



(21)申請案號：099125309

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 30 日

(51)Int. Cl. : C12Q1/68 (2006.01)

G01N33/50 (2006.01)

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)

高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：張偉嶠 CHANG, WEI CHIAO (TW)；李志宏 LEE, CHIH HUNG (TW)；卓夙航 JUO, SUH HANG (TW)；陳偉喬 CHEN, WEI CHIAO (TW)；余幸司 YU, HSIN SU (TW)

(74)代理人：洪澄文；顏錦順

(56)參考文獻：

EP 1876244A1

Kiyohara et al., " Genetic Susceptibility to Atopic Dermatitis",  
Allergology International., 2008, Vol. 57, No.1, page 39-56.Hoffjan et al., " The genetics of atopic dermatitis: recent  
findings and future options ", J Mol Med., 2005, Vol. 83, No.9, page  
682-692.

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：4 共 0 頁

(54)名稱

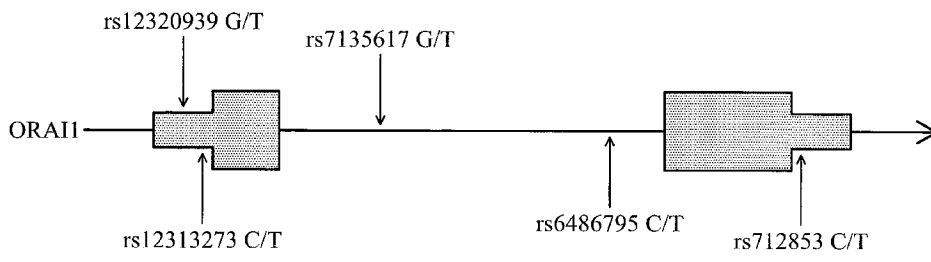
評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法、評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法、單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 作為異位性皮膚炎發生之一生物指標的用途與單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 作為異位性皮膚炎嚴重程度之一生物指標的用途

METHOD FOR ESTIMATING A RISK FOR A SUBJECT SUFFERING FROM ATOPIC DERMATITIS,  
METHOD FOR ESTIMATING AN ORDER OF SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS FOR A  
SUBJECT SUFFERING FROM, USE OF SNP RS12313273 (C/T) AS A BIOMARKER FOR ATOPIC  
DERMATITIS AND USE OF SNP RS12313273 (C/T) AS A BIOMARKER FOR AN ORDER OF  
SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS

(57)摘要

本發明提供一種評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法，包括：獲得該個體之一生物樣本；偵測該生物樣本中於 ORAI1 基因(序列辨識號：1)第 30881 個位置之單核苷酸多型性(SNP) rs12313273(C/T)的存在；以及評估該個體患有異位性皮膚炎之風險,其中偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273(C/T)之對偶基因 C 或基因型 CC 存在時,表示該個體增加罹患異位性皮膚炎之風險。

The invention provides a method for estimating a risk for a subject suffering from atopic dermatitis, comprising: obtaining a biosample of the subject; detecting the presence of the SNP rs12313273 (C/T) at the position 30881 of the ORAI1 gene (SEQ ID No.:1); and estimating the risk for the subject suffering from atopic dermatitis, wherein the presence of the C allele or genotype CC of the SNP rs12313273 (C/T) is detected, indicating that the subject has an increasing risk of suffering from atopic dermatitis.



第 1 圖

## 公告本

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫) C12Q/68 (2006.01)

※申請案號：99125309

G01N<sup>33</sup>/50 (2006.01)

※申請日：99.7.30

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法、評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法、單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)作為異位性皮膚炎發生之一生物指標的用途與單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)作為異位性皮膚炎嚴重程度之一生物指標的用途/Method for estimating a risk for a subject suffering from atopic dermatitis, method for estimating an order of severity of atopic dermatitis for a subject suffering from, use of SNP rs12313273 (C/T) as a biomarker for atopic dermatitis and use of SNP rs12313273 (C/T) as a biomarker for an order of severity of atopic dermatitis

二、中文發明摘要：

本發明提供一種評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法，包括：獲得該個體之一生物樣本；偵測該生物樣本中於 ORAI1 基因（序列辨識號：1）第 30881 個位置之單核苷酸多型性(SNP) rs12313273 (C/T)的存在；以及評估該個體患有異位性皮膚炎之風險，其中偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 C 或基因型 CC 存在時，表示該個體增加罹患異位性皮膚炎之風險。

### 三、英文發明摘要：

The invention provides a method for estimating a risk for a subject suffering from atopic dermatitis, comprising: obtaining a biosample of the subject; detecting the presence of the SNP rs12313273 (C/T) at the position 30881 of the ORAI1 gene (SEQ ID No.:1); and estimating the risk for the subject suffering from atopic dermatitis, wherein the presence of the C allele or genotype CC of the SNP rs12313273 (C/T) is detected, indicating that the subject has an increasing risk of suffering from atopic dermatitis.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法，且特別關於利用核苷酸多型性(SNP) rs12313273 (C/T) 作為異位性皮膚炎發生及/或嚴重程度之生物指標的方法。

### 【先前技術】

異位性皮膚炎(atopic dermatitis)為一種反覆發生之慢性發炎的皮膚疾病，屬於基因與環境因子所共同影響的疾病，是嬰兒期及小兒期最常見的皮膚疾患之一，約占小兒人口的3~5%。目前仍有增加趨勢，常合併過敏性氣喘及過敏性鼻炎。異位性皮膚炎對社會及家庭及個人的生理、心理、及經濟負擔相當大。60%的病人會在第一年發病，30%的病人在1~5歲間發病。患有異位性皮膚炎的病人經常會合併氣喘、過敏性鼻炎的發作。大部份異位性皮膚炎的病人或其家人會有氣喘、過敏性鼻炎或過敏性皮炎，稱為異位性體質。而異位性皮膚炎患者常常具有較高的血清中IgE值，但也有部分患者之血清中IgE值仍然維持正常水平。

ORAI1 基因可轉錄出鈣池調控鈣離子通道(store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channel)的通道蛋白之次單元，在非興奮性細胞中，如免疫T細胞、上皮細胞與肥大細胞，鈣池調控鈣離子通道是鈣離子進入細胞的最主要方式之一。而此鈣離子通道在人類的T淋巴細胞免疫反應中是必要的。

Feske 等人 (Feske, Stefan. "ORAI1 and STIM1 deficiency in human and mice: roles of store-operated  $\text{Ca}^{2+}$

entry in the immune system and beyond". *Immunological reviews.*) 對嚴重免疫缺陷症候群 (severe combined immunodeficiency syndrome, SCID) 患者之基因進行定序，並找尋其相關性，該團隊發現 ORAI1 基因的突變與嚴重免疫缺陷症候群的產生有關。此外，在 Chang 等人 (Chang WC and Parekh AB. Close functional coupling between  $\text{Ca}^{2+}$  release-activated  $\text{Ca}^{2+}$  channels, arachidonic acid release, and leukotriene C4 secretion. *J Biol Chem* 2004 Jul 16;279(29):29994-9) 的研究中也指出，ORAI1 參與了過敏反應的發病過程。

#### 【發明內容】

本發明提供一種評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法，包括：獲得該個體之一生物樣本；偵測該生物樣本中於 ORAI1 基因（序列辨識號：1）第 30881 個位置之單核苷酸多型性 (SNP) rs12313273 (C/T) 的存在；以及評估一個體患有異位性皮膚炎之風險，其中偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 之對偶基因 C 或基因型 CC 存在時，表示該個體增加罹患異位性皮膚炎之風險。

本發明也提供一種評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法，包括：獲得該個體之一生物樣本；偵測該生物樣本中於 ORAI1 基因（序列辨識號：1）第 30881 個位置之單核苷酸多型性 (SNP) rs12313273 (C/T) 的存在；以及評估該個體之嚴重程度，其中偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 之對偶基因 C 存在時，表示該

