする。

【0050】

本発明によるオリゴヌクレオチドの組の場合では、オリゴヌクレオチドの組の少なくとも1つ、より好ましくは全部を固相に結合するのが好ましい。

【0051】

本発明によれば、異なるオリゴヌクレオチド及び/又は、本発明によって利用可能にされるPNA-オリゴマー(いわゆる「アレイ」)のアレンジメントが、同様に固相に結合されるように存在するのが好ましい。異なるオリゴヌクレオチド-及び/又はPNA-オリゴマー配列のこのアレイは、それが固相に長方形の又は六角形の格子の形で配置されるという点で特徴付けることができる。固相の表面は、シリコン、ガラス、ポリスチレン、アルミニウム、鉄鋼、鉄、銅、ニッケル、銀、または金で構成するのが好ましい。しかし、ニトロセルロース、ペレットの形で存在できるナイロンなどのプラスチック又は樹脂マトリックスを使用してもよい。

【0052】

従って、本発明のさらなる内容は細胞増殖性疾患に関する分析のための担体材料に固定されるアレイを製造するための方法であり、その方法では本発明による少なくとも1つのオリゴマーを固相と結合させる。そのようなアレイを製造するための方法には、例えば、固体相化学と光官能性保護基による米国特許第5,744,305号が知られている。

【 0 0 5 3 】

本発明のさらなる内容は、細胞増殖性疾患の分析のためのDNAチップに関する。DNAチップでは、例えば米国特許第5,837,832号が知られている。

【 0 0 5 4 】

本発明はさらに、検出、分別及び結腸細胞増殖性疾患を識別するために役に立つ物質組成物を提供する。当該組成物は、配列番号2～5で開示された核酸配列の断片の長さが18塩基対の少なくとも1つの核酸から成り、以下の群から選ぶ1つ以上の物質から成る：1～5 mMの塩化マグネシウム、100～500 μ MのdNTP、0.5～5単位のtaqポリメラーゼ、ウシ血清アルブミン、オリゴマー、特にオリゴヌクレオチド又はペプチド核酸(PNA)オリゴマー、ここで当該オリゴマーは、各場合で、配列番号2～5の1つにより前処理されたゲノムDNA及びそれに相補的な配列に相補的であるか又は、適度に厳しい又は厳しい条件下でハイブリダイズする少なくとも9ヌクレオチドの長さを持つ少なくとも1つの塩基配列を含む。前述の組成物は水溶液中での前述の核酸の安定化に適切で前述の溶液中でのポリメラーゼベースの反応を可能にする緩衝液を含むのが好ましい。適当な緩衝剤は、当分野で知られており購入可能である。

【 0 0 5 5 】

本発明はさらに、遺伝子EYA4、そのプロモーター、および調節エレメントの遺伝的及び/又は後生的パラメータを確かめるために分析評価を行うための方法を提供する。以下の方法に従った分析評価を遺伝子EYA4中のメチル化を検出するのに使用するのが最も好ましく、ここで当該メチル化された核酸は過剰のバックグラウンドDNAを含む溶液中に存在し、当該バックグラウンドDNAは検出するDNA濃度の100～1000倍存在する。前記方法は、少なくとも1つの試薬又は試薬群を用い前記被検者より得られた核酸試料への接触を含み、ここで当該試薬又は、試薬群は目標核酸中のメチル化されたCpGジヌクレオチドと及び非メチル化されたCpGジヌクレオチドを識別する。

【 0 0 5 6 】

当該方法は以下の段階から成るのが好ましい：第1段階では、分析する組織試料を入手する。起源は適当な起源でよいが、組織学スライド、生検、パラフィン包埋組織、体液、血漿、血清、大便、尿、血液、及びそれらの組み合わせから成る群から試料源を選ぶのが好ましい。起源は、生検、体液、尿、又は血液であるのが好ましい。

【 0 0 5 7 】

次に、DNAを試料から単離する。抽出は、洗剤の使用、音波処理、ガラスビーズとの攪拌など、当業者には標準的な手段で行ってよい。一度核酸を抽出したら、ゲノム二本鎖DNAを分析に使用する。

【 0 0 5 8 】

この方法の第2段階では、ゲノムDNA試料は、5'位置でメチル化されていないシトシン塩基がウラシル、チミン、又はハイブリダイゼーション特性がシトシンと異なる別の塩基に変換されるように処理される。これは、本明細書では、「前処理」と理解されよう。

【 0 0 5 9 】

ゲノムDNAの上記の処理は、亜硫酸水素塩(亜硫酸水素、二亜硫酸塩(disulfite))及びその後、非メチル化シトシン核酸塩基のウラシル又は塩基対形成特性がシトシンと異なる別の塩基への変換が起こるアルカリ加水分解により実行されるのが好ましい。分析するDNAをアガロースマトリックスに封入し、それによって、DNA(亜硫酸水素塩は一本鎖DNAとだけ反応する)の拡散と復元を防ぎ、すべての析出及び精製段階を速い透析で置き換える(Ok et al., A modified and improved method for bisulfite based cytosine methylation analysis, Nucleic Acids Res. 24:5064-6, 1996)。亜硫酸水素塩処理は、ラジカル補足剤又はDNA変性剤存在下で行うのがさらに好ましい。

【 0 0 6 0 】

この方法の第3段階では、前処理されたDNA断片を増幅する。DNA源が血清由来のフリーなDNA、又はパラフィンから抽出されたDNAであれば、増幅断片の大きさは長さが100～200塩基対であることが特に好ましく、当該DNA源が細胞起源(例えば、組織、生検、細胞系)

から抽出される場合には、増幅断片の大きさは長さが100～350塩基対であることが好ましい。当該増幅断片は少なくとも少なくとも3つのCpGジヌクレオチドを含む少なくとも1つの20塩基対の配列を含むのが特に好ましい。当該増幅は、本発明によるプライマーオリゴヌクレオチドの組、及び好ましくは熱安定性ポリメラーゼを用いて行う。同時に全く同じ反応容器でいくつかのDNA断片の増幅を行うことができ、この方法の1つの実施形態では、6以上の断片を同時に増幅するのが好ましい。通常、増幅は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を用いて行う。プライマーオリゴヌクレオチドの組は、配列が配列番号2～5の塩基配列及びそれに相補的な配列の少なくとも18塩基対長さの断片と逆相補、同一、又は厳しい又は非常に厳しい条件下でハイブリダイズする少なくとも2つのオリゴヌクレオチドを含む。

【0061】

この方法の別の実施形態では、配列番号2～5を含む核酸配列中の予め選択したCpG位置のメチル化状態はメチル化特異的プライマーオリゴヌクレオチドを用いて検出してよい。この手法(MSP)は、Hermanへの米国特許第6,265,171号に記載されている。亜硫酸水素塩処理DNAの増幅のためのメチル化状態特異的プライマーを用いることにより、メチル化核酸と非メチル化核酸間の識別が可能になる。MSPプライマー対は、亜硫酸水素塩処理CpGジヌクレオチドにハイブリダイズする少なくとも1つのプライマーを含む。従って、当該プライマーの配列は、少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含む。非メチル化DNAに特異的なMSPプライマーは、CpG内のC位の3'位にTを含む。従って、好ましくは、当該プライマーの塩基配列は、配列番号2～5による前処理核酸配列とハイブリダイズする長さが少なくとも18ヌクレオチドの配列及びそれに相補的な配列を含む必要がある。ここで、当該オリゴマーの塩基配列は、少なくとも1つのCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含む。本発明によるこの方法の実施形態では、MSPプライマーが2～4のCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドを含むことが特に好ましい。当該ジヌクレオチドがプライマーの3'側の半分の中にあるのがさらに好ましい。例えば、ここでプライマーは長さが18塩基であり、特定のジヌクレオチドが分子の3'端からの最初の9塩基の中にある。CpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドに加えて、当該プライマーは、さらに数個の亜硫酸水素塩変換塩基を含むこと(すなわち、シトシンがチミンに変えられ、またはハイブリダイズする鎖上で、グアニンはアデノシンに変えられる)がさらに好ましい。さらに好ましい実施形態では、当該プライマーは、シトシン又はグアニン塩基が2を越えないように設計する。

【0062】

この方法の1つの実施形態では、プライマーは、配列番号6～10からなる群から選んでよい。

【0063】

増幅によって得られる断片は、直接又は間接的に検出可能なラベルを保有できる。好ましいのは、蛍光ラベル、放射性核種、または質量分析計で検出可能な典型的な質量を有する脱着可能な分子断片の形でラベルである。当該ラベルが質量ラベルである場合には、ラベルされた増幅物は単一の正又は負の実効電荷を有し、質量分析計で、より良く検出できることが好ましい。検出は、例えばマトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析法(MALDI)によって、又は電子スプレー質量分析法(ESI)を用いることにより実行され可視化されてよい。

【0064】

マトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析法(MALDI-TOF)は、生体分子の分析のための極めて効率的な開発産物である(Karas & Hillenkamp, Anal Chem., 60:2299-301, 1988)。検体は光吸収マトリックスに埋め込まれる。マトリックスは短いレーザーパルスによって蒸発させられ、その結果、断片化しないように検体分子を気相に輸送する。検体はマトリックス分子との衝突でイオン化される。印加電圧は、イオン類を無場飛行管の中に加速する。それらの異なる質量のため、イオン類は異なる速度で加速される。小さいイオン類は、大きいイオン類より早く検出器に到達する。MALDI-TOFスペクトロメトリーは、ペプチドとタンパク質の分析に適している。核酸の分析はいくらか難しい(Gut & Beck, Curre

nt Innovations and Future Trends, 1:147-57, 1995)。核酸分析に関する感度は、ペプチド類より約100倍低く、断片サイズが増加するのに反比例して低下する。さらに、負に多荷電した骨格を有する核酸に関しては、マトリックスによるイオン化過程はあまり効率的ではない。MALDI-TOFスペクトロメトリーでは、マトリックスの選択が極めて重要な役割を演じる。ペプチド類の脱着に関しては、非常によい結晶化を起こす、いくつかの非常に効果的なマトリックスが発見された。現在、DNAのためのいくつかの敏感なマトリックスがあるが、ペプチドと核酸の間の感度の差は縮まっていない。しかし、感度のこの差は、ペプチドにより似るようにDNAを化学修飾することで縮めることができる。例えば、骨格の通常のりん酸エステル類をチオリン酸エステルで置換したチオリン酸塩核酸は、簡単なアルキル化化学を使用して電荷が中性のDNAに変換できる(Gut & Beck, Nucleic Acids Res. 23: 1367-73, 1995)。この修飾DNAへの電荷タグの結合は、MALDI-TOF感度をペプチド類に関して見つけられた感度と同じレベルまで高める。電荷タグ付けのさらなる利点は、未修飾の基質の検出を相当困難にする不純物に対する分析の安定性を高めることである。

【0065】

この方法の特に好ましい実施形態では、ブロッカーオリゴヌクレオチドの少なくとも1つの種の存在下で段階3の増幅を実行する。そのようなブロッカーオリゴヌクレオチドの使用は、Yu et al., BioTechniques 23:714-720, 1997に説明されている。ブロッキングオリゴヌクレオチドを使用すれば、核酸の垂集団の増幅の特異性を改良できる。核酸にハイブリダイズするブロッキングプローブは、当該核酸のポリメラーゼ介在増幅を抑制又は阻止する。この方法の1つの実施形態では、ブロッキングオリゴヌクレオチドは、バックグラウンドDNAにハイブリダイズするように設計される。この方法のさらなる実施形態では、当該オリゴヌクレオチドはメチル化された核酸と対照的に非メチル化核酸の増幅を阻止するか又は抑制するように、又は逆に設計される。

【0066】

ブロッキングプローブオリゴヌクレオチドは、PCRプライマーと同時に亜硫酸水素塩処理核酸にハイブリダイズされる。核酸のPCR増幅は、ブロッキングプローブに相補的な配列が存在するところで核酸の増幅が抑圧されるようにブロッキングプローブの5'位置で終了される。プローブは、メチル化状態に特定であるように、亜硫酸水素塩処理核酸とハイブリダイズするように設計されてよい。例えば、非メチル化核酸の集団の中でのメチル化核酸の検出においては、問題の位置で非メチル化されている核酸の増幅の抑制は'CpG'と対照的に問題の位置で'TpG'を含むブロッキングプローブの使用によって実行されるであろう。この方法の1つの実施形態では、当該ブロッキングオリゴヌクレオチドの配列は、配列番号2～5から成り、好ましくは1以上のCpG、TpGまたはCpAジヌクレオチドからなる群から選択した、長さが少なくとも18塩基対の配列に相補的である又はそれと同一であるべきである。この方法の1つの実施形態では、当該オリゴヌクレオチドの配列を、配列番号15及び16並びにそれに相補的な配列から成る群から選ぶ。

【0067】

ブロッカーオリゴヌクレオチドを使用するPCR法に関して、ポリメラーゼ介在増幅の効率的な中断には、ブロッカーオリゴヌクレオチドがポリメラーゼによって伸長されないことが必要である。3'-デオキシオリゴヌクレオチド又は3'位がフリーの水酸基以外で置換されたオリゴヌクレオチドであるブロッカーを用いてこれを達成するのが好ましい。例えば、3'-O-アセチルオリゴヌクレオチド類は、好ましい種類のブロッカー分子を代表している。

【0068】

さらに、ブロッカーオリゴヌクレオチドのポリメラーゼ介在分解は、排除されなければならない。そのような排除は5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を欠くポリメラーゼを使用すること又は例えばブロッカー分子ヌクレアーゼ抵抗性を付与する5'-末端でのチオエート架橋を有する修飾ブロッカーオリゴヌクレオチドを使用することを含むのが好ましい。特殊適用では、ブロッカーのそのような5'修飾を必要としないかも知れない。例えば、もし

ブロッカーとプライマー結合部位が重なるなら、それによってプライマーの結合を排除し(例えば、過剰のブロッカーと)、ブロッカーオリゴヌクレオチドの分解は実質的に排除されるであろう。これはポリメラーゼがブロッカーに向かって、及びブロッカーを通して(5'-3'方向に)プライマーを伸ばさないからである - 通常ハイブリダイズしたブロッカーオリゴヌクレオチドの分解をもたらす過程。

【0069】

本発明の目的のために、そして本明細書で実行する際に特に好ましいブロッカー/PCRの実施形態は、オリゴヌクレオチドをブロックするためのペプチド核酸(PNA)オリゴマーの使用を含む。そのようなPNAブロッカーオリゴマーはポリメラーゼによって分解されず、また伸長もされないのが理想的である。

【0070】

この方法の実施形態ではブロッキングオリゴヌクレオチドの結合部位は、プライマーのそれと同じであるか、重なり、その結果、結合部位へのプライマーのハイブリダイゼーションを妨げる。この方法のさらなる好ましい実施形態では、2つ以上のそのようなブロッキングオリゴヌクレオチドを使用する。特に好ましい実施形態では、ブロッキングオリゴヌクレオチドの1つのハイブリダイゼーションは順方向のプライマーのハイブリダイゼーションを妨げ、プローブ(ブロッカー)オリゴヌクレオチドの別のもののハイブリダイゼーションは当該順方向のプライマーの増幅産物に結合する逆方向プライマーのハイブリダイゼーションを妨げる。

【0071】

この方法の別の実施形態では、ブロッキングオリゴヌクレオチドは処理されたバックグラウンドDNAの逆及び順方向プライマー位置の間の場所にハイブリダイズし、その結果、プライマーオリゴヌクレオチドの伸張を妨げる。

【0072】

ブロッキングオリゴヌクレオチドがプライマーの濃度の少なくとも5倍存在していることが特に好ましい。

【0073】

この方法の第4段階では、処理の前のCpGジヌクレオチドのメチル化状態を確かめるために、この方法の第3段階の間に得られた増幅物を分析する。

【0074】

MSP増幅及び/又はブロッキング用オリゴヌクレオチドによって増幅物が得られる実施形態では、増幅物の存在又は非存在自体が、その塩基配列によって、プライマー及び/又はブロッキング用オリゴヌクレオチドによってカバーされるCpG位のメチル化状態を示す。ゲル電気泳動、配列決定、液体クロマトグラフィー、ハイブリダイゼーション、リアルタイムPCR分析またはそれらの組み合わせ等の(しかしこれらに限定されない)あらゆる可能な既知の分子生物学的方法を、この検出に使用してよい。この方法のこの段階はさらに、前の段階の質的コントロールとして働く。

【0075】

この方法の第4段階では、標準的及びメチル化特異的PCRの両方によって得られる増幅物をさらに分析し、この方法の第1段階で単離されたゲノムDNAのCpGメチル化状態を決定する。これは、アレイ技術及びプローブベース技術並びに配列決定やテンプレート依存伸長などの方法によって実施してよいが、これらには限定されない。

【0076】

この方法の1つの実施形態では、段階3で合成される増幅物を次に、オリゴヌクレオチド及び/又はPNAプローブのアレイ又は組とハイブリダイズさせる。この場合には、ハイブリダイゼーションは以下のように行う：ハイブリダイゼーションの間に使用されるプローブの組は、少なくとも2つのオリゴヌクレオチド又はPNA-オリゴマーから成るのが好ましい；この過程では、増幅物は、固相に予め結合させたオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするプローブとなる；ハイブリダイズしない断片を次に取り除く；当該オリゴヌクレオチドは、配列番号2～5の塩基配列の断片と逆相補的又は同一な少なくとも9ヌクレオチ

ドの長さを有する少なくとも1つの塩基配列を含む；そして、その断片は、少なくとも1つのCpG、TpG又はCpAジヌクレオチドを含む。

【0077】

好ましい実施形態では、当該ジヌクレオチドが、オリゴマーの中央の3分の1に存在する。例えば、当該ジヌクレオチドは13量体の5'末端から5～9番目のヌクレオチドであるのが好ましく、ここでオリゴマーは1つのCpGジヌクレオチドを含む。1つのオリゴヌクレオチドが、配列番号1内の各CpGジヌクレオチド、及び配列番号2～5内の同等な位置の分析のために存在する。また、当該オリゴヌクレオチドは、ペプチド核酸の形で存在してもよい。次に、ハイブリダイズしない増幅物を取り除く。ハイブリダイズした増幅物を検出する。この場合には、増幅物に付けられたラベルはオリゴヌクレオチド配列が位置する固相の各位置で識別可能であることが好ましい。

【0078】

この方法のさらなる実施形態では、CpG位のゲノムメチル化状態は、PCR増幅プライマーと同時に亜硫酸水素塩処理DNAにハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブによって確かめられてよい(ここで当該プライマーはメチル化特異的でも標準的なものでもよい)。

【0079】

この方法の特に好ましい実施形態は、蛍光ベースリアルタイム定量的PCRの使用である(Heid et al., Genome Res. 6:986-994, 1996; 米国特許第6,331,393号も参照)。この方法を利用する2つの好ましい実施形態がある。TaqMan(商標)分析として知られる1つの実施形態では、二重標識蛍光オリゴヌクレオチドプローブを使う。TaqMan(商標)PCR反応は、TaqMan(商標)プローブと呼ばれ、順及び逆方向の増幅プライマーの間に位置するGpCリッチ配列にハイブリダイズするように設計された非伸長性探索オリゴヌクレオチドを使用する。TaqMan(商標)プローブはさらに、TaqMan(商標)オリゴヌクレオチドのヌクレオチド類に付けられたリンカ部分(例えば、フォスフォアミダイト類)に共有結合した蛍光「レポーター部分」及び「消光剤部分」を含む。ハイブリダイズされたプローブは、増幅反応のポリメラーゼによって置換・破壊され、その結果、蛍光が増大する。亜硫酸水素塩処理後の核酸内メチル化分析のためには、MethylLight分析として知られ、米国特許第6,331,393号(これによって本明細書に収録される)に記載されているように、そのプローブはメチル化特異的である必要がある。この技術の第2の好ましい実施形態は、二重プローブ技術(Lightcycler(登録商標))であり、それぞれが供与性又は受容性の蛍光部分を有し、互いに接近する2つのプローブのハイブリダイゼーションが、増加又は蛍光増幅プライマーによって示される。これらの手法の両方は、亜硫酸水素塩処理DNAでの使用に、そしてさらに、CpGジヌクレオチド内のメチル化分析に適するように改変してよい。

【0080】

この方法のさらなる好ましい実施形態では、この方法の第4段階は、Gonzalga & Jones, Nucleic Acids Res. 25:2529-2531, 1997に記載のMS-SNuPEのようなテンプレート指示オリゴヌクレオチド伸長の使用を含む。当該実施形態では、MS-SNuPEプライマーが配列番号2～5の群から選ぶ配列の1つ以上の長さが少なくとも9ヌクレオチド、好ましくは25ヌクレオチドを越えない配列と同一又は相補的であることが好ましい。

【0081】

この方法のさらなる実施形態では、この方法の第4段階には、この方法の第3段階で発生する増幅物の配列決定とその後の配列分析が含まれる(Sanger F., et al., Proc Natl Acad Sci USA 74:5463-5467, 1977)。

【0082】

発明のさらなる実施形態は、前処理の必要なしで、発明(配列番号1)によるゲノムDNAのメチル化状態の分析のための方法を提供する。

【0083】

そのようなさらなる実施形態の第1段階では、ゲノムDNA試料を組織又は細胞源から単離する。好ましくは、そのような単離源には細胞系、組織学的スライド標本、体液、又は

パラフィン包埋組織が含まれる。抽出は、洗剤の使用、音波処理及びガラスビーズとの攪拌など当業者には標準的な手段で行って構わないが、これらには限定されない。核酸が抽出されれば、ゲノム二本鎖DNAを分析に使用する。

【0084】

好ましい実施形態では、処理の前にDNAを分割してもよく、これは現状技術で標準的な手段、特にメチル化感受性制限酵素で行ってよい。

【0085】

第2段階では、次に1以上のメチル化感受性制限酵素でそのDNAを消化する。制限部位におけるDNAの加水分解が特定のCpGジヌクレオチドのメチル化状態の情報を与えるように消化を行う。

【0086】

任意ではあるが好ましい実施形態である第3段階で、制限酵素断片を増幅する。これはポリメラーゼ連鎖反応を用いて行うのが好ましく、当該増幅物は、蛍光発色団ラベル、放射性核種及び質量ラベルのような上述の適当な検出可能なラベルを有してよい。

【0087】

最終段階では、増幅物を検出する。検出は、当分野で標準的な手段、例えば、ゲル電気泳動分析、ハイブリダイゼーション分析、PCR生成物内への検出可能なタグの取り込み、DNAアレイ分析、MALDIまたはESI分析で行ってよいが、これらには限定されない。

【0088】

本発明は、EYA4遺伝子及びそのプロモーター又は調節エレメント中の重要な遺伝的及び/又は後生的パラメータをマーカーとして使ってよい患者又は個人に不利な出来事の診断及び/又は予後を可能にする。本発明によって得られる当該パラメータは、もう1組の遺伝的及び/又は後生的なパラメータと比べてよく、それらの差は患者又は個人に不利な出来事の診断及び/又は予後のための基礎となる。

【0089】

特に本発明は、EYA4 CpGジヌクレオチド配列の特異なメチル化の測定に基づく診断的及び/又は予後的癌分析評価を提供する。そのような特異なメチル化を測定するために役に立つ好ましい遺伝子配列は、本明細書の配列番号1～5で表される。典型的には、そのような分析評価は試験組織からの組織試料を得て、対照試料に対して組織試料由来の本発明のEYA4特異的CpGジヌクレオチド配列の少なくとも1つのメチル化状態を測定するためのアッセイを実行し、それに基づいて診断又は予後をすることを伴う。

【0090】

特に好ましい実施形態では、例えば配列番号11～15に相当する代表的な好ましいオリゴマーを含む、配列番号1～5に基づく配列のような、発明のオリゴマー又はそれに基づくアレイ並びにそれに基づくキットは、EYA4特異的なCpGジヌクレオチドメチル化状態を評価するために使用され、癌及び/又は他の前立腺細胞の増殖疾患の診断及び/又は予後のために有用である。

【0091】

本発明はさらに、結腸細胞増殖性疾患の診断及び/又は療法のための診断薬及び/又は治療薬に関し、この診断用薬及び/又は治療薬は、配列番号1～5に基づく少なくとも1つのプライマー又はプローブが、可能ならば適当な添加物及び補助の薬剤と共にそれを製造するのに使用されるという点に特徴がある。1つの実施形態では、EYA4ポリペプチド又はその断片又は誘導体を、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

【0092】

別の実施形態では、EYA4を発現できるベクター又はその断片又は誘導体も、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

【0093】

別の実施形態では、EYA4に特異的な作用薬を、EYA4の活性を刺激するか、長引かせるのに使用してよく、大腸癌を治療又は予防するために被検者に投与してよい。

【0094】

他の実施形態は、上記の治療用タンパク質又はベクターのどちらかを、他の適切な治療薬と組み合わせて投与してよい。組み合わせ療法での使用のための適切な医薬品の選択は、従来の製薬の原則に従い、当分野における通常の技術で行ってよい。治療薬の組み合わせは、大腸癌の治療又は予防に効果があるように相乗的に作用してよい。このアプローチを用いて、各薬剤をより少なく用い、不都合な副作用の可能性を低下させながら、治療効果を達成してよい。

【0095】

レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスまたはワクシニアウイルス由来の又は様々の細菌プラスミド由来の発現ベクターを、標的器官、組織又は細胞集団にヌクレオチド配列を送達するために用いてよい。

【0096】

本発明のさらなる実施形態は、薬学的に許容できる担体に関する医薬組成物の投与に関する。そのような医薬組成物は、EYA4又はEYA4の作用薬から成ってよい。その組成は、単独で又は安定剤のような他の少なくとも1つの薬剤と組み合わせて投与してよく、それは食塩水、緩衝食塩水、ブドウ糖、及び水等（しかしこれらには限定されない）の無菌で、生体適合性の薬学的担体注に混ぜて投与してよい。その組成物は、単独で、又は他の薬剤、薬又はホルモンと組み合わせて患者に投与してよい。

【0097】

この発明で利用される医薬組成物は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、鞘内、心室内、経皮、皮下、腹膜内、鼻腔内、経腸、局所、舌下、又は直腸的手段等の種々の経路によって投与してよいが、これらに限定されない。

【0098】

活性成分の他に、これらの医薬組成物は、薬学的に使用することができ、活性物質を薬剤に調製し易くする賦形剤と助剤を含む適当な、薬学的に許容できる担体を含んでよい。製剤と投与のための技術に関する詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.)の最新版が参考になる。

【0099】

更に、本発明の別の側面は、例えば以下のものから成るキットである：亜硫酸水素塩含有試薬、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドであって、その配列が、いずれの場合においても、配列番号1～5の配列の18塩基長のセグメントに対応するか、これに対して相補的であるか、或いは、厳密な条件又は極めて厳密な条件下でハイブリダイズするもの。前記キットは、更に、説明した方法を実行及び評価するための説明書を含んでもよい。更に好適な実施形態において、前記キットは、更に、CpG位置特異的メチル化分析を行うための標準的な試薬を備えてもよく、前記分析は、以下の手法のうち1つ以上を含む：MS-SNuPE、MSP、MethyLightTM、HeavyMethylTM、COBRA、及び核酸配列決定。しかしながら、本発明に沿ったキットは、前述の構成要素の一部のみを含むことができる。

【0100】

COBRA分析の代表的な試薬（COBRAに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；制限酵素及び適切な緩衝剤と；遺伝子ハイブリダイゼーションオリゴと；対照ハイブリダイゼーションオリゴと；オリゴプローブ用キナーゼ標識キットと；放射性ヌクレオチドとを含むことができるが、これらに限定されない。加えて、亜硫酸水素塩変換試薬は、DNA変性緩衝剤と；スルホン化緩衝剤と；DNA回収試薬又はキット（沈殿、限外濾過、アフィニティカラム等）と；脱スルホン化緩衝剤と；DNA回収成分とを含むことができる。

【0101】

MethyLight（登録商標）分析の代表的な試薬（MethyLight（登録商標）に基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；TaqMan（登録商標）プローブと；最適化PCR緩衝剤と；デオキシヌクレオチドと；Taqポリメラーゼとを含むことができるが、これら

に限定されない。

【0102】

MS-SNuPE分析の代表的な試薬（MS-SNuPEに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するPCRプライマーと；最適化PCR緩衝剤と；デオキシヌクレオチドと；ゲル抽出キットと；陽性対照プライマーと；特異的遺伝子に関するMS-SNuPEプライマーと；反応緩衝剤（MS-SNuPE反应用）と；放射性ヌクレオチドとを含むことができるが、これらに限定されない。加えて、亜硫酸水素塩変換試薬は、DNA変性緩衝剤と；スルホン化緩衝剤と；DNA回収試薬又はキット（沈殿、限外濾過、アフィニティカラム等）と；脱スルホン化緩衝剤と；DNA回収成分とを含むことができる。

【0103】

MSP分析の代表的な試薬（MSPに基づく代表的なキットにおいて確認できるもの等）は、特異的遺伝子（或いはメチル化改変DNA配列又はCpGアイランド）に関するメチル化及び非メチル化PCRプライマーと、最適化PCR緩衝剤と、デオキシヌクレオチドと、特異的プローブとを含むことができるが、これらに限定されない。

【0104】

（定義）

本発明において、「CpGアイランド」という用語は、（1）0.6を上回る「観測／予測比率」に対応するCpGジヌクレオチドの頻度を有し、（2）0.5を上回る「GC含有量」を有するという基準を満たすゲノムDNAの隣接領域を指す。CpGアイランドは、常にではないが、通常、約0.2～約1kbの長さである。

【0105】

本発明において、「メチル化状態」又は「メチル化状況」という用語は、DNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-メチルシトシン（「5-mCyt」）の存在又は欠失を指す。DNA配列内の1つ以上の特定のパリンドロームCpGメチル化部位（それぞれが2つのCpGジヌクレオチド配列を有する）におけるメチル化状態は、「非メチル化」と、「完全メチル化」と、「ヘミメチル化」とを含む。

【0106】

本発明において、「ヘミメチル化」という用語は、パリンドロームCpGメチル化部位のメチル化状態で、パリンドロームCpGメチル化部位の2つのCpGジヌクレオチド配列のうち1つにおいて、単一のシトシンのみがメチル化されているものを指す（例えば、5'-CCMGG-3'（上鎖）、3'-GGCC-5'（下鎖））。

【0107】

本発明において、「高メチル化」という用語は、正常な対照DNA試料内の対応するCpGジヌクレオチドにおいて確認される5-mCytの量と比較して、試験DNA試料のDNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-mCytの存在の増加に対応する平均的なメチル化状態を指す。

【0108】

本発明において、「低メチル化」という用語は、正常な対照DNA試料内の対応するCpGジヌクレオチドにおいて確認される5-mCytの量と比較して、試験DNA試料のDNA配列内の1つ又は複数のCpGジヌクレオチドにおける5-mCytの存在の減少に対応する平均的なメチル化状態を指す。

【0109】

本発明において、「マイクロアレイ」という用語は、広義には、この技術において認められているように、「DNAマイクロアレイ」及び「（複数の）DNAチップ」の両方を指し、この技術で認められた全ての固体支持体を包含し、これに対する核酸分子の付着又はその上での核酸の合成に関するあらゆる方法を包含する。

【0110】

「遺伝パラメータ」は、遺伝子及びその調節に更に必要となる配列の突然変異及び多型である。突然変異に指定されるものは、特に、挿入と、欠失と、点突然変異と、逆位と、

多型とであり、特に好ましくは、SNP（一塩基変異多型）である。

【0111】

「後成的発現パラメータ」は、特に、シトシンメチル化である。その他の後成的発現パラメータには、例えば、ヒストンのアセチル化が含まれるが、しかしながら、これは説明した方法を使用して直接分析することはできないが、その後、DNAメチル化と相関する。

【0112】

本発明において、「亜硫酸水素塩試薬」という用語は、亜硫酸水素塩、二亜硫酸塩、亜硫酸水素、又はその組み合わせを含む試薬を指し、本明細書で開示するように、メチル化及び非メチル化CpGジヌクレオチド配列を識別するのに有用である。

【0113】

本発明において、「メチル化アッセイ」という用語は、DNAの配列内の1つ以上のCpGジヌクレオチド配列のメチル化状態を判定する任意のアッセイを指す。

【0114】

本発明において、「MS-AP-PCR」（メチル化感受性自由刺激ポリメラーゼ連鎖反応）は、CGが豊富なプライマーを使用したゲノムの大域的なスキャンを可能にし、CpGジヌクレオチドを含む可能性が最も高い領域に注目する、この技術で認められたテクノロジーを指し、Gonzalzo et al., Cancer Research 57:594-599, 1997において説明されている。

【0115】

本発明において、「Methylight」という用語は、当該技術分野で認められた蛍光に基づくリアルタイムPCR手法を指し、Eads et al., Cancer Res. 59:2302-2306, 1999において説明されている。

【0116】

本発明において、「HeavyMethylTM」アッセイという用語は、本明細書において実施されるその実施形態において、MethylightアッセイのバリエーションであるHeavyMethylTM Methylightアッセイを指し、このMethylightアッセイは、増幅プライマー間のCpG位置を対象とするメチル化特異的ブロッキングプローブと組み合わせたものである。

【0117】

「MS-SNuPE」（メチル化感受性単一ヌクレオチドプライマー伸長法）という用語は、Gonzalzo & Jones, Nucleic Acids Res. 25:2529-2531, 1997において説明される、この技術で認められたアッセイを指す。

【0118】

「MSP」（メチル化特異的PCR）という用語は、Herman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:9821-9826, 1996及び米国特許第5,786,146号において説明される、この技術で認められたメチル化アッセイを指す。

【0119】

「COBRA」（結合亜硫酸水素塩制限分析）という用語は、Xiong & Laird, Nucleic Acid Res. 22:2532-2534, 1997において説明される、この技術で認められたメチル化アッセイを指す。

【0120】

「ハイブリダイゼーション」という用語は、二重構造の形成に至る、試料DNAにおけるワトソンクリック塩基対に従ったオリゴヌクレオチドの相補的配列との結合として理解される。

【0121】

「厳密なハイブリダイゼーション条件」とは、本明細書での定義において、 $5 \times \text{SSC} / 5 \times \text{デンハルト溶液} / 1.0\% \text{ SDS}$ 内において68℃でハイブリダイズすることと、 $0.2 \times \text{SSC} / 0.1\% \text{ SDS}$ において室温で洗浄することとを伴い、或いは、これに相当する、この技術で認められた条件を伴う（例えば、 $2.5 \times \text{SSC}$ 緩衝液において60℃でハイブリダイゼーションを実施し、その後、低緩衝剤濃度における37℃での数回の洗浄ステップを行い、安定した状態を保つという条件）。適度に厳密な条件は、本明細書での定義において、 $3 \times \text{SSC}$ において42℃で洗浄することを含むことを伴い、或いは、これに相当する、この技術で認められた条

件を伴う。塩濃度及び温度のパラメータは、プローブと標的核酸との間で最適な識別レベルを達成するために変化させることができる。こうした条件に関するガイダンスは、この技術において、例えば、Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, N.Y.及びAusubel et al. (eds.), 1995, Current Protocols in Molecular Biology, (John Wiley & Sons, N.Y.) at Unit 2.10によって入手できる。

【0122】

「バックグラウンドDNA」は、本明細書での使用において、結腸細胞以外のソースを起源とする任意の核酸を指す。

【0123】

次に、本発明について、以下の実施例と、配列と、図面とに基づいて、これに限定されことなく、更に詳細に説明する。配列プロトコル及び図面において、

配列番号1は、ヒト遺伝子EYA4の配列を示し、

配列番号2～5は、遺伝子EYA4の化学的に前処理された配列を示し、

配列番号6～10は、実施例において使用するプライマーの配列を示し、

配列番号11～15は、実施例において使用するプローブの配列番号を示す。

【0124】

図1は、実施例1及び2によるMSP-Methyl-LightアッセイとHeavyMethyl-Methyl-Lightアッセイとによって判定されたメチル化のレベルを示す。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。腫瘍試料は、白点により表され、正常な結腸組織試料は、黒点により表される。著しく高い度合いのメチル化は、健康な組織試料よりも腫瘍試料において観察された。t-試験を使用して測定された有意レベルは、 $p=0.00000312$ (MSP-ML、実施例1) 及び $p=0.000000326$ (HM-ML、実施例2) となった。

【0125】

図2は、実施例1による、腺癌に関するMSP-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示している。ROCは、診断試験の種々の潜在的カットポイントに関する、偽陽性率に対する真陽性率のプロットである。これは、選択されたカットポイントに依存する、感度と特異性との間でのトレードオフを示す(感度における任意の増加に特異性の減少が伴うことになる)。ROC曲線の下面積(AUC)は、診断試験の精度の尺度となる(面積が大きいほど良く、1が最適であり、無作為試験では、ROC曲線は0.5の面積を有する対角線上に存在することになる)。MSP-Methyl-LightアッセイのAUCは: 0.94である。

【0126】

図3は、実施例2による、腺癌に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示している。ROC曲線の下面積(AUC)は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは: 0.91である。

【0127】

図4は、実施例2による、HeavyMethyl-Methyl-Lightアッセイによって判定されたメチル化のレベルを示し、結腸試料の追加的な組を試験している(腺癌25、正常33、及び腺腫13)。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。線癌試料は、白い正方形により表され、正常な結腸組織試料は、黒い菱形により表される。著しく高い度合いのメチル化は、健康な組織試料よりも腫瘍試料において観察された。t-試験を使用して測定された有意レベルは、0.00424となった。

【0128】

図5は、実施例2による、腺癌及び腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示している(試料の追加的な組)。ROC曲線の下面積(AUC)は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.81である。

【0129】

図6は、実施例2による、腺癌のみに関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線(ROC曲線)を示している(試料の追加的な組)。ROC曲線の下面積(AUC)は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.844である。

【0130】

図7は、実施例2による、腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示している（試料の追加的な組）。ROC曲線の下面積（AUC）は、診断試験の精度の尺度となる。HM-Methyl-LightアッセイのAUCは、0.748である。

【0131】

図8は、実施例3による、HeavyMethyl Methyl-Lightアッセイによって判定された、種々の腫瘍及び健康な組織におけるメチル化のレベルを示している。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。結腸癌試料以外では、二種類の乳癌組織のうち一方のみがメチル化されている。