個體具有增加異位性皮膚炎嚴重程度的風險。

本發明還提供一種單核苷酸多型性 rs12313273 (序列辨識號: 3) 作為異位性皮膚炎發生之一生物指標的用途。

本發明又提供一種單核苷酸多型性 rs12313273 (序列辨識號: 3) 作為異位性皮膚炎嚴重程度之一生物指標的用途。

為了讓本發明之上述和其他目的、特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉較佳實施例，並配合所附圖示，作詳細說明如下：

#### 【實施方式】

為了瞭解單核苷酸多型性(SNP)與異位性皮膚炎的關連性，本發明針對鈣池調控鈣離子通道之基因多型性對異位性皮膚炎發生的影響進行研究。在一實施例中，本發明選擇 ORAI1 基因 (序列辨識號: 1，其中第 32519 個位置為+1) 之單核苷酸多型性(SNP)來研究。

在一實施例中，本發明選擇 5 個 ORAI1 基因之單核苷酸多型性(SNP)以分別分析其與異位性皮膚炎發生的關連性。上述 5 個 ORAI1 基因之單核苷酸多型性(SNP)分別為 rs12320939 (序列辨識號: 2; 位於序列辨識號 1 之第 30567 個位置至第 30618 個位置; 以序列辨識號 1 之+1 位置為基準則為於位於-1952~-1901)、rs12313273 (序列辨識號: 3; 位於序列辨識號 1 之第 30855 個位置至第 30906 個位置; 以序列辨識號 1 之+1 位置為基準則為於位於-1664~-1613)、rs7135617 (序列辨識號: 4; 位於序列辨識號 1



之第 36850 個位置至第 36901 個位置；以序列辨識號 1 之 +1 位置為基準則為於位於 4332~4383)、rs6486795 (序列辨識號:5;位於序列辨識號 1 之第 43762 個位置至第 43813 個位置；以序列辨識號 1 之 +1 位置為基準則為於位於 11244~11295) 與 rs712853 (序列辨識號:6;位於序列辨識號 1 之第 47514 個位置至第 47565 個位置；以序列辨識號 1 之 +1 位置為基準則為於位於 14996~15047。上述 5 個單核苷酸多型性位於 ORAI1 基因的相對位置，如第 1 圖所示。

其中 rs12320939 (G/T)位於序列辨識號 1 之第 30593 個位置、rs12313273 (C/T)位於序列辨識號 1 之第 30881 個位置、rs7135617 (G/T)位於序列辨識號 1 之第 36876 個位置、rs6486795 (C/T)位於序列辨識號 1 之第 43788 個位置與 rs712853 (C/T)位於序列辨識號 1 之第 47593 個位置。

在一實施例中，將健康群組與異位性皮膚炎群組之生物樣本進行上述 5 個單核苷酸多型性(SNP)之基因型(?)測定，並將測定結果進行統計分析，確認 rs12313273 (C/T)為一具潛力之評估異位性皮膚炎發生及嚴重程度之生物指標。

因此，在本發明一態樣中，本發明關於一種評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法，其包括如下所述之步驟。首先獲得一個體之一生物樣本。個體可包括哺乳動物，在一實施例中，個體可包括人類。本發明之生物樣本可由任何具有染色體 DNA 之來源收集或分離而得。來源可包括血液及唾液等。在一實施例中，生物樣本可包括血液或唾

液，例如約 3-5 c.c 之血液或唾液。

接著，偵測上述生物樣本中於 ORAI1 基因（序列辨識號：1）第 30881 個位置之單核苷酸多型性(SNP) rs12313273 (C/T)的存在。偵測單核苷酸多型性(SNP) rs12313273 的方法，可包括引子延伸法（例如，PinPoint 分析、Massexend<sup>TM</sup>、SPC-SBE、或 GOOD 分析）、雜交法（例如，TaqMan 分析、磁珠陣列(bead array)、或 SNP 晶片）、ligation(例如，組成式綠螢光轉移標誌(CFET tags))，以及酵素切割（RFLP、Invader<sup>®</sup>分析），PCR-SSCP（單鏈構象多態性），MRD(mismatch repair dection)，BeadArray<sup>TM</sup>，或 SNPlex<sup>TM</sup>。在一實施例中，本發明可以 TaqMan 技術鑑定單核苷酸多型性(SNP) rs12313273 的基因型。在一實施例中，單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)係藉由一第一寡核苷酸與一第二寡核苷酸來偵測，且第一寡核苷酸用以偵測單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 T，而第二寡核苷酸用以偵測單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 C。最後，評估上述個體患有異位性皮膚炎之風險。根據上述偵測結果，當偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 C 或基因型 CC（兩個對偶基因皆為 C）存在時，表示個體增加罹患異位性皮膚炎之風險。

在一實施例中，相較於偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 T，當偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 C 時，個體增加罹患異位性皮膚炎之相對風險為至少約 1.4 倍（危險比值(OR)為至少約 1.4），較佳為至少約 1.44 倍（危險比值(OR)為至少約

1.44)。在另一實施例中，相較於偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 TT (兩個對偶基因皆為 T)，當偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 CC (兩個對偶基因皆為 C) 時，個體增加罹患異位性皮膚炎之相對風險為至少約 2.4 倍 (危險比值(OR)為至少約 2.4)，較佳為至少約 2.48 倍 (危險比值(OR)為至少約 2.48)。

而根據上述，清楚得知，單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)可作為異位性皮膚炎發生之一生物指標。

因此，在本發明另一態樣中，本發明關於一種單核苷酸多型性 rs12313273 (序列辨識號：3) 作為異位性皮膚炎發生之一生物指標的用途或一種單核苷酸多型性 (SNP) rs12313273 (序列辨識號：3) 用於評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的用途。

而在本發明又另一態樣中，本發明關於一種評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法，其包括如下所述之步驟。首先獲得患有異位性皮膚炎之個體的一生物樣本。患有異位性皮膚炎之個體可包括哺乳動物，在一實施例中，個體可包括人類。上述生物樣本可由任何具有染色體 DNA 之來源收集或分離而得。來源可包括血液或唾液等。在一實施例中，生物樣本可包括血液或唾液，例如約 3-5 c.c 之血液或唾液。

接著，偵測上述生物樣本中於 ORAI1 基因 (序列辨識號：1) 第 30881 個位置之單核苷酸多型性 (SNP) rs12313273 (C/T) 的存在。偵測單核苷酸多型性 (SNP) rs12313273 的方法，可包括引子延伸法 (例如，PinPoint 分析、

Massexend<sup>TM</sup>、SPC-SBE、或 GOOD 分析)、雜交法(例如, TaqMan 分析、磁珠陣列(bead array)、或 SNP 晶片)、ligation(例如, 組成式綠螢光轉移標誌(CFET tags)), 以及酵素切割(RFLP、Invader<sup>®</sup>分析), PCR-SSCP(單鏈構象多態性), MRD(mismatch repair dection), BeadArray<sup>TM</sup>, 或 SNPlex<sup>TM</sup>。在一實施例中, 本發明可以 TaqMan 技術鑑定單核苷酸多型性(SNP) rs12313273 的基因型。在一實施例中, 單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)係藉由一第一寡核苷酸與一第二寡核苷酸來偵測, 且第一寡核苷酸用以偵測單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 T, 而第二寡核苷酸用以偵測單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 C。

最後, 評估上述個體之異位性皮膚炎嚴重程度。根據上述偵測結果, 當偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 C 存在時, 表示上述個體具有增加異位性皮膚炎嚴重程度的風險。

在一實施例中, 相較於偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 TT (兩個對偶基因皆為 T), 當偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 CT (兩個對偶基因一者為 C, 另一者為 T) 時, 個體具有增加異位性皮膚炎嚴重程度的風險。在另一實施例中, 相較於偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 CT, 當偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 CC (兩個對偶基因皆為 C) 時, 個體具有增加異位性皮膚炎嚴重程度的風險。在又另一實施例中, 相較於偵測到單核苷酸多

型性 rs12313273 (C/T)之基因型 TT，當偵測到單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 CC 時，個體具有增加異位性皮膚炎嚴重程度的風險。

換句話說，具有 rs12313273 (C/T)之基因型為 CC 的患者，相較於具有 rs12313273 (C/T)之基因型為 TT 或 CT 的患者，具有最嚴重之異位性皮膚炎嚴重程度。在一例子中，rs12313273(C/T)之基因型為 TT 的個體其異位性皮膚炎之嚴重程度為約 23，而 rs12313273(C/T)之基因型為 CT 的個體其異位性皮膚炎之嚴重程度為約 27，又 rs12313273(C/T)之基因型為 CC 的個體其異位性皮膚炎之嚴重程度為約 29。

而根據上述，清楚得知，單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)可作為異位性皮膚炎發生之一生物指標。

因此，在本發明再另一態樣中，本發明關於一種單核苷酸多型性 rs12313273 (序列辨識號：3) 作為異位性皮膚炎嚴重程度之一生物指標的用途或一種單核苷酸多型性 (SNP) rs12313273 (序列辨識號：3) 用於患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的用途。

### 【實施例】

#### siOrail 抑制 EGF 調節之 COX-2 基因表現

##### 1. 轉殖 siORAI1 對 Orail 蛋白質表現程度

##### 方法

將 ORAI1 siRNA 基因轉殖(Transfection)入 A431 細胞 (控制組則殖入 Control siRNA)，培養 48 小時，接著給予濃度為 25 奈克/毫升的 EGF 刺激，再用 RIPA buffer

取出細胞內總蛋白質，利用西方點墨法確認細胞內 ORAI1 蛋白質表現量。

### 結果

結果如第 2A 圖所示，當以 siOrail 對細胞進行處理時，會抑制 ORAI1 之基因表現。

## 2. siOrail 抑制 EGF 調節之鈣離子通道之效率

### 方法

以即時單細胞鈣離子成影實驗記錄鈣離子通過鈣池調控鈣離子通道 (SOC) 的訊號。在室溫下 (20-25°C)，以 Olympus Cell R 螢光顯微鏡系統紀錄結果。全部實驗在黑暗中進行，細胞先加入 1 微莫耳 Fluo-4，再加入鈣離子溶液偵測 7-8 分鐘 (以 Fluo-4 為螢光劑，其螢光強度則表鈣離子的濃度)。鈣離子溶液的成分為氯化鈉 145 毫莫耳，氯化鉀 5.4 毫莫耳，氯化鈣 2.0 毫莫耳，硫酸鎂 2 毫莫耳，HEPES 20 毫莫耳，D-葡萄糖 5.5 毫莫耳，氫氧化鈉，pH 值 7.4。

### 結果

如第 2B 圖所示，相較於僅加入 EGF 之控制組，加入 EGF 以及 siOrail 之組別，明顯降低鈣離子通道之效率。

## 3. siOrail 抑制 EGF 調節之 COX-2 發炎基因表現

## 方法

將 ORAI1 siRNA 基因轉殖 (Transfection) 入 A431 細胞 (控制組則殖入 Control siRNA)，培養 48 小時，接者給予濃度為 25 奈克/毫升的 EGF 刺激，用 Trizol 收取細胞總 RNA 量，純化出 mRNA 後利用反轉錄套組將 mRNA 反轉錄成 cDNA，利用 SYBR Green assay 偵測 COX-2 基因表現量。

## 結果

如第 2C 圖所示，相較於僅加入 EGF 之控制組，加入 EGF 以及 siOrail 之組別，明顯抑制了 COX-2 之基因表現。

由上述各實驗結果可明確得知，在 siOrail 抑制 ORAI1 基因之表現下，的確會經由抑制 ORAI1 蛋白質表現進而降低鈣離子進入鈣池調控鈣離子通道(SOC)之效率，以及抑制 COX-2 之基因表現，進而抑制發炎反應。換句話說，Orail 的表現確實與發炎反應的發生有相關性。

## 異位性皮膚炎與 ORAI1 基因之單核苷酸多型性(SNP)之關連性

### 1. 材料與方法

#### (a) 個體之生物樣本的 DNA 萃取

根據 Genra (Research Triangle, NC) 公司的

Puregene™ kit 所提供的標準步驟，靜脈全血 5 ml 存放於 EDTA 管中，以轉速 3000 rpm/min 離心 10 分鐘，使血漿、白血球細胞懸浮液(Buffy coat)及紅血球分離，利用微量吸管將 Buffy coat 吸取至 1.5 ml 微量離心管中，加入三倍體積的紅血球分解溶液(RBC lysis solution)，使之搖晃，讓試劑與血液充分混合，以轉速 13,000-16,000 rpm/min 離心 1 分鐘，使含有 DNA 的白血球細胞層沉澱，去除上清液，加入 600  $\mu$ l 細胞分解溶液(cell lysis solution)使之完全搖晃混合，至少過一個晚上，以打破細胞膜釋出 DNA 隨後再加入 300  $\mu$ l 蛋白質沈澱溶液(protein precipitation solution)混合均勻後，以轉速 13,000-16,000 rpm/min 離心 5 分鐘，將雜質沉澱下來，取出含有 DNA 的上清液至新的微量離心管，加入等量的異丙醇(isopropanol)稍加搖晃，以轉速 13,000-16,000 rpm/min 離心 2 分鐘，可看見底部含 DNA 之白色沉澱物，小心除去上清液，加入 450  $\mu$ l 85%酒精(ethanol)，以轉速 13,000-16,000 rpm/min 離心 3 分鐘，除去不要的鹽類，小心除去上清液，經風乾使酒精完全揮發，加入 100  $\mu$ l 二次水(d.d. water)，置於 65°C 水浴中 5 分鐘，加速 DNA 的回溶。

取出 DNA，以分光光度計(spectrophotometer)測定濃度及純度/吸光值(OD 260/280)，稀釋成 10 ng/ $\mu$ l 以供基因型測定時使用。

#### (b) 單核苷酸基因多形性選擇條件



本發明的單核苷酸基因多形性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)是根據國際人類基因組單套型圖譜計畫(International Haplotype HapMap project; <http://www.hapmap.org>)中的資料庫 Phase III。Hapmap project 由美國、中國、加拿大、日本、奈及利亞和英國政府及個人共同合作建構，目的是在尋找不同種族和分布在不同地理的人群所有的 SNP，涵蓋奈及利亞裔、日本裔、華裔和歐洲裔美國人，從中可以得到基因上的 SNP 分布在不同族群的頻率。

本發明篩選 SNP 的標準為  $r^2 \geq 0.8$ ，最小等位基因頻率(minor allele frequency, MAF)在華裔中  $\geq 10\%$ ，而且所選的 SNP 都是在連鎖不平衡(linkage disequilibrium, LD)的基因組區域中具代表性的 tSNP。本發明採用以上標準一共於 ORAI1 基因(序列辨識號：1)選出 5 個 tSNP，分別為 rs12320939(序列辨識號：2，位於序列辨識號 1 之第 30567 個位置至第 30618 個位置)、rs12313273(序列辨識號：3，位於序列辨識號 1 之第 30855 個位置至第 30906 個位置)、rs7135617(序列辨識號：4，位於序列辨識號 1 之第 36850 個位置至第 36901 個位置)、rs6486795(序列辨識號：5，位於序列辨識號 1 之第 43762 個位置至第 43813 個位置)與 rs712853(序列辨識號：6，位於序列辨識號 1 之第 47514 個位置至第 47565 個位置)。