【0132】

図9は、実施例3による、HeavyMethyl Methyl-Lightアッセイによって判定された、種々の乳癌組織におけるメチル化のレベルを示している。一種類の組織のみがメチル化されている。

【0133】

図10は、実施例4による、HeavyMethyl Methyl-Lightアッセイによって判定された、血清試料におけるメチル化のレベルを示している。Y軸線は、調査したEYA4遺伝子の領域内でのメチル化の度合いを示す。

【実施例1】

【0134】

MSP-Methyl-Lightアッセイを使用した結腸癌内のメチル化分析

DNAは、Qiagen（登録商標）抽出キットを使用して、33の結腸線癌試料と43の結腸の正常な隣接組織から抽出した。各試料からのDNAは、アガロースビーズ法（オレク他、1996）に従って、亜硫酸水素塩溶液（亜硫酸水素、二亜硫酸塩）を使用して処理した。この処理は、試料内のメチル化していない全てのシトシンがチミジンに変換されるように行う。一方、試料内の5-メチル化シトシンは修飾されずに残る。

【0135】

メチル化状態は、当該CpGアイランドとベータアクチン遺伝子からの対照断片（イーズ他、2001）とのために設計されたMSP-Methyl-Lightアッセイにより判定した。このCpGアイランドアッセイは、プライマーとtaqmanスタイルプローブとの両方におけるCpG部位を対象とするが、対照遺伝子は対象にならない。この対照遺伝子は、全DNA濃度の尺度として使用され、CpGアイランドアッセイ（メチル化アッセイ）は、その部位でのメチル化レベルを判定する。

【0136】

方法：EYA4遺伝子CpGアイランドアッセイは、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

順方向プライマー：CGGAGGGTACGGAGATTACG（配列番号6）、

逆方向プライマー：CGACGACGCGCGAAA（配列番号7）、及び

プローブ：CGAAACCCTAAATATCCCGAATAACGCCG（配列番号12）。

対応する対照アッセイは、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

プライマー：TGGTGATGGAGGAGGTTTAGTAAGT（配列番号8）

プライマー：AACCAATAAAACCTACTCCTCCCTTAA（配列番号9）、及び

プローブ：ACCACCACCAACACACAATAACAAACACA（配列番号13）。

【0137】

反応は、以下のアッセイ条件において、各DNA試料について三重にして実行した：

反応溶液：（900 nM プライマー、300 nM プローブ、3.5 mM 塩化マグネシウム、1単位のtaqポリメラーゼ、200 μM dNTPs、7 μlのDNA、最終反応体積20 μl）；

サイクリング条件：（95 10分間の後、95 15秒間及び60 1分間を50サイクル）。データは、既に文献において説明されているPMR計算を使用して分析した（イーズ他、2001）。

【0138】

結果：正常な試料の平均PMRは0.15で、標準偏差は0.18となった。腫瘍試料の平均PMRは17.98で、標準偏差は18.18となった。腫瘍試料と正常な試料との間でのメチル化レベルの全体的な差異は、t 試験において有意である ($p=0.00000312$)。この結果は、図 1 に表示されている。

【0139】

このアッセイの受診者動作特性曲線 (ROC 曲線) も判定した。ROC は、診断試験の種々の潜在的カットポイントに関する、偽陽性率に対する真陽性率のプロットである。これは、選択されたカットポイントに依存する、感度と特異性との間でのトレードオフを示す (感度における任意の増加に特異性の減少が伴うことになる)。ROC 曲線の下面積 (AUC) は、診断試験の精度の尺度となる (面積が大きいほど良く、1 が最適であり、無作為試験では、ROC 曲線は 0.5 の面積を有する対角線上に存在することになる、参考：J.P. Egan. Signal Detection Theory and ROC Analysis, Academic Press, New York, 1975)。MSP - Methyl - Light アッセイの AUC は、0.94 である (図 2)。

【実施例 2】

【0140】

HeavyMethyl MethylLight アッセイを使用して分析した結腸癌内のメチル化

同じ DNA 試料を使用して、HeavyMethyl アッセイとも呼ばれる、HeavyMethyl MethylLight (又は HM MethylLight) アッセイにより、CpG アイランドのメチル化を分析した。メチル化状態は、当該 CpG アイランドと上で説明したものと同一対照遺伝子アッセイとのために設計された HM MethylLight アッセイにより判定した。この CpG アイランドアッセイは、ブロッカーと taqman スタイルプローブとの両方における CpG 部位を対象とするが、対照遺伝子は対象にならない。

【0141】

方法：CpG アイランドアッセイ (メチル化アッセイ) は、以下のプライマー及びプローブを使用して実行した。

順方向プライマー：GGTGATTGTTTATTGTTATGGTTTG (配列番号 10)

逆方向プライマー：CCCCTCAACCTAAAACTACAAC (配列番号 11)

順方向ブロッカー：GTTATGGTTTGTGATTTTGTGTGGG (配列番号 15)

逆方向ブロッカー：AAACTACAACCACTCAAATCAACCCA (配列番号 16)

プローブ：AAAATTACGACGACGCCACCCGAAA (配列番号 14)

【0142】

反応は、以下のアッセイ条件において、各 DNA 試料について、それぞれ三重にして実行した。

反応溶液：(400 nM プライマー、400 nM プローブ、10 μ M の両ブロッカー、3.5 mM 塩化マグネシウム、1 $\times$ ABI taqman 緩衝剤、1 単位の ABI TaqGold ポリメラーゼ、200 μ M dNTPs、及び 7 μ l の DNA、最終反応体積 20 μ l)；

サイクリング条件：(95 10 分間)、(95 15 秒間、64 1 分間 (2 サイクル))、(95 15 秒間、62 1 分間 (2 サイクル))、(95 15 秒間、60 1 分間 (2 サイクル))、及び (95 15 秒間、58 1 分間、60 40 秒間 (41 サイクル))。

【0143】

結果：正常な試料の平均PMRは1.12で、標準偏差は1.45となった。腫瘍試料の平均PMRは38.23で、標準偏差は33.22となった。腫瘍試料と正常な試料との間でのメチル化レベルの全体的な差異は、t 試験において有意である ($p=0.000000326$)。この結果は、図 1 に表示されている。このアッセイのROC曲線も判定した。MSP-Methyl-Light アッセイの AUC は、0.91 である (図 3)。

【0144】

このアッセイでは、結腸試料の追加的な組を試験した (腺癌 25、正常 33、及び腺腫 13)。この結果も、有意な差異を示した (図 4)。ROC は、図 5 ~ 7 に表示されている。

【実施例 3】

【0145】

HeavyMethyl-MethyLightアッセイでは、その他の組織集団に対しても試験を行った（図8）。結腸癌試料以外では、二種類の乳癌組織のうち一方のみがメチル化された。しかしながら、21の追加的な（病期の異なる）乳腫瘍の集団では、一種類のみがメチル化された（図9）。そのため、この標識は、結腸腫瘍試料に特異的である。全てのプライマー、プローブ、ブロッカー、及び反応条件は、結腸癌試料の分析（実施例2）に使用したものと同一とした。

【実施例4】

【0146】

リアルタイムPCRによって分析された12の結腸組織も、外科処置の前に取得されたペア血清を有した。Qiagen UltraSens（登録商標）DNA抽出キットを使用して、この血清1mLからDNAを抽出し、このDNA試料に亜硫酸塩で処理し、これらの試料に対してHeavyMethyl-MethyLightアッセイを実行した。対照遺伝子は、三種類の癌血清試料と三種類の正常な血清試料に関して増幅されていないため、これらのケースにおいては、試料の調製が正しく機能しなかったと結論できる。その他のケースでは、癌試料において、正常な試料よりも高いメチル化の証拠が存在した（図10）。

【図面の簡単な説明】

【0147】

【図1】実施例1及び2によるMSP-MethyLightアッセイとHeavyMethyl-MethyLightアッセイとによって判定されたメチル化のレベルを示す。

【図2】実施例1による、腺癌に関するMSP-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示す。

【図3】実施例2による、腺癌に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示す。

【図4】実施例2による、HeavyMethyl-MethyLightアッセイによって判定されたメチル化のレベルを示す。

【図5】実施例2による、腺癌及び腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示す。

【図6】実施例2による、腺癌のみに関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示す。

【図7】実施例2による、腺腫に関するHM-Methyl-Lightアッセイの受診者動作特性曲線（ROC曲線）を示す。

【図8】実施例3による、HeavyMethyl-MethyLightアッセイによって判定された、種々の腫瘍及び健康な組織におけるメチル化のレベルを示す。

【図9】実施例3による、HeavyMethyl-MethyLightアッセイによって判定された、種々の乳癌組織におけるメチル化のレベルを示す。

【図10】実施例4による、HeavyMethyl-MethyLightアッセイによって判定された、血清試料におけるメチル化のレベルを示す。

【配列表】

Sequence listing

<110> Epigenomics AG

<120> Method and nucleic acids for the analysis of a colorectal cell proliferative disorders

<160> 15

<210> 1

<211> 29993

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 1

ctgggttttc	ccitaagggt	gcitttaaat	gaaattaaaa	caaaaaattat	gtttlggatt	60
atgagctect	agagcgcttt	gtttaatttg	acttatacaa	aattclaatgc	caagacagtg	120
ccatgcacgt	ttagaaaaata	aacaataatg	aaatggtaac	igcagaggca	tccattcca	180
gaggagtgg	ttaagggaa	tgctaataag	igaattctat	atttccactg	atttacccta	240
ttaagtccta	tattttttat	cicccactc	ctcccaaac	acatcccttt	tcagactgag	300
tigaacaigt	acaaatatic	tgagagcccg	actcaigtca	igcagggccc	actggigtgt	360
ttgaatcact	tcaagaactc	ggcagcaggt	ctcagacttc	aatttcccc	atgtgtcttt	420
ctaggccctt	tgcgtttctc	ccactgttct	acttccctc	tcctcttcct	igtctgtact	480
gtatggcact	actgggctaa	tagatgctag	ggaagggtaa	tgagtaaccg	gtacaataat	540
tcaggaaagt	gatttgcctt	ttaattgtgc	atttatgaat	tgtttgcatt	ttaccacaaa	600
taagalagta	agtaaaacaa	taaataatac	atgaatttta	aaaagacgcc	tcaacttcag	660
agacttcaag	tatatittag	acaagaaaag	caataattaa	ataagcacag	aatttaaaaa	720
gtaataacct	aaagtaaat	ggacacaaca	tittgttccg	gttatgaaaa	ggggaggctt	780
gaaaatattc	cttgggtgagc	ctgagggaca	tatggaaatg	aattctttta	accaatgttt	840
ctcaaaactgt	atgtgagata	attttagggt	gtacatgaga	aataactttt	atttctacaa	900
tatagggttc	ttagcaagat	catcttctat	tcatggcggg	tittatitagi	tittcatitta	960
tgggtactat	aaaaaatgtc	cittatcaga	taactttat	taataaaaaa	agattattta	1020
aagatataca	ttaagtcaat	aatataggcg	ataatggctat	aattataaaa	gtgatatcca	1080
atgtaaatgc	tgaataataag	gcctcattta	agcaaacaa	acatttttgc	cittataacc	1140
ctaaaaattct	gtttcctatg	ttaaacttat	ttcaaatgtg	tactgaaaat	tgacgtttta	1200
tcctgacacct	agttgggttcc	atgttaatat	atgtatatit	aagacaacta	ttagaaggta	1260
gtaataatgaa	gtcaaaatac	taataatata	tccctggatt	taaaaaaat	tictgtacat	1320
gtattcttat	ctagatgtac	aaaaaactat	gcaggagcaa	agtgcacctg	aaagcaaggt	1380
cagtgtact	gaaaaatctg	actttagaag	ggtacaaaga	aacatgctaa	gaaaaccac	1440
cctatatatta	tgttaacaat	atgtataatg	atgaattttt	attttattca	aatacatcat	1500
cicccacctt	tattttaggt	tgaactatgc	acataatgtt	ttagtccaaa	atgaattcca	1560
aaatgttgtt	gccttttagg	gacagtatta	aattcatcat	tgtacttaat	ccttaccatga	1620
tatttgcctat	agccacagaa	catctttaga	cactatgatt	cacaaaacat	ttaaatttga	1680
tatttggctt	gttaatatatt	acataattta	aagaattact	atttttctga	ataccattaa	1740
tactaataat	agcatcacag	tgactaagag	tggacttaaa	taaaggcttg	cittgaaactc	1800
aggcttgcca	tittattagca	agcttctaaa	aattctgagc	ccttagtttt	ctcacatgtg	1860
aaatggagaa	aaataaatctg	caaaaattat	ttaactctgc	cattcatatt	tittcttcca	1920
gtgtatatta	acttggeattc	ctcgttaggc	cagaatgtgc	tctcaacat	gttccaaatc	1980
cgcttltgtc	caaccacct	gccagaacct	tittctacct	gagaaccaga	aaaggaaaca	2040
ttagtccctg	caatgectac	accctccaaa	ataaatctgc	aggaaagaac	accagtaag	2100
tgtatgagac	agcaacgact	gcctttatca	titttaattt	acaacaccac	cctttctaga	2160
gcctcttaag	catlttagat	aatttccac	tcaataaaaa	ataaatgtga	accataagta	2220
ttcagggttg	atactgtctt	tgaattagac	agtgctcata	tcagtgtcat	aagaccaacc	2280
taaagttagag	gaigaaatct	titttctgaa	cctttttcag	aacgttaact	agtgaatata	2340
ttaaaactaa	actttctttg	aatgggagta	atttctacgg	attaatctgt	aatctcttag	2400
accacacctt	aggtaattga	gaggttgttg	tatcataggg	tittgtgatta	gagaccactg	2460
gatttgtctt	tggaaaagtc	actcatgatt	citttgggctt	tggtttcttc	atcttttata	2520
ccggcttaat	aatgaccacc	gtagagtgtg	catgggaagt	aaatgaactc	atgtaccata	2580
atgaccaat	acaatgatig	acactcagtg	atttatcaat	aaattaaaaa	atttattatc	2640
aatatgacag	agaagggtgc	gctaaaaatg	acaatagggt	tittggaagag	gtgattaaat	2700
ggatgcacaa	tittatggatt	gtttatctcg	ctacatttgc	ctgtgtcccc	tggltgtggc	2760
atacacacgt	gtgggtataa	aatcgtlaaa	cctatgtatg	cgcgtagtgc	atgcgcagaa	2820
ggcttagaca	cgaatgtgca	tittcagcaat	gtgccttagag	aagctctgac	gccgccttgg	2880
aagtaagtct	tgtctgcttg	acccttgggc	gtctgggacg	gaigcctata	cctgcacca	2940
gcagcactgg	aaggggccca	ggcccttccg	agcacagcct	atccccagac	cgtttagtcc	3000
ttcataacat	atacttccac	ggaaaagggt	atttcttccc	gtcagaaaaa	gcgccccagt	3060
cigtgtctggg	tgtgttttta	tittcagttg	tgtcaagtag	gcgaagtccc	tittgtctcc	3120
tcccttgggg	ttagtggaaa	ggagtcgggc	agggggcccg	cagtggcctg	cacaggggaa	3180
cigggttagcg	agagagttcc	aggcaatttc	gggggctgcc	ccacagaagc	aggltgggat	3240
cgacagtggc	cttccggccc	aggagggaga	gcgcggctgc	gggtctcttc	cctcagcctg	3300
gaggctgcag	ccgtctgagt	cggcccgggt	ggggggcggg	ggggggcggc	gcggagggca	3360
cggagattac	ggcgggccc	cccgggacat	ccaggggccc	gaggcccttg	gcggctccca	3420
cgcgagatcg	caaaccatga	caataggcag	tcaccggagg	tcaataaaaa	acggagtggg	3480
tccccgcgc	gccgcggccc	cccgcgtccc	lggcggcctc	ccccgaggcc	cccggcgccc	3540
tcacgagccc	gcagtagccg	gtggcgacgt	cgcccccgcc	ccacctccct	gcgcaagtgc	3600

gaggcgtgccg gcagcgccgc gcacgcctccg gccgttcccg gcttccgcgc aaaacttcca 3660
 tccgtgccac glgaagltgt cgttgcctta gagaggggga aagagctgag ggaagagccg 3720
 gggagtgacg acigcggcgg cttggcgccgc tcttcaait tcttttctt tcttttcccc 3780
 cctgtgcagc tccggagttt tggctccctt cctttcttcc tccccctcgg agccggcttc 3840
 tccccccccc cgccttctcc cccgtttgtg tacgtattt gtgtgggggt ggccgaaggg 3900
 gatgtccgtt tttaccaga ggacagcgc gaaggggaaa ctctgacact ggaaggaacg 3960
 agaataaata cttaatlac gacgcactga accgcggctg ggacagacac ttcgggaacc 4020
 cgaggcgagc cggcgacga ggtagtgac ccttcttcc aacccccgc ccagggttcc 4080
 cgggggagcc ttagtgaga gaacccccaa acittccggg aaagtgcgcg aggcctccgc 4140
 ggggacgccc agcgttgggt actgaggacg cgcagctgga cgttgcgtgg gcgcctgcgt 4200
 ccccgggggg cgttggagg cgggttgcgc cagccctgag ggcccggggc gctcggaccg 4260
 cagcggtgct ctctgcccta gaagacgtcc ccaagcccca aggttccctt ccgagcctgc 4320
 ctgtcccttc cgggttgcgc ggggagcctg cgcgtaacgg agttcaacca gcagtcacg 4380
 gcgcggcttc taccgtcacc ccccttccac ctggcagagg cgcgagcctc ggggttctcc 4440
 ccacatcttt ctatgacgt gtattactt ctatgaccc ctatagtggt ccaggcgcca 4500
 ggaigtgac ccagagtcct tgggagggc acagcgccct gggttctcc ggttccgggt 4560
 gcgtgtgtac ttaaggctt cgttctttaa tctccaggca ctgctgggc ttttcaactg 4620
 cggcgatccc acttlaatag tttttatgt gcgtggactg aatgttctt gcagtttggc 4680
 aggttccggg aatlagagg cgccttgtca gacagctgc gtctatggc ttagtagcgt 4740
 ggttccatgg aagcttata acttctcaa aggaagggac ctggctgggt agagcaggtt 4800
 tttctctct tccaagcct ctggcttgg ggagcagtg gaacttgaat tggctcggat 4860
 ttttagcgtg tgaagcgag gtttggagt agacgtgtg tgcctgtgt tttctgcgc 4920
 cgcacagcaa cccgaactt cgttggtag cacttgaag agtttctcc cttgtttgc 4980
 gagatttga acagctcga gcattaggg aatttgcga ccgagtcgg tggcagagct 5040
 gggcggaag cagagagcgc aatttlaatt ttgtctctc tttctgtct gggagtag 5100
 tgttctctt caccaccac ccttctctc ctctctatga agacaacgga tttgcgcctg 5160
 gggtagaggt gtgtcggga gaggtgtgt gagactgtc tctctaccg cgttctctgc 5220
 gccctcccc gccatccca gggggtcag agagtcatt atgaatttta acctgagggc 5280
 aggggaggaa ggttcaggc ccttctccct tcttccaaag gtgcagaata gcgcccgggc 5340
 gtgtgtttg tttccagagc agttccact ggagcaact cgtgtgtgt gtgtgtgtgt 5400
 tgtgtgtgt tgtgtactt gactgtgtg gaggtaacag gactctgtg tttcaaccca 5460
 gtggcggtt ggcaattagt ttgttctt ggctgtcatt acagacactt ccaaaatctg 5520
 atacctaga gaaccaacg gttagggtt acattaggg ctctacttta acagtttct 5580
 tttctctta ccccttttgg ctgtgcacc tggatcaac gtaattgtg gagcgaata 5640
 caccctcgtg aatatggcat ttgttctc tttctctc tggccactt gtgaacctc 5700
 ggggtgtgt cagtticagt gcgggtctt gcgggattta ggtgggagtc ttaggagcgt 5760
 ttaacaaccg cgggtctccc atcagcagct tctgaagtt cacttacacg taggtgactg 5820
 acaggattga aagttagca tggtttttt gttgttgcg ttgttttgt ttttaaac 5880
 ttagggagg gattgtact gaattctt cccgggtacg gttgtgtt aagcagaatc 5940
 agtgcctttt tttttttt ttgtttttaa aataattatg gcaagcttaa acctgaagaa 6000
 ccaaaaacta ggggggttgg ggagagaat ccccaaaaa atatttgata cgtgalacgg 6060
 agcgttttag gagactgat tcaagacat ttgtgtatt ttaaaaaata catatccca 6120
 agaaacaaaa agcagtagta acaagagaca gattgtttg ttgtgagca gactgccaga 6180
 atctgatttt tatggcaaca atatcgaag cagacataac tacaccaca ttattgtta 6240
 taaaccgtaa aatagtttg tccacctga ttaaaagtgt taagtcattc aaagttaa 6300
 ccgtatttag gaatgactg acaagaatgt taaaacctt gacagctaca gcttgaag 6360
 caacataatt agatttgtt aaaaatgtc ctltctcga ttattagtga tatgtactt 6420
 tctttcataa taagtaaagg tclacaatca ataggtttt caaaagcctg ttttctttg 6480
 taaatttctt gaaaatagta ttgttcaata ttaaaagacc attgtaacta ccggttgggt 6540
 cacaattata actaaaaata gatttactca gttgtttct tttatttagt atttgttga 6600
 tatttgaatt tgaatttct atttccaaa taaaacgtct cacatatagt tatgtactca 6660
 caattaacac ttttttaag tagtagcct aagtttttaa atttttaaaa tcttaagatt 6720
 tgtataaaaa ggagtgatg tataaaaagg aataataatt attaatgtt aagaaaaata 6780
 gatgtgaat tttagagggt tctagaagc tggagaaaaa aatgcatag aagtttctt 6840
 tttagcgggt gactggcaga ttagttactt gttatttgc tataatttat tttttctt 6900
 taataaggct ctttgggtta aaaaaaaa aggaaaaaa agtactccat tcttaagatt 6960
 tttcttttta tttatgtgt actttgggt gtataataat ttacatagc caggggaaat 7020
 agagtatcca atttactgt ttacgtctt gttagcagct cttaattgact gatgtcgtgt 7080
 ctaaaaatat atttataagg ctgtatat ctatttaaca tttatgcac tggaaattaga 7140
 ttttttagga ttttagaaa gatagaatga cagaagagc atgactatt ttataaaaag 7200
 ttagaatgtt aggaagtca cattctaac ttcaaaat caaacitatt ttgcccaca 7260
 aaaactcaca gtttttatac agatttcaag aagaggggtg ataactttt tctacttta 7320
 gtttaagtgt aagtaattta agaatgcaag tatgtattat gcttctcat tatcatttt 7380
 tctgttagg taaatgcaag aactctggac attctglaaa aacaggcccc tcttataag 7440
 gattttatc acctagttc ttgtttgcag ctgtgatca ttttctagg agctgtttaa 7500
 gcacttaaaa cttaaaaata ggtactgtct ggttgtaaa atttcagatc acttatttaa 7560
 gaaataaata gaaaagtgt ctatcaaaag taggagacgt ttgaatcct ctcatgaag 7620
 agctgaacaa accctatca aaacacctt tttttttt agtgagaata taacttgac 7680
 agtttcttt tctaaatgga tatttctt acatgtact aatgtctaac tcttataacg 7740
 tgcctccctg tagagtact taaactaatt atattcagaa atacagttgg gggattttat 7800
 tacaatggtt actagggtga ggaatcaac accaggggaa tgggttggca ttgcagtgt 7860
 cctgtcttc tcatgaatt ttctgtctaa actaagaaat gacatgtct ttacaggcat 7920
 tgccttggag atgggtgaga tgcataatg tlaatgtct atctttagt tagatgtgt 7980
 ttaatgaagg ggacacigca tagtcattaa atcattttg gagccaaact tggctcatt 8040
 tagcttgaac ttaagtggaa gaaaatgaac aagagtaca catcaaaaag aagtacaagc 8100
 aacttgaat gcttttaaga ggttgaaga ctttgaaac attactgtca ctcaatattg 8160

ctltgtggagc tglacattaa tataitgttt ggtgatatgt catitttacgc ttgaaatttg 8220
 tcatlcttag tglitctcca tccalcitit tatlaglaaa gagatactga aaatgaacac 8280
 tactaitctt actlccccaa cccctttcac accctccagaa aaagagatga aactgaltaa 8340
 tttaaaatag aaacatitit gigtatcaaa aaccacatit atatagtgat ttgagacagt 8400
 ttccagagagl gcacctctga gttccactgt aacctititit gicattgaaa ggigtctaat 8460
 gatctltaggg tactgacaca ataglatagt ttgatatttg aaacctitca gaggttggct 8520
 ggcccttttc ttaccctgag atttcagtgc atggatgatg aagaaagaca ccattctaaa 8580
 ataccagaaa ttctcatitit ttccaatat gaaatgtitit aatcacgatg gticatatit 8640
 ttaaagctit tatitacata caglaagtaa atttatitit acgtactitit ggacagttagg 8700
 agaaagacct atatgttcta tctgtttaga atititititg tttitititit ctgcacagg 8760
 agtttatitit ggtatatait tttaggcaaa gtcigtatcc tatatcacaa tgaatatitit 8820
 caaagtgaag ttgcgtitaa ccaatgttga atagctititg tatcaccag gcataatitit 8880
 atgtagatgt caaatatgag agcatatitit cttagatata ttatatctct aaagtgtatit 8940
 tttaaaataa agtggctact gtatgtctit gatataitaca atttggctgt catititact 9000
 ataataitaa tcatatcac catcataaca tcatagctag catitlacca ggaattitct 9060
 gcaaaacact gtittlaagca ttatlatgga ttagctaatit tlaatctct taactatgcc 9120
 gtaaatitagg tactititgt atctctatit tacagataag gaagctgaga cccagctatg 9180
 cagcacagtg gagccaggat cctaacctccc cagtatgagg ccagcaccct tatctitaa 9240
 cgtgtgtctgg gctcttctct ccatcagtca tataccacca tttitagggtg gtacctgaac 9300
 atitgtitit aataatctit atattititg taaggataac tagatattag aaaaattitg 9360
 taaatititgt attaaacctg taactitctg ggcaatititg tttagacaaa gaccaacaaa 9420
 agtatigaag tcaaaagaaa aaaattlaag atctgaagaa acgtatttaag taacagtga 9480
 caagaataig gcttaataaa ccacagctat gaaggcttga cagcaaatga ctgaattitg 9540
 agaaatgtct tatitgttaa tglitcccaa ttatcaagaa ctatagacca gatctititaa 9600
 atattitact aactatgga atctctctit gctctitcaag cctatccaa atitgtitaa 9660
 tgttatcaac ttgtatitit ctitgtitit gttititgtt gttitaaatgc tggttitgaa 9720
 tctcaaatct gcacatitit gttgaaccaa ctataaaggc ttgaagagtt aaagagtgca 9780
 tgalggactit ctggaggcag gttitaaatta taatggagct gccatattit tggaaalaca 9840
 ticaattitit ctggttatct catgttgaag gttitctgta ggtataatct ttgtctgta 9900
 ataacctgtt ttacaattit atagtattit tccactgaag cagtgtitit catitititit 9960
 ttactitata tactcagcca cggatctitit catitaaatg gaaactgatg atatgccag 10020
 tagagaaatg tgcacatgct ctaggitgaag caggatgtag gtatccctgag aatgactcac 10080
 caacagtacc ctctcacggt ggccgcgcgc tctggagttc tctctaaatg tcttcaatgt 10140
 alggaaactg ctgcaaaaaa attcaagtct ctgacaaaaa ggggtitaaat cagagtacct 10200
 gccctaacal gttcatgttg catcactaaa aaacagactg tcagatcagg taaaatact 10260
 cccagigtga catatcagca gaaagggtgt tctactctcc ctctataaac ttgagtatcc 10320
 gtattaaaca gttctcaaat tcatitlagc actgagaaaa ttaaaactga tcaaaatgt 10380
 cctgtgtgt agtiacaggt ctgaatgagg cacaaggac ttgtacctgc aaaggttgac 10440
 tttatitaa agaacatctt tctctctitaa aagactgtaa gaagaaacac cagcagtggt 10500
 ctaacttgac atgactitag attttccgt aaattatgt tactattitct gttatctit 10560
 cccctititct tttitaaatg aaaggacat ttctgtgtga agactacaat taaatcataa 10620
 aaaatttact tcatgtacca ttatgtitaa ttctactcac aaaagcaaca gtacagagt 10680
 lgaatttcta tctctatca agtaggtgt tccacatccg ggagggtcta ttatgcacaa 10740
 ggicalatit acaattcaca gacctctgca tataccaac ggagtgtatct attcattaca 10800
 ttccacctct gactitgaac tccctaatgt taaaagattt gaaaagaacc gaatgtctct 10860
 attaaagat tgaattitct taactitaa ttctcaglat gttgaaagt atgatgact 10920
 gggggaatca gcagactct acattacta attctitct cttaactitg aalgcaaatg 10980
 tatattcatg tgcgttatg actcaagtca ttctgtctaa atttaatgac gttgtagggt 11040
 aatcacatc agatttctt ttgcaggtt tccagtatc taaaacaatg ctctctagtag 11100
 gtaacttaag catgcaaac tcaataaac tgtcaagaac ggcaattcta ctgtitlat 11160
 ttgtititit ttgtititgt ttgtititge attaacitit gttgataaga tgaatgtact 11220
 gttatititc ttatgtgact catgaagaat tttaatttag gttatgtit ttccctitaa 11280
 tgtitactit agttititaa ggtttctgtc atgaaaatgg tttagcaagt ttgtgggtact 11340
 tggtaaatgc ttgtitaaatg ctititctct atcagtgttg ctgaagactt gcaaaattag 11400
 agtgggaagg atagattitc ttctactct gcatggctit gaagactitg gactititit 11460
 tglattitla tatititaca taccatctc aggaatatit agagagagaa tcatgttaac 11520
 caaggltaca ggtctaatcc tcaggttatc aaattagct ttagggtgaca attgtctat 11580
 acacactgt tctatitaa ttgtcatata caaatatagt tataatatct tgaatgctct 11640
 cctgggggccc catcttggtc ttgtitgaag ctgtctctaa cactctctca cgtccctaa 11700
 atattcaacc acattitgtc atgattitit ttaggtctct cctggactta aaattctit 11760
 aaaaatttgc ctgtctctaa taggcaaat tccaaaatc tctgcaggga agataacct 11820
 tcatactgag aacctgtctc aggttgtctc tctatctct cactccccac tcacaacaac 11880
 tctctitctc agctgtatgg aaaactgcag ttctcaaat cacttggac atttccact 11940
 cattctitit tgcgttgaat gctititctc tggaaaacat cgtccctctc cccctgcaa 12000
 tatctitctc actgtitit caatactitaa ggtgcaaat tttagctctc ctgataagt 12060
 cctctgaact ccagatctc agttgaact ttctitcttg ttactccaa agcatccagc 12120
 ttctacattt aacatagccc ttgcccact gaaatgtat agattacatt agtctaaatc 12180
 ctgtititaa ctgagaattt actggaagga ttagctgtat ttgtcatctc tglatcgt 12240
 atgcacagt cactgttga catatagta tttaggtgtt gttatattcc catitgaatga 12300
 atgagtagag gtactgtgaa ttgagacaga gattgtgaca ctgaacatcc cctcttgag 12360
 actggaaca gtgagaagg cagtactat tacaagggtg gactaccta atacaacct 12420
 caggagttt tggatataac ccagttagat tgcagctgtg aatccaggct taggtitaa 12480
 glatgtatc tgaatgtag aatgtitit atttctacc actgggaagt cagtatctg 12540
 gtagataagc caagatctc gaaaactct ggagatcagg taattitaca gtacttgaa 12600
 tctgagagac tcatitctta tagcacagt agtaagtaga aagaatagg gggctgggcg 12660
 cgttggctca cactitgaat cccagcact tgggaggccc aggcgatgg atcactgaa 12720

gtcaggagtt cgagaccagc ctgacccaaa tggccaaaacc ccgtctctac taaaaataca 12780
 aaaaatagct gggcggtggg gggggcgct gtaatccag ctactcggga ggctgaggca 12840
 ggagaatcac ttgaaccag aaggcagagg ttgcagtgag ctgagattgc accattgcac 12900
 tccagcctgg acaacagagt gagactccat ctcaaaaata aataaataaa taaaaaggaa 12960
 gaagaataig gagccaggca ctggggitca gacctcagct ctacattga tgagtltgta 13020
 acatcaaaaca callactgaa acagattttg cticagtttc tcatgtgtaa cagaacatgc 13080
 ctcatgggtt tctgatgaga attcaatgag taaatatait tagagtatgt 13140
 ctigatatga gtatcagttg ttattactat gatgggtat ctctcattag attaccacca 13200
 aatgttccag agatatttag agctgaaggt ctttttggg gggctatgga ttggtagcca 13260
 taaatggagt gtccagtagt ccaagtataa attagatact gtgggtcaltc ttggcaaatc 13320
 tgaggttcta ttggagccct taagagaaga cactataggt gctcaacagt tggcatlggc 13380
 catltacgtt gtgcaglaal attcttttta glaaatattt ccgcatacag taatctagat 13440
 tgitttagag ctlttaaltc tgigtgttct taactacttt aagcaattat aagcacgttg 13500
 tataatggta gtactttata gccaatattt aagtttcttc agttgcittt ttltcagccg 13560
 taaggtagca attatgagaa ttgtataat ttcaatagt cagttgggctt gatgaacica 13620
 atgtaaactt ttlaaaaggt agctttacat attgctatga ttcttacct tagagagaca 13680
 gtaggaggta attagacct ctactacag aatttalcac ttggattcag atataatggc 13740
 tatgtggcag gatggggctg aaggaaaaag gaaagttaaa atattaatgt tcaaggcttc 13800
 atttttacag ctgtctgga actgctacca ggtgtactgt tatagtttta aaaaatgataa 13860
 cgttgtacct gaattcttca gtatatitaa ataagagttt ticaagctct ggttatitgac 13920
 attttgggtt ggataattta ttacagggtt actgtctgtt gccgtgtagg algcttagtg 13980
 gcatcgtctg atgccaggga ccttccctcc cctgttaatg atgggtcttc cagacatgt 14040
 caggtagctt ctgggagcaa aattgcctct tcttgagaac ccataacctt agcagatctt 14100
 aatatactt galatagtea aaaaactccc agggctctgc ataagaggat tgttctattt 14160
 ccagtaaggt gtggagaatc ctlaalacct cctcccaagt ttaaacatga agtcaacaa 14220
 ttctcattag tctgtgttga tagattaaat ttgcacagag gggatttaca gatagcttc 14280
 acacagattg accatctcca gcatatttct cttttctgga aataatatai gagtgggagt 14340
 aacagaatag ctgagagaga gtatgttaga agttaaattt tatttgaatc atctatgtgt 14400
 cttttcttcc ggttatitgt cagttagatg ttggattta tttttaaata atgaccttg 14460
 cttttccatt ctgtgtggta aatattcagt aataagaaac ttttatitaa tttagctgt 14520
 agtgttagaa aaggtaaagt tactgataat cacaactgct gaagattaaa atacttagtg 14580
 agttaaatia ttgtttgtta atgagaaatt ttcaaaagaa ttatgttag ctltcagttg 14640
 taaccacaag ttcaagatct tgagttaala acatttgtac agctagaaga aagtaaaaa 14700
 aaaaatatta ctgttaaaaa ctctcttttg tgaattctca gatccaaact tttaagttct 14760
 cattctatgg gtttgtgtt gaccaataca ttlatctat gaaatgatai ataatgtatg 14820
 taagttaaatt tgaattgtt ttgggcacca cctttacata atttaagcat atatgaacaa 14880
 catttcaaaa atcacttgaa caaaatggga acaataatgt tcacataaag tgagagagga 14940
 taacttttcc catatgagtt ttgggttgaa ttcaaaaatt attctgaaat atgaacattt 15000
 aatatitaaa atatatgatt agactaatit tcttaagagt tctaaacagt agataatttt 15060
 tatcttatta gaaattgcaa agatacttga aattccacac ttatgcattg tctaatitgag 15120
 tggttgtact ttaattgtat taggttagata atcatggaag cagtcagact aacctggaga 15180
 ttccacatca ttactaatit gatgccttaag taggcagggt agaggtaatt gaaaacacac 15240
 acacacacac acacacacac acacacacac actcactctc tctctctcac 15300
 ttccittgat ttgtcttita attttgaaat gtgtgcttag gtggcaagg gctgcaata 15360
 cagcatatct gtittgacca aaataatttt ctgtttccta ggtggagaag gaccttcat 15420
 agctccittg tagcagagag ataaatggg tgcgtggcaa ccaatgaca ggtggaggcc 15480
 gttctgggg agttgtggg agaatttgag acagggtttt aaatcacaga tagtggagga 15540
 gatcttctgt tcatlcalgt acaggaagtc caaagaagtc acagcgaacc acaggtccat 15600
 ccaggcactt tatgccagat attgaacggg aagcctagta gccctttatg tactggagaa 15660
 cggccaaaaa ccagagagtt ctatttttcc aatatgacac ttcttgggtt calaaatcaa 15720
 ggaaccccaac agagtattca atgtacatat ctcttttctc aggttgattc ttgtatagt 15780
 gggctcctaat ttggtaagac ttactatga acattttatt tcttataatg ccgtcagtca 15840
 ctctcttttt tctccctggc atattctcac cacccttate ctccatggcc ccaactccct 15900
 taacctactt gcttagtgtt cttttgtctc ctacctggac aaaaataata taataataat 15960
 aatctactca tctttcaagg cttagctcaa atgtcacctc ctctgtgaag ccttctttaa 16020
 ggctcaggca gaatttagtc ttctctgtgt gtaataccat agcacttttt ttggactgtt 16080
 aatataacag cagattgtgt tggggctcat tgtatgtgtc tgtcttctag agagactatg 16140
 aactcacaga ggggagagat catatctttt tccctccgta accitcaacac ctggagatgt 16200
 taatggaaat taagttagct cactattcca tgcatactt taaagggcat taggtcccaa 16260
 accagacatc tgcaaaaggt gaatcctgtt aacttttttg aaaactgggt ctcttttgtt 16320
 tgttggtcat aaagctgggt tattgtttat ttctactc aaattattta aagcctcatt 16380
 tgtaccaaag tattactgat ttcttagtgg aaaaacaggt atgtccggcg tacatttgta 16440
 ttttcaataa actgacattt aaaagacaga ttctctgttg aggtttatgg tcttcataat 16500
 tctagtittt tccagaacaa gacctgale tctttgttg cttctgtcta agatcgattt 16560
 catgttattt tgaagaattt ttaacctca gaattataga ttcatittga gagaagcat 16620
 gttctgtatt tttttgtgtc agtttttcaa aatgtgagga ccaaaaatcc cagatgtatc 16680
 tattaaaaat atactgtggc tttgtctgag ggaatttaca tctttttttt caggcacaa 16740
 tgaggaagta aaaaaatttt gtttagtttt tagttgtttt tttttaggca ttttccatac 16800
 aaagatgagc aagacccttc aaaaaccacc aatttgctta tttagggggg aaagtcttcc 16860
 tatgtccaga aataacattt aatttaagatt attgtttcca atagtttcaa aaattgtgtt 16920
 tttattttct tgtatgagtc attttttage atagtgcagt acatgattgc actacatcat 16980
 gacaagcat atttgtcttg ttgttcagtg ggtcacttta ttatcagcg tcagatgatc 17040
 agatcagaag agagatctag cctaacctt ccaatttga gatgagatgt tgtattatgt 17100
 gaccttaaga ccttlaagta ttactcaga acaaaacaga aaaagagaac ttactgtcgg 17160
 ggacacttca tgcctccaac tctacatctt accactttat ttttatttgt ttgtttctga 17220
 tgaggagtgt agaattgttg aatcagacta ctttgttgt tatccaggct ctgccactca 17280