### (c) 基因型檢定

本研究使用 TaqMan 技術(TaqMan Genotyping

Assays products, Applied Biosystems Inc.) 進行基因型檢測，此技術是以兩個探針(Minor Groove Binder probe)，其 5' 端各自帶有不同的螢光 (FAM<sup>TM</sup> dye 與 VIC<sup>TM</sup> dye)，依據探針設計的序列不同，專一地配對到 SNP 上不同的兩個對偶基因(allele)，而探針 3' 端上另外附著一個會吸收螢光能量的 non-fluorescent quencher (NFQ)，使 5' 端上的螢光染劑暫時無法釋放螢光；直到聚合酶連鎖反應實驗中(Polymerase Chain Reaction, PCR) 的聚合酶(AmpliTaq Gold DNA polymerase)將黏附到互補股探針上的螢光染劑和 quencher 分開，位於 5' 端的螢光染劑此時才會釋放螢光。依據偵測到的螢光不同，可區分不同的基因型。在此實驗中，以 TaqMan(R) Genotyping Assays rs12320939 C\_\_31833529\_10 來偵測 rs12320939；以 TaqMan(R) Genotyping Assays rs12313273 C\_\_31833531\_10 來偵測 rs12313273；以 TaqMan(R) Genotyping Assays rs7135617 C\_\_\_\_248428\_10 來偵測 rs7135617；以 TaqMan(R) Genotyping Assays rs6486795 C\_\_\_1596513\_20 來偵測 rs6486795；以 Custom Taqman(R) SNP Genotyping Assay Service rs712853 來偵測 rs712853。

本研究基因型測定使用即時聚合酶連鎖反應機器(real-time PCR machine，ABI 7500 機型，Applied Biosystems Inc, Foster City, CA) 進行聚合酶連鎖反應實驗及基因型測定。將 TaqMan universal Master Mix 2.5 $\mu$ l 加上 40 倍的 TaqMan Genotyping Assay

primer-probe Mix 0.0625  $\mu$ l，在加上 1  $\mu$ l 的 DNA 以及 1.4375  $\mu$ l 的二次水，使每個樣本總體積為 5  $\mu$ l，將混合好的樣本置於 96 孔反應盤中，在 real-time PCR machine 內進行 PCR，反應條件：95 $^{\circ}$ C 10 分鐘，再進行 45 個循環為 95 $^{\circ}$ C，15 秒；60 $^{\circ}$ C，1 分鐘。利用 ABI 設計的軟體依據偵測到的螢光強度來判定基因型。

#### (d) 統計學分析

本研究統計分析使用 SAS 軟體 9.1 版進行運算。以卡方檢定中的適合度檢定 (Chi-square Goodness-of-fit test) 檢測在各個 tSNPs 是否符合哈溫平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)，當 p 值大於 0.05 時，表示基因型分布並無偏差。以卡方檢定 (Chi-square test) 檢測各個基因型及對偶基因在異位性皮膚炎患者和健康對照間之分布有無顯著差異。以 Student' s t-test 檢定異位性皮膚炎患者在不同基因型間異位性皮膚炎嚴重度評分 (SCARAD 指數) 是否達顯著差異。

## 2. 異位性皮膚炎之發生與 ORAI1 基因之單核苷酸多型性 (SNP) 之關連性

### (a) 異位性皮膚炎患者群組與健康人士群組

本發明進行一病例對照研究。選取 102 位異位性皮膚炎患者與 715 健康人士來分別進行研究。異位性皮膚炎患者群組與健康人士群組之詳細資料如表 1 所示。

表 1、異位性皮膚炎患者群組與健康人士群組之詳細資料

	病例 n (%)	對照 n (%)
個數	102	715
性別：男	66 (64.7%)	401 (56.1%) <sup>a</sup>
年齡：歲	53.0 ± 23.5	39.9 ± 19.1
年齡範圍：歲	4-91	11-85
成年異位性皮膚炎	87 (85.3%)	
異位性皮膚炎	15 (14.7%)	
<sup>a</sup> $P = 0.11$ 。 <sup>b</sup> 平均值 ± 標準差。 <sup>c</sup> $P < 0.0001$		

(b) 異位性皮膚炎之發生與 rs12320939 的關連性分析

選取 101 位異位性皮膚炎患者與 678 健康人士來針對其 rs12320939 之基因型進行研究。結果如表 2 所示。

表 2、異位性皮膚炎之發生與 rs12320939 的關連性分析

		病例 n (%)	對照 n (%)	危險性比值 (OR) (95% C.I.)
個數		101	678	
ORAI1- rs12320939	TT	32 (31.7%)	165 (24.3%)	1.29 (0.74-2.24)
	GT	42 (41.6%)	334 (49.3%)	0.83 (0.50-1.40)
	GG	27 (26.7%)	179 (26.4%)	1.00 (Reference)
	T	106 (52.5%)	664 (49.0%)	1.15 (0.86-1.55)

	G	96 (47.5%)	692 (51.0%)	1.00 (Reference)
--	---	------------	-------------	---------------------

整體  $p$  值 (overall  $p$  value) = 0.2284

Trend  $P$  = 0.3604

顯性模式  $P$  值 (dominant model  $P$  value) = 0.9438 ; 危險性比值 (OR) = 0.98

隱性模式  $P$  值 (Recessive model  $P$  value) = 0.1130 ; 危險性比值 (OR) = 1.44

(c) 異位性皮膚炎之發生與 rs12313273 的關連性分析

選取 102 位異位性皮膚炎患者與 687 健康人士來針對其 rs12313273 之基因型進行研究。結果如表 3 所示。

表 3、異位性皮膚炎之發生與 rs12313273 的關連性分析

		病例 n (%)	對照 n (%)	危險性比值 (OR) (95% C.I.)
個數		102	687	
ORAI1- rs12313273	CC	17 (16.7%)	53 (7.7%)	2.48 (1.33-4.63)
	CT	38 (37.2%)	271 (39.5%)	1.08 (0.69-1.71)
	TT	47 (46.1%)	363 (52.8%)	1.00 (Reference)
	C	72 (35.3%)	377 (27.4%)	1.44 (1.06-1.97)
	T	132 (64.7%)	997 (72.6%)	1.00 (Reference)

整體  $p$  值(overall  $p$  value) = 0.0116

Trend  $P$  = 0.0228

顯性模式  $P$  值(dominant model  $P$  value) = 0.2023；危險性比值(OR) = 1.31

隱性模式  $P$  值(Recessive model  $P$  value) = 0.0030；危險性比值(OR) = 2.39

(d) 異位性皮膚炎之發生與 rs7135617 的關連性分析  
選取 101 位異位性皮膚炎患者與 687 健康人士來針對其 rs7135617 之基因型進行研究。結果如表 4 所示。

表 4、異位性皮膚炎之發生與 rs7135617 的關連性分析

		病例 n (%)	對照 n (%)	危險性比值 (OR) (95% C.I.)
個數		101	687	
ORAI1- rs7135617	TT	21 (20.8%)	113 (16.4%)	0.96 (0.55-1.68)
	GT	34 (33.7%)	337 (49.1%)	0.52 (0.32-0.83)
	GG	46 (45.5%)	237 (34.5%)	1.00 (Reference)
	T	76 (37.6%)	563 (41.0%)	0.87 (0.64-1.18)
	G	126 (62.4%)	811 (59.0%)	1.00 (Reference)

整體  $p$  值(overall  $p$  value) = 0.0150

Trend  $P$  = 0.3706

顯性模式  $P$  值(dominant model  $P$  value) = 0.0307；危險

性比值(OR) = 0.63

隱性模式  $P$  值(Recessive model  $P$  value) = 0.2779 ; 危險性比值(OR) = 1.33

(e) 異位性皮膚炎之發生與 rs6486795 的關連性分析  
選取 93 位異位性皮膚炎患者與 683 健康人士來針對其 rs6486795 之基因型進行研究。結果如表 5 所示。

表 5、異位性皮膚炎之發生與 rs6486795 的關連性分析

		病例 n (%)	對照 n (%)	危險性比值 (OR) (95% C.I.)
個數		93	683	
ORAI1- rs6486795	CC	23 (24.7%)	98 (14.4%)	2.04 (1.14-3.68)
	CT	39 (42.0%)	315 (46.1%)	1.08 (0.65-1.78)
	TT	31 (33.3%)	270 (39.5%)	1.00 (Reference)
	C	85 (45.7%)	511 (37.4%)	1.41 (1.03-1.92)
	T	101 (54.3%)	855 (62.6%)	1.00 (Reference)