tcagcgatgt gacitttggc algtaatttt ctgagtggtt gtaagccata gticcagcat 17340
 ggtacatgg ggaataataa cagtactcgc ctcaaggagt tgaaggaat aattgaattc 17400
 atgcaggaaa gacatttggg tccagtgccg gccactata aaagctcagg ttatagtttg 17460
 aattgataic ttggaataaa atgctgagtg tatiigatai tcagagaagg aaattcatgc 17520
 tgciaaagca agtttttttt ttttaactgt tacttaaaaa atacaaataa gtcatacttt 17580
 gtataacata ttaaaacaga gatgalagag gttaacttllg agaggaaatga ccagagggag 17640
 caagagagag gcitttggaa gctgattatg tcttttatct tggtttgggt gctggicattg 17700
 tgaagtgtt tatcaataa aaattcatca gtgatcaact tttagattat gtattttatt 17760
 ttactgtgca tatgttatac ttctttaaaa agttttaaaa atacggatat atttaaaagta 17820
 aaaagtggat ttactcaatc ttattctctg caaatcagga taagtigtta tacttagatg 17880
 tgcacttttt caggcatitt tttttctata tatgtgtaaa tgaataaact atgtgaggat 17940
 gtaattttat ttacttttac atttttaact ccaataggat catlgatttc cttaaaaactt 18000
 gcitttgaic tgcigaatct tgaataattt tccacalcag tacataatgt ttgggtgtct 18060
 tctattttaa gtatgcagat atttcalaat ttactgttc cccctttggg gtatgtttac 18120
 attgcitcca ttttttact attactaagt atgttgcact gatgattttt atgtctcttc 18180
 gtacatctgc caaaaatata tgtagataaa actctagatg caatattaat agataaatai 18240
 tlatgtgtat ttccataga aaataccaaa atgcttttta aaaagattta tgaattcttg 18300
 atctttaagg taatactctc atctttctca caaaaaccag gtgcaaaaat ttcaacttaa 18360
 ttgaaccttg taattatttg tgccttgggt aagaaaaaag gtlatagtag taaattccct 18420
 gaaactcata tagtaalcgg aatactccac taagtattgg ataaataat ctattaacga 18480
 tatattttta atatactat ataatttata taatttagtt ctactttaag aatatttagt 18540
 attcattttt atgaatgcat attatattta ctatgttgc gtaagcccaa atgttaggaa 18600
 gaaataaaic agtaataata ttttacttac attttttttt acttagtacc atcaaatatt 18660
 taccagaatt attaggagaa atggttctaa ctctcatgig attggtgaga acttatagg 18720
 aatagataat tglatttcta gtaagagcct actctgtgcc aggcacagtt ciaagcactt 18780
 tacatataat acgatagctt tttaacatag agaagaaagg tatagacatt gtataagtaa 18840
 taaatgacat tactccatta taaatgtgt gataaatatt attalacatg tcacaatac 18900
 agtttgttca tatcaatgac taatttataa atctgttact taitataatc tgtttaatgt 18960
 ggaaataaaa gttaatgcat caaaatccag aaaattgcta ctcaaatgct ggctaaagta 19020
 atctgataga tctatttcta aaatgaagta tattaatcag ttgattttgt tgttcgattt 19080
 ttatagttag aaaattctgt ctccagaata ttcatgtctt gtagtttttg gttlaagattt 19140
 tgaataatct tcaatgttta tctatgtccct ttaaaaaagta gtccaactca gaatagctaa 19200
 tgtattcttc ttgcatltaa taaatattgg tatcaatttt tgtgggtttt tttttctgc 19260
 agaattttct gttatttcta gggatttcaa aggcattaca calataaaac tgaataattat 19320
 attactatgg ggaagctgct ttgttccctt cagaaggaac tctcttgcta acttaagtac 19380
 tglatgtgtg tagaatagct aatattttcc tcccaagaaa tticatgtat gcagttaaaa 19440
 cactcttaaa ttgatttaagg atttgttata ttttccaga agcactcaag agtactttta 19500
 tggttataag agtagagtg attagaatgc cagaaaccaa tgaatcagct agaggccttc 19560
 aaaactgtgc ccaacttacc tgaatttacc atataaacat gtgggttagc ctggaaaaac 19620
 aaaacaactc tcttccccc aacgtaggtg aggccttgta tgaataacat tcaactggct 19680
 tgaatattaa ttgtatactt ttctgtttag agtaattttt attacttagc aaatgaaatg 19740
 gagaggtaat aaatattgat gatattttat tcttagttaa agtattttt tactcagat 19800
 tgcaccgatt accttttacc tttttggaaa atglattata caaactacca cagtattttg 19860
 cctatttaac aggaagctta aaaaacgttt tataaacgtt gaalcaaaac tctcactgct 19920
 gtgagggaa taaatttcaa gcaatatact ctttttatag ggtgagaac tgaagtatgg 19980
 agaatttaca aggttttccc aaagctatcc actgagtcac ggcagacata gaaatctaca 20040
 attctgtttg cctgatttcaa tctgaaactt catgaaactt aatttatcca ttccctgaca 20100
 tgtgttttag aagtatattt cctttatggc ttattttatgc tctcattcat tcatctatgc 20160
 atgcaattat gcactatiga ctattttatgc actcattcac tcatctatgc attttaaaag 20220
 aatcgggtgt ttgtatgat acagcttllga tttagggact atgaatattc tgaatttata 20280
 tatcttagat atttcttcaa agaaactcat tgcatttttt tcacgatcat gaaaaagaaa 20340
 ttaagacatt aagaaaaacca agctggattg tccaagtgtg ggccatagca ggtctatgg 20400
 gcagcaccct aagctaatc aggaatgaat ctagtttgtt caagtgtctg aacaagaact 20460
 tggctgaagc cctggagag atgcttgggg catagagtgg ggacgaggaa aaacatagc 20520
 actcttagag agtactgtaa ggaatagtat ccacatctct accactgat gcttttact 20580
 ttggttcagt caagagagag ggggcaaat attctgtctc tcatctgccc atcttctga 20640
 ttctagttct cagcttttaa attctttttt attgcgactt tttcttact agtttaacca 20700
 gttatttccc gccttttctt caccaaattc gttctttccc atcagcttgc ggagttaatt 20760
 tttttagtcg aactgtctgg gttaacaagta atttgaattg aggaagtgt ctatgaactt 20820
 ccttcagtc agtaccctgt aacagagact tcagagtacg tagtgatgac acctgccctc 20880
 ctcccttct atagagatt tagtgggcaa ctttttggc ttgttctctt gttctttct 20940
 tgcagcccca agacttagga ctgagacttg gtttctgctt gtatggctct ccactcttc 21000
 ccttgggaaga gtcttttccc gggggctttt taggtccaag agcatltgga cccctgggag 21060
 atgaacttgt agattctaca aagaacatcc aagtaaccag caaaccacat ctctctgtag 21120
 cttaaacgtt agcttttttt cccccttcaa tttaactgaa gaataattta gttcccaaca 21180
 aacaagcaaa cagaacccta gggctttctt caaagggtga ttcttgtctg ttgaagaatt 21240
 atcatcatta atttctattt cagctaatgg gttttctttt acatttttat ttgggtataa 21300
 atgtatact ttggtataca ttaatgttga tctataataa tacttcaatt tataattgag 21360
 tgaattaaaa ataatgalt acatgacct agtttatac tgccttccac ttaatgcatt 21420
 tcttaagcaa ttaigtcttt gtggctgact gaattccctt ataattccct gtgggaaac 21480
 aaagattttt ttttaaatg aagaagtgtt ctgttaacc aggggcaccg tacttaactt 21540
 gagagaaaaa gattaggaat gacaggaatg acagcactat cctaatatct aacagcctgc 21600
 catacatgtg aaagcaggac acatagcagg gaagcatalc gttgagttag ctcaaacac 21660
 caaatgtatt tgaactataa ttttctgaat tcttacaact ttagcccttt taaaggctt 21720
 tggattttta gaagctataa gggcagtttt tggtaaagggt ggcccttact ctaattcagt 21780
 tacagagtca gtggaatgat ttttlatatt aaatgttaca ggggaattta ttgagaggaa 21840

aaagggtact caaactticc tggatgcctc aattaaaaat ctggatcaat aaaatttccct 21900
 caagtgtccc aaatttlaagg aaagcaaaac gcatcttatt taattacatt cttatattagt 21960
 attcactata gacacaaatc aaatcagtaa ctggcatia gaigaatcag atttattgcc 22020
 atattatata actctcatgt tiactttgtt gtttttggga ctctccctc cccataataa 22080
 agaataatgac tcacaggigt cacaccttga ttcttgagaa attaatgtta tagaaaagti 22140
 gtttggaaaag atataaattgt gattttgtta ttgtttttgt tgtcattatt ttcttttatg 22200
 gggaatgggca cacacttctt gagattttacc agattttacc tttttttgtt aatttttttc 22260
 ttttagatga tctaatttgc ttgtttttgt ttctttgtta aaaaaattca gtgaataat 22320
 ttttaaaaaac attttttatgg ttcttttcca ggtttttgtg tttttttttt tctgtgtgtg 22380
 cttttcaatt ttatttttgt ttctttttgt ttgtttttta gtatacctat ctgatttttt 22440
 ccacattgtc ctgtatttct acattcttag attcttaatt tttttttgtg gctactctct 22500
 actgtttttt gtttttttat gtactttata attttttttt ttctttttgt atggagtgtt 22560
 gctctgttgc ccaggctgga gtgcagtgcc acgatcttgg ctacttgcaa tctctgccc 22620
 ctgggttccag gcatcttccc tgcctcagcc tcccgaatag ctgggatcac aggtgcccac 22680
 caccatgccc agctaacctt ttgtttttta gtgaaaagg ggttttgcga ttgttagccag 22740
 gctggcctca aacctctgac ctcaagtgtt ctgcttgcct gagcttccca atgtgtctggg 22800
 attacaggca ttgagccacc cacttgcctt gtattttata acttttgggt gatttctct 22860
 ttagaacctt ttgtactctg ttgagcaatt ttgcattccc ctggagtcta gggatttcaa 22920
 acctctaggt cagtctttat ttatttttat tttttttgtt ttgaggtttc ataccacaga 22980
 tgcagtaaac atttagaatt tacaacctgc aaggctgaag ttgtattta tctcacitcaa 23040
 gaattttatt ttctttttat ttcttccaaa ggctccatca taggacaggt ttctttgtct 23100
 aatctgatgg tgggctgagt ttcttctacc cccctccaat aaatgtgaca aactttttag 23160
 actcttctct ctgtggattg cctcttctgt ttgttctctg cccatcgcca taaaagaaga 23220
 taatgacaac aaaacgataa caacacaaat gtaaacgtac ctittctctt taacttttcc 23280
 atatcatcaa ttctctga attaaaggtt galacctgaa agtcacattt gctttatcag 23340
 ttatattcat atagtctctt ttgtttttgt atgtatctct catattatcc ctcatatcca 23400
 ctctccagg cttttttcca ccccatgtca gtctagattc ttgttgcctt tcatctggag 23460
 cgtcacagca gcttttaagt ttgcatctaa ctccacttct ttgtcatctt gtttttcaga 23520
 aatctgaagt agatgtgtt ttgcaatgat atcacatgt ccatctttgt ttgtgggggt 23580
 ttttaggttt tttaggttat caaatattt ttatlaacca ttgtcttaatt ttgtttttgt 23640
 acttattctc ctgtttttgc caacttaaaa ttgttttaaca tctgtttaat actgaatgtc 23700
 gatgttttcc ttcttctttt ttcttccat gtccgtctat aattgtttat ttgttttatc 23760
 agtctctcaa cactaaaggt accagtcaca actttgaagt tttacagaat gacaactaaa 23820
 aggtgacaaa ttctlaaigt ttaatcgagg agttgttcat tttaacaagc ttacctgagt 23880
 tcagagaatt ggtlaaagac ttgttacttt ttgttactat cttaaatata ttggttaatt 23940
 tagcttcttg agatcagttg ttgttttaaa actcttagtt gagcagggtt aaaaataatt 24000
 acattgtttt aatttgaga tactactcta ctgtacagca aagaatttta aatgtttta 24060
 attcagata tgaagagcaa aatlaaaaa caggttttct tccacttcca ctgcaagca 24120
 aagtgtctgt taattttgaa atatttttt ttgttttaaa taacaaaata taatataaat 24180
 gttttlaaaa gccctatttt atggaatga acagtataat tttagagata taattagctt 24240
 ttccaagatc atacatttat ccagttagta aagcaagttt tcacaagctg atctatttta 24300
 ttccagcttt taattggaat cactaaactt acattccctt tagcaaaact atcgttttca 24360
 ttcttaggtt ttcaagattt caatgtctaa ctgtggagat ctattcttaa attcttcaa 24420
 agtgcaacac attttctcca ggtatgact aaagtatca gatgtgtgtt aagcaatata 24480
 tatagtcata tactcttgat caaaaagat ttccaggtta cacagaagag agattttatg 24540
 ctgagaaaaa ggcagattgc ttctaagaaa ggtttcaaat atattctctt ctgacaggct 24600
 acaggagagc cagtagatga aacctttaca gtgtgtacaa aatgctcagc agaataattt 24660
 ctcatctag ctagggaaga gcaataggag taacacaaga gaaggaaagt ttgtctgcag 24720
 agtctgcttt agtatccgta ggggttagta ggtttgttgg gctaaagaat ctttcacatg 24780
 ttctctggg acaattcact cagaattact ttgtttttt ctaggctatc taggcaacca 24840
 ttccaattta gcaaacacag acaaaaataga acactttgt ttgacctgt ttgtcaaaaat 24900
 caaatgatca taattttata ttccaggaag acttgccatc aaatgaactt atgcaaatg 24960
 acccaaatga ttctcacaat gttagagctt ttgttaactt tagcatgaga agtatgaacc 25020
 ccatattcat tttttaaca ttgttagtta aatggacctt ttgtcaaat ccatgttcta 25080
 ttctttataga cagctcaaaa atagctcagc atctagttt taggtttgct ccatttaagg 25140
 agcttgaagt caggcaaggt gctatttact attcatccag atctgtttct ttgacacctc 25200
 agctgttttt ctttctacg gccaggagg agagtcatgt gcatagttca agaattgtca 25260
 ttctcatgtc ttgtaacagt ttgcataga attggagcta ggtgtttct ttgcatatg 25320
 ctttctctc ttgcatgtt cccgggtgtt ttgagccagc cagtgcttga tccagcttca 25380
 cgagccaggt aatgaatttt ggagggcaga gtaggttaact aggtacacaa gaattgtaaa 25440
 gcaatgcca ttgtgacagt ttgtacacac taataactt caataatgta acaggaatat 25500
 aaactgttag actttctata ccatgtcaat ataaagaaga taattgaagg ccgtgaagat 25560
 agctcatgaa atgcaaggaa gaatttgaca actaagcaac aggaagagca gagaacagt 25620
 gagactttgg gactcacaag acttggttgc ttaaatctg ccaggactt ctgtccatct 25680
 tcattttgc ttcttttct cgttcagtt ttctgtctt ttctctacag accagctttt 25740
 ttcccatggt atattgaacg ttccaagt ttatattcta ggggttttgc cactgaagga 25800
 ggactagctt gatattttcc cagactcata ttctaaggaa gatgaatcat tagatccaag 25860
 taatttctgt caactggaga agacttgcag acctactta atgggttaag ctggatatgc 25920
 atctgtggga gggagattgt ttgttgggt ataatacaca tgcaagcaaa ctttaattt 25980
 gtacaagata cgtcttgtaa aatttactt cagtttgaat atctggaagc caaacagtag 26040
 accaactgtt gtgagtttta gaatttagt taatggcact ttctgtgacc caggcaactc 26100
 tgcataggca gaaagattct ttgaaagccc acctagggtt gaaaggtct gtgtcagagg 26160
 tcatgagttg gactcttgcg gcactgttt ccccatccca aggtctgcac atggactgga 26220
 acaaaaagtt ttggcagctc aatttttaa ttcttttcca aggttatcta gggattttaa 26280
 gcagtaggga atgtactccc ccactttccc ttgttttctt ttacttgca gcaagaggca 26340
 agtatagccc tcagccctgc ttgtacctc acaggagact catgtacagg tcccggtct 26400

```

tggctgcagg acagltgtag gctgctgaca gggcgagaga atggcgagaa caatggaaca 26460
ggactgaggg agaaggaaga ggaatcgtcc ccagaactac tacttgggac ggltgltcca 26520
gggagcaaaa aacaccccig gagcccccic aaggggcccit ttggcagagc ggtactaccg 26580
ctagacactg ccatggctgc aggtaggact gatlaaagaa ttcttgaltt ctctgagga 26640
cagggtaaaag ctctgaattg tttttagaga ctgcatlcag atctataltt cggaaaccatc 26700
actctggttg cactgtgaac ggtaacgtcc agggagcagg actlgaggga aggagacca 26760
tacgtggctg ttgctcctgc ccagcaggg aacaatgatg gcggaacgcc tgiactggca 26820
gagaggagag agaggagggg tttggcgaac ttttggagggt attggtagga ctgggtaata 26880
tattgaatgt ggagagcaaa tgggcagggg gtcagtgaca aagcctagggt gtttggcttt 26940
gatgactggc tatgccctgt ccggttgggt acagaatcca gaggtttagc gtttccatgt 27000
gcagcgtcgg tcttcattcc gcggcagcct ggtgtggagt tgagatgtgc cccctccact 27060
ccaattgtac gtttcttttag ccagagcaaa gcatgccctgg acaacctagg ttctttctt 27120
tctttcttct ttttctctag agagagaggg tctccgtctt gtcacctaga agaagtgcag 27180
tgtctgtatc atagctcact gcagccttga actcctggcc tcaagtgaic agaggatlag 27240
glgtacttct ctacaacct ctcaaacctc cticagcatc tcatctctta agggacccta 27300
cagctctctc caccitggag gcgccatggt gcctcattcc atttctgaga attgtcttaa 27360
aaccttctat agaaatctgc tatattgtat ttaaatgaga agaaalgltg aatttgtaat 27420
tctaattttc taagacaaga gttgtagct cgtctttagc agagttaaag aaaaagatat 27480
gatgaatggt ctataltatt aaaactcgag aagaataat ctataltgga atgggtgagg 27540
ttgtctacagg ttgtgcaaaa ataattgcgg ttttgcctgt tactttcagt ggcaaaaacc 27600
gcaattgttt ttgcacaaac ctataatata ttttggaaat tcatatttct tggtagaaca 27660
gtcttgagat agagcgggga ctagattalt ggtctataaa acagcatgca gttactgtta 27720
ttcttlaatc ttatattctt attatgaggt aatgtctctc ttacttgatt tggagaatgt 27780
tctcatcttt ttctcatata ttgtgaaaa ctaaaigtta aaggaattaa cataacaacc 27840
attgtlaaat tatgatgata aataatctg tctctgcaat tagcctagggt agttttactt 27900
ggttcaataa tataaataa ctaggctcat aatatittag tacttttagt tgaattggcca 27960
agaaaaaaat tcacgttacc ataaaaagtc aaaccaagta acaattatc taaatttcaa 28020
ggaaatataa agcaaaagtat tatgtttgaa catggaacat taatgtaaat aacccccaa 28080
cagttcatga aatagatctt gaactggcag ttgacaaaag aaggctagtt ttggcttaat 28140
tctcttatgc tccaatatct tccctgaagt ctlatittat ttactttcgt ttagcaacag 28200
tactctgaga ttggtgtgca tctggaaaa tctacttctt ttcttgacaa tcagtatctt 28260
taatttaatt ctacataatg ctctctggaa atattacatt cactatttga tgactcttta 28320
aaaaataatt caatgtataa attatatact tttgttgagt aaattgtgt cctgtaaaaga 28380
tacttttaaa tccaaatgta ttattttggg aatgtgacct caittggaaa cagggtcttt 28440
gcaggtatga tcaagttaaa atagatttt actggattag gatgggtctt aatacaatga 28500
ctgttgtact taagaggaag atttgtacag agacalacac acacacaaaa gaatgccatg 28560
taacgttagg caccgagaa atcatgtgac aatgaaggca gagattggag tgatgcactt 28620
atgagcccaag gatggccagc aacccccaga agctggggag agacaaaagg tgcctcccta 28680
ggatctccag agcaagcata aatctgccag cactttgatt taggacttct ttctccaga 28740
actgtgagaa tagatttcag ttctaaagcca cccagtttgt ggtactttgt tataggagtc 28800
ctaggaaact aatgcaacat gctatgtgt aaataaacag tagttctaat tggatataat 28860
aataatttta agtatatttt attattaggt cagggtgagta ggaatttggc tggtagacta 28920
attatcaatg ttgtattttc tgaaaagtta aaatattccc attcagtaaa taatacttgt 28980
ctaaaagtgt ctatctgtat ttctctaaaa caaagcaaaa attaaaatgg agtcagttaa 29040
gtacctgaaa aatgtgaaaa aggaagaaaa aatcttttag gaaagatttt tcttaaaatg 29100
gctatataat tgagaaagaa ttttaaaact taaatcatct ggcgttttat tccatttttt 29160
tgtttacatt atcagataca ttatgtatga ttctatacat tatgtatgtt acattcaatc 29220
aatatttatt aaataccctaa aatttgcctag gccttgagct aggtatttga gataggtaaa 29280
taagacaaac atttccctcc cctaaagaga ttattttggc atgaaattta atctgtagaa 29340
gaagtgaag aggccatttg cagagcttcc catgaaaatt caitttccat atctgtctga 29400
gttttacctg atctcttgaa accatttttag catcatttgg ttltactttg tgcctctgta 29460
ttatatgga gaaaataaaa ttacttatt gcacagacaa caaaaaatta attaaagtat 29520
gtgaaccaa aatgttaatt gttttcaaaa ttttttttag tgttcccat tcatcagtat 29580
ccaaatatac tcttagtgtt gcatccatgt tagcataact aaaatgttgt gttcttattt 29640
tttcatctaa ttcaaatca acaatgttca ctittccact ttttttttt gagacagagt 29700
ctcacctgtt cacacccagg ctggagtgtc gtggcaltgt ctggcacac tgcaacctcc 29760
gcctcttggg ttcaagcgat tctctgctt cagcttccct agtaattggg attacaggcg 29820
cccgccacca tgcctggcta attttttgta ttttagtga gacagggttt caccatgttg 29880
gtcaggcttg tctgaactc ctgacctcag gtgatccgcc caccctggcc tcccaagtg 29940
ctgggattac aggcattgac caccacgctt ggcctctcat catitttata att 29993

```

<210> 2
<211> 29993
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 2

```

ttggtttttt ttttaagggt gtttttaaat gaaattaaaa taaaaattat gttttggatt 60
atgagttttt agagcgtttt gtttaatttg atttataataa aatttaattgt taagatagtg 120
ttatgtactt ttgaaaaata aataaatagt aaalggtat tgiagaggta ttttatttta 180
gaggagtggg tttaagggaat tttlaataag tgaattttat atttttattg attttattta 240
taaagtttta ttttttttat tttttttatt tttttaaaa atattttttt ttagtattag 300

```

lgaataltgt	alaaataltt	lgagagtltg	attlatgtta	lgtagggtll	atlggtlttt	360
lgaatalttt	flaagaattt	gglagtaggt	ttllgalttt	aatltttttt	algtgttttt	420
ltaggttttt	lgegtltttt	tlaltgtltt	attltttttt	ttltttttat	tgtltgtatt	480
gtaltgtatt	atlggggttaa	lagaigttag	ggaagggtaa	tgaglaalcg	gtataatatt	540
ltaggaagt	gattltgttt	tlaatigtgt	attlatgaat	tgtltgtatt	tlattataaa	600
laagaltgta	agtaaaaata	taaaataalt	atgaalttaa	aaaagacgtt	tlaaattltag	660
agafttttaag	tatalttttag	ataagaaaag	taataatttaa	ataagtatag	aatlttaaaaa	720
glataatlttt	aaagtfaaatt	ggaataataa	ltttgtltcg	gtlatgaaaa	ggggagggttt	780
gaaaaatlttt	ttlggttgagt	ltgagggtaa	latgggaalt	aatlttttaa	atlaattgttt	840
tlaaatttgt	algtlgagala	attltagggt	glaltlgaga	aalaaatttt	attltttataa	900
ltaggttttt	ttltgtlaagt	tattltttat	ltalggecgg	ttttattagt	tttttattta	960
lgtgtalttat	aaaaaatgtt	ttltattaga	taaatltatt	taataaaaaat	agattatttta	1020
aagatataata	flaagtftaat	aatataggcg	atatggtttat	aatatataaaa	gtgatatltta	1080
atgtataatgt	tggaataaag	gtttttattta	agtaaaaaat	atatltttgt	ttataaat	1140
ltaaaaatttt	gtltttttal	ltaaaltttat	ltlaaatltg	latlgaaaaat	tgacgtltta	1200
tltgatalttt	agltgggtgtt	atgttaataat	atgtataatt	aagataattta	tlagaaggta	1260
glataatlgaa	gttaataaatt	laataatatta	ttttggattt	taaaaaataat	ttltgtlatat	1320
gtattttttat	tlagaaltgat	aaaaaatltat	gtaggagtaa	agltgattttg	aaagttaagg	1380
ltagtgtlaatt	gaaaaaatttg	attlttagaag	gglatataaga	aataltgttaa	gaaaaatttat	1440
tttataattta	gtlttaataat	atgtttaaagt	algaattttt	attlttatlla	aattataat	1500
tttttttttt	tattltgtagg	tgaatttagt	atataatgtt	ttatgtttaa	atgaaatttta	1560
aaatgttgtt	gtttttltgag	gataglattta	aatlttatlat	tgtatfttaat	ttttataatga	1620
tattttgttat	agttatagaaa	latttttaga	latftatgat	tataaaaaat	ttaaattltga	1680
taatttgggtt	gtataataltt	atataatttaa	agaattattt	attltttttga	atgatatftaa	1740
tlataataaat	agttatftag	lgtatlagag	lgtgattaaa	taaaggttgg	tttgaatttt	1800
aggttttgtta	tttatttagta	agtttttaaa	aattttgagt	ttttagtttt	tttataatgtg	1860
aaatggagaa	aatataatttg	laaaattaat	laaatttgtt	tatttatatt	tttttttttta	1920
gtgtalatata	atttggatttt	ltcgttaggt	lagaatttgt	tttlaattat	gttttaatt	1980
cgtttttgtgt	taaltttlat	gtlagaattt	ttttttttt	gagaaattaga	aaaggaataa	2040
ttatgtltgg	taaltgtttat	attlttttaa	ataaatttgt	aggaaagaa	attltagtaag	2100
tgatgagagt	agtaacgalt	gtttttatta	ttttaaattt	ataatattat	tttttttaga	2160
gtttttlaag	talgtltagal	aatlttttat	tlattataaaa	ataaatttgt	attataagta	2220
lttaggggtg	ataltgttttt	tgaatttagt	agtttttata	ttagtltgat	aagatttaatt	2280
taaggttagag	gatgaatttt	ttttttttaa	ttttttttag	aacgtlaattt	agtgaaftata	2340
ttaaaaattaa	attlttttttg	aatgggagta	attttttacg	attaaatttgt	aatltttttag	2400
attatatttta	aggtaaatgt	gaggttgtltg	latttatagg	tttgtgtatta	gagattlatlg	2460
gattltgttt	tggaataagtt	attlatgalt	ltttgggttt	tggttttttt	attttttata	2520
lccgtttlaa	aatgaltatc	gtagagtgtt	latggaagtt	aaatgaattt	atgtattata	2580
agtgattaat	ataaaltgtt	atatttagtg	atttatfaat	aaattaaaa	atttatattt	2640
aatatgatag	agaagggttc	gttaaaaatag	ataatagggt	tttggaagag	gtgattaaat	2700
ggaftgtaaaa	ttatfggalt	gtttatfttcg	lttatftttg	tttgtttttt	tggttgttgt	2760
alataatagtt	gtgggtataa	aatcgtlaaat	tttatgttag	cgcgtagtgt	atcgttagaa	2820
ggfttagata	cgaatagtta	ttttaglaa	gttgttagag	aagttttgac	gtcgtttttg	2880
aagtaagatcg	tttgttgttg	attlttgggc	gtttgggacg	gattgttata	tttgtattta	2940
glagtaltgg	aagggtttta	ggtttttcgt	agttatagtt	atttttagat	cgttttagtt	3000
tttataaatat	alattttttac	ggaaaaagggt	attttttttc	gttagaaaaa	gcgtttttagt	3060
ttgttttggg	ttgtttttta	ttttacgttt	ttgttaagta	gcgaagtttt	tttgtttttt	3120
ttttttgggg	taagtfgaaa	ggagtftcgt	aggggtftcg	tagttgtttg	tlagggggaa	3180
ttgggttagcg	agagagtttt	aggtaatttc	gggggttgtt	ttatagaagt	aggttggggt	3240
cgaftagltgt	ttttcggttt	agggaggaga	gcgcggtlcc	gggttttttt	ttttagtttg	3300
gaggttgttag	lctgttcgalt	cggfttcgggt	gggggcgggg	tgggggcgcc	gcggagggtta	3360
cggagatttac	ggcggcggtta	ttcgggaatt	ltagggtttc	gaggtttttg	cgggtttttta	3420
cgcgagatcg	taaatatga	taattagtag	ttatttcgagg	tttaataaaa	cgcgagttgg	3480
tttttcgcgc	gtcgtlctgt	ttcgcgtttt	lggcggtttt	tttcgaggtt	ttcggcgggt	3540
ttacgagttc	gtagtagtcg	gtlccgacgt	cgttttcgtt	ttattttttt	gcgttaagtgc	3600
gaggttgttcg	gtlaccggcg	gtacgtttcg	gtcgttttcg	gttttcgcgt	aaaaatttta	3660
ttttgtttac	gtlaagttgt	cgttttttta	gagaggggga	aagagttlcc	ggaaaagtgc	3720
gggagltgac	atltccggcg	ltgggcgcgt	tttttttttt	tttttttttt		

ttttagcgig gtgaagcgag gtttgggaagt agacgtgigt gtgtttgttt ttttttgcgt 4920
 cgatagatga ttccgaatit cgtttggtag tatitgaag agttttttt ttttlttgc 4980
 gagatititga atagtctcga gcgatlaggg aalttgcgga tccagttcgg tggtagagti 5040
 ggggcgaaaag tagagagcgt aatttaait tttttttt ttttttltt gggaggatag 5100
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt ttttttttga agataacgga ttgtcgtttg 5160
 gggtagagat gtgtgcggga gagtggigtg gagatitit ttttttatcg cgttttttgc 5220
 gttttttttt gtattttcga cgggttttag agagtattt atgaatttta attttagggg 5280
 aggggaggaa ggtttaggtt tttttgtttt tttttttaag gtgtagaata gcgttcgggc 5340
 gtgtgttttg gtttttagat agttttacgt ggagtaatt cgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 5400
 tgtgtgtgtg ttgtgtattt gattttgtag gaggtaatag gattttgttg tttaaattta 5460
 gtgggtcgtt ggtttattat ttgtttttt ggltgtatt atagatttt tttaaaattg 5520
 atatttaaga gaatttaatag gtttaggttt atatttaagg tttattttta atagtttttt 5580
 ttttttttta ttttttttgg ttgtgtattt tgggattaac gtaattgttg gagcgaata 5640
 ttttttttgg aatttgggtt ttgtttttt tttttttt tttttttt tttttttt 5700
 ggggttttgt tagtttttagt cgggtttttt gcgggattta ggltgggagt tttaggagcgt 5760
 ttaataatcg cgggtttttt atttagtgtt ttgaagttt ttttttatcg taggtgtttg 5820
 ataggatga aagttagcga ttgtttttt gtttlttgcg ttgtttttgt tttttttt 5880
 tttaggaagg gattgtattt gaatttttt ttccgggtacg gtttggttt aagtagaatt 5940
 agttttttt tttttttttt ttgtttttta aattttttt gtaagttaa atttgaaga 6000
 ttttttttta gagggggtgg ggagagaatt ttttttttt atatttgata cgtgatcgg 6060
 agcgttttag gagatitgt ttttaagatt ttgtgtattt ttttttttta ttttttttta 6120
 agaaataaaa agtagtagta ataaagata gattttttt ttgtggagta gatttttaga 6180
 atttgaattt tatggtaata atatcgaaag tagatataat ttttttttta ttttttttta 6240
 taaatcgtaa aatagattt ttttttttta ttttttttta taagtattt aaagttaa 6300
 ttttttttta gaaatitgt ataaagatt ttttttttta gattttttt gttttgaag 6360
 taataataat agattttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 6420
 ttttttttta taagtaagg ttttttttta atatttttt ttttttttta ttttttttta 6480
 ttttttttta gaaatagta ttgttttta ttttttttta atttttttta ttttttttta 6540
 ttttttttta ttttttttta gattttttt ttgtttttt ttttttttta atttttttta 6600
 ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 6660
 ttttttttta ttttttttta tagtttttt aattttttt atttttttta ttttttttta 6720
 ttttttttta ggttttttta ttttttttta aattttttt atttttttta aagtttttta 6780
 gatttttta atttttttta ttttttttta ttttttttta aattttttt aattttttt 6840
 ttgttcgggt gatttttta ttgttttta gtttttttta ttttttttta ttttttttta 6900
 ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 6960
 ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 7020
 agatttttta atttttttta ttgttttta gtttttttta ttttttttta gatttttta 7080
 ttttttttta atttttttta ttgttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 7140
 ttttttttta ttttttttta gatttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 7200
 ttttttttta aggttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 7260
 ttttttttta gtttttttta agatttttta aaggttttta ttttttttta ttttttttta 7320
 gtttttttta aatttttta agatttttta ttgttttta gtttttttta ttttttttta 7380
 ttgttttta ttttttttta aatttttta atttttttta ttttttttta ttttttttta 7440
 gatttttta atttttttta ttgttttta ttgttttta ttttttttta agtttttta 7500
 gtttttttta ttttttttta ggttttttta gtttttttta atttttttta atttttttta 7560
 gaaataataa gaaatgttg ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 7620
 agtttttta atttttttta aatttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 7680
 agtttttta ttttttttta ttttttttta atttttttta aatttttta ttttttttta 7740
 ttgttttta ttgttttta ttttttttta atttttttta atttttttta ggttttttta 7800
 ttttttttta atttttttta ggttttttta atttttttta ttttttttta ttgttttta 7860
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 7920
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 7980
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8040
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8100
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8160
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8220
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8280
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8340
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8400
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8460
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8520
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8580
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8640
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8700
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8760
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8820
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8880
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 8940
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 9000
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 9060
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 9120
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 9180
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 9240
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 9300
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 9360
 ttgttttta ttgttttta ttgttttta atttttttta atttttttta ttgttttta 9420