整體  $p$  值(overall  $p$  value) = 0.0336

Trend  $P$  = 0.0321

顯性模式  $P$  值(dominant model  $P$  value) = 0.2498 ; 危險性比值(OR) = 1.31

隱性模式  $P$  值(Recessive model  $P$  value) = 0.0096 ; 危險性比值(OR) = 1.96

(f) 異位性皮膚炎之發生與 rs712853 的關連性分析  
 選取 101 位異位性皮膚炎患者與 689 健康人士來針對其 rs712853 之基因型進行研究。結果如表 6 所示。

表 6、異位性皮膚炎之發生與 712853 的關連性分析

		病例 n (%)	對照 n (%)	危險性比值 (OR) (95% C.I.)
個數		101	689	
ORAI1- rs712853	CC	14 (13.9%)	96 (13.9%)	0.81 (0.43-1.53)
	CT	34 (33.6%)	297 (43.1%)	0.64 (0.40-1.01)
	TT	53 (52.5%)	296 (43.0%)	1.00 (Reference)
	C	62 (30.7%)	489 (35.5%)	0.81 (0.59-1.11)
	T	140 (69.3%)	889 (64.5%)	1.00 (Reference)

整體  $p$  值(overall  $p$  value) = 0.1588

Trend  $P$  = 0.1984

顯性模式  $P$  值(dominant model  $P$  value) = 0.0721；危險性比值(OR) = 0.68

隱性模式  $P$  值(Recessive model  $P$  value) = 0.9845；危險性比值(OR) = 0.99

由以上結果發現，ORAI1 中的多型性位點 rs12313273、rs6486795 及 rs7135617 與異位性皮膚炎的發生相關。若是 rs12313273 CC 基因型攜帶者與 TT 參考基因



型攜帶者相比，其危險性比值有 2.48 (95%信賴區間：1.33~4.63)。攜帶 rs6486795 CC 基因型相較於 TT 基因型具有 2.04 倍疾病發生危險 (95%信賴區間：1.14~3.68)。攜帶 rs7135617 TT 及 GT 基因型者相較於 GG 基因型具有 0.63 倍保護效應。

### 3. 異位性皮膚炎之嚴重程度與 ORAI1 基因之單核苷酸多型性(SNP)之關連性

將 102 位異位性皮膚炎患者進行 rs12313273 基因型分析，將 93 位異位性皮膚炎患者進行 rs6486795 基因型分析，並將 101 位異位性皮膚炎患者進行 rs7135617 基因型分析，且之後評估各基因型之患者的異位性皮膚炎之嚴重程度。結果如表 7 所示。

表 7、攜帶不同 ORAI1 基因型異位性皮膚炎患者之嚴重程度差異

	ORAI1-rs12313273			<i>p</i> 值
基因型	CC	CT	TT	
人數	17	38	47	
異位性皮膚炎嚴重度評分 (SCORAD)	29.5 ± 10.3	27.7 ± 8.4	23.7 ± 9.6	0.04
	ORAI1-rs6486795			<i>p</i> 值
基因型	CC	CT	TT	
人數	23	39	31	
異位性皮膚炎嚴重度	29.3 ± 10.8	25.5 ± 6.9	23.2 ± 9.5	0.05

度評分 (SCORAD)				
	ORAI1-rs7135617			<i>p</i> 值
基因型	TT	GT	GG	
人數	21	34	46	
異位性皮膚炎嚴重度評分 (SCORAD)	23.8 ± 10.0	25.4 ± 9.3	27.5 ± 9.3	0.29

表 7 顯示，攜帶 rs12313273 CC 基因型者相較於攜帶 CT 或 TT 基因型者(29.5 vs. 27.7 vs. 23.7;  $P = 0.04$ ) 具有較高之疾病嚴重程度。

因此，根據以上所有分析結果，其清楚顯示 ORAI1 基因多型性 rs12313273 可作為異位性皮膚炎發生及嚴重程度的生物指標。

雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作些許之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

**【圖式簡單說明】**

第 1 圖顯示 rs12320939、rs12313273、rs7135617、rs6486795 與 rs712853 位於 ORAI1 基因的相對位置。

第 2A 圖顯示以 siOrail 抑制 ORAI1 之蛋白質表現的結果。

第 2B 圖顯示以 siOrail 降低上皮生長因子活化鈣池調控離子通道之效率的結果。

第 2C 圖顯示以顯抑制了上皮生長因子活化 COX-2 基因表現的結果。

**【主要元件符號說明】**

無

## 序列表

## 【序列編號】

<110> 高雄醫學大學

<120> 評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法、評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法、單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 作為異位性皮膚炎發生之一生物指標的用途與單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 作為異位性皮膚炎嚴重程度之一生物指標的用途

<160> 6

<210> 1

<211> 64695

<212> DNA

<213> 人類

<400> 1

```

aattcctcaa cctccaaaac tatgtatatt ttcagcttga tcaactatcc ttaaagtgta      60
cctctttgaa caagataccg gctgggtgcg gtggctcatg cctgtaatcc cagcactttg      120
ggaggccaag gcaggcagat cacctgaagt caggagtttg agaccagcct tgccaacatg      180
gtgaaaccct atctctacta aaaatacaaa aattagccgg gcattgtggt gggcacctgt      240
agtcccagct actcaggagg ccgaggcagg agaatcgctt gaaccggaa ggtaaggtt      300
gcagtgagcc gagatggcgc agctgcactc cagcctgggt gacagagtga aactgtgtct      360
caaaaaaaaa aaagtcctga cacactggct cagcctgta atcctagcac tttgggaggc      420
caagacgagc agattgcctg aactcaggag tttgagacca gcctgggtaa catggtgaaa      480
ccccgtgtct actaaaacac aaaaaattag ccaggggtcg cagtgtgcbc ttgtagttcc      540
agctactcgg aaggttgaag cagaattgct tgaaccaac aggcggaggt gcagtgagct      600
gagatcatgc cactgcactc cagcctgggt gacagaggca agactccgtc tccaaaaaaaa      660
aaagatacca agtttcttag aggtataaaa aatacgttgg tgtgccttgg cgaggcggga      720

```

acacctttct agctccaaag tccagaccct taccactctt attccacact gccaccctta 780  
 ttcattgacac ctgttgacac caaactgagt catggggacc agccatcatt gctcgcagct 840  
 gaggcctaaa aacgogtacc ctgogtcccc tccaccgcca ccagccagca gtctgggagg 900  
 cacccttagc tcatgatgcc gggtagagga ggggcccgtg tttgcatgtg actctagctt 960  
 cctcactgct aggctgtgcc taattatttt atttttattt atttatctat ctatttattt 1020  
 atttatttat tgagacggag tcttgctctg tgcgccaggc tgcagtgagc tagcgcctac 1080  
 ttggctcact gcaagctccg cctcccgggt tcacgccatt ctccctgcctc agcctcccaa 1140  
 ggagctggga ctacaggcgc ccgccaccac gcccggttaa tttttgtat ttttaataga 1200  
 tacggggttt caccgtgcta gccaggatga tctgatctta ctgacctgt gatccgcccg 1260  
 cctcggcctc ccaaagtgtc gggattatag gogtgagcca ccgcgcccgg cggctgtggc 1320  
 taattattag gtaactagcg tcgttgggtc tccctacctg aaggcctaaa ggctggagat 1380  
 aagagggctg aaggggagta gagccaggac tgggtggcct gggagccacc aatagtccca 1440  
 gaagatccta cggggacttt gccttctgct cctgatctct ggaatcgatt catcagcctg 1500  
 agcttcgact ccagcctctg catccgcttc tcccaaggtg attcctcaat gtctgctctg 1560  
 ggcacctcat ggatgcatcg caagggcttt agggagtcct ctgctcacag ggattgacct 1620  
 acccgcttgc caggtctcaa gctcttgaga gaaagcctga tgctcttttt gtcttcacct 1680  
 ccatcctagg cactgggtag gaacacagcc aagaacgatt gcaggatggg tccctccagg 1740  
 aactgacgt ctcagcttgc gcactgtgag tccctggacg agttactcca cctctctgaa 1800  
 cctcctctc acttgcataa tgggaaaaat aatggacata ggaagatgaa acaagacctt 1860  
 ggagaaccaca tttaccatct tattttcctt gttccttttt cttttctttt tttgttttg 1920  
 tttgtttggt ttttgagac agggctctac tctgtcacc aggctggcgt gcaatggcgc 1980  
 gatctcagct cactgcagcc tctgcctcct gtgttcaagg gatcctcca cctcagcctc 2040  
 ccgggtagct ggcaccacag acgcacacca ccatgcctgg ctaaattttt ttgtattttt 2100  
 agtagaagtg gggttttacc atgttggcca ggctgttctc gaactcctgg cctcaagtga 2160  
 tccgtccacc tcggcctccc aaagtgtctg gattacaggc gtgaaccact gagcccggcc 2220