agtattgaag ttaaagaaaa aaaaltaagt attigaagaa acgtattaag taatagtgaa 9480
 taagaalatg gtttaaatlaa ttatagttat gaaggttgga tagtaaalga ttgaatttgg 9540
 agaaatgttg tatttttgtaa tgttttttaa ttattaaagaa ttatagatta gattttttaa 9600
 atattttaat aatatgttga attttttttt gtttttttaag ttatttttaa attggttaaa 9660
 ttttttttaa tttgtatttt tttgtttttt gttttttgtt gtttttaagt tggttttgaa 9720
 ttttaaaatt gtatatttat gtigaattaa ttaataaggt ttgaagagti aaagagtgta 9780
 tgaatggaatt ttggaggttag gtttaaatlaa taatggagti gtttataatt tggaaaata 9840
 tttaatttat ttgtttacgt tatgttgtaag gttttttgta ggtaaatatt ttgttgtta 9900
 ataatttgtt ttataatttt atagtatttt ttatttgaag tagtggtttt tattttttta 9960
 ttattttata tatttagtta cggatttttt tatttaaatg gaaatigatg atatgttttag 10020
 tagagaaatg tttatttgtt ttagggtgaag taggatgtag gtatttttag aatgatttat 10080
 taatagttat tttttacgtt ggtcgtcgtt ttggagtttt tttaagtg ttatttaagt 10140
 atggaaattg ttgtaaaaaa atttaagttt ttgtataaaa ggggttaatt tagagtattt 10200
 gtttttaatt gttttatgtg tatttttaaa aaatagattg ttgatacgg taaaattatt 10260
 tttagtgtga tatatttagta gaaaggtgtg ttattttttt ttittataat ttgagtattc 10320
 gtttttaatt gtttttaatt tttttttttt atlgagaaaa ttaaaattga ttaaaattgt 10380
 ttttgttgtt agttataggt ttgaatgagg tataaaggat ttgtattgt aaaggttgat 10440
 ttattttaatt agaatttttt ttttttttta aagattgtta gaagaaatatt tagtagtggt 10500
 ttattttgat atgatttttag atttttacgt aaattattgt tatttttttt gttatttttt 10560
 tttttttttt tttaaaaatg aaagggtatt ttttttgtga agattataat taaattataa 10620
 aaattttatat ttatgttgtt ttaagtttaa ttatttttat aaaagtaata gtatagagtt 10680
 tgaattttta ttitttaatt agttaggtga ttatatatcg ggagggttta ttatgtataa 10740
 ggtttatata ataatttata gattttttga tatatttaac ggagtgattt attttattata 10800
 ttattttttt gattttgaat ttitttaattg taaaagattt gaaaagaatc gaattgtttg 10860
 atttaagagat tgaatttttt taattttta ttitttagtat ttgaaaagtg atgattgatt 10920
 gggggaattt gtagattttt atattttttt attttttttt ttattttttg aatgtaaaatg 10980
 tataatttat tgcggtttatg attttaagttt ttttttgtta atttaattgac gttgtagggtg 11040
 aattttattt agattttttt ttgttaggttt tttagtaatt taaaataatg ttitttagtag 11100
 gtaattttaag tatgtaaaat ttaataaatt ttttaagaac ggttaatttta ttgttttat 11160
 ttgttttttt ttgttttgtt ttgtttttgt atttaatttta gttgataaga tgaatgtatt 11220
 gttatttttt ttagtgtatt tatgaagaat tttaatttag gtttagtttt tttttttaat 11280
 ttttttatatt agtttttttaa ggttttcgtt atgaaaaagg tttagtaagt ttgtgggtatt 11340
 ttgttaaatgt ttgttaaatg tttttttttt atttagtgtt ttgaagattt gtaaaaatag 11400
 agttggatgg atagattttt tttttttttt gttatggttt gaagattttg gattttttat 11460
 ttgtattttta tttttttata tttttttttt aggaattatt agagagagaa ttattgtaat 11520
 taaggttata gtttttaatt ttagggtatt aaattagttt taggttgata attgttttat 11580
 atatttttgt tctatttaatt gttgtttata taaatatagtt tataatattt tgattgtttt 11640
 ttttgggggtt tattttggat ttgtttgaag ttgtttttta ttttttttta cgttttttaag 11700
 atattttaatt atattttgtt atgatttttt ttgaggtttt ttggatttta aaatttttta 11760
 aaaaatttgt ttgtttttta ttgggttaatt tttaaaaatt ttgttaggga agataatttt 11820
 ttatatgtag aatttttgtt aggtttgttt tttttatttt ttttttttat ttataataat 11880
 tttttttttt agttgtatgg aaaaattgtt ttitttaata ttttttggtt attttttatt 11940
 tttttttttt tgcgttggaat gttttttttt tggaaaataat cgtttttttt ttittgttaa 12000
 tttttttttt attgtttttt taatttttaa ggtgtaaaa gtttagtttt ttgataagtt 12060
 tttttgatatt tttagattttg agttgaacgt tttttttttg ttatttttta agtatttagt 12120
 ttittatttt aatatagttt ttgtttatat gaaattgaa agatttatatt agtttaaaat 12180
 ttgttttaag ttgagaattt attggaagga ttagtgttat ttgtttttt ttattcgtta 12240
 atgtatagtg talttttgga tatattagtt gtaggttagt gttattttt ttattgaatga 12300
 atgagtagag gtatttggga ttgagtaga galttgtata ttgaattatt tttttttgag 12360
 attggaataa gtgagaagggt tagtgattat tataagggtg gattttttta ataatattt 12420
 tagggaggtt ttgtataaat tttagtagaatt tttagttgtt aatttaggtt taggttatat 12480
 gtattgtatac ttgaatttag aattttgtt attttttatt attgggaagt ttgtattttg 12540
 gtggataagt taaggatttt gaaaattttt ggagatcgg taaattttta gtatttgaaa 12600
 tttagagagat ttatttttta ttatttagtg agttaagtag aagaattatgg ggtttggcg 12660
 cggttggttt tattttgaa ttatttagtt ttggagggtc aggcggatgg attatttgaa 12720
 gtttagggtt cgagatttag ttgattaaaa ttgttttttt ttgttttttt taaaaataa 12780
 aaaaattagt ttggcgtgtg ttggcgtttt gtaatttttag ttattcggga ggtttaggta 12840
 ggagaattat ttgaatttag aaggttagagg ttgttagtg ttgagattgt attatttgat 12900
 tttagtttgg ataatagagt gagattttat tttaaaaata aataaataaa taaaaggga 12960
 gaagaataat gagtttaggt ttttgggtta gatttttagtt ttaattttga ttgatttgt 13020
 atatttaata ttattttgaa atagattttt tttagtttt ttatttgtta tagaattagt 13080
 ttattgggtt ttgatgaga atttaattag taaatatatg taaatatatt tagagttagt 13140
 ttgtattga gtatttagtg ttatttttat galttgggtt tttttattag attattttta 13200
 aatttttttag agatttttag agttgaaggt tttttttggg gggtttatgga ttgtgatta 13260
 taaattgggt gtttagtagt tttaagtttaa attagatttt ttgggttttt ttgttaaat 13320
 ttgaggttgt ttggagttt taagagaaga ttttataggt gtttaattgt ttgtatttgt 13380
 tttttacgtt gtgttagtaatt atttttttta gtaaatattt tcttatatag taaatttagat 13440
 ttgttttagg tttaattttg ttgttttttt taattttttt aagtaattat aagttacgtt 13500
 tataatggta gtattttata tttaaatatt aagttttttt agttgttttt tttttagtcg 13560
 taaggtatta attatgagaa ttgttataat tttaaatagt tagttgggtt galgaattta 13620
 atgtaaaatt tttaaaagggt agtttttatat attgttatga ttittttttt tagagagata 13680
 gttaggagga atttagtttt ttatttttag aattttttat ttggatttag atataattgt 13740
 tatgttgtag gatgggttg aaggaaaag gaaagtttaa atatttaatt tttaagtttt 13800
 atttttatag ttgttttgga attgttttta ggtgtatttt tatagtttta aaaaatataa 13860
 cgtttgtatt gaatttttta gtatatttta atagagatt tttaagtttt ggtttattgat 13920
 attttgggtt ggataattta tttaggggat attgttttgt gtttggttag attgttttag 13980

gtatcgttgg	atgttaggga	tttttttt	tttggtaatg	atgggtgttt	tagatatgt	14040
taggtgat	ttgggagtaa	aattgttt	tttlgagaat	ttataattta	agtagat	14100
aatattat	gatattgta	aaaaattt	agggttt	ataagaggat	tgittat	14160
ttagttaat	giggagaatt	ttaatatt	ttttlaagt	ttaaatata	agttaaata	14220
ttttatlag	tttggttga	tagattaat	ttgtatagag	gggatttata	gatacgt	14280
atatagatt	attatttta	gtatatttt	tttttttga	aaataatata	gagtgagg	14340
aatagaata	ttgagagaga	gtatagga	aglaaata	ttttgaa	attatagt	14400
ttttttt	gggtattgt	tagtagatg	tttggatt	tttttaata	atgattat	14460
ttttttat	tttgggtta	aattattgt	aaataagaa	ttttatttt	tttagttgt	14520
agtttagaa	aaggtaaat	tattgata	tataattgt	gaagattaaa	attatttag	14580
agttaaata	tttgtttga	atgagaa	tttaaaaga	ttatgttag	tttttagtt	14640
taattataag	tttaagatt	tgagttata	ataattgt	agttagaaga	aagtaaaaa	14700
aaatataata	tattgtaaaa	tttttttt	tgaatttt	gatttaaat	tttaagttt	14760
tattttatgg	gtttgatgt	gattataata	ttttattat	gaaatgata	ataattgat	14820
taagtaaat	tgaattgt	ttgggtata	ttttatata	atttaagt	ataatgaaa	14880
tattttaaaa	attatttga	taaaatggga	ataataat	ttataaaa	tgagagagga	14940
taatttttt	tataatgatt	ttgggttga	ttttaaaa	attttgaaa	atgaaatatt	15000
aatattataa	ataatgatt	agattaat	tttaagagt	tttaaatagt	agataatt	15060
tattttat	gaaatgtta	agattatt	aatattata	ttatgtatt	tttaattag	15120
tggtttat	ttaattgt	taggtagata	attatgga	tagttagatt	aatttggaga	15180
ttttatata	ttttatatt	gatttttaag	taggtagg	agaggtatt	gaaatata	15240
atataata	atataata	atataata	atataata	atttttttt	tttttttt	15300
ttttttgat	ttgttttt	attttgaa	gtgttttag	gtgtttaa	gttttaata	15360
tagtatttg	tgtttgata	aaatatttt	ttgttttt	gggtggaga	gattttgt	15420
agttttt	tagtagagag	ataagttgg	gtttgggt	tttaagtata	gggtggagg	15480
gttttcggg	agttttcg	agaatttg	ataggggt	aaattataga	tagttggaga	15540
gagtttt	ttattttg	ataggagt	ttaaagaagg	atagcgaat	ataggttat	15600
ttaggatt	tatttttag	attgaacgg	aagtttag	gttttttag	tattggaga	15660
cgtttaaaa	tttagaggt	ttattttt	aaatgagat	ttttgggt	tataaattaa	15720
ggaatttt	agagatttt	agttatata	tttttttt	aggttgatt	ttgtatagt	15780
gggtttta	gttttaag	ttattttga	ataatttt	ttttataat	tcgttagtta	15840
tttttttt	ttttttgt	atattttat	tatttttt	ttttatgt	tttaatttt	15900
taattttat	gttttagtt	ttttttgt	ttatttgg	aaaataata	taataata	15960
aattttt	tttttaag	tttagttta	atgttttt	ttttgtga	tttttttaa	16020
ggtttaggt	gaatttag	ttttttgt	gtaataat	agtttttt	ttggattgt	16080
aatataat	tagattgt	ttgggttt	ttatgtgt	gttttttag	agagattat	16140
aatttataga	ggggagaga	tatttttt	tttttcgt	attttata	ttggagatt	16200
taatggaat	taagttat	tatttttt	tttatatt	ttaaagggt	taggtttta	16260
attagatatt	tgtaaagg	gaattttgt	aaatttttg	aaaattgt	ttttttgt	16320
tgtgtttat	aaagttgt	tattgttt	tttttttt	aatttatt	aagttttat	16380
tgtattaa	tattttat	tttttagtg	aaaaatagg	atgttcggc	tattttgt	16440
tttttaata	attgata	aaaagata	tttttcgt	aggtttat	tttttata	16500
tttagtttt	tttagaa	gattttgt	ttttgttg	ttttgtta	agatcgttt	16560
tattttatt	tgaagaatt	ttattttta	gaattataga	ttttattga	gagaaagt	16620
gtttttatt	tgtttgtgt	agtttttaa	aatgtgaga	ttaaaaatt	tagatttat	16680
tattaaaa	atcgttgt	ttttgttag	ggaattata	tttttttt	taggtata	16740
tgaggaa	aaaaatttt	gttttagtt	tagttgttg	tttttaggt	ttttttat	16800
aaagattgat	aagattttt	aaaaattat	aatttgtta	tttaggggg	aaagttttt	16860
tatttttaga	aatataatt	aattaagatt	attgttttt	atagttttta	aatttgtgt	16920
tttttttt	tgtattgt	atttttagt	atagtttagt	ataattgt	attattatt	16980
gataaaat	attgttttg	tttttagtg	gtttatttt	tttatagcg	tttagatt	17040
agattaga	agagatttag	tttaatttt	ttattttga	gatgagatt	tgtattat	17100
gattttta	ttttaagtt	ttattttga	ataaaataga	aaaagaga	tttatgttg	17160
ggattttta	tgtttttat	tttatatt	attatttt	ttttattgt	ttgtttttga	17220
tgaggatt	agaattgt	aattagatt	ttttgtgt	tatttaggt	ttgtattta	17280
ttagcatt	gattttgt	atgataatt	tttagttgt	gtaagttata	gttttagtat	17340
gtgtatttg	ggaataata	tagtattcgt	tttaggt	tgtaaagg	aatgaaatt	17400
atgtaggaa	gataattgt	tttagtttg	gtttattata	aaagtttag	tttagtttg	17460
aatgtatt	ttggaata	atgttagtg	tatttgata	ttagagaagg	aattttat	17520
tgttaaag	agtttttt	tttaattgt	tatttaaaa	ataataata	gtttatttt	17580
gtataata	ttaaaataga	gatgalag	gttttttt	agaggaaatga	tttaggggag	17640
taagagag	gttttggat	gttagatt	tttttttt	tggtttgt	gtttgttag	17700
tgaagtt	tatttaata	aaattttat	gtatttaatt	ttgtattat	gtattttat	17760
ttattgtta	tatttttt	tttttaaaa	agtttttaaa	atcgggata	atttaagta	17820
aaaagttg	ttatttttt	ttatttttg	ttaatttagga	taagttgt	tatttagat	17880
tgtatttt	taggtatt	ttttttata	tattgttaa	tgtataat	atgtaggat	17940
gtaatttt	ttattttat	atttttaatt	tttaatagg	tattgatt	tttaaaatt	18000
gtttttgat	tgttgaatt	tgaataatt	tttatatt	tatatatt	ttgggtgt	18060
ttattttat	gtatttag	attttata	ttattgttt	ttttttgt	gtattttat	18120
attgtttta	tattttatt	atttttaagt	atgtttatt	gatttttt	atgtttttc	18180
gtattttgt	taaaaatt	tgtagata	atttttag	tattttat	agataaat	18240
gtattgtat	ttttataga	aaattttaaa	atgttttt	aaaagatt	tgaatttt	18300
atttttaagg	taataatt	attttttta	taaaaatt	gtgtaaaa	tttaattaa	18360
ttgaatttt	taattatt	tgtttttgt	aaagaaaa	gttttagtag	taatttttt	18420
gaaatttt	tagtaatt	aatatttt	tatttagg	ataataatt	tttaaacga	18480
tattattta	atataata	ataattata	taatttag	ttatttta	aatatttag	18540

attatatttt atgaatgtat attatattta tttatggttc glaagttaa atgttaggaa 18600
 gaaataaatt agtaataita tttttattat atttttttt atttagtatt attaaatatt 18660
 tattagaatt attaggagaa aigggttttaa tttttatgtg attggtaga attttatagg 18720
 aatgatatai tgtttattta glaagagttt attttgtgtt aggtatagtt ttaagtattt 18780
 tatataatatt acgatagttt ttttaatatag agatgaagg tatagatait gtataagtaa 18840
 taaatgatai tttttattta taaatgtgtt galaaatatt attatatait ttttaatat 18900
 agtttgttta tattaatgat taatttataa atttgttatt taitataatt tgttttaagt 18960
 ggaaataaaa gtttaattgtat taaaatttag aaaattgtta ttttaattgtt ggttaaagta 19020
 atttgataga tatagtittta aaatgaagta tattaatttag ttgattttgt tgttcgattt 19080
 ttataatgtag aaaattttgt ttttagaata ttttagtttt gtagtttttg gtttaagattt 19140
 tgattaaatt ttaattgttta ttttagtttt ttaaaaagta gtttaattta gaatagttaa 19200
 tgtatttttt ttgtattgtta taaataagg tttaattttt ttgtgggttt tttttttgtt 19260
 agaatttttt gttattttta gggattttat aggaattata tatataaaat tgaataattt 19320
 attattattg ggaagtgttt ttgtgttttt tagaaggaa tttttgttta atttaagttt 19380
 tgtattgttg tagaattgtt aatttttttt ttttaagaaa ttttatgtat gtagttaaaa 19440
 atttttttaa ttgattaggg atttgtttta tttttttaga agtttttaag agttatttta 19500
 tgggtataag tttagattgt atttagaatt tagaaattta tgaatcgtt agaggttttt 19560
 aaaaattgtt ttaataatttt tgattttatt atataaaat gttgggttagt ttggaaaaat 19620
 aaaaataatt tttttttttt aacgtagggt aggtttgtga tgataaattt ttaattgttt 19680
 tgaattttta ttgatatttt ttttgtttaga agtaattttt attatttagt aaatgaattg 19740
 gagaggtaatt aaatattgatt gatttttttt ttttgattaa agttattttt tttatttagt 19800
 tctatttagt attttttttt tttttggaaa atgtattata taaattattta tagttttttg 19860
 tttatttaatt aggggaattta aaaaacgttt tataaacgtt gaattaaaa tttttattgtt 19920
 gtgagggaat taaattttta gtaattattt ttttttatag ggttagaaa tgaagtattg 19980
 agaaattata aggttttttt aaagtattat attgagttat ggttagataa gaaatttata 20040
 attttgtttg tttagattta tttagaattt tttagaactt aattttattt tttttgata 20100
 tgtgtttttg aagtattatt tttttattgt ttattttatt tttttttatt ttattttatt 20160
 atgtattttt gttattttga ttattttatt attttttatt ttattttatt attttttttt 20220
 aatcgggtgt ttgtattgat atagttttga tttagggatt atgaattttt tgaatttata 20280
 tatttttagt attttttttt agaaattttt tttttttttt ttacgattat gaaaaagaaa 20340
 ttaagataat aaaaaattta agttggattg tttaagtgtt ggtttatagta gttttttatt 20400
 gtagattttg aagttaattt agggattgaa tttagttttt taagtgtttg aataagaatt 20460
 tggttgaagt ttggaggag atgtttgggg tatagattgg ggacgaggaa aaatttatgt 20520
 atttttagag agttattgaa ggatttagtt ttattttttt attattttatt gttttttatt 20580
 ttggtttagt taagagagag ggggttaatt attttgtttt ttattttgtt atttttttga 20640
 ttttagtttt ttcgtttttt attttttttt atttcgattt tttttttatt agtttaattt 20700
 gtattttttt gctttttttt ttttaaaatt gttttttttt attagttttg ggaatttat 20760
 tttttgatcg aattgtttgg gtttataagta atttgaattg aggaaggttt tttagtaatt 20820
 ttttttagtt agttattttt aalagagatt tttagattcg tagtttagtt attttttttt 20880
 tttttttttt atagagagtt tagttgggtta tttttttgtt ttgttttttt gttttttttt 20940
 tttagttttt agatttttaga tttagatttt gttttttttt gttttttttt ttattttttt 21000
 ttttgaaga gttttttttt ggggtttttt taggttttaag agttattttt tttttgggag 21060
 atgaattttt agattttttt aagaattttt aagtattttt taaatttttt ttttttttag 21120
 ttttaacgtt agtttttttt tttttttttt ttattttgaa gaataatttt gttttttatt 21180
 aataagttaa tagaattttt ggggtttttt taaaggtttt tttttgtttt ttgaagattt 21240
 attatttttt attttttttt tagtttaatt gttttttttt attttttttt ttgggtataa 21300
 atgtattttt ttgggtataa tttaattttt tttaattttt ttcgtttatt ttttaatttt 21360
 ttgatttttt atttaatttt atttaatttt agtttttttt ttgttttttt ttaatttttt 21420
 ttttaagtaa ttattttttt gttgtttatt gaattttttt attttttttt gttgggaaat 21480
 aaagattttt ttttaatttt aagaattttt ttgttttttt aggggtattc tttttttttt 21540
 gagagaaaaa gatttaggaa gataggaaat atagttattt ttttaatttt aatagttttt 21600
 tatatttttt aaagttaggt atatttaggt gaagtataac gttgatttta ttttaaatatt 21660
 taaatttttt ttgatttttt tttttttgaa tttttttttt tttagttttt taaaggtttt 21720
 ttgatttttt gaagtatttt ggggtatttt ttggttaaggt ggtttttttt ttaatttttt 21780
 tatagatttt gttgaatttt tttttttttt aaattttttt ggggaatttt ttgagaggaa 21840
 aaagggtatt taaatttttt ttggtttttt aatttttttt ttggtttttt aaaaattttt 21900
 taagtgtttt aaattttttt aaagtttttt gtattttttt taaatttttt ttttaatttt 21960
 attttttttt gatatttttt aaattttttt ttggtttttt gatttttttt attttttttt 22020
 attttttttt attttttttt ttattttttt gttttttttt tttttttttt tttttttttt 22080
 agaatatttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22140
 gttttttttt attttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22200
 gggatttttt ttattttttt gatttttttt agattttttt ttattttttt ttattttttt 22260
 tttagatttt ttttaatttt ttattttttt gttttttttt aaaaattttt gtttaatttt 22320
 ttttaaaaaa attttttttt tttttttttt ggtttttttt ttattttttt ttattttttt 22380
 tttttttttt ttattttttt tttttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22440
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22500
 attttttttt gttttttttt gttttttttt attttttttt tttttttttt ttattttttt 22560
 gttttttttt ttattttttt gttttttttt acgatttttt ttattttttt tttttttttt 22620
 ttgggttttt gctatttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22680
 ttattttttt attttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22740
 gttttttttt attttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22800
 attttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22860
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22920
 attttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22980
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23040
 gaaatttttt tttttttttt tttttttttt gttttttttt ttattttttt ttattttttt 23100

aatttgaagg tgggtcagat ttttttattt ttttttlaaa aaatgigata aatttttttag 23160
atitititit ttttggatit ttttttittt ttttttttgg tttatcgtta taaaagaaga 23220
taaitgataat aaacagataa taataataaa gtaaacgtat tttttttttt taattttttt 23280
atattattaa ttttttatta attaagggtt galattttaa agttatattt gttttattag 23340
ttatttttat atagtitttt tttttttttt atgtattttt tttatttttt tttattttta 23400
ttttttttag ttttttttta ttttttttta gttttttttt tttttttttt tttttttggag 23460
cgtttataga gtttttaagt ttttttttta tttttttttt tttttttttt gtttttttta 23520
aatttgaagt agatgtttt ttttttttta attataatgt tttttttttt tttttttggg 23580
tttaagggtt ttaagggtat taaaaatttg taataattaa ttgttttaaa tttttttttt 23640
atitattttt tttttttttt taattttaaa ttttttttta tttttttttt attgaaatgt 23700
gatgtttttt tttttttttt ttttttttta gttttttttt aaattgtttt tttttttttt 23760
agtittttta ttttttaagg atttttttta atttttttta ttttttttta ttttttttta 23820
agggtataaa ttttttttta ttttttttta agttttttt ttttttttta ttttttttta 23880
tttagagaat gtttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 23940
tagttttttt agattttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24000
atattttttt aagtttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24060
atttagtata ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24120
aagtgttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24180
gtttttttta gtttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24240
ttttaagatt atattttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24300
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24360
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24420
agtgttaata ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24480
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24540
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24600
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24660
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24720
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24780
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24840
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24900
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 24960
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25020
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25080
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25140
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25200
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25260
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25320
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25380
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25440
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25500
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25560
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25620
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25680
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25740
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25800
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25860
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25920
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 25980
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26040
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26100
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26160
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26220
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26280
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26340
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26400
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26460
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26520
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26580
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26640
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26700
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26760
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26820
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26880
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 26940
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27000
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27060
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27120
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27180
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27240
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27300
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27360
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27420
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27480
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27540
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27600
ttttttttt ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta ttttttttta 27660

gttttgagat	agagcgggaa	ttagattatt	ggtttataaa	atagiatgta	gttattgtta	27720
ttttttaatt	ttatattttt	attatagagg	aatgtttttt	ttatttgatt	tgagagaatgt	27780
tttttttttt	ttttttataa	tttgtgaaaa	ttaaatgtta	aaggaaatlaa	tataataatt	27840
attgtlaaat	tatgatgtaa	aaataaattg	tgtttgtaat	tagtttaggt	agttttattt	27900
ggtttlaata	tataaaatla	ttagggtttat	aaatattttg	tatttttagtg	tgaatgggtta	27960
agaaaaaaat	ttacgttatt	ataaaaagtt	aaatlaagta	ataatttaatt	taaatitttaa	28020
ggaaalataa	agtaaagtat	tatgttgtaa	tatggaaat	laatgtataa	aatitttttaa	28080
tagtttatga	aatagatttt	gaatttgtag	ttgataaaga	aaggtttagtt	ttggtttaatt	28140
ttttttatgt	tttaataatt	tttttgaagt	tttattttaa	tttattttgcg	ttagtaaatag	28200
tatttttgaga	tggttggtgta	tttggaataa	tatttttttt	tttttgataa	ttagtattttt	28260
taattttaatt	ttatataatg	ttttttggaa	atatttataat	tataatttga	tgacgttttta	28320
aaaaataatt	laaagtataa	attataatag	tgtggtagat	aaattgtgtt	tcgtlaaaaga	28380
tattttttaa	ttttaatgtt	tgtatttggg	aatgtgattt	tattttggaaa	tagggttttt	28440
gtaggatgta	ttaagtlaaa	algagatttt	atgggattag	gaatgggtttt	aatataatga	28500
ttgttgtatt	taagaggaaa	atttgtatag	agataatata	atataataaa	gaatgttatg	28560
taacgttagg	tacggagaa	attatgtgat	aatgaaggta	gagattggag	tgaatgtatt	28620
atagattaa	gatggttagt	aatittttaga	agttggggag	agataaagga	tgttttttta	28680
ggatttttag	agtaagtata	aatittgttag	tattttgatt	laggaattttt	tttttttaga	28740
atttgtagaa	tagatttttag	ttttaagtta	tttagattgt	ggtaattttgt	tataggagtt	28800
ttaggaaatt	aatgtataat	gttatgttgt	aaataaatag	lagttttaat	tggtataaat	28860
aaataattta	agataatttt	attatttaggt	taggtgagta	ggaaattgtt	tggttagatta	28920
attatttaag	ttgtattttt	tgaaaagtta	aaataatttt	atttagtaaa	taataattgt	28980
ttaaaagtgt	ttattttgtat	tgttttataa	laaagtaaaa	attaaaatgg	agttagttat	29040
gtatttgaaa	aatgtgaaaa	aggaaagaaa	aatitttttag	gaaagatttt	ttttaaaatg	29100
gttatataat	tgagaaagaa	tttlaaaatt	laaattattt	ggttgtttat	tttatttttt	29160
tgtttatatt	attagatata	ttatgtatga	ttttatata	tatgtatgtt	atattttaatt	29220
aatatttatt	aaatatttta	aatttgttag	gttttgagtt	aggtaattgt	gataggtaaa	29280
taagataaat	attttttttt	tttaaaagaga	ttatttttgt	atgaaattta	atttgttagaa	29340
gaagtgaag	aggttatgtt	tagagtattt	tatgaaaatt	tatttttatt	atttgttgta	29400
gttttatatt	atttttgttaa	attatttttag	tattattttg	ttttattttg	tgtttttgta	29460
ttatattgga	gaaaaataaa	tttattttatt	gtatagataa	tataaaattta	attaaagtat	29520
glgaaattaa	aaatgttaatt	gtttattttaa	tttttttttag	tgtttttttat	ttatttagtat	29580
ttaaaataat	tttttagttgt	gtattttatgt	tagtataatt	aaaaatgtgt	gtttttattt	29640
ttttatttaa	tttataattta	ataatgtttta	ttttttttatt	tttttttttt	gagatagagt	29700
tttattttgt	tataatttagg	ttggagtgtta	gtggtatgat	tttggtataat	tgtaaatttc	29760
gttttttggg	tttaagcgat	ttttttgttt	tagttttttg	agtaattggg	attataggcg	29820
ttcgttatata	tgttcggtta	atttttttgta	tttttagtaga	gatagggttt	tattatgttg	29880
gttaggttgg	tttcgaattt	ttgatatttag	gtgatttcgt	tattttcgtt	tttlaaagtg	29940
ttgggattat	aggtaatgaat	tattacgttt	ggttttttat	tatttttata	att	29993

<210> 3

<211> 29993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 3

aattataaaa	atgatgaggg	gttaggcgtg	gtggtttaag	tttgttaattt	tagtatttttg	60
ggaggctcgag	gtgggcggat	tatttgagg	taggagttcg	agatttagttt	gatttaataag	120
gtgaaatttt	gtttttattta	aaataataaaa	aatagtcgg	gtatgggtggc	gggcgtttgt	180
aaattttaatt	atttaggagg	ttgaggtagg	agaaatcgtt	gaatttagga	ggcggagggt	240
gtagtgtgt	aagattatgt	tatttgtattt	tagtttgggt	gtatagagat	gagattttgt	300
tttaaaaaaa	aaaagtggaa	aagtgaaat	tgttgattgt	gaatttagatg	aaaaataaag	360
aatatttata	tttagttatg	ttaataigga	tgtataattta	agaatgtatt	tggataattga	420
tgaatgggaa	ataataaaaa	aaatttgata	aaataattata	tttttggttt	tataatatttt	480
aatlaatttt	atgttgtttg	tgtataaagt	aaattttatt	ttttttaata	taatatagaa	540
glataaagta	aaattaaaag	atgttataaat	ggtttttatag	gattagggtta	aatataagta	600
gatagtgaaa	atgaattttt	atggtagatt	tgtataatgg	ttttttttat	tttttttata	660
gatttaaat	tatgttataa	taattttttt	aggggaagg	aatgtttgtt	ttattttatt	720
atttataata	tttagtttaa	ggtttagtaa	atttttaggt	tttaataaat	attgattgaa	780
tgtaatata	ataatgtatg	aaattatata	taatgtattt	gataaigttaa	ataaaaaaat	840
ggaaataaata	gttagattgat	ttaagtttta	aaattttttt	ttaaatgtat	agttattttta	900
ggaaaaattt	tttttaaaag	attttttttt	ttttttttat	atttttttagg	tataataattg	960
attttatttt	aatittttgt	ttgttttagg	ataatataga	tagaaatttt	tagataagta	1020
ttattttatt	aatgggaata	ttttaatttt	ttagaaaaata	taatatlgat	aattagttta	1080
ttaggtaatt	tttattttat	ttgatttaaa	aaataaaaat	atttaaaatt	attattttata	1140
ttaaattagaa	ttatgtttta	ttataaata	agtatgttgt	attagttttt	taggattttt	1200
ataataaagt	attataaatt	gggtgggtta	gaattgaaat	ttatttttat	agttttggag	1260
gaaagaagtt	ttaaaattag	gtgttggttag	attatgtttt	gttttggaga	ttttagggaa	1320
gtattttttt	ttttttttta	gtttttgggg	gttgttggtt	atttttgggt	tatagattga	1380
ttattttta	ttttgttttt	attgttttat	gatgtttttc	gtgttttaacg	ttatattgta	1440
tttttttgtg	tgtgtgtatg	tttttgtata	aatttttttt	ttaaagtata	tagttattgt	1500
attaggattt	atttttaatt	agtaaaaatt	tatttttaatt	tgaattataat	tgtaaagatt	1560

ttgtttttaa atgaggttat attttttaaat atagatatta ggatttaaaa gtattttttaa 1620
 cggaatafaa ttatatttatt atatatgtat aattattata ttgaaattat ttttaagacg 1680
 ttatttaaag ttgaattgaa tattttttag aagtatagtt aagaattaaa ttaaagata 1740
 tgattgttag gaaagaagtg ataatttttt agatgtatta ttatttttaga gtattgttgt 1800
 taacgtlaag gaaatttaaa aagaatttag gaaagataat ggagataaag agaattlaag 1860
 taaaatttag ttttttttgt taattgttag tttagaattt attttatgaa ttgtttggga 1920
 gttatttala ttaattgttt atgtttataa ataatatttt gttttattt tttttgaaat 1980
 ttagattaaat ttttttttgg ttgtattttt ttggtaacg tgaatttttt tttttgttaa 2040
 ttatatttaag gtatttaaaat attatagatt tagtgatttt atattattga attaagtaaa 2100
 attattttagg ttaattgttag atatagttat atttttattt ataattttagt aatggtttgt 2160
 atgttaattt ttttaattat tagtttttat aaataataga gaaaaagatt agaattattt 2220
 ttaaaattaa taagagaagt attttttat aataaagata taagatttaag gaataatagt 2280
 aattgtatgt tttttttatg gtttaataat tagtttttgt ttttttttaa gattgtttta 2340
 ttgaaaaata tgaatttttaa atagtattat taggttttgt taaaaataat tgcggttttt 2400
 gtatttgaaa gtaalagtaa aaatcgtaat tatttttgtt ttatttgttag taattttatt 2460
 tttttttat tagatttttt ttttttgtat tttaattata tagattattt attatttttt 2520
 ttttttttaa ttgttttaga gctgatttata aatttttgtt ttgaaaaatt agaattataa 2580
 atttaatttt tttttttatt taaatataa atagtaagtt ttatatataa gttttaagat 2640
 aatttttaga aatggaaatg ggtattttgg cgtcgttttag gtaggagaga ttgtaagggt 2700
 ttttaaggaa tgagatttgt aaggagggtt gagaagtttg tagagaagta tatttaattt 2760
 tttagatttt taggtttagg agtttaagggt ttagtgagt tagattttac atatttgttt 2820
 ttttttaggt galagagcgg agattttttt ttttttaga aaagaaagaa agaaagaaag 2880
 aaatttaggt ttttttaggt ttttttgttt tggtttaaga aacgtgaaat tggagtgag 2940
 ggggtatttt ttaattttat attaggttgt cgcggaatga ggaatcgact ttttatagga 3000
 aacgtttaa ttgtttttt gtttatataa cgttataggt atagtttagt attaaagtt 3060
 aatttttagg ttgttttttt gattttttgt ttatttttgt ttatatatta atatatattt 3120
 aagttttttt aattttttta aaagtttgtt aaattttttt tttttttttt ttttttgtat 3180
 ataggcgttt cgtttatttt gtttttttgt tgggtaggag taattgtttac gtaattggtt 3240
 tttttttttt agtttttgtt ttggagctt atcgtttata gtttaattag agttatgggt 3300
 tctgaaatata gatttttagg agttttttat aaataattta gatttttttt ttgttttttag 3360
 aagaaatttag aattttttta attagtttta ttgttagtta tggtagttgt tagcgttagt 3420
 atcgttttgt taaagggttt ttgaagggtt ttttaggggt gtttttttgt tttttggatt 3480
 atcgttttaa gttagttttt tggggacgat tttttttttt ttttttttag ttttttttta 3540
 ttgttttttgt ttattttttc ttttttttgt agttttttat ttgttttgttag tttagtttgt 3600
 ggatttgtat atgatttttt ttgtagggtt taagtagggt ttagggttat attttttttt 3660
 ttgttttagt aaaaggaaaa taagggaag ttggggagta ttttttttat ttgttttaaa 3720
 tttttagata ttltgggaaa agattttaa attttagttg ttaaaatttt ttgttttagt 3780
 ttgttttaga ttltgggagt gggaaatagg ttgttgaaga gttttattta ttgatttttga 3840
 tatagatttt tttaattttg ggtgggtttt ttaagaattt ttgtttttat tttagattgt 3900
 ttgggttata gaaagtgtta ttatatfaaa ttttaatttt tataatagtt ggtttattgt 3960
 ttgtttttta gatttttttaa ttgttaagtaa attttttaga gctatttttg tataatttta 4020
 aggttttgtt gtattgttat tatattttata aaatattttt tttttttata gatgtatttt 4080
 tagtttaatt ttattagttg ggttttttag ttttttttag ttgtacgaaa ttattttggat 4140
 ttattgattt atttttttta ggataatagt ttgggaaaa attaggttag ttttttttta 4200
 ttgttttaaa ttltaggata taaaattttg aaacgtttta ttttttttgt gaaaaagtt 4260
 ggttttgttag gaaagataga agagaattga tctgaaaga ggagtaaaaa tgaagattgt 4320
 aagaaagttt ttgttagaatt taagtattta gattttttga ttlttaaagt ttatttttgt 4380
 ttgttttttt ttgttttgtt agttttttta tttttttttt ttatttttaga gttattttta 4440
 cgttttttaa ttattttttt tatattttta ttgttataga agtttaattag ttatatattt 4500
 ttgttatatta ttgagaagtt atagttttga ttaatttttt agatgggtat ttgtttataa 4560
 ttttttgtta tttagttatt ttttttgttt ttttaatttt attattgggt ttgtgaagtt 4620
 ggattaggta ttgtttgttt ttaatttttc gggaagttat tttagagaga aagtttaattg 4680
 tataaagaat atttttgttt aatttttttg ttattttttt agagattttg agatgtattt 4740
 ttttggatta ttgtatttat tttttttttt ggtcgttaga aagaaaaata tttaggttgt 4800
 tttagaaata gattttgatt aatagttatg agttttttgt ttgattttta gtttttttaa 4860
 ttgagtttaa ttataaattta gatttttagt ttttttttag ttgtttataa agatagaata 4920
 ttgatttttgt aaaacgtttt atttaattta aaatgtttta aaaaatgata ttgggtttat 4980
 attttttatg ttaaaagtta taataagttt ttatttttga gaattatttt ggtttatttt 5040
 tataagttta ttgtattggt agtttttttt gaattataaa ttatgattat ttgatttttt 5100
 ataagttagt ttaaaatagg ttgttttttt ttgttttgtt ttgttaattgg ttatggttgt 5160
 tttagatttt ttgaaaattt agaaattatt ttgagttgaa ttgttttagg agatattgtg 5220
 aagaattttt agtttaagta attttatttt tttttcggat attaaggtag attttttaga 5280
 ttaatttttt ttttttttgt ttatttttat ttgttttttt ttattagttt gagaaattat 5340
 ttgttttgtt attttgtata ttattgtaag ttattttttt ttgttttttt ttgtatttgt 5400
 tagaagagaa tatattttga gtttttttta gaagtaattt gttttttttt ttgttttaaa 5460
 tttttttttt ttgttaattt gaaatttttt ttgatttaaga ttatatgatt atatatattg 5520
 tttaatttat attttgatt ttattgattt ttltgaggaa aattgtttgt attttgagag 5580
 aatttaagaa tagatttttt aagtttttag ttgaattttt gaaatttttag aaattgtaaac 5640
 gattgttttt tttaaaggaa tttaagttta ttgaattttta aataaagatt gaataaata 5700
 gatttagttt ttgaaaattt ttttatttat ttgataaatt ttatgatttt gaaaagttaa 5760
 tttaattttt taaattattt ttgttttttt ttataaaatg ggttttttaa aattttttgt 5820
 ttatattttt ttatgattaa ataaaaata ttattttaaa atattagatt ttttttgttt 5880
 ttgttagagt ggaagaaaaa ttgttttttt atttttgttt ttatatattg aattaaaaa 5940
 ttttaatttt ttltttttga tttagagta gttttttgaa tttaaaataa tttaattttt 6000
 tttaattttt tttaatttaag agttatttat taattattga tttttaggag ttatatattt 6060
 taattatttt tagatttagg ttaaaagtta ttattttttt atttaatttt tgaatttagg 6120