ccttgttccc tgttctgttt ctttttcact gttatcactg atcaccatcg atcatattat 2280  
 ctacatatct attagattgg cgcaaaagta attgctgttt ttgccattac ctccaatggc 2340  
 attactttca gtggcaaaaa ctgcaattac ttttgcgcca acctaataata ttgagacagg 2400  
 gtctctctct gtcacccagg ctgctggagg gcagtgcacac aatcacagct cactgccatg 2460  
 tocaactoct ggattcaagt gatcctcccg cctcagtcct ctgattacct gggactacag 2520  
 gcatgtatca ccacaccag cgggtttttt tgtttgtttg tttttgaaac agttttgctt 2580  
 ttgcccccca ggctggagtg caatggcatg atcttggtc actgcaacct ctgcctccgg 2640  
 ggttcaagcg attctctgt ctcagcctcc caagtagctg ggattacagg tgctaccac 2700  
 cacacctggc taatttttgg ttttgtgggt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 2760  
 gtgtgttggg gtctggctct gtcacccagg ctgctggagt gcaatggcgc aatcttcagc 2820  
 tcaactgcaac ctctgcctcc tgggtttaag caattctcct gcctcagact cctgagtagc 2880  
 tgagattaca ggtgtccacc accacgcccg gctaattttt gtatttttag tagagacagg 2940  
 gtttcaccgt gttggccagg ctggtctcca tctctgacc tcaggtgatc cacctgcctc 3000  
 agcctcccaa agtgctggga ctacaggcgt gagccaccac gcccggtca agtttctctt 3060  
 tttctttttt tttttttaca tttttagag acaggtctc actatgttgc ccaggctggt 3120  
 cttgaactcc tgatctcaag caatcctccc tctctggctc ccgaagtgcg gggataatag 3180  
 gcatgaacca ctgtgcacag cccatatttt atattctact taactgagtt tcttttagttt 3240  
 ttattcctcc cactaggatg tctgttttgt ttacctccat atctccagcc cctagaacag 3300  
 aacttgggtc atggtgggtt cagtaactat ttgaattaa tgaatagatg gacgtaaaat 3360  
 ggttagtact gcggtgcccc gtaatggtag gtatcaaact tagtctctgt gctccaacag 3420  
 aaagcagtgt aatttaagat gggcacagtg ggctgggcgc ggtggctcac acctgtaatc 3480  
 ccagcacttt gggaggccga ggcaggtgga tcacctgggg tcaggagttc gagactggcc 3540  
 tggccaacat ggtaaaacct tgtctctact aaaaatacac aaaattagct ggggtgtggtg 3600  
 gtggtcacct gtaatcccag ctacttggga ggctgaggca ggagaattgc ttcaacctgg 3660  
 gaggtggagg ttgcagtgag ccaagatcac gccactgcac tccagcctgg gcgacagagc 3720

gagactccgt ctcaaaaaaa aaaaaagatg ggcacagtgg ctcccgcctg taatcccagc 3780  
actttgggag gccgaggtgg gcagatcacc cgaggtcagg agttcgagac cagcctggcc 3840  
aacatggtga aaaaccctgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagccgggt atggtggcac 3900  
acgcctatag tcccagctac ttgggaggct gaagcaggag aatcacttga acctgggagg 3960  
cagagattgc agtaagccaa aatctggcca ctgcactcca gccaggggtga cagagccaga 4020  
ctccatctca aaaaaaaaaag aacgaaagaa agagagcagt gtaattggag cagggaaaat 4080  
gcagcatcgt aataggaggt acaggttagg agctctggct gagaaatccc gtctgtacca 4140  
tgtaccagct gtgtgacctg gaacagaaga atgaattcac cttcctgagg ctcagtctcc 4200  
tcactgttca aatgcaggtg atgtaggacc tctgggaag gatgtgagca tgcaggagat 4260  
ggtaaatgaa aagcacttag cagagtgtct ggtgcataat aagtgtcag aaaacactgg 4320  
cctacgctgt tcattatagt aatactcaga tgagggggac ctctgagtca attaaacagt 4380  
tgctaagcac ttaaaatag tcacgggcca gcgagtcocag taaacattta ttgacttaaa 4440  
tctgtgaact ccttaagga agggactgtg tctacattgt catgatcccg gccccagaag 4500  
atgctaatta atgtgaaaac atgctggaaa agttacatac tgaactcaaa tatgagttag 4560  
aatacagaat agctattaga gtaataacac ccattgccta acatgtgcca ggcttgctgt 4620  
tgggtgttgg agaaagggca gggagcttaa acaaacatgg gaacttacag cttagcaggg 4680  
gagacagact ttgttctgag aattgcacag atagagagga aactctgaag ttgataaata 4740  
tcacaaagaa gacatatgtg gtgctgtgag ttccataata tggagggagg gagggttgac 4800  
ctggtctcgg actggggagg gagtgatgcc tagagctgag ctctgaagaa aagttctttg 4860  
ctaggctgag tgttggggaa gtgctctcag cagatgaaat ggcagataga ataggccttc 4920  
tgactgaggc acacatgtgc taaaggggcg aaaagaaggc ccatatgaca caagcatagt 4980  
gagctgaggg tgcgattggg ggtgaaataa actgcaaaaa ttagtagaca ctttgggaac 5040  
tagctgggca atgtctgata aagctgaagg tgtgtgtaac ctatgatgca gccgctccac 5100  
agctgaggac attgttgaca gaaatgcagg agtgactgga gaagcatgaa caagaatgat 5160  
ggccctagca gcattgtata tcatcacaaa aaactggaaa taggctgggc gcggtgactc 5220