taagtttgta	aaaalgaata	atititcgat	laagttaita	gtatitgtta	ttitittagit	6180
gtatititgt	ataatataaa	agttgtgatt	gggtititita	gtititgagag	attgataalaa	6240
ttataaaaaa	atataagacg	gataitgtgaa	agaaaaaggga	ataggaaagt	attagttaitt	6300
agtataaata	ggatgttaag	atattitaaag	ttgttaaaag	taggagaata	agtataaaaat	6360
ataatlaaga	laatttggta	ttataatatt	ttgataaait	taaaagtitt	aaaatititit	6420
aaataaagaa	tggtataatg	galattatitg	taataatata	ttatitittag	atititigata	6480
aataagaatga	ataagaagt	gagttlaagtg	gtatititaaa	ggttgtitgtg	acgtititaaag	6540
tgagaagtita	agagaaitita	gattgataitg	gggttggaata	agggtitggag	aagttggatat	6600
gagggataat	atgagagata	tattataaag	ataaagggaat	tatatgaata	taattgataa	6660
ggtaaatitgt	atitittaggt	attatattit	aatitattgag	aaattgatga	tatggaaaag	6720
ttaagaggaa	aaggtagctt	tatatititgt	ttgtititcgt	ttgtitgtta	ttatititit	6780
ttaaggcgat	gggtagggaag	taaaagtlaag	aggtaattita	tagaggaaagg	agttitaaaaa	6840
gtititgtata	ttatitggag	gggggataga	aaaattcgggt	ttattatitag	atttagtataa	6900
gaagtittgt	ttatgatgga	gtititggga	agagaataaaa	agaaaaataat	ttititgagtg	6960
agataaaita	aaaatitlagt	tttgttaggat	gtaaaatitit	aatgtittait	gtatititgtg	7020
tatggaaait	ttaagataaa	aaaaataaat	aaaaataaaga	ttgattitaga	ggtttgaaat	7080
ttittagaait	taggggaatg	taaaatitgt	ttatagagta	taaaagggtit	taagagagaa	7140
atttatitaaa	agttataaat	tataggcgag	gttcgggtgt	ttatgtitgt	aatititagta	7200
tattgggagg	tttaggttagg	tagattatit	gaggtitaggga	gtitgagggt	agttitgttita	7260
ataitggcgaa	atitititit	tattaaaaat	ataaaagtita	gtitgggtatg	gttggtgggtita	7320
ttitgtatit	ttatititcgt	ggaggtitgag	gtaggagaat	cgtitgaatt	taggaggtita	7380
agattitgagt	aagttataat	cgtitattitg	tattittagtt	tggttaatag	agtataatit	7440
tattitaaaa	agaaaaaaa	aatatataagt	tataataaaga	aatataaatat	agttagagagt	7500
agttataata	ataaaitagg	aatitaaagaa	ttgtaaaata	tagagtaaatg	tggaaaaaat	7560
tagataggta	tattataaat	agataaaaaa	gaaatagaaa	taaaattgaa	aagtataata	7620
cgaataaaaat	atatataata	atttgggaaga	gaattataaaa	aatgtititit	aaaatataat	7680
tattgaaitt	tttataaaga	aataaatitaa	atagtaaat	agataatit	aaagaaataa	7740
ttatagaait	ataaggtataa	tttggtaaat	tttaagaagt	gtgtgtitit	tttataaaaa	7800
gaaaaataatg	ataataaaaa	ataataataa	attataatita	tattititit	ataatititit	7860
ttataaait	aatitititag	gaattaaagg	gtgataititg	tgagttataat	tttittattat	7920
ggggagggag	aagttitaaa	tataataaag	taaatatgag	agttatataa	tatggtataa	7980
aatitgaitt	atitaaatgt	aagttatitga	tttgaaitgt	gtttatagtg	aatatitaaat	8040
aagaaitgtaa	ttataaiaaga	tttgtititgt	tttittitaaa	tttgggataat	tttaggaaat	8100
tttattgatt	tagattitit	atttaggttat	ttaggaaagt	ttgagttat	tttittitit	8160
taataaaait	tttitttagta	tttgaatata	aaaatitatt	tattgaitit	gtatitgaat	8220
tagaaitagg	gtatititit	ttataaaatgt	tttittatagt	tttataaaat	ttaaagaitt	8280
ttataaagggt	ttgaaitgt	agaaittaga	aaataatgta	ttataatata	ttgtgtitit	8340
gagttatit	aacgtitagt	tttittitit	ttgtititit	tttataatgt	attgttaggt	8400
gttagataat	aggagttat	tttittitit	gttattitit	atitititit	tttaagttaa	8460
gtacgggtit	tttggttat	aagattatit	tttataatit	aaaaaaatit	tttittitit	8520
aatagggaat	tataagggaat	tttagttagt	tataaaagta	taattititit	ggaaatgta	8580
taagtggag	gtagataata	attaggttat	agttatata	tattititaaa	ttatitaaat	8640
ataaaitgac	gtatataat	agattataat	taagtataat	taaaagtata	tattatataat	8700
taataaaaaa	tttaaaaggaa	aatataatag	ttgaatata	aatataatg	gataatitit	8760
aaagtatgaa	gaattatit	ttgagaaga	ttttaggtit	ttgtititit	gtttgtitgga	8820
gattataait	tttitttagta	aaattgaagg	gggaaaaaag	attaacgtit	aagttatagg	8880
aagattitgt	tttitttgta	tttggatgt	tttitttagaa	tttataagtt	tattititit	8940
gggtitaaat	gtttittgga	tttaaaagt	ttcgggaag	aatititit	agggaagata	9000
tggaaggtta	tataagtaga	aatataagtt	gagttitaa	tttittgggt	gttaagaaaag	9060
aatagaagaa	taagtataaa	aagttitit	ttataatit	tataagaagg	gaggaggtita	9120
gggtitattat	ttacgtatit	tgaagttit	gttatagggt	attggattga	gggaagtgt	9180
tagatattit	tttattitit	aatittatgt	aatitttagta	gttcgattit	aaaatataat	9240
ttcgttaagt	gttggaaga	aacgaattit	gtgaagaaga	cgcgggaata	tattggttaa	9300
attagtaaga	aaaagatcgt	ataaaaaaag	aatitaaagc	gtgagaattg	aaattaggaa	9360
gatgttagaa	tgagaagtag	aatataatgt	tttittitit	ttgattgaat	taaatgtataa	9420
gataittaggt	ggtagagatg	ttgataatag	tttittatagt	attittitaa	agttittatgg	9480
tttittitcgt	tttittitit	atgtitttag	tattittitit	agggtitttag	tttaagttit	9540
gtttaagtat	ttgaataaat	tagattitatt	tttgaattag	ttttaggtgt	tttittataga	9600
tattititatt	gtttatatt	ggataatit	gtttgtitit	tttaattgtit	taattititit	9660
tttatgattc	ttaaaaaat	gtattagatt	ttttitgaaga	aatattitaa	atatataaat	9720
ttagaatatt	tatagttit	aaattagaat	tttatataat	aaaaatatac	atitittitaa	9780
aatgtatgaa	ttagttgaat	agttatataa	ttgtataatg	ttgtataaat	tattgtatgaa	9840
ttgaatgaat	agattataaa	taagtaataa	aggaaatata	ttttitaaagt	atatgttagg	9900
aaatggataa	attacgtit	atgaagttit	agattgaat	aggtaaatag	aatitgtat	9960
tttittatgt	gttatgatt	agttataggt	tttgggaata	tttittgaat	tttittatatt	10020
tttagttit	attittataaa	aggattat	tttittgaat	tttaattit	tattagttatg	10080
agagttitga	tttaacgtit	ataaaacgtit	tttittagtt	tttattitaa	aggtaaaaata	10140
tttittgtat	tttittatata	tattittitaa	aaaggataaa	ggtaattgt	cgaattitgat	10200
gtataaataat	attittattit	agaaataaat	attagttata	tttattatit	tttittattit	10260
tttittitagt	aatataaaat	attittataa	gaaaagtatt	aaattataat	tttaagttatg	10320
ttgaagtita	ttattatagg	tttittitac	gttgggggaa	ggagattit	tttittitit	10380
taggtitatt	tattatgtit	tattgttaaag	ttagggaatg	ttgggtatag	tttgaaggt	10440
tttagcgtat	ttattgtit	tttgtattit	aatgtattit	attittitata	ttataaaaagt	10500
attittitagt	gtttittggaa	atatataata	aatittitaa	taattitaa	gtgtittitaa	10560
tttatataatg	aaattittit	ggaggaaat	attagttat	ttatatata	attagttitaa	10620
agtttagtaag	agattittit	ttgaaggta	taaaagtatt	tttittatagt	aatataatit	10680

ttagtittat atgtgtatgt tttatitgat tttitlagaat aataggaaat tltgtaggaa 10740
 aaaaaatit ataaaaatit atagtitatit tlatittatit taaggagaa atattitagit 10800
 tttitgaglit gatitattit taaaggatit agataatit tgaagatit ttaaaatit 10860
 aatitaaaaat talaagaatit gaatatitit gagatagaat tttitlatat taaaaatcga 10920
 ataatitaaa atattitagit atatatitit tttitaaaat gtatititit gatitattit 10980
 gtitagtatt gaggtagaat tttitggatit ttagitgatit aatitittat tttatattit 11040
 atagattitaa ataaatitaa gatitititaa ttagititit atitgatit atitgatit 11100
 ttagatitgt aatitattit ataatatit tttitaaatga gtagititit tttatitit 11160
 tttatattit atattitit tttitattit aaaaagtat cgtatitit gtaggitit 11220
 tagaatitgt tttitgtatit agttaggitit tttitagaat ataatatit atittitit 11280
 agtittitit aatititit gaggtagaat tttititit aatititit gtagaatit 11340
 gaggtagit atitaaaaa aatititit atititit atititit tttititit 11400
 tttitgggit ttagaatit aatititit aatititit tttititit aatititit 11460
 atittitagt gaggatit tttititit tttititit tttititit atititit 11520
 tagaatitit tttititit atititit atititit tttititit tttititit 11580
 tttititit atititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11640
 gaaatitit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11700
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11760
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11820
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11880
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 11940
 aaaaatitit gtagitit gtagitit gtagitit gtagitit gtagitit 12000
 aaggatit atititit tggatit aatititit gaaatitit tttititit 12060
 tttititit atititit atititit aaaaaatit tttititit gtagitit 12120
 gtagitit atititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12180
 aatititit tttititit atititit aatititit atititit atititit 12240
 tttititit aaaaatit tttititit tttititit tttititit tttititit 12300
 agtatitit tttititit agtatit agtatit agtatit agtatit 12360
 tttititit tttititit aatititit tttititit tttititit tttititit 12420
 gtagitit tttititit aatititit aaaaaatit atititit gtagitit 12480
 tttititit gtagitit atititit tttititit tttititit tttititit 12540
 atititit tttititit gtagitit gtagitit gtagitit gtagitit 12600
 atititit atititit gtagitit gtagitit gtagitit gtagitit 12660
 aatititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 12720
 tagatitit atititit agtatit atititit tttititit tttititit 12780
 tttititit aaaaatit gtagitit agtatit gtagitit tttititit 12840
 gaagtit tttititit tttititit aatititit agtatit gtagitit 12900
 atititit atititit tttititit agtatit atititit tttititit 12960
 tttititit atititit atititit atititit atititit atititit 13020
 agtatit tttititit atititit aatititit atititit aatititit 13080
 tttititit atititit atititit atititit atititit atititit 13140
 tttititit aaaaatit atititit tttititit tttititit tttititit 13200
 aatititit aaaaatit tttititit aaaaatit tttititit tttititit 13260
 tttititit atititit tttititit aatititit atititit atititit 13320
 tttititit tttititit atititit atititit atititit atititit 13380
 tttititit aatititit tttititit tttititit tttititit tttititit 13440
 tttititit agtatit agtatit agtatit agtatit agtatit 13500
 agtatit atititit atititit atititit atititit atititit 13560
 gtagitit atititit tttititit aatititit atititit atititit 13620
 tttititit atititit atititit atititit atititit atititit 13680
 gtagitit tttititit gtagitit tttititit gtagitit gtagitit 13740
 tttititit tttititit gtagitit gtagitit gtagitit gtagitit 13800
 taggitit gtagitit gtagitit gtagitit gtagitit gtagitit 13860
 tttititit atititit atititit atititit atititit atititit 13920
 tttititit atititit atititit atititit atititit atititit 13980
 agtatit atititit atititit atititit atititit atititit 14040
 tttititit tttititit taggitit aatititit gtagitit tttititit 14100
 tttititit gtagitit gtagitit gtagitit gtagitit gtagitit 14160
 cgtititit agtatit tttititit atititit atititit atititit 14220
 aatititit tttititit gtagitit atititit tttititit tttititit 14280
 atititit gtagitit tttititit tttititit gtagitit tttititit 14340
 gtagitit gtagitit tttititit atititit atititit atititit 14400
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14460
 tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit tttititit 14520
 atititit gtagitit tttititit tttititit tttititit tttititit 14580
 gtagitit atititit tttititit atititit atititit atititit 14640
 agtatit atititit atititit atititit atititit atititit 14700
 agtatit atititit atititit atititit atititit atititit 14760
 atititit atititit atititit atititit atititit atititit 14820
 gtagitit atititit atititit atititit atititit atititit 14880
 agtatit atititit atititit atititit atititit atititit 14940
 tttititit atititit atititit atititit atititit atititit 15000
 tttititit atititit atititit atititit atititit atititit 15060
 tttititit atititit atititit atititit atititit atititit 15120
 tttititit atititit atititit atititit atititit atititit 15180
 tttititit atititit atititit atititit atititit atititit 15240

aaaagtttgg atttgagaat ttalaaaaga gagtttttlat atgtaatatata tttatttttta 15300
 ttttttttta gtgtatataa tgtttatlaa tlaagatttt gaatttgtgg ttalaaatga 15360
 aagttatata taaatttttt gaaaattttt talalaaaat aaaaalitta atttattlaag 15420
 tatttttaatt ttttagtagt gtgattatla glaattttat tttttttaat attatagatt 15480
 aaalaaaata aaagtttttt attatitgaat atttattttat agaaatggaa agglaatgg 15540
 tatttttttaa aaaaalattt aaattatttta ttgataaaaat atcgggaagaa aagatataata 15600
 gatgaatttaa alaaattttt atttttttta agaaagaggta attttttttt taggtatttt gtatttttta 15660
 tttatattatt atttttagaa agggaaaata tgttggagat ggtaattttg tgtgaagcgt 15720
 atttgtaaaat tttttttgtg taaagttaa tttatataat agattaatga gaattgtttg 15780
 attttatgtt taaattttgg aggaagggtat taggtatttt tttattttgat tggaaataga 15840
 alaaattttt tatgttaggt tttgggagtt ttttgattat attaaatgat attaagattt 15900
 gtttaggtta tgggttttta agaaagaggta attttgtttt tagagattat ttgataatgt 15960
 ttggagataat tttattattt aggggaggga gggtttttgg ttttttagcga tgttattaa 16020
 ttttttttta ggtataggaat agttattttt gaataaaata tttagtttaa aatgttaata 16080
 attagagttt gaaaaatttt tttttaaata tatigaagaa tttaggtata acgttattat 16140
 ttttaaaatt attatagata attttgttagt agtttttagat aagttgttaa aatgagattt 16200
 tgataatttaa tttttttatt tttttttttt ttttagtttt attttgttat atagtattta 16260
 tatttgaatt taagtataaa attttgttaag tagaggtatt aattattttt tttttttttt 16320
 ttaaaggtaa gaattatagt aattatgttaa gtattttttt aaaaagttta ttttagattt 16380
 attaggttta ttgattattg aaaaattatatt aaatttttat aatttggtatt ttacggttga 16440
 aaaaaaagta attagaggaa ttttaaatatt gggtataaag tttattattt atataacgtg 16500
 tttataattg tttaaagtag ttaagggaatt attatagatta aagtttttaa ataatttaga 16560
 ttattgtatg cggaaattatt ttttaaaaaga aattattttg ttttaacgtaa atggttatgt 16620
 ttaattgttg agttattata gtgttttttt ttaaggtttt aaataataatt tttagattgt 16680
 taagattgat tttagttatt aaattatttt ttgattattg gattttttat ttatggttat 16740
 taatttttag ttttttaaaa aagatttttta gttttaata tttttggaat atttgggggt 16800
 aatttaattga aagattttta attatagtaa taataattga tttttatttt aagtattatt 16860
 ttaaatattt ttattattatt ttattttatt aattttttt agaatttat gaggtatgtt 16920
 ttgttatata ttgaaaattg aagtaaaaatt ttgttttagta atgtgtttga tgttataaat 16980
 ttattaatgt tttagtttag gtttgaattt aagtttttgg ttttataatt tttttttttt 17040
 ttattttatt atttattttt gagaaggagt tttattttgt ttgtttaggt ggagtgtaat 17100
 ggtgttaatt ttgtttattg taattttttt tttttgggtt taagtatttt ttttttttta 17160
 ttgtttcgag ttgtttgggt ttataggcgtt tttattttacg tttagtttaa tttttttatt 17220
 tttagtagaga cggggttttt ttattttttt taggtttgtt tggaaattttt gaatttttagt 17280
 gattttattc ttctgggttt tttaaagttt gggattataa gtgttagtta tctcggttag 17340
 tttttatttt tttttttatt attttttttg ttataaagaa tttagttttt agatttttaag 17400
 tattttgaaa ttatcgtatt tttagagatt tttaggattt ttggttttat ttttagatta 17460
 ttgatttttt agttgtaaga aataaataata tttttatttt ttttagtata talataaat 17520
 tttagtttgg atttttagtt gtaattttat tgggtttata ttaaaaattt tttaggttgt 17580
 tatttaggta gttttttttt glaattttta ttgttttttt tttttttttt agtttttaagg 17640
 aggggaattt ttgttttata attttttttt ttattttttt tttttttttt ttttttttta 17700
 atgggaattt aataattatt tttttgattt atgttttagta gtgtattttg ttttagcgtt 17760
 atagaaatga taaatttagt taaatttttt agtaaatttt tagttttaag taggatttag 17820
 attaatgtaa ttattttatt ttttaatttt taagggttat gttaaatgta gaagttaggt 17880
 gtttttgggag taaataagaaa gaaacgttta atttagattt ttggaggttag aggaatttat 17940
 tttagggatt aatttttttt atttttaagta ttgaaaaagt agttagaaaag atttttttag 18000
 ggggagagggt gctatttttt tttagagaaa agttattttt gttataaagaa atgaagttga 18060
 aatgttttaag gtgtattttg gaatttttagt tttttttata gtgtgaaaag agagtgttg 18120
 ttgattgggga gtgagagatt agaagagtaa tttagttaag gttttttagta tgaagggtta 18180
 tttttttttt agagaatttt ggaattttgt ttataggtag taggttaatt ttttaaggaa 18240
 ttttaagttt agggaggatt ttataaaaaa ttgaaataaa ttgtgtttga ttttttaggg 18300
 acgtgagaga gtgttagaga ttgtttttat attagtttaga atgggttttt agggagagga 18360
 tttagattatt attattttat ttgttttagt aatttttaata cgaataagtt ttgttaggat 18420
 aattgttttt tttaaagttta ttgttaattt ttgaggttag attttttgat ttggttataa 18480
 ttattttttt ttttaatttt ttgtgggaat gttgtttaaa atataagaa atataaaaag 18540
 ttttaaaagt ttttaagttt tttagagtag aaaaagaaatt tttttttttt atttttaatt 18600
 tttaagtttt ttgttaattt gataaggaaa aagttattta taagtattta tttaagtttt 18660
 ataatttttt taattttttt tttagaacga attttttaaa attaaagttt ataattaagg 18720
 gaaaaaatla gatttttaatt aaaaattttt attagtttaatt taagaaaaat aatagtttta 18780
 ttattttttt aatttaagtt aattgtaaaa taataaata aaaaaaaaaa taaaataaaa 18840
 tttagaattt ttctgttttt attagttttt tttaggtttt atgttttaagt ttttttttag 18900
 aagttttgtt tttagatttt ggaaaaattt taaaaggaaa tttagattgt atttttttat 18960
 aacgttttta aatttttagta gaattttttt agttataatt gttattgaat attattttgt 19020
 atttaaatgt aagagaaaaa aattaggttaa tttagagatt ttgttttttt ttttaagttt 19080
 tttttttttt aattattttt aattattttt ttgaaatatt ttattttttt aatttagaata 19140
 ttctgttttt ttttaatttt ttaatttttag ggagttttaa gttagaggtt aattgttaatt 19200
 aattagattt ttctgttttt atttttttag gtttttgaat ttgtattttt attttttttt 19260
 taattagatt ttctgttttt ttgttttttt atttttttag ggtatgaatt ttaaaatttt 19320
 taattgtttt ttgttttagt gaatttttaatt taattgttata ttgaattttt ttttttttag 19380
 tttaatttag ttttttttaa gaaatttttt ttttttttta aaaaagaaagg gggaaagggt 19440
 aattagaaata tttagtttaa tttagtttaa aatttttaagt ttgttttaagt ttgttttttt 19500
 ttgttttttt ttttttttag ttttaaggga ggaagatttt tttaatttaatt aaagtttaatt 19560
 ttgttttagt taagtttttt gtgttttttt tttagttttt attattttta gggaaatttt 19620
 tttagttttt taaatttttt agtttttaatt tttagttttt cgaattttga gattttttta tttaggtatt 19680
 taagtttttag aaggagaggt agattttttt ttttttttag attttttatt gggagatttt 19740
 ttattcgtatt tttagttttt ttttttttag attttttatt aatttttttag ggttaggtatt 19800

ttgaattaat ttttttltgtt agaagatttg aatttttttg tagtagtttt tatatatitga 19860
 agatattitag agagaatttt agaggcggtg gttatcgtga gagggtatitg ttgggtagitt 19920
 atttttttagt tttttttttt ttgttttttt tagagttagtg gtatattttt ttatttgggtta 19980
 tatttttttagt tttttttttt algaagaggt tctgtgttga gtatataagt aaataaaaaa 20040
 algaataatla ttgttttttagt ggaaaaatla taataaatitg taataataggt taataatagt 20100
 aaaagtattt attttatagaa aattttttat algcgataat tagataaat gaattgtattt 20160
 ttaaaaaatg ggttagtttttt ttataatttt aatttttttt tagaagtitta ttatgtattt 20220
 ttttaattttt taagtttttt tagtttgggtt aataataatg igttagatttg agattttaaaa 20280
 ttatgtattaa aataataaaaa aataaaaaata aagaaaaatla aaagttagata alattttaatt 20340
 aattttggata aggttttgaag agtaagggtg galttttttat gtttagtttaa tttttaaaaag 20400
 attttgtttt aagttttttga taatttgggtg atattttaaaa atatagttatt tttttaaaatt 20460
 tagttttttt ttgttttttt ttatgtattg ttgttttttt ggtttatttt ttgttttttt 20520
 ttattttaata cgtttttttt gatattttat tttttttttt ttattttttt attttttttt 20580
 gttttttttt aaataatttt ttattttttt ttataggttt aataataaaa ttataaaatt 20640
 tttttaataat ttattttttt ttataataaaa taataagttt attaaaaata aatttttttt 20700
 tatttttttaa aaatttgggtt atatgtattg ttgaagttag agtttttttt acgttttaagg 20760
 ataaaggttgt ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt 20820
 ggggtttttt ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt 20880
 ttaagaagat taataatttt ttattttttt aaattttttt aatttttttt ttgttttttt 20940
 ttlttagttaa algttttttt ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt 21000
 algttttttt aaattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21060
 ttlttagttat aaataatttt ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt ttgttttttt 21120
 ttlttttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21180
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21240
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21300
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21360
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21420
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21480
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21540
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21600
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21660
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21720
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21780
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21840
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21900
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 21960
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22020
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22080
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22140
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22200
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22260
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22320
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22380
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22440
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22500
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22560
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22620
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22680
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22740
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22800
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22860
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22920
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 22980
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23040
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23100
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23160
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23220
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23280
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23340
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23400
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23460
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23520
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23580
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23640
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23700
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23760
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23820
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23880
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 23940
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 24000
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 24060
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 24120
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 24180
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 24240
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 24300
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 24360

ttttaataat	tacgttgaat	ttagggtgtt	aagttaaaag	gggttaaggga	gaaagaaaaat	24420
tgtaagat	gagtttttaa	tgtaaaat	aatltgttgg	tttttttagg	tattagattt	24480
tggaagltgt	tgtaaatgaia	gttaggaaaag	taaaattaaig	gttaacgggt	tattgggttt	24540
gaatatlaga	gttttgttlat	ttttttatag	atlaagtalat	taatatatata	atatatataat	24600
atatatataat	acgaagltgt	ttttaggtga	atltgttttgg	aatlaaaaaa	tacgttcggg	24660
cgltatlttgg	talttttggta	gaaagggtag	agggatltgt	atlttttttt	tttgttttta	24720
ggttlaagat	talgaatgat	tttttaggtt	cgltcgggat	ggcggggaga	ggcgtaggag	24780
acgcgttag	agaggatagt	ttttatatta	ttttttcgtt	tatatlttta	ttttaggcgt	24840
aaatcgttg	tttttatagg	aaggagaaaag	aggggtgggt	gtgaaggga	atatattttt	24900
tttaagtagg	gaagagatga	taaaaattaa	attgcgtttt	ttgttttcgt	tttagttttg	24960
ttatcggat	cgttctgtaa	atlttttaat	cgttctgagt	tgtttagaat	ttcgtaaaaa	25020
aaggagaaa	atltttttta	gtgttaattaa	acgaaagttc	gggttgttgt	gcggcgtaga	25080
ataaaataag	tatatatacgt	ttttttttta	aatltcgttt	tattacgtta	aaaatcgtg	25140
ttatttttaag	tttttatgtt	tttttagatt	tagtaggttt	ggaaggagag	aaaaatttgt	25200
ttatttttagt	taggtttttt	tttttggaga	agttataggt	tttttatggg	attcgtttat	25260
cgagttaaig	aacgcgattg	ttttgataag	gcgtttttta	ttttatcgtt	tttggttaaa	25320
tgtagggat	atttagttta	cgttatataa	aaattatata	agttggatcgt	tcgttagttga	25380
aaagttcgt	tagtgtttgg	agattagaac	gcgagttttt	aaagttatata	cgtattcgtt	25440
atcgggaaa	tttaggcgtt	tgltatlttt	cgaaggattt	tggttttagta	tttctgcgtt	25500
tggaattatt	aggggtttat	tagaaagtaa	talacgttat	aagaaagatg	tgggggagat	25560
ttcgtatgtc	cggtttttgt	taggttggagg	cggttggtag	gtagaagtcg	cggtttggat	25620
tggttgatga	atttctgtac	gcgttaggtt	cggttctggt	tcggaaggga	taggttaggtt	25680
cggaaggga	ttttgggttt	tggttgacgtt	tttttaggtta	gagagttatc	ttcgtgtttc	25740
agcgtttcgt	gttttttaggc	gttggtttatt	cggtttttta	gcgttttttc	gggacgttag	25800
cgttttacgt	tcgttttaggt	gcgttttttt	agtttttagc	gttcggcgtt	ttcggcggag	25860
tttctcgtat	tttttcggaa	agttttgggg	tttttttaat	tttaggtttt	tcgggagttt	25920
tggttcgggg	gttggaagaa	gggtttattt	atttctcgtt	tcgtttcgtt	tcgggttttc	25980
gaagtgtttg	tttttagtcg	ggtttagtgc	gttctgtaat	aagtattttat	tttctgtttt	26040
tttagtgtc	aagtlttttt	tttctgttgt	gtttttgggt	aaaaataggat	atttttttct	26100
gtttttttat	aatataatag	gtttatataa	gggttgagaag	cggttcggag	ggagaagtcg	26160
gtttcggagg	ggaggaggaa	aggagaggag	ttaaaaattc	ggatttcgtat	aggggggaaa	26220
ggagaagaaa	agaaaaatag	agagtcggtt	tagtctcgtt	agtcgtttat	tttctgtttt	26280
tttctgtat	tttttttttt	tttttaaggta	gcgataattt	lacgttgata	ggaatggaat	26340
tttctcggga	agtcgggaac	ggtcggagcg	tggttcggtt	tgcttggtat	ttcgtatttg	26400
cgtagggagg	tggttcgggg	gcgacgtctt	tttctgttat	tggttcgttc	tgaggtcgtc	26460
gggtttttc	gggttggttc	tttaggttcg	gggttcgggc	gggttcgggc	gggttttttt	26520
cggtttttat	tgattttcgg	tgatttttta	ttgtttttgt	tttgcgtttc	gcgttggttat	26580
cggttttaggt	tttctgggtt	tggttttttc	gggttcgggc	gttctgtaatt	tcgttttttt	26640
cggttcgttt	ttttttcgtt	ttttttcggg	tcgtttcgtg	cggttttagt	tttttaggtt	26700
aggttgaggga	tttctcgtat	cggttttttt	tttgggttcg	aggtttattg	tcgtttttta	26760
tttgtttttg	tggttttaggt	tttctggaatt	tttgggaatt	tttctgtatt	tagttttttt	26820
gtgttaggtta	tttctgggtt	tttctcggat	ttttttttat	ttatttttaag	ggaggagata	26880
gaagggaatt	cggtttattg	taataacgtg	aaataaaaaa	taatttttagt	tagatttggg	26940
cggttttttt	gacgttgagg	aatatttttt	tttcttgaga	tatatgttat	gaaggattaa	27000
gcgtttttgg	gataggttgt	gttctgaagg	gttttgggtt	tttttagtgt	tggttgggtt	27060
aggttataggt	attcgtttta	gacgttttaa	ggttaggttag	taacgtttta	tttttaaggc	27120
ggcgttagag	tttttttagg	tatatgttgt	aaatgataat	tcgtttttta	gtttttttcgt	27180
talgtattac	gcgattatata	aggtttacg	attttatatt	talacgttgt	tattttataa	27240
ttaggggata	tagtaaaagt	agacggaata	aaataattat	aaattttgtt	tttttttaat	27300
tatttttttt	aaaaatttat	tggttttttt	agcgtttatt	ttttttgtat	attgataata	27360
aatgttttta	ttttttgata	aatatttagg	tgtaatttat	tgattttgtt	attttatgta	27420
tattagttta	tttaattttt	atgataattt	lacgttgggt	attatttaag	cggtataaaa	27480
gatgaggaaa	ttaaagttaa	aagaatttat	agttattttt	ttaaagataa	atttagttgt	27540
ttttaattat	aaagtttatg	atataataat	tttttatatta	tttttaggtt	ggttttaagag	27600
attatagatt	aatctgtaga	aatatttttt	attttaagaa	agtttagttt	taatatattt	27660
attaaagtac	gtttttgaaa	aggttttagaa	aaaaagattt	attttttatt	ttaggttggg	27720
tttatgtaat	tgataatagt	attgttttaa	ttaaaagttag	tatttaattt	gaatatttat	27780
ggtttataatt	tattttttta	tgatttggga	attattttata	attgtttaga	ggttttagaa	27840
aaggttgggt	tgtaaattta	aaatgataaa	ggttagtcgt	gtttttttta	ttattttatt	27900
ggtttttttt	tttgttagatt	taattttggag	ggttttaggt	tttgttaggt	taattttttt	27960
ttttttgtgt	tttaaggtag	aaagggtttt	ggttagtggg	ttgtttataa	gcgttttttg	28020
agttatggtt	agatttatatt	ttgttttaac	gaggaattgt	agttataata	tatttgagag	28080
aaaaatata	atggatagat	tttaattaat	ttgttagatt	atttttttta	tttttatatt	28140
gagaaaaata	aggttttaga	atttttttaga	gtttgtttat	aaatgttaga	tttagatttt	28200
aagtttagtt	tttttttaagt	tttttttag	tttttttagt	gttttttata	gttttttaatt	28260
tattttagaaa	aatagttatt	tttttttaata	tgtaattata	tataagttaa	atatgttaatt	28320
taaatgtttt	gttaattata	gttttttaaga	atttttttgt	gttttttagta	atatatttgt	28380
aggttaaggt	ataatgatga	atttttaatt	gttttttaaa	ggttaataata	ttttgaattt	28440
tatttttggt	taaaattata	ttgttttaggt	ttttttataa	ataaagggtg	gagattgtat	28500
attttgaata	ataaaaaatt	tatttttttag	tatatgttta	ataataata	aggtttgggt	28560
tttttaggtat	gtttttttgt	attttttttta	agtttagatt	tttagttata	ttgattttgt	28620
ttttaagggt	attttgtttt	ttgtatagtt	tttgttatatt	tagataagaa	tatatgtata	28680
gaaattattt	ttaaaaattta	ggataataata	tttagttatt	gatttttatat	tatttttttt	28740
taattagttgt	tttaaatata	tattagattat	attaggttgt	agataaaaac	28800	
tttaattttta	gtataattatt	gaaataaggt	taataatagga	aatagaattt	taggtttata	28860
aaggttaaaaa	tgtaatttgt	gttttaaaatga	ggtttttatt	ttagttattta	tattgaattat	28920

tatttttata	attatagtta	tatcgtttat	attattgatt	taataatgta	ttttaaataa	28980
tttattttta	tttaataagt	ttatttgata	aaggataatt	tttatagtta	ttataaatgg	29040
aaaatlaaia	aaattcgtta	tgaatagaag	atgaattlgt	aaaggaaatt	atatttga	29100
aaiaaaaagt	atttttlaig	tattattttaa	aatattttta	tatatagttt	gagaaatatt	29160
gglttaaaga	attatatttt	atatgttttt	taggtttatt	aagagataat	tttaagtttt	29220
ttttttttat	aatcggaata	aaatgtlgtg	tttaattttat	tttaggttat	tatttttttaa	29280
atttttgtgt	tatttaattta	ttgttttttt	tgtttaaaat	ataattgaag	tttttgaagt	29340
tgaggcggtt	ttttaaaatt	tatgtatttt	ttatttgttt	atttatttat	ttatttggg	29400
taaaatgtaa	ataattttata	aatgtataat	taaaaagtaa	attatttttt	tgaatatattg	29460
tatcggttat	ttattttttt	tttttagtat	ttatttagtt	agttagtgtaa	tatagtatag	29520
ataatgaaga	agagagggaa	agttagaatag	tgggagaaac	gtaaaggggt	tagaaagata	29580
tatgggggaa	attgaagtta	gagattlgtt	gttagatttt	tgaagtgaat	taaaaatatt	29640
agtgggtttt	gtatgalatg	agttagggtt	tlagaatatt	tgtatatgtt	taatttagtt	29700
tgaaaagggga	tgtgttttgg	gaggagttggg	gagataaaaa	ataataagatt	ttatagggta	29760
aattagtggga	aatataagat	ttattttatta	gtaaattttt	taatttaatt	ttttgggaatg	29820
ggatgttttt	gtatgtattta	ttttattttt	gtttattttt	ttaacgttga	tggtaattgt	29880
ttggttattag	attttgtata	agtttaattta	aaataaagct	tttaggagtt	tataattttaa	29940
aatataatttt	ttgttttaatt	ttttattttaa	agtaattttta	agggaaaaat	tag	29993

<210> 4

<211> 29993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 4

ttggtttttt	ttttaagggt	gttttttaaat	gaaattaaaa	taaaaatttat	gttttggatt	60
atgagttttt	agagtgtttt	gttttaatttg	atttatataa	aatftaatgt	taagatagtg	120
ttatgtatgt	tigaaaaata	aataaatagt	aaatggtaat	tgtagaggta	ttttatttta	180
gaggagtggg	ttaagggaa	tgttaataag	tgaattttat	atttttattg	attttattta	240
taaagtttta	tattttttat	ttttttattt	tttttlaaaa	ataatttttt	ttagattgag	300
tigaatatgt	ataaatattt	tgagagtttg	atttatgtta	tgtagggttt	attgggtgtt	360
ttgaattatt	ttaagaaatt	ggttaglaggt	ttttgatttt	aatftttttt	atgtgttttt	420
ttaggttttt	tgtgtttttt	ttatttgttt	attttttttt	ttttttttat	tgtttgtatt	480
gtattgtatt	attgggttaa	tagatgtttg	ggaagggtaa	tgaatatttg	gtataaatatt	540
ttaggaaaagt	gatttgtttt	ttaattlgtt	atttatgaa	tgtttgtatt	ttattataaa	600
taagalagta	agtaaaataa	tataataat	atgaatttta	aaaagatgtt	ttaatttttag	660
agattttaag	tatttttttag	ataagaaaag	taataatttaa	ataagtattag	aatfttaaaaa	720
gtaaatattt	aaagtaaaat	ggatataata	ttttgttttg	gttatgaaa	ggggagggttt	780
gaaaatattt	ttgggtgagt	ttgaggagta	tatggaatgt	aatftttttta	atttaattttt	840
tttaaaattgt	atgtgagata	atttttaggtg	gtatatgaga	ataaattttt	attttttataa	900
tatagggttt	ttgttaagat	tatttttttat	ttatgggtggg	ttttatttagt	ttttttattta	960
tgggtgattat	aaaaaatgtt	ttttatttaga	tataatttat	taataaaaaat	agattatttta	1020
aagatatata	ttaagttaaa	aataatagggt	ataatgttat	aatftataaaa	gtgatatatta	1080
atgtataatgt	tggaaaataag	gtttttttta	agtaaaataat	ataatttttgt	tttttataatt	1140
ttaaaaatttt	gtttttttatg	tttaaaattat	tttaaaatgtg	tattgaaaaat	tgaatgtttta	1200
tttgalatttt	agttgggtttt	atgttaaatat	atgtatatatt	aagataattta	ttagaagggtta	1260
gtaaatatgaa	gttaaaataat	tataatattta	ttttggatttt	taaaaataaat	ttttgttatat	1320
gtattttttat	ttagatgtat	aaaaaatatt	gtaggagtaa	agttgattttg	aaagtaagggt	1380
tagtgttaatt	gaaaaatttg	atttttagaag	ggtaataaga	aatatgtttta	gaaaaatttat	1440
ttttattttta	tgttaataat	atgttaaaagt	atgaattttt	attttatttta	aatftatatat	1500
ttttttatttt	tattttgtagg	tgaatttagt	ataataatgtt	ttatgtttaaa	atgaaatttta	1560
aaatgtlgtt	gttttttttg	gataglatla	aatftatttat	tgtattttaat	tttttatatga	1620
tattttgttat	agtttatagaa	tatttttaga	tatttatgatt	tataaaatat	ttaaattgtta	1680
tattttgggtt	gtaaatattat	ataatatttta	aagaattatt	attttttttga	atattatttta	1740
tatttaataat	agttatttag	tgatttaagag	tggattttaaa	taaaaggttgg	tttgaattttt	1800
aggtttgtta	ttatttagta	agttttttaaa	aatftttgagt	ttttagtttt	tttatatgtg	1860
aaatggagaa	ataaaatttg	taaaaattaat	taaaatttgtt	tatttatatt	tttttttttta	1920
gtgtatattta	attgggtattt	tttgttaggt	tagaatgtgt	tttttaattat	gtttttaaatt	1980
tgttttgtgt	tattttttatt	gttagaatttt	ttttttatttt	gagaatttaga	aaaggaaata	2040
ttatgttttg	taatttttat	attttttttaaa	ataaaatttgt	aggaagaagt	atttagtaag	2100
tgtatgagagt	agtaattgatt	gttttttttta	tttttaaaatt	ataaatttat	tttttttaga	2160
gtttttttaag	tattttagat	aatfttttttat	ttatttaaaaa	ataaattgtta	attataagta	2220
tttaggggttg	ataattgtttt	tgaatttagat	agttgtttata	ttagtgttat	aagatttaatt	2280
ttaaagtagag	gaagaatttt	ttttttttgaa	tttttttttag	aatgttaattt	agtgaatata	2340
ttaaaaattaa	atttttttttg	aatftgggagta	atttttttagg	attaaatttgt	aatfttttttag	2400
attataattta	aggtaattgta	gagggtgtgt	tatttataggt	tttgtgattta	gagatttatig	2460
gatttgttttt	tggaaaagt	attttatgatt	ttttgggttt	tgggttttttt	atttttttata	2520
ttggtttaatt	aatgtatttat	gttagagttgt	tatggaagtt	aaatgaatttt	atgtatttata	2580
agtgtattaal	ataatgatttg	ataatttagtg	attttatttaa	aaatlaaaaat	attttatttat	2640
aatatgatag	agaaggtgtt	gtlaaaatag	ataaataggtt	tttggagagag	gtgatttaaat	2700
ggatgtlaaaa	tttatggatt	gtttatttttg	ttttatttttg	tttgttttttt	tgggtgtgtgt	2760
ataatattatgt	tgggttatata	aatftgaaat	tttaatttagt	tgtgttagtgt	atgtgtagaa	2820

gglltagata	tgaaatglla	ttttagtaat	glgtlltagag	aagltllgat	gtlgtlltgg	2880
aaglaagltg	tlgtltgtlg	atlltllgggt	glitgggaig	gatgtllata	tlgtatllta	2940
glaglatlgg	aaggggtlla	ggltlltllt	aglatagltt	atlltllagat	ltgtlltaglt	3000
lltataatlat	atalllllat	ggaaaaggggt	atlltlltllt	gttagaaaaa	gtgtlltagl	3060
ltggltlggg	ltggltlltla	llltalgtlg	tlgtlaagtag	gtlaagltll	ltltgtlltll	3120
ltlltllgggg	taagtggaaa	ggagltlgggt	agggggltlg	lagltgglttg	lataggggaa	3180
ltgggtlaglg	agagagltll	agglaatllt	gggggtlgtl	tlatagaagl	aggtlgggga	3240
tgatagtggt	ltlltgggtl	agggaggaga	gtlgtgtlgt	gggtlltllt	ltlltaglttg	3300
gaggtlgtag	ltgtlltagl	ltggltlgggt	gggggtlggg	ltgggggtgt	gtggagggtla	3360
tgagatllat	ggltggtglla	ltlgggata	lttagggltt	gaggtlltgg	gtggltlltla	3420
ltgtagatlg	taaatllaiga	laalaggtag	ltatlltagg	ltaaataaaa	altggagltgg	3480
ltlltltgtl	gtlgtltgtl	ltltgtllt	ltgtlgtllt	ltlttaggtl	ltlgtlgtl	3540
ltatgagltl	gtagltagltg	gtlgtlgtl	gtlgtllt	gtlgtllt	gtlgtlgtl	3600
gaggtlgtlg	gtlgtlgtl	gtlgtllt	gtlgtllt	gtlgtllt	gtlgtllt	3660
ltlltllt	gtlaagltl	gtlgtllt	gtlgtllt	gtlgtllt	gtlgtllt	3720
gggagltga	atltlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	3780
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	3840
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	3900
gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	3960
agaataaata	ltlaaatatg	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	ggatagatla	ltlgtlgtl	4020
tgaggtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	atltgtlgtl	ltlgtlgtl	4080
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	aaagtgtlgtl	aggtlgtlgtl	4140
ggggatltlg	agltgtlgtl	atltgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	4200
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	4260
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	4320
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	4380
gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	4440
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	4500
gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	4560
gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	4620
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	4680
aggggtlgtl	aaatltagagg	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	4740
gggtlgtlgtl	aaggtlgtl	atltlgtl	aggaaggat	ltlgtlgtl	agagtaggtl	4800
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	ggaggtlgtl	gaatltgaa	ltlgtlgtl	4860
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	agatltgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	4920
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	agatltgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	4980
gtlgtlgtl	atltgtlgtl	gtlgtlgtl	atltgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	5040
gggtlgtlgtl	tagagagltl	aaatltgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gggaggtlgtl	5100
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	5160
gggtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	5220
gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	agagltlgtl	atltgtlgtl	atltgtlgtl	5280
aggggtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	5340
gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	5400
gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	5460
gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	5520
atltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	atltlgtlgtl	ltlgtlgtl	atltlgtlgtl	5580
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	5640
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	5700
gggtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	5760
ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	atltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	ltlgtlgtl	5820
atlaggtlgtl	aagltlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	5880
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	5940
agltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6000
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6060
agatltlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6120
agaaataaaa	agltlgtlgtl	atltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6180
atltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6240
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6300
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6360
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6420
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6480
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6540
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6600
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6660
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6720
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6780
gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6840
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6900
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	6960
ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	gtlgtlgtl	7020
agagltlgtl	atltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	7080
ltlgtlgtl	atltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	7140
ltlgtlgtl	atltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	7200
ltlgtlgtl	atltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	7260
ltlgtlgtl	atltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	7320
ltlgtlgtl	atltlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	ltlgtlgtl	gtlgtlgtl	7380

tittttagg	laaaatgaag	aataitggat	attitglaaa	aataggittt	titttataag	7440
gagttiatit	attatagtti	tgtatitgag	tgtitgata	tattitattg	agttitaaa	7500
gtatttataa	tittaaaaita	gglatitgtit	ggltitaaa	attitagatt	attitattaa	7560
gaaataaata	gaaaagtgig	tlatataaag	laggagatgt	tttgaaitit	tittatigaag	7620
agttgaataa	atttttaltta	aaatattttt	titttttttt	agttgagaata	taattttgat	7680
agtttttttt	tittaaaatgga	tattatittt	ataitglatia	aaigtitaaat	titttataatg	7740
tgtttttttg	tagagtattt	taaaatlaal	ataittagaa	ataitagtigg	gggaattitai	7800
tataatggit	attaggigaa	ggaaattlaal	attaggggaa	tggggttgga	ttgtagtgtat	7860
tittgttttt	tattgaattt	titttitttaa	attaagaaa	gataitgtgt	tittaggtatt	7920
tgttttggag	atgggtgaga	tgtaatatgt	gtaatgttgt	attttatagt	tagatgtgtt	7980
ttaaigaagg	ggatattgta	tagitattaa	attattittg	gagttaaatt	tgggtttatt	8040
tagttitgaal	ttaagtggaa	gaaaatgaal	aagagttata	tattttaaag	aagtataaagt	8100
aaatttgatt	gttttttaaga	ggtttgaaga	tittgtaaa	attattgtta	tittaatattg	8160
tittgtggagt	tgtatattaa	tataitgttt	ggatattgt	tattttatgt	tigaaaattig	8220
tatttttttag	tgttttttta	titttttttt	tallagtaaa	gagatattga	aaaatgaatai	8280
tatttttttt	atttttttaa	titttttttt	atttttagaa	aaagagatga	aattgattaa	8340
tittaaaatag	aaattatttt	gttttattaa	aattatattt	atattagat	ttagagatgt	8400
tittagagagt	gtatttttga	gttttattgt	aaattttttt	gtatttgaaa	gggttttaatt	8460
gatttttaggg	tattgataata	atagttatgt	tgtattittg	aaattttttt	gagttgggtt	8520
ggtttttttt	tattttttgag	atttttagtgt	atggatgatg	aagaaagata	tattttttaaa	8580
atatttagaaa	titttttttt	titttttaatt	gaaatgtttt	aatatagtat	gtttatattt	8640
ttaaagtitt	tattttataa	tagtaagtaa	atttatttta	atgtattttt	ggatagtagg	8700
agaaagattt	ataitgtittt	tgtgtitaga	atttttttagt	tittttttttt	tgttatagggt	8760
agtttttttt	ggttataaatt	ttaggtataa	gtttgatitt	tattttataa	tgaattattt	8820
taaaagtgaat	tigtgtttaa	tlaattgtgga	atagttittg	tatttttaaag	gtatataata	8880
atgtagatgt	taaatattgag	agttatattt	ttaggtataa	tittatatttt	aaagtgtatt	8940
tittaaaataa	agttgtttatt	gtagtttttt	gataattata	atttggttgt	tatttatttt	9000
ataatatttaa	tatttatttat	tatttataata	ttaggttagg	tattttatttt	ggaaattttgt	9060
gtaaaatatt	gtttttaagta	titttatgga	ttagtttaatt	ttaatttttt	taattattgtt	9120
gtaaaatagg	tattttttgtt	attttttatt	ttaggtataag	gaagttagga	ttaggttagg	9180
tagttatagtg	gagtttaggt	ttaaattttt	tagtttaggt	ttagtttttt	tatttttaag	9240
tgtgtgttgg	gtttttttgtt	tatttagtta	tattttattta	titttttaggtg	gtattttgaat	9300
attttgtttt	ataatatttt	ataittttatg	taaggataat	tagattattag	aaaaatttgt	9360
taatttttgt	attaaaatttg	taattttatg	ggtaattatg	ttaggtataa	gaattataaa	9420
agttttgaag	ttaaagaaaa	aaaaatgaat	atttgaagaa	atgtatttaag	taattagttaa	9480
taagaattatg	gttttaataa	ttaggtttat	gaaggttgga	tagttataatga	ttagaatttgg	9540
agaaatgttg	tattttgttaa	tgttttttaa	tatttaagaa	ttaggtattta	gatttttttaa	9600
ataatttaatt	ataatgttga	attttttttt	gttttttaag	titttttttaa	atttggttaaa	9660
tgttttttaatt	ttagtttttt	tittgttttt	gtttttttgt	gttttttaatt	tggtttttaa	9720
titttaatttt	gtattttttat	gttgaatttaa	ttaataaggt	ttagaagatt	aaagattgta	9780
ttaggtgattt	ttaggttagg	gttttaattta	taattggatt	gtttttatttt	tggaaattata	9840
tittattttat	ttaggtttatg	tattgttaag	gtttttttgta	ggtaataatt	tittgttttta	9900
ataattttgt	ttaataatttt	atagtttttt	ttagttgaag	tagttgtttt	tatttttttta	9960
tittattttata	tatttagtta	ttaggtttttt	tattttaaag	gaaatttagg	ataitgtttag	10020
tagagaaatg	tgtattttgt	ttaggtgaag	taggtatttag	gtatttttag	aatgattttat	10080
taattagttat	tittttattgt	ggttgtttgt	ttaggtattt	titttttaagtg	titttttaatt	10140
atggaaatttg	ttagtaaaaa	atttaagttt	ttagtaaaaa	gggttttaatt	tagatttttt	10200
gttttaattat	gtttttatttg	tatttttaaa	aaattagatt	ttagatttagg	taaaattattt	10260
ttaggtttaga	tatttttagta	gaaaggttg	titttttttt	tittttataat	ttaggtatttt	10320
gtatttaattta	gttttttaatt	ttaggttagt	atttagaaaa	ttaaaattga	ttaaaattgtt	10380
tittgttgtgt	agttattaggt	ttagaattagg	tataaaggat	tgtattttgt	aaaggttagt	10440
tittatttaatt	agaaattttt	tittttttta	aagatttga	gaagaataat	tagtttaggt	10500
ttaattttgat	atgatttttag	attttttatgt	aaatttttgt	tatttttttt	gttttttttt	10560
tittttttttt	titttaaaatg	aaaggttat	tittttgttaa	agattataat	taaaattataa	10620
aaattttata	ttaattgttta	ttaagttttta	titttttttt	aaaagtaata	gtatagattt	10680
tgaatttttta	titttttaatt	agtaggttta	tatttatattg	ggaggtttta	ttaggtataa	10740
ggtttatata	ataattttata	gattttttgt	tatttttaatt	ggaggtattt	attttattata	10800
titttttttt	gattttgaat	titttttaatt	taaaagattt	gaaagaaatt	gaattttttg	10860
attagagatt	tgaatttttt	taatttttaag	titttttaggt	gttgaagatt	atgatttttt	10920
gggggaattta	gtagatttttt	ataattttta	attttttttt	tittttatttg	aattgataatg	10980
tatttttttag	tgtgttttag	attttaagtt	titttttttaa	attttaattg	gttttaggtg	11040
aatattatttt	agatttttttt	tgttaggttt	ttaggttaatt	taaaataatg	titttttagtag	11100
gtatttttaag	tattgataatt	ttaataaatt	tgttaagaa	ggtaattttta	tgtttttatt	11160
tgtttttttt	tittgtttgt	tgttttttgt	atttaatttta	gttgataaga	ttaggttttt	11220
gttttttttt	ttaggtttgt	ttaggaatttt	ttaggttttt	gttttagttt	tittttttta	11280
tgtttttttt	agtttttttaa	ggttttttgt	atgaaatgg	ttagttaaggt	tgtgtgtttt	11340
tgttttaatt	tgttttaatt	titttttttt	attagttttg	ttagaatttt	gttaaaatttag	11400
agttgggtgg	atagatttttt	titttttttt	gtattgtttt	gaagattttg	gagttttttat	11460
tgtatttttta	tattttttata	tatttttttt	aggaattatt	agagagagaa	ttaggttaatt	11520
taaggtttata	ggtttttaatt	ttaggttttt	aaatttagtt	ttaggtttta	attttttttat	11580
ataatttttgt	tgtattttta	gttttttaaa	taaaatttagt	tataattttt	ttaggtttttt	11640
ttaggttttt	tatttttttag	tgtttttgaag	tgttttttaa	tatttttttta	tgttttttaag	11700
ataatttaatt	ataitttttt	atgatttttta	ttaggttttt	ttaggtttta	aaattttttta	11760
aaaaattttgt	tgttttttta	ttaggtttta	ttaggtttta	ttaggtttta	agataatttt	11820
ttaggttttag	aaattttttt	aggttttttt	titttttttt	tatttttttt	ttaggtttta	11880
tittttttttt	agtttttttag	aaaaatttag	titttttaata	tatttttttag	atttttttttt	11940

tatTTTTtTg tGtTggaal gTTTTTTTT tggaaaaat tGTTTTTTTT tTTTTgTaaa 12000
 tatTTTTTTTT attTTTTTTTT taatatttaa ggTgTaaaat gTtagTTTT tGataagTt 12060
 TTTTTgattt ttagagTtTg agTtgaatGt TTTTTTTTT tTattTTTTaa agTattTtagt 12120
 TTTTalaTtt aatataGttt tGtTataTt gaaaTgTaaT agattataTt agTttaaaTt 12180
 tTgTTTTaag tTgagaatTt attggaagga ttagTtGtat tTgTattTtt tGtattGtTa 12240
 atGtatagTg tatTgTtGga tatataGtTa gtaggtagTt gTtatattTt tatTgaatTga 12300
 atgagtagag gTattgggaa tGagagTaga gattTgTata tTgaataTtt TTTTTtgag 12360
 attgggaata gTgagaaggg tagTgattat tataaggTgg gattattTta ataataaTtt 12420
 tagggagTtt tggTataaaT ttagTagaat tGtagTtGt aaTttaggTt taggtTataT 12480
 gTatGtatat gTgaatGtag aaatGtGttt attTTTTatt attgggaagT tagTgattTg 12540
 tTggataaagT taaggatTtt gaaaaTttt ggagataTgg taattTtata gTattTgaaa 12600
 tTtagagatT ttagTttTta tagTataGt agTaaGTaga aagaataTgg gggtTgggtg 12660
 tggTggTtTa tatTgTaaT tTtagTattt tgggaggtTg aggtTgaTgg attattTgaa 12720
 gTtaggagTt tGagattagT tTgattaaaa tggTaaaatt tTgTTTTat taaaaataTa 12780
 aaaattagTt gggTgtTggTg gTgggtGttt gTaaTtTtag tTattTggga ggtTgaggTa 12840
 ggagaattat tTgaattTtag aaggtagagg tGtagTgag tTgagattGt attattGtat 12900
 tTtagTtTgg ataataGatT gagattTtTat TTTaaaaata aataaataaa taaaaaggaa 12960
 gaagaataTg gattTaggTa tTtgggtTta gattTtagTt tTaaattTga tGagTtGtTa 13020
 atattaaaaTa tatTattTgaa atagattTtTg tTtagTttt tTatGtGtaa tagaataTgt 13080
 tTtaTgggtt tTgattGaga attTaatGag taaataatG taaataatatt tagagtagTg 13140
 tTtagattGg gTatttagTt tTattTattt gattTgggtat tTttattTtag attattTtTa 13200
 aatGTTTTag agataattTtag agTtgaaggt TTTTTTggg gggtTatGga tgggtattTa 13260
 taaaTggagT gTtttagTgt tTaaGtataa attagattTt gTgggtTatt tggTaaaatt 13320
 tGaggtTgTa tTgggagTtt taagagaaga tatataGgtt gTttaatagT tggTattTgt 13380
 tatTattGtt gTgtagTaat attTTTTta gTaaataTtt tGtatataG taattTtagat 13440
 tGTTTTagag tTttaatTtG tGtggTTTTt taaTattTtt aagTaaTtat aagTatGtTg 13500
 tataatggTa gTattTtata gTtaaatatt aagTTTTttt agTtGTTTTt tTtttagTtG 13560
 taaggTattTa attatGagaa tTtGtataaT tTttaatagT tagTgggtTt gaTgaattTa 13620
 atGtaaaTtt tTtaaaaggt agTTTTatat attGttatGa tTttattTt tagagagata 13680
 gTaggaggTa attagTattt tTattTatag aaTttattTat tTggattTtag atataatggT 13740
 tatGtggtag gattgggtTg aaggaaaaag gaaagTtaaa atattaatTg tTaaagTttt 13800
 attTTTTatag tTtGtTtGga attGttatTa ggTgTattTg tatagTtTta aaaatGataa 13860
 tGtTgTattt gaattTtTta gTatatTtaa ataagagTtt tTtaagTttt ggtTattTgat 13920
 attTtgggtt ggataattTa tTtaggggat attGtTtGt gTttggtagg attTtagTg 13980
 gTattGtTgg attTtaggga TTTTTTTTT tTtggTaatg attGtGttt tagattTgt 14040
 taggtGattt tTgggagTaa aattGTTTTt tTtGagaaT tTataattTa agTtagattTt 14100
 aatattattt gatataGtTa aaaaaTttt agggTTTTgt ataagaggat tGTTTTattt 14160
 ttagTtaagt gTggagaattt tTaaattTtt tTttttaagt tTaaatatGa agTtaaataa 14220
 tTttattTtag tTtGtTtGa tagattTaat tTgTatagag gggaTtTata gataTgtTt 14280
 atataGatTg attattTtTa gTatatTttt tTttTtGga aataatatat gaggTggagT 14340
 aatagaatat tTgagagaga gTatGtagga agTaaatatt tatTgaaTt atttatGtGt 14400
 tTTTTTTTTt ggtTattTgt tagTatagat tTtggattTa tTtttaata atgattattG 14460
 tTTTTattt tTtGtggTa aatatTtagl aataagaaat tTttattTta tTtagTtTgt 14520
 agTttagaa aaggTaaagT tattGataat tataattGtt gaagattaaa atatttagTg 14580
 agTtaaatTa tTtGtTtGta atGagaaat tTtaaaagaa tTatGttag tTtttagTtG 14640
 taattataag tTtaagattt tGagTtaata atattTgTat agTtagaaga aagTaaaaat 14700
 aaatatatta tatGtaaaaa tTTTTTTTTt tGaattTtTa gattTaaat tTtaagTttt 14760
 tatTttatgg gTtGatGtt gattTaaTata tTttattTat gaaatGatat ataattGatG 14820
 taagTaaatt tGattGtGt tTgggtattTa tTtttatata attTaaGtat atatGaaata 14880
 tatTTTaaaa attattTgaa taaaaTggga ataaTaatGt tTatataaag tGagagagga 14940
 taattTTTTt tatatgattt tTgggtTgaa tTttaaaaTt attTtGaaat atGaaatatt 15000
 aatatTataa atatatGatT agattTaatT tTtaagagT tTaaatagT agataaTttt 15060
 tatTTTatta gaaattTgaa agataTtTga aattTtatat tTatGtatTg tTtaattTtag 15120
 tggTtGtatT tTaaTtGtat taggttagata attatGgaag tagTtagatt aattTggaga 15180
 tTttatatta tTtatTaatT gatTtTaaG taggttaggtt agaggtattt gaaaatatat 15240
 atatatatat atatatatat atatatatat atttatTttt tTTTTttat 15300
 tTTTTtGat tTtGtTtTa attTtGaaat gTtGtTttag gTgtTaaagg gTtGtaaaTa 15360
 tagtatattG tGtTgattTa aaatatTTTT tTgTTTTta ggTggagaag gattTtGtat 15420
 agTTTTtGt tagtagagag ataaagTggg tGtTgggtTaa tTtaagata ggtTggaggtt 15480
 gTTTTgggg agTtGtTgG agaattGag atagggtTt aaattalaga tagTggagga 15540
 gagTtTgtt tTattTatgg ataggaagTt taaagaaggt atagTgaatt ataggtTtat 15600
 ttaggtattt tatGttagat attGaatggg aagTttagTa gTTTTtagT tatTggagaa 15660
 tggTaaaaaa tTtagaggTt tTattTTTTt aaatGagTat tTTTTgggtt talaaattTaa 15720
 ggaattTtat agagTattTa agTtatatat tTTTTTTTTt aggtTgattt tTgtatagT 15780
 gggtTtTaat gTggTaaGat tTattTatGa atattTtatT tTttataatG tTgttagTta 15840
 tTTTTTTTTt tTTTTTggT atattTttat tatTTTTatt tTttatggTt tTaaTttTtt 15900
 taaTttattt gTtttagTtt tTtttGtTgt tTattTggat aaaaataata taataataat 15960
 aattTattTa tTTTTaaGg tTtagTtTaa atGttattTt tTtttGtaag tTTTTttTaa 16020
 ggTtaggTa gaatttagTt tTTTTtGt gTaaTattat agTattTTTT tTggattGtt 16080
 aaataaatag tagattGtGt tgggtTttat tGtatGtGt tGTTTTtag agagattatG 16140
 aattTataga ggggagagat tataTTTTt tTTTTtGta attTtaatat tTggagattGt 16200
 taatggaaat taagTgattGt tattattTta tGtatattTt taaagggtat taggtTttTaa 16260
 attagattatt tGtaaaaggaT gaattTgtt aattTTTTgg aaaaTggTt tTTTTgtt 16320
 tGtggTtatg aaagTtggTt tattggTtat tTTTTattt aattattTta aagTttTatt 16380
 tGtatTaaag tatTattGat tTtttagTgg aaaaataggt atGtttggTg tatattGgTa 16440
 tTTTaaTaa attGatattt aaaagataga tTTTTtGt aggtTtatgg tTTTTataat 16500

tttagtltttt	tttagaaata	gattttlgatt	tttttggltg	ttttttgtta	agattgattt	16560
taigtltatt	tgaagaattt	tlaattltta	gaattataga	ttttatttga	gagaaaaglat	16620
gtltltgtatt	tgltltgttt	agtgtlttaa	aatgtgagga	ttaaaaaatt	tagatgtatt	16680
latlaaaaaat	atalgttggt	tttltgttag	ggaaaatata	tttttttttt	taggtataat	16740
tgaggaaagta	aaaaaaattt	gttttagttt	tagltggtttg	tttttaggtta	ttttttatatt	16800
aaagatlgagt	aagatttttt	aaaaattatt	aattltgtta	tttagggggg	aaagtitttt	16860
tatgttttga	aataatatta	aattaaagatt	atltgtttta	atagltttta	aaattgttgt	16920
tttatttttt	tgatlgagtt	attttttagt	ataggttagt	atatgattgt	attatattat	16980
gaiaaaaglat	attltgtttg	tgtttttagtg	ggttatltta	tttatltagt	ttagatgatt	17040
agatttagaag	agagatttag	tttaattttt	ttatttttga	gatgagattgt	tgtatttatgt	17100
gaatttaaga	ttttaagtta	tttattttaga	ataaaataga	aaaagagaat	tttatgttgg	17160
ggatattttta	tglttttaatt	tttatatttt	attattttat	ttttatttgt	ttgtttttga	17220
tgaggagtgt	agaaigtgtg	aatttagattt	ttttltgttg	lattttaggt	ttgttatltta	17280
ttagttagtgt	gaattttggt	atgtlaatttt	tttaggtgtt	gtlaagttata	gttttaglat	17340
gtgtlatatgg	ggaaataata	tagtatttgt	tttalggagt	gtlaaggaat	aattgaattt	17400
atgttaggaaa	gatattltgt	ttagtgtttg	gtttatata	aaagttaggt	ttatagtttg	17460
aatgtgattt	ttggaaataa	atgttgagtg	taattgatal	ttagagaagg	aaatttatgt	17520
tglttaaagta	agtttttttt	tttaatttgt	taattaaaaa	atataaataa	gtlatatttt	17580
gtataatata	ttaaaaataga	gatgatagag	gttatttttg	agaggaaatga	tttagaggag	17640
taagagagag	gttttggaaat	gttgattatg	ttttttattt	lggttttgtt	gttggttatg	17700
tgaaagtgtt	taatttaata	aaattttatt	gtgattaaat	tttgatttat	gtattttatt	17760
ttatttgtta	tagtttatatt	ttttttaaaa	agttttaaaa	atatggatat	attttaaagta	17820
aaaagltggat	ttattttatt	ttattttttg	taaattagga	taagtltgtta	tttttagatg	17880
tgtatttttt	taggtatttt	tttttttata	tatgtgtaaa	gtlaataatt	atgttaggaa	17940
gtattttttt	ttttttttat	attttttatt	ttlaattaggat	latltgatttt	tttaaaaatt	18000
gttttttgatt	tgltgaattt	tgaatttttt	tttatatttag	tatatatagt	tttgggtgtt	18060
tttattttaatt	gtatgttagat	attttataat	ttlattgttt	tttttttgtt	gtatgtttat	18120
atltgtttttta	taattttttat	attttttaagt	atgttgtatt	gatgattttt	atgttttttt	18180
gtatatttgt	taaaaaatatt	tgtagataaa	atttttagatg	taataattaat	agataaaat	18240
gtatgtgtat	ttttttgtat	aaataatata	atgtttttta	aaaagattta	tgaaatttgt	18300
atttttaagg	taataatttt	atttttttta	taaaaaatag	gtgtaaaaat	tttaatttaa	18360
ttgaattttg	taattttttg	tglttttgtt	aagaaaaatg	gttatagtag	taaatttttt	18420
gaaattttata	tagtaatttg	aataattttat	tatgattagg	ataaataatt	ttatlaatga	18480
latatatttta	ttatataat	ataatttata	taatttagtt	ttattttaag	aatattttagt	18540
attttatttt	atgaaltgat	attataattta	tttatgggtt	gtlaagtttaa	atgttaggaa	18600
gaaataaatt	aglaattatla	taattttatt	attttttttt	atttagtatt	attaaatatt	18660
taattagaatt	atttaggagaa	atggtttttaa	tttttatgtg	atggltgaga	atttatgagg	18720
aatgatataat	tgltattttta	gtlaagatttt	atttttgtgt	agglatagtt	ttaaagtatt	18780
tatatataatt	atgalagttt	tttaatatag	agatgaaagg	tatagataat	gtataagtaa	18840
taaatgatatt	taattttatta	taaatgttgt	gataaataat	attataatag	ttataaatt	18900
agttgtgttta	taattaatgat	taattttataa	atttgtttatt	tattataaatt	tgittaatgt	18960
ggaaataaaa	gttaattgtat	taaaatttag	aaaaattgtta	tttaaaatgt	ggttaaagta	19020
atttgataga	taagattttta	aaatgaagta	taattaaatag	ttgattttgt	tggtttgatt	19080
ttataltgtag	aaaaatttgt	ttttagaata	tttagttttt	gtagtttttg	gttaagattt	19140
tgatttaattt	tttaattgtta	tttagtgttt	ttaaaaagta	gttttaattta	gaattagttaa	19200
tgattttttt	ttgtatttgaa	taaataltgtt	taataatttt	tggtgggttt	tttttttgtt	19260
agaatttttt	gttatttttta	gggattttat	aggattttata	tataataaat	tgaaaaattat	19320
attatttatgg	ggaaagtgtt	ttgtgttttt	tagaaggaaat	ttttttgtta	attttaagta	19380
tglatgtgtg	tagaatagtt	aatatttttt	ttttaagaaa	ttttatgtat	gtagttaaaa	19440
taatttttaaa	ttgatataagg	atttgtttata	taatttttaga	aglattttaag	agttattttta	19500
tggtttataag	agtagagttg	attagaattgt	tagaaatttaa	tgaaatattgt	agaggttttt	19560
aaaaattgtgt	tttaattttat	gtattttttat	ataataaata	gtgggttagt	ttggaaaaat	19620
aaaaataatt	tttttttttt	aatgtagggtg	agglttgtga	tgataaattt	tttaattgggt	19680
tgaaattataa	tttgatattt	ttltgttaga	agtaattttt	attattttagt	aaatgaaatg	19740
gagaggtaatt	aaaatagatt	gatattttatt	tttttagttaa	agtaattttt	tataattagat	19800
tgatttagtt	attttttatt	tttttggaaa	atgtatttata	taaaattatta	tagtattttg	19860
tttatataatt	agggaagtta	aaaaatgttt	taataatgtt	gaattaaaaat	ttttatttgtt	19920
gtgagggaatt	taaaattttta	gtlaataatt	ttttttatag	ggtagagaaat	tgaagtatgg	19980
agaaattata	aggttttttt	aaagtattat	atttagttat	ggtagatata	gaaatttata	20040
atttttgtttg	tttgattttta	tttgaatttt	tatgaaatgt	aatttatttta	ttttttgata	20100
tglttttttag	aagtataatt	ttttatttgt	ttattttatgt	ttttttttat	ttattttatgt	20160
atgtattttat	gtattttatga	ttattttatgt	attttatttt	ttattttatgt	atttttaaaag	20220
aatgttgtgtt	tttgtatgat	atagttttga	tttagggatt	atgaattttt	tgaattttata	20280
taatttttagat	atttttttaa	agaaattttat	tgtaattttt	ttatgattat	gaaaaagaaa	20340
taaaagtatt	aagaaattata	agttggattg	tttaagtgtg	ggttatagta	gtgtttatgg	20400
gtagtatttg	aagttaattt	aggagtgaat	ttagtttgtt	taagtgtttg	ataaagaatt	20460
tggttgaagt	tttggaggag	atgtttgggg	tatagagtg	ggatgaggaa	aaatttatagt	20520
atttttagag	agttatgttaa	ggatttagtat	ttataatttt	attattttgat	gttttttatat	20580
ttggttttagt	taagagagag	ggggtaaaat	attttgtttt	ttatttttgtt	atttttttga	20640
tttttagtttt	tatgttttaa	attttttttt	atttgtattt	ttttttttatt	agtttaattta	20700
gtatttttttt	gtgttttttt	latlaaaatt	gttttttttt	atttagtttgt	ggagttaatt	20760
tttttgattg	aatltgtttgg	gtttataagta	atttgaaatg	aggaaagtgt	ttagtaattt	20820
tttttagttt	agttatttgt	aatagagatt	ttagagtatg	tagtgatgat	atttgttttt	20880
tttttttttt	atagagagtt	tagtgggtaa	tttttttgtt	ttgttttttt	gttttttttt	20940
tgtagttttta	agatttttaga	tttagatttg	gttttttgtt	gtatggtttt	ttatttttttt	21000
tttttggaga	gttttttttt	gggggttttt	taggttttaag	agttatttga	tttttgggag	21060

aigaatttgi	agatttftata	aagaatattt	aaglattagg	taaattatai	ttttttgtag	21120
tttaaatgti	agtttttttt	ttttttttta	ttttattgaa	gaataattta	gttttttaala	21180
aataagtaaa	tagaattttta	gggttttttt	taaagggtga	tttttgttgi	tttgaagatt	21240
attattattta	attttatttt	tagttaattg	gttttttttt	atatttttat	ttgggtataa	21300
atgtgatali	ttgggtataa	ttaatgttga	tttataataa	taigttaatt	tataaattgag	21360
tgattttaaaa	ataaigtalt	attattgatt	agttttattt	tgttttttat	ttaaigtatt	21420
ttttaagtaa	ttatgttttt	gtgggtgatt	gaattttttt	ataatttttt	gttgggaaat	21480
aaagatttttt	ttttaaatlg	aagaagttgg	tttgttaatt	aggggtattg	tattttattt	21540
gagagaaaaa	gattagggaat	gatagggaatg	atagtataat	tttaaalatt	aalagtittgt	21600
tatafatgtg	aaagttaggat	atatagttagg	gaagtataat	gttgagttaga	tttaaaaatat	21660
taaaigtatt	tgatataatta	ttttttgaa	ttttataatt	ttagtitttt	taaaggtttt	21720
tggaattttta	gaagttataa	gggttagtttt	tggttaaagg	ggttttattt	ttaattttagt	21780
tatagagtta	gtggaatgat	ttttataatt	aaatgttata	ggggaattta	ttgagaggaa	21840
aaagggtatt	taaatttttt	tggaattttt	aaftaaaaat	ttggaftaat	aaaaattttt	21900
taagtgtttt	aaatttaagg	aaagtaaat	gtattttatt	taattataat	tttaattagt	21960
attttattata	gataataatt	aaattagtaa	tttggtatta	gatgaattag	attttattgt	22020
attttattata	attttattat	ttattttgtt	gttgtttggga	tttttttttt	tttataataa	22080
agaatatgat	ttataggtgt	tataattttga	tttttgagaa	attaaigtta	tagaaaagtt	22140
gttttgaaaag	ataataattgt	gaattttgtta	ttgtttttgt	tgttttttat	tttttttaag	22200
gggaatgggtta	tataatttttt	gagattttatt	agattttatt	tgtagttttat	aaattatttt	22260
tttagaigtta	tttttaattgt	tgtttagatt	gtttttttgt	aaaaaattta	gtgaatafat	22320
ttttaaaaat	attttttatgg	ttttttttta	ggtttgttgt	tataatttttt	ttgttgttgtg	22380
tttttttaatt	ttattttttgt	ttttttttgt	tttgttttaa	gtataatttt	ttagtitttt	22440
ttatatgttt	tttagatttt	ataatttttag	atttttaatt	tgtttgttgtg	gttttttttt	22500
atttgttttt	gttttttttt	gtagttttata	attttttttt	tttttttag	atggagtgtt	22560
gttttgttgt	ttaggtttga	gttagttgtt	atgattttgg	tttattgttaa	tttttgtttt	22620
ttgggttttag	gtgatttttt	tgtttttagtt	tttgaatag	ttgggaattat	agggtttttat	22680
tatttttgttt	agtttaatttt	tgtaattttta	gtagaaaagg	ggtttttgtta	tgtttagtttag	22740
gttggttttta	aaattttttat	tttaagttgat	ttgtttgttt	gagttttttta	atgtgtttggg	22800
attataggtta	tgagttttatt	tattttttgtt	gtagttttata	attttttgggt	gaatttttttt	22860
ttagaatttt	ttgtattttg	tggaattatt	ttgtattttt	ttggagttaa	gggaattttaa	22920
atttttaggt	tagttttttat	ttattttttat	ttttttgttt	tgaggtttttt	ataattataga	22980
tgtagtaaaat	atttagaatt	tataattttgt	aaggttgaag	ttttgattta	ttttattttaa	23040
gaaatttttt	tttttttttt	ttttttttta	ggttttttta	taggaatagg	tttttttgtt	23100
aaattgatgg	tggttttagt	tttttttttt	tttttttaat	aaatgtgata	aaatttttag	23160
atttttttttt	tttgtgaatt	ttttttgttt	ttgttttttt	ttatttgtta	taaaagaaga	23220
taattgataat	aaaatgataa	taattataaat	gtaaatgtat	tttttttttt	taatttttttt	23280
ataattattaa	tttttttttaga	attaaagggt	galattttgaa	agtttataatt	gttttatttag	23340
ttatattttat	atagtttttt	tgttttttttg	atgtatttttt	tataattattt	tttataattta	23400
tttttttttagg	tttttttttt	tttttttgtta	gttttagattt	tttttggtttt	ttattttggag	23460
tgtttttagtta	gttttttaagt	tgtttttttaa	tttttttttt	tgttttttttt	gttttgtttaga	23520
aaattgaagt	agaattgtttg	ttgttaattgat	attataatgtg	ttatttttttt	ttttgggggt	23580
tttaagggttt	tttaagggttt	taaaattattg	laataatttaa	ttgtttttta	tgtaattttgt	23640
attttattttt	ttgtttttgt	taattttaaaa	tgtttttaata	tttttgtta	attgaattgtt	23700
gatgttttttt	tatttttttt	ttttttttat	gtttgttttt	aaattgtttat	tgattataatt	23760
agtttttttaa	tatttaaagg	atttagttata	atttttagtt	taataagaat	gataattataa	23820
agggtataaaa	gttttaattgat	laatttgagg	agttgtttat	ttttataagt	ttatttttagt	23880
ttagagaatt	gttaaaagatt	tggtattttt	tggtattttat	ttaaatataa	ttgggttaatt	23940
tagttttttgg	agatttagttg	ttagtataat	atttttagtt	gagtaggggt	aaaaataatt	24000
ataatttgttt	aagtttgttaga	tatttttttt	ttgtatagta	aagaattgtta	aaattgtttta	24060
atttagttata	tgaagagtaa	aatataaaaa	taggtttttt	tttttttttt	tttagtaagta	24120
aagttggtttg	tatttttttaga	atataattttt	tgtttttaata	taataaaaaa	taataataaat	24180
gtttattaaaa	gtttttatttt	attggaatga	atagttgata	ttagagataat	taatttagttt	24240
ttttaagatt	ataatttttt	tttagtttaga	aagtaagttt	ttataagttg	attttatttt	24300
tttttagtttt	tattttggaa	taattaaatt	ataatttttt	tgtaaaaaat	atttgtttata	24360
tttttaggggt	tttaaggatt	taattgttaaa	tttgaggat	ttatttttaa	atttttttaa	24420
agtgttaata	atttttttt	ggatgattat	aaagttaata	gaattgttgt	aagtaataata	24480
tatagttata	tattttttgat	taaaaaagat	tttttagtta	tatagaagag	agattttatgg	24540
ttgagaaaaa	ggtagattgt	ttttaagaaa	ggtttttaaa	ataatttttt	ttgatagggt	24600
ataggagagt	tagtttagattg	aatattttata	gttgtttata	aatgttttagt	agaataatttt	24660
tttagttattg	gttagggaaga	gtaattaggag	taataataaga	gaaggaaagt	tggtttgttag	24720
agttttgtttt	agttattttga	gggggttaga	ggttgttttg	gttaagaaat	ttttttatag	24780
ttttttttggg	ataattttatt	tagaatttttt	tttgtttttt	ttaggttatt	taggttaattta	24840
ttttaaattta	gtaaattatag	ataaaataga	ataattttgtt	tggaatttgtt	tgttaaaaat	24900
taaatgtatta	taattttataa	tttttaggaag	attttgtttt	aaatgaatttt	atgataaaatg	24960
attttaaatga	ttttttataaa	gttagattttg	ttgttaatttt	tagttatgaga	agttatgaatt	25020
ttattattttat	tttttttaata	tttttagttta	aatggattgt	tttgttaagt	ttattgtttta	25080
ttttttataga	tagttttaaaa	atagtttttagt	atttttagttg	taggtttgttt	ttattttaagg	25140
agttttgaagt	taggttaagg	gtttttatttt	attttatttag	attttgttttt	tggaatttttt	25200
agttttgtttt	tttttttttag	gttagggagg	agattttatgt	gtattagttta	agaattgttta	25260
ttttttatgtt	tttgaattagt	tggtttataga	attggagtta	gggtttttttt	gttgtttttgg	25320
ttttttttttt	tggtttatgtt	ttgggggtgt	tggaatttagt	tagttttttga	tttagttttta	25380
tagatttttagt	aatgaaattt	ggagggttaga	gtaggtaatt	aggtaataaa	gaattgttaaa	25440
gttaattgttta	tttggaattt	gtattataat	taataatttt	taataatgta	ataggaattat	25500
aaattgttttag	atttttttata	ttattttgta	ataaagaaga	taattgaagg	tttgtgaagat	25560
agttttatgaa	attgttaaggaa	gaatttggaata	attaagtaat	aggaagagta	gagaaattagt	25620