atgcctgtaa tcccagcact ttgggaggcc aaggcaggca gatcacctga ggtcaggagt	5280
tcgagaccag cctggccaac acggtgagac cccatctcta ctaaaaatac aaaaattagc	5340
cgggtgtggt ggcacatgcc tataatccca gctactcggg aggctgatca ggagaactgc	5400
ttgaacccgg gaggcggagg ttgcaatgag ccaggatcgt accactgcac tccagcctgg	5460
ggcaacagag caagactttg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gacaggttca	5520
ggcctggtgt ggtagctcac atttgtaatg ccagcacttt aggaggccaa gacaggagaa	5580
tcgctttagt ccaggagttt gagaccagcc tgggcaactt agtgagactc tgtctctgca	5640
aaaaaaaaatg taaaagtatg ggcgcggtgg ctcatgcctg taatcccagc attttgggag	5700
gccgaggcag gtggatcacc tgaggtcagg agttcgagac cagcctggcc aacatggcaa	5760
aaccccatct ctactaaaaa tacaaaaatt tgctgggcat ggtggtgtgt gcctgtaatc	5820
ccagctactc aggaggctaa ggcaggagaa tcacttgaac ctgggaggcg gaggttgca	5880
tgagccaaga ttgcaccatt gcaactccagc ctgggcaaca agagcaaac tccatctcaa	5940
aaagaaaaat gaaaaaaatt agctgggtgt ggtggtgcac tcctgtggtgta ccagtttctc	6000
tggaagctaa ggtgggagga tcacttgagc ccacaaaatc aaggctgcag tgagccatga	6060
tcgcaacact gcaactccagc ctgggcaaca gagtgagacc ctgtctcaa aaaaaaaaaa	6120
aaaaaaaaat tctgggcacg gtggttcacg cctgtattcc cagcactttg ggaggccag	6180
gcaggtgat cacttgaggt caggagttca agaccagcct ggacaacagg ctgtattttg	6240
tattttgtct attaaaaata gaaaaattag ctcggcattg tggegtgtgc ctgtaattcc	6300
agctacttgg gaggctaagg cagagttact taaatctggg aggtggaagt tgcagtgagc	6360
tgagatcgcg ccaactgcact ccagcctggg cgacaggag actccatctc aaaaaataa	6420
aaaaataaaa aatacaggca ggttcttgca acatgtattt cctgtgtacc agaccttgtg	6480
ttagtccttc cttcatgcat tcaacatgta ttaaacacct actgtgtgcc aggcctgatg	6540
cctgtaattt attcatacat tatttattca atccaagcag gatttatgga gtgcttaggt	6600
aatgctaagc tctgagcttg tcattcaatg caatgtatgt ttatcaagca gctactgtat	6660
acagctgtcc caatcagtgc ctgggtacac agtagttcaa taaatgcctg aatgaatgaa	6720



cgccctcaag gagccccag tcttcctgct aacatggcct gtaaataaat aactctaaca 6780  
 cacaaagata aggctagaag gtgggtgtgt ttagagtgca gagggcccct tatcacctgt 6840  
 actgccaggt acctttctca gggccatata ttctcacctg ggaaccagct ctttgaaggt 6900  
 gaggccaggc tggcccctag ctcacctgcc tgtccatccc cgggcaccca tggaggactt 6960  
 tgccctgcagc tcccactcaa tcattgcctg ctgtctaatt acggccgctt ccgtgaccgc 7020  
 agttgttcct tccttcatac accaggcaag agggcagcag ctgagttcta acctgggagc 7080  
 tctggcaaag ggccctgcact tctgacaggt gccctccctc agatttggcc tgattttcca 7140  
 tctatgaaat gaaagatttg attctctctc tccttgactt cttaacacct tgccctggact 7200  
 cctataatgg caagttaatt ttgaaaaatt atagaggtaa tccatgatct aattttgcaa 7260  
 aaaccagac aatgcataga aatcattgaa gatgggccag gcgtggtgtc tcacgcctgt 7320  
 aatcccagca ctttgggagg ccaaggcggg cggatcacct gaggtcagga gttcgagacc 7380  
 agcctggcca acatggcgaa acctgtctc cactaaaaat acaaaaatta gccaggcatg 7440  
 gtggtgcatg ctagtaatcc cagctactca ggaggctgag gcaggggagt cgcttgaacc 7500  
 caggaagcgg aggttgcaat gagccgagat catgccgttg cactccagcc tgggcaacag 7560  
 agtgagactt catctctaaa aaaataaata aataaataaa taaaagaat cattgaagac 7620  
 tcaaatcttc actagagtca caaagctttg cacaatccaa aactttcctt ccttccttct 7680  
 tttttttatt tatttattta ttttatttta ttttttgag atggagtttc gctcttgttg 7740  
 cccaggctgg agtacaatgg tigtatctcg gctcactgca acctccacct cccaggttca 7800  
 agcgattctc ctgcctcagc ctcccagata gctgggatta caggcatatg ccaccacacc 7860  
 cagccaattt tttgcatttt tagtagagat ggggtttctc catattggtc aggctggtct 7920  
 tgaactccca acctcaggtg atccgcccac ctccggcctcc gaaagtgctg ggattacaga 7980  
 catgagctat cgcgctcagc ctctctctct ttaactgtgg taaaatatat tctgcaggtt 8040  
 ttttttgatg tggttgtttg tttgtttggt tgtttgtttg tttgtttggt tttgagatgg 8100  
 agtctcgctc tgctgcccag gctggagtgc agtgacacca tctcggttca ctgcaacctc 8160  
 accttctgg ttcaagccat tctctggct cagcctcaga gtggctggga ctataggcat 8220

ggcgcgccac	accccactaa	ttgttttgtg	ttttttgtag	agacaagggtg	tctccatggt	8280
gtccaggctg	gtctctaact	cctaggctca	agagatctgc	ccacctcagc	ctcccaaggt	8340
gctgggatta	taggccttgag	caacctgccc	tggcctcctt	tttttgggg	ggagacagga	8400
tcttgctgtg	ttgcttaagc	tggagtgcag	tagtgcaatc	atagctcact	gcagcctcaa	8460
cctcctgggc	ttaagcaagc	ctcttgtctc	agcctctcga	gtagctgggg	ctataggtgg	8520
acaccaccac	accagctaa	tttttaattt	ttttatagag	atgggggtct	cacctggtg	8580
cccaggctgg	tctcaaactc	ctgtctcaag	tgtctcacct	acctcccaa	agtgtgagg	8640
ttacagggcg	ggagccactg	cgtctgactg	tatattacct	tttattgtgg	tcttatcatc	8700
agttagttta	gaacatttac	aggatgaact	ttaataatgt	attgattatt	ttggcaagaa	8760
aatggctaata	aatatttgcc	gtagtaaaac	tgagtcatta	gattactttc	tggagttact	8820
tactgccaaag	caaagtaata	aagactgttc	cactgtggga	aggtgtgaaa	ataaataaca	8880
ttacgcgatt	ctgagcttaa	aaataggaaa	taaacttata	tgtacggttt	taaaaataat	8940
aatatagggg	ccgggagcgg	tggctcatgc	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggccgagg	9000
caggttgatc	caaggtcagg	agatcgagac	catcctggcc	agcatggtga	aaccttgtct	9060
ctaccaaaaa	tacaaaactt	agccaggcat	ggtggcacac	acctgtagtc	ccagctactt	9120
gggaggctga	gacaggagaa	tcgcttgaac	ccaggaggct	tgcagtgagc	caagattgca	9180
ccactgcact	ccagcctggg	cgatagaggg	agactccatc	ccaaaaaaaa	aaaaaataat	9240
atatatatat	atatatatat	atatacacac	acacacacac	acacacaatt	attactatcg	9300
acttaagaga	gaaaacatta	acagtttcat	agcagtgcta	ttgacaacaa	ccacaaaggt	9360
gaaaatgacc	caaatgtcca	tcagtagata	aatggaaaaa	taaaacatgg	tatatggaat	9420
ataatataat	atggaatatg	attcagactt	aaaaacaaag	gaaattctga	cacatgctgc	9480
aacaagataa	accttgaaga	catgctaagt	gaaataagcc	agacatgaat	ggacaaatat	9540
ggtatgattc	cattaatatg	aagtacctag	agtatttcaa	ttcatggaaa	cagaaaacag	9600
aatgatgggc	ccaagggctg	ggcgtggagg	cttatgcccg	taattccagc	actttgagag	9660
gccaagggcg	gtggatcatc	tgaggtcggg	agttcagagac	cagtctgacc	aacatggaga	9720