gagatititgg gagtlataag attitgggtgt ttaaattitg ttaggattit tttgttattt 25680
 ttaattitgt tttttttttt tgggttagtt ttttttgtt ttttttatag attagtittt 25740
 ttttataagg atalgaaatg tttttaagtt ttataattta ggggttttgt tatlgaagga 25800
 ggatlagitt galatttttt tagatttala ttttaaggaa gatgaattat tagatttaag 25860
 taattitgtg taattlggaga agattitgtag attttattta atgggttaag ttggataigt 25920
 attitgtggga gggagataig tttitgtgggt ataataata igtaagtaaa tttlaatait 25980
 gtataagala ttttttggaa aaattatttt tagtttgaaa atttgggaagt laaatagtag 26040
 attaatitgt gtgagtgtta gaattitagt taaagggtatt ttttgtgatt taggttaatt 26100
 tgtataggta gaaagatttt lgaagttttt atttaggttg gaaagggttt gtgttagagg 26160
 ttatgagtgg gatttttttag gtattitgtt ttttatttta aggtttgtat atggatttga 26220
 ataaaagttt tggtagttgt aaattttaaa ttttttttta agggatttta gggatttaaa 26280
 ttagtagggga atgtattttt ttattttttt ttgttttttt ttttatttga gtaagaggta 26340
 agtatagttt ttagtittgt ttgtattttt ataggagatt tatgtatagg ttttgggttt 26400
 tgggtttagg atagtgttag gtgttgata gggtagaga atggtagaga taatggaaata 26460
 ggatttaggg agaaggaga ggaattgttt ttagaattat taattggga ggtgttttta 26520
 gggagtaaaa aaattttttt gatttttttt aagggttttt ttggtagagt ggtattattg 26580
 ttagattttt ttatggttgt aggtaggatt gattaaagaa ttttatttt tttttagga 26640
 taggttaaaag tttlgaattg tttttagaga ttgtatttag atttatttt ttggaattatt 26700
 attttggttg taatttgaat ggttaatttt agggagttag attggaggga agggatttat 26760
 tatgtgtttg ttgtttttgt ttaagtaggg aataatgat gtggaattgt ttgtatttga 26820
 gagagtagag agaggaggga ttgggttaatt ttggagggt attggtagga ttggtaata 26880
 taatgaattg ggagagtaaa tgggttagga gttagtata aagttaggt gttaggtttt 26940
 gatgatgggt taatttttgg ttgttttgggt atagaattta gaggtttagt gtttttatgt 27000
 gttagtttgg tttttatttt gtgttagttt ggttggagt ttgagattgt tttttttatt 27060
 ttattttttt gttttttttt tttagatttt gttatttttt ataatttagg ttttttttt 27120
 tttttttttt ttttttttag agagagagggt tttttttttt gttattttta agaagttag 27180
 ttgttttatt atagtatttt gtatttttga atttttgggt ttaagtatt agaggatttag 27240
 gtgtattttt ttataaattt ttlaaatttt ttttagtatt ttatttttta agggatttta 27300
 tagttttttt taatttggat gtgtattgtt gtttttttt atttttgaga attgttttaa 27360
 aaatttttat agaaatttgt taatttattt tttaaalgaga agaaatttgg aaatttgaat 27420
 tttaattttt taagataaga gtttttagtt ttgttttagt agagttaaag aaaaagatat 27480
 gatgaattgt ttattattttg aaattttagg aagaaataat ttaatttggga atgggttagg 27540
 ttgttttagg ttgttataaa ataattttgg ttttttgttt taatttttagt ggtaaaaatt 27600
 gtattttgtt ttgttataat tttaataatt ttattttttt ttattttttt ttgttgaata 27660
 gtattttagat agagtgggaa tttagatttt ggtttataaa atagtattgt gtatttttga 27720
 ttttttaatt ttattattttt attttaggtt aaattttttt ttattttgatt ttgagaattg 27780
 tttttttttt ttttttataa ttgttgaaaa ttaattttta aaggaaattaa taataaatt 27840
 atttlttaaa taatgaattaa aataattttt ttgttttgaat tagtttaggt agttttattt 27900
 ggttttaata taataaattt tttaggtttt aaattttttt taatttttagt ttatttggta 27960
 agaaaaaaat ttattttatt ataaaaagtt aaatttaagta ataatattt taaattttta 28020
 ggaaattata agtaaaattt taatttttga taatggaatt taatttttaa aattttttta 28080
 tagtttttga aatagatttt gaattttagg ttgataaaga aaggtttagt ttggtttaat 28140
 tttttttatt tttaattttt ttattttgaat ttattttttt ttattttttt tttagtaatt 28200
 taattttgaga ttgttgggtta ttgggaaatt taattttttt tttttgataa ttagtatttt 28260
 taattttatt ttattattttt ttttttggaa atattttatt taatttttga ttatttttta 28320
 aaaaataatt taattttata attattattt ttgttgaatt aaattttgtt ttgttaaaaga 28380
 taatttttaa tttaattttt tttaattttt aatttttttt taattttgaa ttgggttttt 28440
 tttagtttga tttaattttt attagatttt atttggattt gatgggtttt aatataatga 28500
 ttgttttatt taaggaggaa attttttagg agattattat atattataaa gaattttatt 28560
 taatttttag taatggagaat attttttagt aatgaaggta gagattggag ttattttatt 28620
 attagtttaag gatgttttag aaatttttag agttggggag agataaagga ttgtttttta 28680
 ggtatttttag agtaagttta aaatttttag taattttgatt taggattttt tttttttaga 28740
 attttttagaa tagatttttag tttaagttta tttagttttt ggtatttttt tataggattt 28800
 tttaggaatt aaattttatt gttatttttt aaatttttag ttatttttaatt ttgttttaatt 28860
 aataattttt agttattttt attatttttt tttagtttag tttagtttag tttagtttag 28920
 attatttttt ttgtattttt ttgaaagttt aaattttttt atttagttta taattttttt 28980
 tttaaagttt ttattttttt ttgttttttt taaagttaaa attaaattgg agtttagttt 29040
 gtattttgaaa aattttgaaa aggaagaaa aaattttttt gaaagatttt ttttaaaattg 29100
 gtattttatt ttgaaagaaa ttttaaaatt taaatttttt ggtttttttt ttattttttt 29160
 ttgtttattt attagattta ttatttttag ttattttatt taattttttt attttttttt 29220
 aattttttt aaatttttta aaatttttag gtttttaggt aggtattttt gataggtaaa 29280
 taagataaat attttttttt ttttaagaga ttattttttt atgaaattta atttttagaa 29340
 gaatttttag aggttttttt tagatttttt taatgaaatt taattttttt attttttttt 29400
 gtattttttt atttttttag attatttttt taattttttt ttattttttt ttgttttttt 29460
 ttatttttag gaaatttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 29520
 ttgaaattta aaattttttt gttttttttt tttttttttt ttgttttttt ttattttttt 29580
 tttaattttt ttattttttt gtattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 29640
 ttattttttt ttattttttt attatttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 29700
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 29760
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 29820
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 29880
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 29940
 ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt ttattttttt 29993

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 5

```

aattataaaa atgatgaggg gttagggtg gttggtttatg ttgtlaattt tagtattttg      60
ggagggttag gttgggtggat tatttgaggt taggagtttg agattagttt gattataatg      120
gtgaaatttt gtttttatta aaataaaaa aattagttgg gtatgggtgt ggggtgttgt      180
aattttaatt atttaggagg ttgaggtagg agaattgttt gaatttagga ggtggagggt      240
gtagtgtgtt aagattatgt taitgtattt tagtttgggt gtatagaggt gagattttgt      300
tttaaaaaaa aaagtgggaa aagtgaaat tttgtattgt gaattagaat aaaaaataag      360
aataatata tttagttatg ttaataatga tttataatga agaatgtat tggataatga      420
tgaatgggaa atattaaaa aaatttgata aataattata ttttgggtt tatataattt      480
aatataattt attgtgtttg tttataaagt aaattttatt tttttataa taatatagaa      540
gtataaagta aaattaaatg atgttaaaat ggtttatag gatlaggtaa aattatagta      600
gatagtgaat atgaattttt atggtagatt ttgtaaaagg tttttttat ttttttata      660
gattaaaaat tatgttaaaa taattttttt aggggaaggg aatgtttgtt ttattttatt      720
atttataata tttagtttaa gggtttagtaa attttaggta tttataaaat attgattgaa      780
tgtataatat ataatgtatg aaattatata taatgtattt gataatgtaa aaaaaaaat      840
ggaaataaaa gttagatgat ttaagtttta aaattttttt ttaaatgtat agttatttta      900
ggaaaaattt tttttaaag attttttttt ttttttttat attttttagg tatataattg      960
attttatttt aatttttgtt ttgttttagg ataatataga tagaaatttt tagataagta      1020
ttattttatt aattgggaaa ttttaatttt tttagaaaata taattttgat aattagttta      1080
ttaggtaatt ttttatttat ttgatttaaa aataaaaata attttaaatt attatttata      1140
ttaattagaa ttattgttta tttataatat agtatgttgt attagttttt taggattttt      1200
ataataaagt attataaatt ggggtgggtta gaattgaaat ttatttttat agttttggag      1260
gaaagaagtt ttaaaataag gtgttggtag atttatgttt gttttggaga ttttagggaa      1320
gtattttttg ttttttttta gtttttgggg gtgtttgggt atttttgggt tatagatgta      1380
ttatttttaatt ttttgttttt attgtttatat gatgtttttt gtttttaatt ttatatggta      1440
tttttttgtg tgtgtgtatg tttttgtata aaattttttt ttaagtataa tagttattgt      1500
atttaggattt atttttaatt agtataaatt ttttttaatt tgattataat ttttaagatt      1560
ttgtttttaa atgaggttat atttttaaat atagataatga ggaattaaaa gtatttttta      1620
tggaatataa tttatttatt atatatgtat aattattata ttgaaattat ttttaagatg      1680
ttattaaagt atgaatgtaa tttttttaga aagtataatg aagaattaaa ttaaagatat      1740
tgattgttag gaaagaagtg ataatttttt agatgtatga tttttttaga gtattgttgt      1800
taatgttaagt gaaattaaat aagatttttag gaaagatatt ggagtataag agaattaaat      1860
taaaattagt ttttttttgt taattgtttg tttagaattt attttatgaa ttgttgggga      1920
gtttatttata ttaattgttt atgtttataat ataataattt gtttttataat tttttgaaat      1980
ttagattaat ttttatttgg tttagatttt tatggtaatg tgaatttttt ttttgggtta      2040
ttataataag gtatttaaat attatagatt tagttatttt atattataga attaaatgaa      2100
attatttagg ttaattgttag atatatgtat attttatatt ataatttagt aatggtttgt      2160
atgttaattt ttttaattat tagtttttat aaatataatga gaaaagaatg agaatttttt      2220
ttaaattaa gtaagagaat attattttat aataaagata taagatttaag gaaataatagt      2280
aattgtatgt tttttttaga gtttaataat tagtttttgt tttattttaa gattgtttta      2340
ttagaaaaata tgaattttaa atagtattat taggttttgtg taaaaataat ttgtgttttt      2400
gttatgtaaa gtaatagtaa aaattgtaat tttttttgta ttatttttag taattttatt      2460
tattttatat tagatttttt tttttgtagt ttttaatat tagatttttt attatttttt      2520
tttttttaatt ttgttttaga gtgatttata aaatttttgt tttagaaaat agaattataa      2580
atttataatt tttttttatt taaatatata atagtaagtt tttatataaa gttttaagat      2640
aatttttaga aatggaatga ggtattatgg ttttttttag gttggagaga ttgttaagggt      2700
ttttaaggaa tgagattgtg aaggagggtt gagaagtttg tagagaagta ttttttaatt      2760
tttgattatt ttaggttagg agtttaaggt ttttaggtgt tatgattatg atattgtatt      2820
tttttaggtt galagagtg agattttttt ttttttagaga aaagaaaaga agaaaagaaag      2880
aaatttaggt ttttttaggt ttttttgttt tggttaaaga aatgtgaata tggagtggag      2940
ggggtatatt ttaattttat attaggttgt ttltggaatga ggaattgatg tttataatga      3000
aatgttaaat ttttggattt tttataatatt tggatataggt atagtttagt attaaagtta      3060
aataatttagg tttttttatt gattttttgt ttatttttgt tttataatga atataattat      3120
aagttttatt aataatttta aaagttttgt aaattttttt tttttttttt ttttttttagt      3180
atagggttgt tttttttatt gtttttttgt tgggtaggag taatagttat gtaattgttt      3240
tttttttttt agtttttgtt tttggagttt attgtttata gtttaattag agttatgggt      3300
ttgaaatata gatttgaatg tagtttttta aaataattta gattttttat ttgttttttag      3360
aagaatttag aaatttttta attagtttta ttgttagtta ttgttagtgt tagttgtagt      3420
attgttttgt taaaagggtt ttgaagggtt ttttaggggt gtttttttgt ttttgggatt      3480
attgttttaa gtagtagttt tgggtagtat tttttttttt ttttttttag ttttttttta      3540
ttgtttttgt ttttttttgt ttttttttagt agttttatat ttgtttgttag tttagatttg      3600
ggatttgtat atgagttttt ttgtagggtt taagtaggtt tgagggttat attgtttttt      3660
ttgttttagt aaaaggaaaa taagggaag ttggggagta ttttttttat ttgttttaaat      3720
tttttagata ttttgggaaa agatttaaaa attgtatttg ttaaaaattt ttgttttagtt      3780
tatgtttaga ttttgggag ttgggaaatagg ttgttgaaga gttttattta ttatttttga      3840
tatagatttt ttttaatttg ggttgggttt ttaagaattt ttttttttat tttagattgt      3900
ttgggttata gaaagtgtta ttatatata ttttaattat tataatagtt ggtttattgt      3960
ttgtttttta gattttttaa ttgttaagtaa atttttagaa gtgtattttg tataatatta      4020
aggtttgttt gtagtgttat tatatttata aaatattatt tttttttata gattttattt      4080

```

ttatgttaatt	tattaggtag	ggtiltgaag	tttttttttag	ttgtatgaaa	ttatttggat	4140
ttaaigtatt	atttttttta	ggatatgagt	ttgggaaaaa	attaggtag	tttttttttta	4200
gtggtaaaa	ttttaggata	taaaatttgg	aaattgttta	tattttatgt	gaaaaaagtt	4260
ggtttgttag	gaaagataga	agagaattga	tigagaaaaga	ggagtaaaaa	tgaagattgt	4320
aagaaagtlt	tgttagaatt	taagatttta	gatttttgtta	tttttaagtt	ttttattgtt	4380
tttttgtttt	tttgttgttt	agtttgtttta	tttttttttg	tattttatga	gttatttttta	4440
lgttttttta	ttattttttt	tatttttgtta	tggtatagga	agtttaattag	ttttattttt	4500
lgtttattata	ttgagaagtt	atagtttgtga	ttaaattgttt	agattgggtat	tgttttataa	4560
tttttgttga	tttgttattt	tatttttgttt	ttttaaatttt	attatttgggt	ttgtgaagtt	4620
ggatttaggta	tttgttgttt	tttaattttt	gggaagttag	tttagagaga	aagttaattgg	4680
tataaagaat	atttagtttt	aaattttatgg	ttaaattgttt	agagattagg	agattgtatt	4740
ttttggattt	tgattattgat	tttttttttt	ggttgttagaa	aagaaaaata	gttagagggt	4800
tttagaaaaa	gatttggatg	aatagttaat	agttattttgt	ttgatttttaa	gttttttaaa	4860
ttggatttaatt	ttataaaatt	gaatttttgt	tatttttttag	ttgtttataa	agattagaata	4920
ttgatttttgt	aaaaattgttt	attttatttta	aaattgtttta	aaaaattgata	ttgggttttat	4980
atttttttatg	ttaaaagtta	taataagtttt	tatttttgtga	gaattattttg	ggttattttgt	5040
tataagtttta	tttgattgtta	agttttttttg	gaattattaaa	ttatgattatt	ttgattttttg	5100
ataagtaggt	tttaataagg	tgttttttttt	tgtttttgttt	tgtttaattgg	tgattggttgt	5160
tttagatttag	tagaaaaatt	agaagtaatt	tttagtgaat	tgtttttaggg	agattatgiga	5220
aagaaattttt	agttttaagta	attttatttat	ttttttggat	atttaaggtag	attttgtaga	5280
ttaaatttttt	ttttttttgtg	ttattttttat	tgttttttttt	tatttagtatt	gagaaatttat	5340
tttgtttgagt	atttttgtata	tatttgttaatt	gttttttttag	ttggttttttt	ttgatttttgt	5400
tagaagagaa	tattatttgaa	gttttttttta	gaagttaatt	gtttttttttt	ttgattataaa	5460
ttttttttttt	gttgaattttg	gaaattttttt	ttttagtaaga	gtattatgatt	attattattttg	5520
tttaattatat	attttaggat	tttttagtta	tttttagggaa	aatgttgttgt	atttttagag	5580
aatttaagaa	tagattttttt	aagtttttagta	ttgaatttttt	gaaatttttag	aatgttaaat	5640
gattagttttg	ttaaagggaa	ttgaattttta	gtgatttttaa	ataaagattg	gaattaaaaa	5700
gatttagttttg	ttgaaaattttg	ttttttattat	ttgataaaattg	tattgattttg	gaaaagttaa	5760
tttaatttttt	taataatttat	ttttttttttt	tataaaaattg	ggttttttaat	aatattttgta	5820
tttatattttg	ttatgatttaa	ataaaaaata	tatttttaaaa	attatagatta	ttttgtttgt	5880
tagttagaggt	ggagaaaaaa	ttgttttttat	attttgttttt	ttattattttg	aatttaaaaa	5940
tttttaatttt	tttttgttga	ttgattagata	gtattttgtta	tttaaaataa	ttgtaatttat	6000
tttaatttttt	tttaatttaag	agttattattat	taattattttg	tttttaggat	ttattattaat	6060
taattattttt	ttgattagttg	tttaaaagtta	tttagtttttt	attaaattttt	ttgaatttagg	6120
taagttttgta	aaaaattgaata	atttttttgtat	taagttatttta	gtattttgtta	tttttttagtt	6180
gtttatttttgt	ataattatttaa	agtttgtgtatt	gggttttttta	gttgttagag	attgattataa	6240
tttaataaaa	attattagatt	gattattgttaa	agaaaaggga	attaggaaagt	atttagtattt	6300
agttatttaata	ggatttgttaag	atttttttaag	ttggttaaaag	laggagaata	agttataaaat	6360
ataattaaaga	taatttggttt	ttataattatt	ttgataatttt	taaaaagttt	aaaaatttta	6420
aaataaagaa	ttggtatttgt	gattattattgt	taataattata	ttattttttag	attttttgata	6480
aataagattga	attagaagttg	gagtttaagttg	gttaatttttaa	ggtttgtttgt	attgttttaag	6540
ttgagaagttt	agagaatttta	gatttgattat	gggttggaata	aggttttgga	aagttgataat	6600
gagggaataat	attagagattt	tatttaataag	ataaaaggaa	ttattgataa	taatttgataa	6660
ggtaaatgtgt	atttttaggt	attattatttt	aaatttttag	aaatttgatga	tattggaaaag	6720
tttagaggaa	aaggtatttgt	tattattttgtg	ttgttatttgt	tttgtttgta	ttatttttttt	6780
ttattgggttat	gggttagggaag	taaaagttaag	aggttaatttta	ttagagggaag	agttttaaaaa	6840
gttttgttata	ttattttggag	gggggataga	aaaattttgtg	ttattatttag	atttttagaa	6900
gaagtttgttt	ttattgttagg	gtttttggga	agagaattaaa	agaaaataaat	tttttaggtg	6960
agataaaattt	aaatttttagt	tttgttaggat	gtlaaatttta	aatgtttttat	gtattttgtgg	7020
tattggaaatt	tttagataaaa	aaaaataaaat	aaaattaaaga	ttgattttaga	ggttttgaaat	7080
tttttagattt	ttaggggaaatg	taaaatttgtt	ttattagagta	taaaagggttt	taagagagaa	7140
attttattaaa	agttataaaat	tattaggttag	gttgttggtgt	tattgtttgt	aattttttagta	7200
tattggggagg	tttaggttagg	tagattttatt	gaggttttagga	gttttaggttt	agttttgttta	7260
attattgggtgaa	atttttttttt	tatttaaaaaa	ataaaagtta	gtttgggtatg	gttgttggtta	7320
tttgtgtattt	tagttattttg	ggaggttttag	gtaggagaatt	tgttttgaaat	ttaggaggttag	7380
agatttgttagt	aagtttaagat	ttgtttattgt	tatttttagtt	ttgggtataag	agttataattt	7440
tatttttaaaa	agaaaaaaaaa	attataaagt	tattataaaga	aatataaaat	attagagaggt	7500
agttataata	ataaaattagg	aattttaagaa	ttgtg			

ataaaatlgat	glatlaataat	agattlaataat	taatgtatata	taaaglatatta	tatttatatt	8700
taaaataaaaa	lgtaaaaggaa	aaftaattlag	tlgaaaalaga	aaftaattgat	gataattttt	8760
aaagtagttaa	gaatgtattt	tlgagaaaga	tltlagggtt	ltgttttgtt	gtttgttgga	8820
gallaaatla	tltltagta	aaatigaagg	gggaaaaaag	atlaattgtt	aagttatagg	8880
aagatlggtt	tlgtlttggt	tltggaatgt	tltlgtagaa	tlataagtt	tlatttttag	8940
gggtltaaa	gtltttggat	tlaaaaagtt	tltgggaaag	aatlttttla	agggaagaga	9000
lggagagtla	lataagtaga	aaftaagttt	gaglttlaag	tltlgggttt	gtaagaaaag	9060
aaalagagaa	laaglttaaaa	aagltgttta	tlaaaatttt	latagaagggt	gaggagggtt	9120
gggtlgtatta	tlatgtattt	lgaagttttt	gtlatagggt	attggattga	gggaagttgt	9180
tagatatttt	tlttattttt	aatlatittt	aatlttagta	gtttgattaa	aaaatataat	9240
tltgtlaagtt	gatggaaaag	aalgaatttg	gtgaagaaag	lgtgggaaaa	tattggttaa	9300
attaglaaga	aaaagattgt	aalaaaaaag	aatlttaaag	gtgagaattg	aaatlaggaa	9360
gatggtagaa	tgagaagtag	aataatttgt	tltttttttt	ltgattgaat	taaatgtaaa	9420
gatatltaggt	ggtlagagatg	lggatatttag	tlttttatag	atltttlaag	agtgtlatgg	9480
tltttttttg	tlttttattt	algttttagg	latltttttt	agggttttag	tltaagtttt	9540
gtttaagtat	ltgaataaat	tagattttat	tltgaattag	tlttagggtt	tgtttataga	9600
tattgtttatg	gtttattttt	ggataatttt	gtttgggttt	tltaattgtt	taattttttt	9660
tltatgattg	tgaaaaaaat	glaatgagtt	tltttgaaga	aatatttlaag	atataataat	9720
ttagaataatt	talagtitttt	aaatltaagat	tgtatttata	aaaaatattg	atltttttta	9780
aalgtlatgaa	tgagltgaat	agltgtataa	tagttaatag	tgtataaaatg	talgtatgaa	9840
lgaaltgaatg	agagttataa	laagttataa	aggaaatata	tltttaaagt	atagttagg	9900
aaatggataa	atlatgtttt	atgaagtttt	agattgaatt	aggtaaatag	aatgttagat	9960
tlttatgttt	gtlatgtatt	agltgtatag	tltgggaaaa	tlttgtlaatt	tlttttatatt	10020
ltagtttttt	atltttataa	aggagtata	tgtttgaaat	ttaatltttt	tatagtagtg	10080
agagttttga	tltaattgtt	ataaaaagtt	tlttagtttt	tltgattaat	aggtaaaaat	10140
tlgtgttagt	tlgtataata	tlttttttta	aaaggataaa	ggtaattgggt	tgaatttgat	10200
glaaaaataat	atltttattt	agaaaataat	attagttata	tltatatttt	tlttattttt	10260
tltgtlaagt	aalaaaaatt	atlttttaata	gaaaagtatt	aaatltaalat	tttaagttagt	10320
tgaagtgtta	tlatttatag	tlttttttat	gttgggggaa	ggagagttgt	tltgtttttt	10380
taggtttattt	tlattgtttt	latgtttaaag	ltaggaattg	lgggttaggt	tltgagggtt	10440
tltagtgtat	tlattgtttt	tlgggtattt	aatgtatttt	atltttataa	ttataaaaagt	10500
atltttlgagt	gtttttlgaa	atataataa	aatlttlaat	laatttlaaga	gtgtttttaa	10560
tgtatataatg	aaatlttttg	ggaggaaaaat	attagttatt	ttatataat	atagttattt	10620
agtttagtaag	agagtttttt	ltgaaaggta	taagtagtt	tlttttatag	aatataattt	10680
ltagttttlat	atgtgtlaagt	tlatttgaat	tltttagaat	aalaggaaaat	tltgtaggaa	10740
aaaaaatltt	ataaaaatlg	atagttatatt	tlatttlaalg	laagagggaat	atatttagtta	10800
tlttgagttg	gattttattt	laaaggattt	agataattat	tgaagatttaa	ttaaaaattt	10860
aattaaaaaat	tataagaatt	gaattttttg	gagatagaat	tlttttatata	taaaaaattga	10920
ataataaaaaat	laattgtatta	atataatttt	tlttaaaaat	gtattttatta	gattttttta	10980
gttagttattt	gagtagtaatt	tltttggatt	ltgaigtatt	aatlttttatt	tlttattttta	11040
atagattata	ataaglaata	gattttataa	ltagttattg	atattgatata	attgtatttg	11100
tgatattgtat	aatataattt	atataatatt	ttataatgga	gtaatgtttat	ttatttttta	11160
tataaattgtt	atatttttta	tlttttatgt	aaaaagttat	ltglaattat	gtaagggtgt	11220
tagaattgtg	tltggttagag	agtaggtttt	tattagaata	ataattatatt	atltttttata	11280
agttttttatt	aatataatga	gagtttagaat	tltttttttt	aatlaattttg	gtlaaatattt	11340
gatgtgtatta	aglaaaaaaa	aatgttagtga	atataatatt	attgtatttat	tltttttttaa	11400
tltttgggtt	talgaattat	aagtaaaat	aatatgtatt	talaaaaatg	aatatttaaat	11460
atltttlaagt	gagaaaattaa	ttatafaaat	talattgtata	taltaaaat	atattgttaa	11520
tagaattattt	tlatttttaatt	atagttggagt	atltttgatla	ttataatgagt	tltaagggaat	11580
tlatttattat	aatltatttt	tltaatttaga	gtataaaata	ttataagggt	taatttaagt	11640
gaaatttttg	tlatttgggtt	tlgtgagaaa	gatgagaata	tlattttlaaa	gatgtlaagat	11700
tlataaaattt	tltaaaaaag	tltttttggta	tlttttatgg	aaaatgtata	talattttta	11760
tlatttaata	tlgtattttag	agtttttatt	atagataatt	tlggtagatg	talgaagaga	11820
tataaaaaatt	attagttgtaa	latatttttag	aataglaaaa	atattggaagt	aatgtlaaata	11880
tatttttaaga	ggggaattagt	gaaattatga	aatattttgt	tatttttaaat	agaagttatt	11940
aaaaattatat	gtattgtagt	ggaaaaatatt	tltaagattla	gtagatttaaa	agtaagtttt	12000
aaggaaaatta	atgattttat	lggagtttaa	aatgtlaaaat	gaaaaataaat	tattttttta	12060
talagttattt	atattttatatt	atataatagaa	aaaaaaatgt	ltgaaaagat	gtatttttaa	12120
glataataaat	tlattttlgat	tlgttagagaa	taagaaatgag	taaatttatt	tlttattttta	12180
aalataatttg	latttttlaaa	atltttttaag	aaagtataat	atattgtatag	taaaaataaaa	12240
tataataaat	aaaagttag	latltgatgaa	tlttttatiga	ataaatattt	tlattatgatt	12300
aglaattaaa	tltaagataaa	agataataat	agttattttta	agtttttttt	tlgttttttt	12360
lgtttattttt	tltttaaaagt	aatlttttatt	atlttttgttt	laatatgttta	tataaagttat	12420
gattttatttg	tlatttttttaa	gtlaattagatt	aaaaaaataa	atltgttttta	gtagtattgaa	12480
tlttttttttt	tgaaatttaa	atataatttag	tlattttattt	laagataatta	atttlaaatta	12540
taattttgagt	tltttatagtg	gglttaggtat	tgaatttaaat	gttttttttg	tatgaatttta	12600
attattttttt	ataattttat	gaggttagtta	tlgtttattat	tlttttatgta	tatatgtltgg	12660
aatattgggtt	talagttatt	tagaaaattta	talagtttaaa	gttatattgt	tgatgagttgg	12720
tagagttttgg	atataataaa	aggtagtttg	atlttttagtat	tltttaatttt	tlatttagaaa	12780
laaaataaata	aaaataaagt	ggtaagattg	agagltggga	gtatgaagtgt	tltttagttat	12840
gaagttttttt	tltttttgttt	gttttttagt	aaaatgattla	aggttttlaag	gtttatataat	12900
ataaatttttt	atltgtlaaaa	lgtgaagggtt	aggtttagatt	tltttttttga	tlttgattatt	12960
tgatgttgat	aaaataaagt	atlttatgaa	atataagatta	aatattgtttt	gttatgattgt	13020
agttgaaata	tgattttgat	latgttlaaaa	aatgattttat	ataagaaaaat	aaaattataa	13080
tltttgaaat	tlttggaaaat	aalaaatttta	atlttaattgt	atlttttggt	ataggaagat	13140
tlttttttttt	aaataagtaa	attgttggtt	tltgagggtt	tltgtttatt	tltgtattgga	13200

aaatgtttaa	aaataaatta	ttaaaaaatta	aaataaaattt	ttttattttt	ttaattgtgt	13260
tigaaaaaaa	agaatgaatt	tttttttagta	aaaggltatg	talattttta	atagatatat	13320
tigggatttt	lgttttttat	atttttgaat	attgatalaa	ataaalatag	aatatgtttt	13380
ttttlaaaig	aaatttataa	ttttgagggg	laaaaaattt	ttaaaaatai	algaaattga	13440
tttttagtaga	agglaattaa	agagattlaag	gtttgttttt	ggagaaaaat	agaattlatga	13500
agattataaaa	ttttlaattag	aaatttgttt	tttaaaagt	agtttatitga	aaatatlaatt	13560
gtatgttggga	talattttgt	tttttatlag	aaaaattagta	atatttttgt	ataaattgagg	13620
ttttaaataa	gttggagtag	aaaataatta	ataaattlagt	ttttatgati	ataagtaaaa	13680
gagaatttagt	tttttaaaaa	gttaattagga	ttttattttt	gtagatgttt	ggtttgggat	13740
ttaatgtttt	ttaaagatat	gtatgggaata	gtgtagttat	ttaattttta	ttaatatttt	13800
taggtgttga	ggttatggag	ggaaaaagat	atgatttttt	ttttttgtga	gttttatagt	13860
tttttagaag	atagatatat	ataattgagt	ttaatataat	ttgtttgtat	attaattgtt	13920
taaaaaaagt	gttaattgtat	tatatagaga	aaagaattaa	ttttgtttga	gttttaagga	13980
aggttttata	gaggaggtaga	taatttagatt	aagtttttga	agattgagtag	attattattta	14040
ttattattat	ttgttttagg	taggttagtaa	aagagtattta	ggtaagttagg	ttaaggggagt	14100
tggggtttag	gaggalaagg	gtgttagaga	talgttaggg	agaaaaaagg	aagttagattga	14160
tggtattata	agaaaataaaa	gttttataag	taagttttat	talatttagga	tttattatatt	14220
aaagaatttaa	ttlgagaaag	gagatatgtg	atttgaatat	ttttgtgggt	tttttgattt	14280
algaatttag	gaagtgttta	ttttgaaaaa	tagaattttt	gggtttttgg	ttgtttttta	14340
glaattaaag	ggttatttagg	ttttttgttt	aatatttggg	ataaagtgtt	tggaatggatt	14400
tgtgttttgt	lgtttttttt	tttttttttt	tttttttttt	lgtttttttt	lgaagttagaa	14460
ttatttgtga	tttaaatttt	lgtttttaaat	ttttttglaa	atttttttag	aatgtttttt	14520
atttgtttat	gggtttgttta	gtattttatt	tttttttttt	tttaataagga	gtttatgtagg	14580
gttttttttt	tttttaggaaa	tagaaaaata	ttttggttta	atatagtattg	ttgtatttgt	14640
agttttttgt	taatttagtta	tatattttaa	aatlaaagta	taaatlaaag	gaagttagag	14700
agagagagtg	agttgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtt	14760
tttaagtatt	tttattttgt	ttatttttagt	attaattagt	aaatgatgtg	aaatttttag	14820
gttagtttga	ttgtttttat	gattattttat	ttaatataat	taaaagtataa	ttattaaatt	14880
agataatgta	taagtgttga	attttaagta	tttttglaa	ttttaataag	ataaaaaatta	14940
ttatttgttt	agaattttta	agaaaattag	tttaattata	taattataat	attaattgtt	15000
tatattttag	ataaattttg	aaattttaatt	taaaaattat	atgggaaaag	ttattttttt	15060
ttatttttag	tgaattattat	tttttttttt	ttgttttaagt	gaattttttaa	algtgtttta	15120
tatatgttta	aatattgttaa	gggtgtgtgt	taaaataatag	ttaaatttat	ttatatlaatt	15180
tatatattat	tttatagata	aaattgtattg	gttaattatta	aatttataga	atgagaattt	15240
aaaagtttgg	atttgagaat	ttataaaaaga	gagttttttat	atgtaatata	tttatttttt	15300
ttttttttta	gttgtataaaa	ttgtatttaat	ttlaagatttt	gaattttgtgg	ttataaattga	15360
aagtttatata	taatttttttt	gaaaaatttt	taattataaat	aaataattta	attttattag	15420
taatttttaatt	tttagtagtt	gtgattattta	glaatttttat	tttttttaatt	atttatagatt	15480
aaataaaaata	aaagtttttt	attatttgaat	attttatttat	agaaaatggaa	aggtaattgtt	15540
taatttttttaa	aaataaattt	aaattatttta	ttgataaata	atttgaagaa	aagatatata	15600
gatgaatttaa	ataaattattt	atttttttata	taatttttttt	taggtattttt	gttatttttt	15660
tttatataat	atttttttaga	aaggaaaaata	ttgttggagat	ggttlaatttg	ttgtgaagtgt	15720
attttglaaat	ttttttttgt	taaaattttat	ttattataat	agatttaattga	gaattttttg	15780
atttttatgtt	taaaattttggg	aggaagggtat	taggaattttt	tatatttgat	tggaattaga	15840
ataatttttt	talgttagagt	ttttgggagt	ttttgatttat	attaaatgat	attlaagattt	15900
gttttaggtta	ttgggtttttta	agaaggaggta	attttgtttt	tagagatttat	ttgataatgt	15960
ttggagataat	taattatttat	agggggaggga	gggtttttttg	taatttagtga	ttgtattlaag	16020
taatttttaata	ggttataggat	agttatttttt	gaataaattta	tttagttttta	aaagttaata	16080
atttagagttt	gaaaaatttt	taatttaaaata	taattgaagaa	tttaggtata	atgtatttat	16140
tttttaaaatt	ataatagatat	attttggtagt	agtttttagat	aagttgttaa	aatgagattt	16200
tgataatttaa	taatttttaatt	tttttttttt	tttttagtttt	attttgttat	atagttattta	16260
taatttgaatt	taagtgtataa	attttgttaag	tagaggtattt	aatatttttt	taattgttttt	16320
ttaaagggtta	gaatttatagt	aatattgttaa	gttatttttt	aaaaagttaa	taattgagttt	16380
atttaggttta	ttgattatttg	aaaatttatat	aaattttttat	aatttgggtatt	ttattgtttga	16440
aaaaaaaagta	atttagagaaa	tttaaaattat	ggttataaag	tattattattt	ataataattgt	16500
ttttataattg	ttlaaagttag	ttlaagggaatt	alatatagatta	aagtttttaaa	ataatttaga	16560
ttatttgtatg	ttggaatttat	taattaaaaga	aatatttatg	tataattgtaa	atggtttaatt	16620
ttaatgtttg	agttatttata	gttttttttt	ttlaagggttt	aaatataatt	ttagattttgt	16680
taagaatgatt	talagtatttt	aattttatatt	ttggattattg	gatatatttat	ttattgtttat	16740
taattttatag	tttttttaaaa	aagatttttta	gttttaaaata	tttttgggaat	attttgggggt	16800
aaatttaattga	aagatatattta	attattagtaa	taataaattga	taattattatt	aagttatttat	16860
ttaaatataat	ttatatataat	ttatttttatg	aaatttttat	agaatttttat	gaggtattgtt	16920
ttgtttatata	tgagaaatttg	aagtaaaaatt	ttgttttagta	atgtttttga	tttttataaa	16980
ttatttaattg	tagagtttag	gtttgaattt	aagttttttg	tttttatatt	tttttttttt	17040
ttattttattt	attttttttt	gagattggagt	ttatttttgt	lgttttaggt	ggagtttaatt	17100
gggttaattt	tagttttattg	taattttttgt	tttttgggtt	taagtatttt	ttttgttttt	17160
gttttttttag	tagttttgggt	ttattttttgt	ttattttattg	tttagtttaatt	ttttgtatttt	17220
tttagtagaga	ttgggtttttg	ttattttttgt	taggtttgttt	ttgaattttt	gatttttaggt	17280
gattttttttg	ttttgttttt	ttlaaagtgtt	gggattataaa	gtgttagattta	ttgtgttttag	17340
ttttttatatt	tttttttttt	attttattttg	ttataaagaat	ttagtttttt	agatttttaag	17400
taatttagaaa	ttatttgtatt	tttagagattt	tttaggatttt	ttggttttatt	taattagattta	17460
ttgatttttt	agttgttaaga	aaataaattata	tttttttatatt	taatttatata	taatatataat	17520
ttaaagtttg	attttatagtt	gtaaattttat	ttgggttttala	ttaaaaatttt	ttgaggtttgt	17580
taatttaggta	gttttttttt	gtaaattttat	ttgttttttt	taatttttttt	agtttttaagg	17640
aggggaattgt	tagtttttata	attttttttt	ttatttttttag	taattttttatt	taattttttta	17700
atgggaattat	aaataattatt	taattgatttat	atgttttagta	gtgtattttgt	taatttagtat	17760

alagaaatga	taaataatagi	taaitttttt	agtaaatitt	tagtttaaag	taggaattag	17820
atlaaatgtaa	tttattatata	tttaaitgigg	taagggttat	gtlaaatgta	gaagtiggat	17880
gttttgggag	taataagaaa	gaaatgttta	atttagaatt	tgagggttag	aggaatttat	17940
tagaggagtl	aatattttgt	atitttaagta	tigaaaaagt	agtagaaaag	ataattigttag	18000
ggggagaggg	gtgatgtttt	ttagagaaaa	aglattttat	glataaagaa	atgaagtgga	18060
aatgttlaag	gtgtatttga	gaattgtlgt	ttttatata	gliggaaaag	agagtltgtt	18120
tgagtgggga	gtgagagaig	agaagagtaa	tttagtiaag	gtttttagta	tgaagggtta	18180
tttttttltg	agagaatttt	ggaaatttgt	ttataggtag	taggttaaat	tttlaaggaa	18240
ttttaagttt	aggaggggatt	ttataaaaa	tatgaataaa	tggtgttgaa	tattttaggg	18300
atgttagaga	gtgttagaga	tagttttta	atagttttaga	atgggttttt	aggagaggta	18360
ttagaatatt	ataattatata	tigtattgat	aatattata	tgaataagtg	tgtataggat	18420
aatgttttat	ttaaagttaa	tttgaatttt	tgaggattag	atttgtatt	tgggttataa	18480
tgaatttttt	tttaaatatt	ttigggaatg	gtatgtaaaa	atataagaat	ataataaaag	18540
ttttaaagtt	tttaaaagtt	tgttagagtag	aaaagaaaat	tatttttttt	attttaattt	18600
tgtaaatttt	tagtaattat	gataaggaaa	aagtaattta	taagtaattta	ttaaagtatt	18660
ataattttgt	taattatttt	tatgaatgaa	atttttaaaa	attaaagtta	ataatttaagg	18720
gaaaaaattta	gattttaaat	aaaaattttt	atgagtttaa	taagaaaaat	aatagtatta	18780
tttttttatt	aattaaagtt	aatgtaaaaa	taataaaaa	aaaaaaaaaa	taaaaaataa	18840
tagtagaatt	gttgtttttg	ataggtttat	tgaggtttgt	atgtttaagt	tatttttag	18900
aagtatttgt	ttagattatt	ggaaaatttg	taaaaggaaa	tttgaattgt	attttattat	18960
aatgtttatta	aattttagtaa	gaattgtttg	agttataatt	gtatatgaat	atatatttgt	19020
atttaaatgt	aagagaaaag	aattaggttaa	tgtagagatt	tggtgtattt	tttaagttat	19080
tatttttttt	aatatattga	aaataattag	ttagaaaat	ttaaattttt	aattagaata	19140
tttggttttt	tttaaatttt	tttaatttag	ggagttttta	gttagagggt	aaatgttaag	19200
aatagattat	tttgttggtt	atatgttagag	gttgttgaat	gtatatatag	attttgtgt	19260
taattagatt	ttttgttgtt	tggttatatt	atttgttag	ggatagaatt	ttaaattttg	19320
tatttgttgt	tttgttagta	gaatttaatt	taattgtata	tgaattgtaa	tttttatgat	19380
ttaatgttag	tttttttata	gaaatgtttt	ttttatttta	aaaagaaaag	gggaaaggat	19440
aatagaaaata	gtagtataaa	tttatgtgaa	aatttaaagt	tatgttaagt	taggtttatt	19500
tttgtgtttt	tttttttagt	ttttaaagga	ggaaagatgt	tttaattaat	aaagttaatt	19560
tttgtaggta	taagtttttt	gtgtttttat	tagattttga	attatatata	gggaattatt	19620
tgatttagttt	taattttttt	agtgtttaaat	tgaatttgaa	gatttggttaa	tatggatatt	19680
taagttatag	aaggagagagt	agatatattt	tttgttgtat	atgttatatt	gggagattat	19740
ttattgttat	tgtatgttgt	tttttagtgt	atgttatatg	aatatgttag	ggttaggtatt	19800
tgaatttaal	tttttttgtt	agaagatttg	aatttttttg	tagtagtttt	tatatattga	19860
agatatattag	agagaatttt	agagggttgt	gttatltgtga	gagggtattg	ttgggtagatt	19920
atttttaggt	tattttatatt	tgtttttatt	tagagtagtg	gtatattttt	ttattgggtta	19980
tatttatagt	ttttttttaa	atgaaaggat	tttgtgttga	gtatatagat	aaaaaaaaaa	20040
atgaaaatta	tgttttttagt	tataaaaatat	tataaaaattg	taaaataggat	tatttaattag	20100
aaaagttatt	atttatagaa	aatttttatat	atgtgataat	tagataaaat	gaatgtattt	20160
ttaaaatatg	ggttagtttta	ttataattta	aatltgtttt	tagaagttta	ttatgtattt	20220
tttaattttt	taagttttat	tagtttggtt	aatataaaatg	tgtagatttg	agattttaaaa	20280
ttagtattaa	aatataaaaa	aatataaaaa	aagaaaatat	aaagttagata	ataatttaatt	20340
aatltggata	aggtttgaag	gtataaaggaa	gattttatat	gttagtttaa	tattttaaaag	20400
attltggttat	aagtttttga	taatttggaa	atattataaa	atattagtaatt	tttttaaaat	20460
tagttattttg	ttgttttagtt	tttatgattg	tggttatttta	ggtttatattt	ttgtttattg	20520
ttatttaata	tgttttttta	gatatttta	tttttttttt	tgattttta	atttttgtttg	20580
gttttgtttt	aaataaattt	tttatgtgaag	tttaggtttt	aatataaaat	ttataaaatt	20640
tttttaatat	ttagtatttt	ttatataaaa	tataagttat	attaaaaata	aatgttttagg	20700
tatttttttaa	aaatgggtgt	atatgattga	tggaaagtaag	agtttagtat	atgttttaagg	20760
ataagggtgt	tgttttttata	ttggggaggt	aggattttgg	ttttatttgt	tgtatgatt	20820
gggttttagt	ttttttttat	gtaaaaatagg	aatataaaaa	gtattttaatt	tatgggtatag	20880
ttagaagat	taaaaatagt	taattttatat	aaatgttttaa	aatagttgtt	tgtatgaaat	20940
tttttagttaa	atgttagtta	tgtatttatg	atgggtatag	tgaattataat	tatagtaata	21000
atgatagtta	aatltgttaatt	atttaagat	tatagttatt	attttttattt	aaaaatatat	21060
tttaggatat	aaatatattt	aagaaaatat	gtttttatat	tgtatattta	tatttaatat	21120
tgttttggtg	atataaaagt	tatttttat	tgttttaattg	taattttatt	ttgaaaatat	21180
ttatgtgata	ataggaattta	gatttttgtt	aaaaattata	atttaaaata	attattttgt	21240
tagaaaaaaa	aaaattaaaa	aattttaata	tgalagata	tataggtttt	ttttttattg	21300
tttaaaagta	tgttaaaaaa	aatttattta	ttgtatgttaa	ataaaagttt	taaaaaatag	21360
aatatattgt	attaaaaatat	tttatatttg	aaaaaaatga	gaatttttgg	tatttttagaa	21420
tgggtttttt	ttttatttat	tatgtattga	aattttaggg	taagaaaagg	gttagattaa	21480
ttttgaaagg	ttttaaaat	taaatattat	tatttgttta	gtatttttaag	attlaattagt	21540
attttttta	gataaaaaag	gttatagtga	gatttagagg	tgtatttttt	gaaatttgtt	21600
taaaattatta	tataaaatgt	gttttgataa	tataaaatgg	ttttttattt	aaatttaatt	21660
gttttttttt	tttttttggg	gggttgagg	agtaagaata	gttagtttta	gttagtttta	21720
tttttagtat	tttttttata	ataaaaagat	ggatggagaa	ataataagaa	tgaataaatt	21780
taagtgtaaa	atgatatatt	attaaagtat	ataataatgt	atagttttat	aagtaataatt	21840
gagtgtatgt	aatgtttata	aagtttttaa	atttttttaa	agtaatttaa	gttgtttgt	21900
tttttttga	atgtgttaatt	ttttttttt	ttttttttt	taagtttaag	ttaaatgatg	21960
tttaagtttg	ttttaaaaa	gattttaatga	ttatgtatgt	ttttttttat	taaaaatat	22020
tttaattata	gatgttagtat	tatatatat	gtattttatt	tatttttagg	gtaaatgttt	22080
gaaatagtt	gtattttttt	agtttagtag	gaaaaattta	tgaagagaat	agggtattttg	22140
taattgtatt	ttattttttt	ggttgttat	ttttttttt	agtaatttat	gtataaaaa	22200
tttttaattg	ttttttttaa	tataaattagt	tttaagatat	ttataggag	gtatgttata	22260
agagtttagt	atttagtata	tgtaaagata	ataatttttt	agaaaaagaa	attgttaaga	22320

ttatattttt	attgaaaaaa	gaagaaggig	ttttgalaga	ggtttgttta	gttttttaai	22380
gagaggattt	aaaaagtitt	ttattttlga	tagtalattt	ttttatttat	tttttaaata	22440
agtatttga	aataattata	attagatagt	atttaatttt	aggttttaag	tgttttaata	22500
gttttaigaa	ataigattag	tagttgtaat	atagaattat	ggtagaataa	ttttttataa	22560
agaggggttt	gtttttatag	aatgtttagt	gtttttglat	ttattttaata	gaaaaaaatg	22620
ataatgagaa	agtataatai	ataattgtat	ttttaaatta	tttaataatt	aatlaagtag	22680
tgaaaaagat	tattattttt	tttttgaaa	tttgtataaa	aatgtgtagt	ttttgtgggg	22740
taaaaaaagt	ttgattattt	gaaagttaga	atgtgaattt	tttaataatt	taatttttta	22800
taataatagt	tattgttttt	ttgttatttt	atttttttaa	aaatttttaa	aaatttaatt	22860
ttagtgtata	aaatgtttaa	atgaaatatt	aagttatata	aatataattt	tagatatgat	22920
attagttatt	tagagtttgi	aatagagatt	gaaaaatga	aatggatat	ttttattttt	22980
gtggttatgt	aaaaatttat	tatttttaa	agtataatai	aaataaaaag	gaaattttta	23040
gaaatggagt	atttgttttt	ttttttttt	tttttaattt	aagagtttta	ttaaaagaaa	23100
aaaaataaatt	atagtaaaat	gataagtaat	ttatttgtta	gttatttgit	aaaaaagaaa	23160
tttttaigta	attttttttt	ttagttttta	gaaatttttt	gaaatttagt	attttatttt	23220
tttaataaatt	aaataattat	attttttttt	ataataattt	ttttttttat	ataaatttta	23280
agatttttaa	aattttaaaa	tttaagttta	ttattttaaa	gaagtgttaa	ttgtgagiat	23340
atataatata	gtgagatgtt	ttatttttga	aatgagaaat	ttaaatttaa	ataatttaata	23400
aatatttaata	aaaaagaaaa	aatlgagttaa	attttatttt	agttataaatt	gtgaattaat	23460
tggtagtatt	aatggttttt	aaatatlgaa	atataattat	tttaggaaat	ttataaagga	23520
aaataggttt	ttgaaaaatta	tattgtatgt	agatttttat	ttattatgaa	agataagtat	23580
atattatata	taattagaga	aaggagatat	ttttaataaa	tttaattatg	ttgtttttta	23640
agtitttagtt	gttaaaaggt	tttaattttt	tgtatagtta	tttttaata	tggttttaai	23700
tttgaatgat	ttataatttt	taattagggt	gaataaatta	tttttatggt	ttataataat	23760
aaatgtgggt	gtagtattgt	ttgtttttga	tattgtttgt	ataaaaaatta	gatttttggt	23820
gtttttgttt	ataataaata	attttgtttt	tgttatttat	gttttttgtt	ttttgggata	23880
atgtttatttt	taaaaaatata	taaatgtttt	tgaatgtagt	tttttaaaat	gttttgtatt	23940
atgtattaaa	tatttttttg	ggggattttt	tttttatttt	tttttagttt	tggtttttta	24000
ggtttaagtt	tgttaataat	atttttaaa	ataaaaaaaa	aaaaaaaggt	attgattttg	24060
tttaaaatta	aatgtgtatt	gggaaaggaa	ttlaagtata	attttttttt	taaggtttta	24120
aaaaataaaaa	taatgtataa	aaataaaaaa	ttattgttaa	tttttaattt	tgttagttat	24180
ttatgtttaa	gtgaaatttt	agaagtgttt	gatggggagt	ttgtgtttgt	taaatgtttt	24240
taagattttt	atttaaaatt	tgtaggagtt	tgtattgaaa	ttgataaata	tttaggggtt	24300
ttataaagtgg	ttatagatga	gaagagaaat	aaaaatgtat	attttaggag	gtgtattttg	24360
ttttaataat	tattgttatt	ttagggtgtt	aagttaaaag	gggttaaggga	gaaagaaaaa	24420
tgttaagtat	gagtttttta	tttgaatttt	aatltgtttg	tttttttagg	tattagattt	24480
tggaagtgtt	tgttaatgata	gttaggaaag	taaatlaalg	gttaaltggt	tattgggttt	24540
gaataattaga	gttttgttat	ttttttatag	attaaagtata	taataatata	ataatataat	24600
atataatata	attgaattgt	ttattgttga	attgtttttg	aaataaaata	tattgtttgg	24660
tgttattttg	tatttttggt	gaaagggtag	agggaattgt	attttttttt	tttgttttta	24720
ggttaagatt	tattgaattat	tttttaggtt	tttttgggat	ggttggggaga	ggtttagggag	24780
atgtgttgag	agaggatagt	tttttatata	tttttttgta	tattatttta	tttttaggtt	24840
aaattttgtt	tttttatagg	aaggagaaa	agggtgtgtg	gtgaaggga	ataatttttt	24900
tttaagtagg	gaagagatga	taaaaaattt	attgtgtttt	ttgtttttgt	tttagttttg	24960
ttattggatt	tggtttgttaa	atttttttaa	ttgttttagt	tttttagaat	tttgttaata	25020
aaggggagaaa	atttttttaa	gtttttatata	atgaaagttt	gggtttgtgt	gtgtgttaga	25080
ataaaataag	tataataatg	ttatttttta	aatlttgttt	tattatgtta	aaaaattgag	25140
ttatttttaag	tttttattgt	tttttagatt	tagtaggttt	ggaaaggagag	aaaaatttgt	25200
ttatttttagt	taggtttttt	tttttgaga	agttataagt	tttttatggt	atttgtttat	25260
tgagttaatt	aatgtgtatt	ttttgataag	gtgtttttta	tttttatgat	tttggttaatt	25320
tgtaggagat	atttagttta	tgttatataa	aaattattaa	agltgggatt	tttgtattga	25380
aaagtttgat	tagttttttg	agattagaat	gtgagttttt	aaagtataata	tgtattttgt	25440
attgggaaag	tttaggtgtt	ttgtattttt	tgaaggattt	tggttttagta	tttttgtgtt	25500
tggtattttt	agggggttat	tagaaagtaa	tatatgttat	aagaaagatg	tggtgggagat	25560
tttgtatttt	gtgtttttgt	taggttgagg	tggtgttagg	gtagaagtgt	tgtgtttgat	25620
tgttgagatga	attttgttat	gtgttaggtt	ttgtttgat	ttggaaggga	laggtagggt	25680
tggaagggat	ttttgggttt	tggttgattt	tttttaggtta	gagagtattg	tttgtgtttg	25740
agltgttttg	gttttttaggt	gtgggttat	tggtttttta	gtgttttttg	gggatgtagg	25800
tttttatgta	ttgttttagt	gtgtttttt	agttattagt	gtttgtgttt	tttggtggag	25860
tttttgttat	ttttttgaa	agtttggggg	tttttttaatt	ttaggttttt	ttgggagttt	25920
tggttggtggg	gtttggaagaa	gggtttattt	attttgttgt	ttgttttgtt	ttgggttttt	25980
gaagtgtttg	tttttagttt	ggtttagtgt	gtttgttaatt	aagtattttat	ttttgttttt	26040
tttagtttgt	aagttttttt	tttgttgtt	gtttttgggt	aaaaataggat	attttttttg	26100
gtttattttat	aaataaattat	gtataataat	gggggagaag	tggttggtgg	ggagaagtgt	26160
gttttgaggg	ggaggaggaa	aggagaggag	ttaaaaattt	ggatttgtat	aggggggaaa	26220
ggagaagaaa	agaaaaatgag	agagtgttgt	tagtttgttgt	agtttgttat	ttttgttttt	26280
tttttgtatt	tttttttttt	ttttaaggta	gtataaattt	tattgttgata	ggatgggaat	26340
tttgttgtga	agttgggaat	ggttggagtg	ttgttttgtt	tttgttgtat	tttgtatttt	26400
tgtaggaggg	tggtgtgggg	gtgttgttgt	tattgtttat	ttgtgttttg	tgaggttgtt	26460
gggggttttg	ggggagggttg	ttagggaatt	gggggggtgt	gggtgtgtggg	ggattttatt	26520
gtttttttat	tgattttttg	tgatttgttta	ttgttttgtt	tttgtatttt	gtgtggggat	26580
tttttagggg	ttttgggttt	tggttgtttt	gggtgtgttt	gttgttaatt	tttgtttttt	26640
tttgttgttt	ttattttttg	ttattttggg	ttgatttgag	tggttgttagt	ttttagggtt	26700
aggggaggga	tttgttgttt	tttttttttt	tttggttttg	agagtatttt	ttgattttta	26760
tttgtttttg	tggttgttgt	tttggaattt	tttggaattt	tttgtttatt	tagttttttt	26820
gttgtaggta	tttgtgtttt	tttgttggtt	ttttttttat	ttatttttaag	ggaggagata	26880

gaagggattt tgtttatttg taataatgtg aaataaaaaa taatttagat tagattgggg 26940
 tgtttttttt galgggagga aatatttttt ttltgggaga tatatgttat gaaggattaa 27000
 gtggtttggg gatagggtgt gtlgtgaagg gtlttgggttt ttttttagtg tlttgggtgt 27060
 agglataggt atttgtttta galgtttaaa ggttaggttag taatgattta tttttaaggt 27120
 ggtgttagag ttttttagg tatatgttg aaatgataat ttgtgtttta gtttttltgt 27180
 tatgtattat gtgattatat aggtattatg attttataat tatatgttg taigtataaa 27240
 ttaggggata tagtaaaaggt agatggaaata aataaattat aaattttgta tttattaat 27300
 tttttttttt aaaaaattat tgtttatttt agtggtaatt ttttltgtat attgataata 27360
 aatgttttaa tttattgata aattatttag tgttaattat tgtattgggt atttatggta 27420
 tatgaattta ttttaatttt atgataattt tatgggtggt attattaaat tggataaaaa 27480
 gatgaggaaa ttaaagttta aagaattatg agtattttt ttaaagataa atttagtggt 27540
 ttttaattat aaagtttatg atataataat tttataatta ttttaggtgt ggtttaagag 27600
 attatagatt aatttltaga aattattttt atttaaagaa agtttagttt taataatttt 27660
 attaagttat gttttgaaaa aggttttagaa aaaagatttt attttttatt ttaggttggt 27720
 tttatgtaat tgaatagat attgtttaat ttaaaagtag tatataattt gaattattat 27780
 gggtataatt tattttttat tgagtgggga attatttata atgtttaaga ggttttagaa 27840
 aagggtgtgt tgtaaattta aaatgataaa ggtagtgttt gttgttttta tttttatttg 27900
 ggtgtttttt ttgttagatt ttttttggag ggtgtaggta ttgttaggta taatgttttt 27960
 ttttttgggt ttttaaggtag aaagggtttt ggtagtgggg ttggtataaa gtggatttgg 28020
 agtatgggtg agagtattat ttgttttaaa gaggaattgt agttaataa tatggagag 28080
 aaaaatatga atggatagat ttaattaaat ttgtagattt atttttttta ttttatatgt 28140
 gagaaaaata aggttttaga atttttagaa gttgtttaat aaatggtaga tttagatttt 28200
 aagttagttt ttttttaagt ttttttttag ttatttgtat gttattatta gttattaatgg 28260
 tatttagaaa aatagtaatt tttttaata tgaataatat tataagttaa atagttaatt 28320
 taaattttt gtgaattata gtttttaaga atgttttgtg gttatagtaa atattatgt 28380
 aggttaagt ataatgaiga atttaatat gtttttaaaa ggttaataata tttigaattt 28440
 tattttggta taaaatatta ttgttttagt ttatttataa ataaaggtgg gagaatgtatg 28500
 atttgaataa aataaaaaat tatatttttag tatattgta atataaataat aggggtgggt 28560
 ttttagtat gtttttttgt atttttttaa agttagattt tttagttata ttgattttgt 28620
 ttttaagggt atttttgttt ttgtattgtt ttgtatat ttgataagaa tatatgtata 28680
 gaaattattt ttaaaaattta ggataataata ttattttatt gaatttata tattattttt 28740
 taatagtgtt ttttaattata tatattttta ttggattat attagggtgt agataaaatg 28800
 ttaattttta gtatatattt gaaataagt taatatagga aatagaattt tagggttata 28860
 aaggtaaaaa tgtattgttt gtttaaatga ggtttatttt ttgtatttta tattgaatat 28920
 tatttttata attatagtta tattgtttat attattgatt taatatgtat ttttaataa 28980
 tttattttta ttaaatagt ttatttgata aaggattatt tttatagtta ttataaatgg 29040
 aaaaataata aaattttgt tgaatagaag atgattttgt aaaggaaatt atattgtaga 29100
 aataaaagtt attttttatg ttttttttaa aattatttta tatatagttt gagaaatatt 29160
 ggttttaaga attataattt atattgtttt taggtttatt aagagataat ttttaagttt 29220
 ttttttttat aattggaata aaattgttgt ttttaattat tttaggtat tattttttta 29280
 atttttgttt tatttaattt ttgttttttt ttttaaaat atatttgaag tttttgaagt 29340
 ttagggtttt ttttaaaatt tatgtattat ttattgtttt attattattt ttattltgtg 29400
 taaaalgtaa ataatttata aatgtataat taaaaagtaa attattttt tgaatatltg 29460
 tattgtttat ttattatttt ttttttagtat ttatttagtt agtagtgtta tatagtatag 29520
 ataatgaaga agagagggaa agtagaatag tgggagaaat gtaaagggtt tagaaaagata 29580
 tatgggggaa attgaagtta gagatttgtt gtttagattt tgaagtattt taaaaatatt 29640
 agtgggtttt gtaigatatg agttagggtt ttagaatatt tgtataltgt taatttagtt 29700
 tgaaaaggga ttgttttgg gaggagtggg gagataaaaa atataagatt ttatagggtt 29760
 aatttagtga aatataagat ttatttatta gtaatttttt taatttaatt ttttggaatg 29820
 ggatgttttt gtagtttatta tttatttttt gttatttttt taaatgtgtt tggatttgtt 29880
 ttggtatttag attttgtata agttaaatta aataaaggtt tttaggagtt tataatttaa 29940
 aatataattt ttgttttaatt tttatttttaa agtaatttta agggaaaaat tag 29993

<210> 6
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PRIMER

<400> 6

cggaggggtac ggagattacg

20

<210> 7
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PRIMER

<400> 7

cgacgacgcg cgaaa

15

<210> 8
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PRIMER

<400> 8

tggtgatgga ggaggttttag taagt 25

<210> 9
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PRIMER

<400> 9

ggtgatgttt tatgtttatg gtttg 25

<210> 10
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PRIMER

<400> 10

cccccaacc taaaaactac aac 23

<210> 11
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PROBE

<400> 11

cgaaacccta aatatcccgataacgccg 29

<210> 12
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PROBE

<400> 12

accaccacc aacacacaat aacaaacaca 30

<210> 13
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PROBE

<400> 13

aaaattacga cgacgccacc cgaaa 25

<210> 14
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> BLOCKER

<400> 14

gttatgggtt gigattttgt gtggg

25

<210> 15

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> BLOCKER

<400> 15

aaactacaac cactcaaatc aaccca

26

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 03/01457
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12Q1/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, SEQUENCE SEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 77373 A (PIEPENBROCK CHRISTIAN ;BERLIN KURT (DE); EPIGENOMICS AG (DE); OLEK) 18 October 2001 (2001-10-18) the whole document	83,84
A	---	1-86
X	WO 00 52204 A (ORNOTFT TORBEN F) 8 September 2000 (2000-09-08) table 1	30-33
X	WO 99 64626 A (GENOSTIC PHARMA LTD ;ROBERTS GARETH WYN (GB)) 16 December 1999 (1999-12-16) example 5	30-33
P,X	WO 02 101357 A (IRM LLC ;SU ANDREW I (US); HAMPTON GARRET M (US)) 19 December 2002 (2002-12-19) the whole document	1-86
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		☒ Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 August 2003		28/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5010 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 051 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Gabriels, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/01457

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 72781 A (CRKVENJAKOV RADOMIR ; JONES LEE WILLIAM (US); STACHE CRAIN BIRGIT ()) 4 October 2001 (2001-10-04) EYA3 = SEQ ID NO:68 -----	
A	HILTUNEN MO ET AL: "HYPERMETHYLATION OF THE WT1 AND CALCITONIN GENE PROMOTER REGIONS AT CHROMOSOME 11P IN HUMAN COLORECTAL CANCER" BRITISH JOURNAL OF CANCER, LONDON, GB, vol. 76, no. 9, 1997, pages 1124-1130, XP000979772 ISSN: 0007-0920 page 1127 -page 1129; figure 2 -----	1-86

International Application No. PCT/EP 03 01457

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-11, 21, 36-82 are directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the in vitro method for diagnosing a colon cell proliferative disorder.

Although claims 12-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition in an in vitro system.

Although claims 17, 20, and 86 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/compositions used.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 18

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Present claims 31-33 relate to arrays defined by reference to a desirable characteristic or property, namely being obtainable according to claim 30.

The claims cover all arrays having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for none of such arrays. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the arrays by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for any array containing sequence derived from the EYA4 gene.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is

International Application No. PCT/EP 03 01457

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/01457

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/01457

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0177373	A	18-10-2001	DE 10019058 A1	20-12-2001
			AU 4835201 A	24-09-2001
			AU 5038101 A	24-09-2001
			AU 5478801 A	23-10-2001
			AU 5479401 A	23-10-2001
			AU 7384001 A	23-10-2001
			AU 7566301 A	23-10-2001
			AU 7633001 A	23-10-2001
			AU 7633101 A	23-10-2001
			AU 7748701 A	23-10-2001
			AU 7842001 A	07-11-2001
			AU 8960001 A	11-12-2001
			WO 0177373 A2	18-10-2001
			WO 0168911 A2	20-09-2001
			WO 0168912 A2	20-09-2001
			WO 0177375 A2	18-10-2001
			WO 0177164 A2	18-10-2001
			WO 0177376 A2	18-10-2001
			WO 0177377 A2	18-10-2001
			WO 0181622 A2	01-11-2001
			WO 0192565 A2	06-12-2001
			WO 0177378 A2	18-10-2001
			WO 0176451 A2	18-10-2001
			EP 1283905 A2	19-02-2003
			EP 1268855 A2	02-01-2003
			EP 1268857 A2	02-01-2003
			EP 1272670 A2	08-01-2003
			EP 1278892 A1	29-01-2003
			EP 1278893 A2	29-01-2003
			EP 1274865 A2	15-01-2003
			EP 1274866 A2	15-01-2003
			EP 1268861 A2	02-01-2003
			US 2003082609 A1	01-05-2003
			US 2003148326 A1	07-08-2003
			US 2003148327 A1	07-08-2003
WO 0052204	A	08-09-2000	AU 3316600 A	21-09-2000
			WO 0052204 A2	08-09-2000
			US 6335170 B1	01-01-2002
WO 9964626	A	16-12-1999	AU 4158699 A	30-12-1999
			CA 2330929 A1	16-12-1999
			EP 1084273 A1	21-03-2001
			WO 9964626 A2	16-12-1999
			GB 2339200 A ,B	19-01-2000
WO 02101357	A	19-12-2002	WO 02101357 A2	19-12-2002
			US 2003138793 A1	24-07-2003
WO 0172781	A	04-10-2001	AU 8726901 A	08-10-2001
			EP 1268528 A2	02-01-2003
			WO 0172781 A2	04-10-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/68	A
G 0 1 N 33/574	G 0 1 N 33/574	A
G 0 1 N 33/58	G 0 1 N 33/58	A
G 0 1 N 37/00	G 0 1 N 37/00	1 0 2
	C 1 2 N 15/00	F

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 バーガー, マットヒアス
ドイツ連邦共和国, 1 0 9 6 7 ベルリン, グラエフェシュトラッセ 7 6
- (72)発明者 メイヤー, サビン
ドイツ連邦共和国, 1 2 1 6 3 ベルリン, マーケルシュトラッセ 6 0
- (72)発明者 レスチェ, ラルフ
ドイツ連邦共和国, 1 0 4 3 9 ベルリン, ダネンシュトラッセ 1 5
- (72)発明者 コットレル, スーザン
アメリカ合衆国, ワシントン州 9 8 1 0 2, シアトル, エイピーティ 4 0 2, 2 0 2 6 イ
ェール エーブイイー. イー.
- (72)発明者 デ ボス, セオ
アメリカ合衆国, ワシントン州 9 8 1 2 5, シアトル, 1 2 0 8 エヌイー 1 0 0 ティーエイ
チ エスティー.

F ターム(参考) 2G045 AA25 CB01 DA12 DA13 DA14 DA36 DA77 FB02 FB03 FB05
FB07 FB08 FB12
4B024 AA01 AA11 AA12 AA19 CA04 CA05 CA06 CA09 CA12 EA04
FA02 FA10 GA18 HA08 HA12 HA14 HA19
4B029 AA07 AA21 AA23 BB20 CC03 CC08 FA12
4B063 QA01 QA12 QA18 QA19 QQ03 QQ08 QQ43 QQ49 QQ53 QQ63
QR08 QR32 QR41 QR42 QR50 QR54 QR55 QR62 QR66 QR82
QS10 QS12 QS25 QS34 QS36 QS39 QX02 QX04 QX07
4C084 AA13 NA14 ZB211 ZB212 ZB261

专利名称(译)	用于分析结肠直肠细胞增殖性疾病的方法和核酸		
公开(公告)号	JP2005518218A	公开(公告)日	2005-06-23
申请号	JP2003571492	申请日	2003-02-13
[标]申请(专利权)人(译)	埃皮吉諾米克斯股份公司		
申请(专利权)人(译)	外延基因组学公司		
[标]发明人	アドルジャンペーター バーガーマツヒアス メイヤーサビン レスチェラルフ コットレルスーザン デボスセオ		
发明人	アドルジャン,ペーター バーガー,マツヒアス メイヤー,サビン レスチェ,ラルフ コットレル,スーザン デボス,セオ		
IPC分类号	G01N27/62 A61K48/00 A61P35/00 A61P43/00 C12M1/00 C12N15/09 C12Q1/02 G01N21/78 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/574 G01N33/58 G01N37/00 C12Q1/68		
CPC分类号	C12Q1/6886 C12Q2600/154 Y10T436/143333		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A A61K48/00 A61P35/00 A61P43/00.105 C12M1/00.A C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/574.A G01N33/58.A G01N37/00.102 C12N15/00.F		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CB01 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB05 2G045/FB07 2G045/FB08 2G045/FB12 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/AA12 4B024/AA19 4B024/CA04 4B024/CA05 4B024/CA06 4B024/CA09 4B024/CA12 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/FA10 4B024/GA18 4B024/HA08 4B024/HA12 4B024/HA14 4B024/HA19 4B029/AA07 4B029/AA21 4B029/AA23 4B029/BB20 4B029/CC03 4B029/CC08 4B029/FA12 4B063/QA01 4B063/QA12 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ43 4B063/QQ49 4B063/QQ53 4B063/QQ63 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR41 4B063/QR42 4B063/QR50 4B063/QR54 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR66 4B063/QR82 4B063/QS10 4B063/QS12 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QS39 4B063/QX02 4B063/QX04 4B063/QX07 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZB211 4C084/ZB212 4C084/ZB261		
代理人(译)	庄司隆 Shinobe百合子		
优先权	2002004551 2002-02-27 EP		
其他公开文献	JP2005518218A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及用于检测基因组DNA的胞嘧啶甲基化状态的寡核苷酸和/或PNA寡聚体的修饰和基因组序列，以及用于确定用于分化的基因的遗传和/或表现遗传参数的方法，结肠细胞增殖性疾病的诊断，治疗和/或监测，或结肠细胞增殖性疾病的易感性。

配列番号	配列番号1との関係	シトシン塩基変換の性質
配列番号1	センス鎖(プロモーターと調節 エレメントを含むBVA4遺伝子)	なし；無処理配列
配列番号2	変換されたセンス鎖	「C」から「T」、しかしCpGはCpGの まま（CpGのすべてのC残基がメチル化 される）
配列番号3	変換されたアンチセンス鎖	「C」から「T」、しかしCpGはCpGの まま（CpGのすべてのC残基がメチル化 される）
配列番号4	変換されたセンス鎖	C残基のすべてについて「C」から「T」 （CpGのどのC残基もメチル化されない）
配列番号5	変換されたアンチセンス鎖	C残基のすべてについて「C」から「T」 （CpGのどのC残基もメチル化されない）