aaccctatct catggccggg tgtgggtggct catgcctgta atcccagcag tttgggaggg 9780  
cgaggcgggc tgatcacctg aggtcgggag tttgagacca gcctgacctg caggagagaaa 9840  
ccctgtctct actaaaaata caaaattagc caggcgtggg ggcacatgcc tgtaatccta 9900  
cctactaggg aggctgaggc aggagaatcg cttgaacccg ggaggcggag gttgcggtga 9960  
gccgagatcg tgccattgca ctccagcctg ggcaacaaga gcgaaacccc atctcaaaac 10020  
aaaaaaaaaga gagaaaaaga aaacccatct ctactaaaaa tacaaaatta gctgggctgtg 10080  
gtggcgcgatg cctgtaatcc cagttactgg ggaggctaag gtaggagaat tgcttgaacc 10140  
cgggcagcgg aggttatgat gagccaagat tgtgccatta cactccagcc tggacaacaa 10200  
gagcgaact ccatctcaaa aaaaaaaaaa aaaaagagtc aggcgtggg ggcgctagct 10260  
gtaatcccag atacttggga gggtagaca gacgaatcac ttgaacgtgg gaggcagagg 10320  
ttgcagtgag ccgagactga gcgactgcat gtcagcctgg gcgacagagt gaaactctat 10380  
ctcaaaaaaa aaaaaaaaaag aaagaaagaa agaaaagaga gaaagaaaac agaatagaat 10440  
atagaataga tataatggtg gtggccaggg gctggatgga ggggatatt ctggggagtt 10500  
aggtttaatg gggacagact ttttgttga gaggatggaa aagttctaga cgtggatggt 10560  
ggtgatggtt gtacaacagt gtgaatatgc ttaatgtcat ggagctgtac acttaaaaat 10620  
tgttacaatg ataaatttta tgttacatat attttgtcac aattaaaaaa agcagcagta 10680  
ctcactcact ttggcagcac gtatactgaa attgaaaccg cacatagcac tttagcatgg 10740  
cccttgcgcg agaatgacaa gcagattcat gaggctgaga cattccatgt taaaacagca 10800  
gcaacagaag cccagcaatc ccagtgtctc tttgaaattc tccatggccg ggcgtgggtg 10860  
ctcacgcctg taatcccagc actttgggag gccaaagggtg gtggatcacg aggtcaggag 10920  
atccagatca tcctagctaa catggtgaaa ccccatctct actaaaaata caaaaaaat 10980  
ttagccgggt gtggtggcgg gcgcctgtag tcccagctac tcaggaagct gaggcagggg 11040  
aatggagtga acccaggagg cggagcttgc agtgagccga gatggcacca ctgcactcca 11100  
gcctgggcaa cagagtgaga ccccatctca aaaaaaaaaa aaaaaagaaa ttctccacgg 11160  
accatccca gtctcttct cctaaccccc tgaaagtact agtatatttt tgtattttatc 11220

gcttattgta ccattgcagg gtttttttgt ttgittattt gtttttgaga tggagtcttg 11280  
ctctgtcacc caggctggag tgcagtggcg cgatctcagc tcaactgcaac ctctgcctgc 11340  
cgggttcaag tgattctcct gcctcagcct cccgagtagc tgggattaca ggtgcccgcc 11400  
accatgcctg gctaattttt gtattttttg gtagatatgg agtttcacca tcttggccag 11460  
gctgggtcttg aactccaggc tgggtctttaa ctctgactt cgtgatccac ccgcctcggc 11520  
ctcccaaagt gctgggatta taggcatgag ccagcacgcc cggccttttt ttaaattttt 11580  
tttcgagaca gagtcccact ctatcaccca ccttgagtg cggtagcgca gtctcgttta 11640  
ctgcaatccc ctctcccaa gttcaaggga ttctctgcc tcagcctccc aagtagctgg 11700  
cattacagct ggcaccacc acaccacct aatttttgta ttttttagta gagacgggg 11760  
tttgccatgt tagcccagct ggtcccaaac tctgaccgc ctgcctcagc ctctcaaagt 11820  
gctgggatca caggcgtgag ccaccgtgcg ctggcctagt ttttatatat attgttttct 11880  
ttggcatggt ctttttgttt tgaatcattc acttgtttcc tttttatttt tagagatggg 11940  
ggtctcctc tctcaccag gctggagtgc actgatgcaa tcacagctca ctgcagcctc 12000  
aaactcctag gctcaaggga tctctcttcc ttagcctccc cagtagctag gaccacaggt 12060  
gcaagccagc atgcctggcc aattttttac tttttatttt thtagagaca gggtttcgcc 12120  
atggtgccc aagctggctt gaactcctgg cctcaaaata tctcctgcc tctgcctccc 12180  
aaagtgctgg gtttacaggt gtgagccaat gcaccagcc atttcttctt ttttgattta 12240  
aaaatattta atigataatg gccaggcgtg gtggctcaca tctgtaatcc cagcactttg 12300  
ggaagccaag gcgggtggat catgagggtc ggagttcaag accagcctgg ccaacatggt 12360  
gaaaccctgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagccgggc gtggtggtgc gcgcctgtaa 12420  
tcccagctac tcaggaggct gaggcaggag aatagctcga acccgggagg cagaggttgc 12480  
cgtgagccga gatcgtgcca ttgcactcca gcctgagaca gagcaagact ctatctcaaa 12540  
aaaaatttt aactgataaa ttgaattgta tatattcaag atgtacagtg tgatgagttg 12600  
aatccattg tgtcctgatt accatggtca tattgattaa cgcatatcca tcaactccat 12660  
agtttccatt ttacttgtcc tgtctttgaa ttttaigtaa atagacttga tagtatacat 12720

atacaattgt ccgaatgtta gtgtccccc aaaattcatg tgttggaacc taatacccaa 12780  
 tgcaatagta ttaagagata ggtccittgg gaggtgatta agttataagg ttctgcgtgt 12840  
 gtgaagggat tagtgccctc ataaaagcag ctcgaggggg ctatgtgctg tggctcatgc 12900  
 ctgtagtccc agaactttgg gaggctgagg taggcagatt gcttgagccc aggagttcga 12960  
 gactggcctg ggcaaacatg gggagacccc gtctcactac acaatattag ccggttgtgg 13020  
 tggtgcatc ctgtggtccc agctaccag gatgctgagg tggaaggatc acctgagcct 13080  
 gggagaatga ggctgtagtg agctgtgatt gtaccactac acttcagcct gggcgacaga 13140  
 gtgagatcct gtctcaaca cagcaacaac caataaata aataaaagag gtccccagcc 13200  
 tggccaacat ggcgaaatcc tgtgtctact aaaaatacaa aaatgtgcta ggtgtggtg 13260  
 tgcatgcctg tgatcccaa gggaggagaa tcaacttaaat ccagaagctg gagcttgag 13320  
 tgagctgaga tcatgccatt gcactccagc ttggacgaca gaactgacct tgtctggaaa 13380  
 agaaaaaag agacccgagt ggagaagcta gccccttcc accatggaag atacagcaac 13440  
 agggtgccat ttttgaagta aactaagtcc tcaccagaga ccgagtctgc tggtgacttg 13500  
 acctgaact tcccagcccc cagaactatg accaatacat tgctgttggt ttatttattt 13560  
 atttatttta ttttatctga gacagagttt cactctctca cccaggctgg agtgagctgg 13620  
 cttgatctca gctcaatgca acctctgcct cccaggttca agcaattttc ctgtcccagc 13680  
 ctcccagta gctgggatta caggtgccc ccaccatgcc cagctaattt tttgtatttt 13740  
 tagtagagac agggtttcaa catttttgcc aggtggtct tgaactcctg acctcaggtg 13800  
 atccaccac ctgagcctcc caaagtgctg ggattacaag cgtgagccac catgcccagc 13860  
 ctagtattat tattttaga gatgggtct ggccatgta cccaggctga tctggaactc 13920  
 ctgggctcaa gtgatcctcc tgacttgacc tccaaatgtg ctgggattat aggcacctgg 13980  
 cttgaaattt tgtttgtttg ttttgtttg ttttgagatg ggggcttact ctgtcaccca 14040  
 ggctggagag cagtggtgcg atctccacc gctgcaacct ctgcctcca ggtttaagcg 14100  
 attctgatgc ctgagcctcc tgagtagttg ggattacagt catgcgtcac aacacactgc 14160  
 ctggctaatt tttgtatttt tggtagtgat ggggttccg catgttggcc aggctggtct 14220

tgaactccta acctcagggtg atctaccocg cttggcctcc caaagtgctg acattgcaaa	14280
cgtgagccac cacactggag agataggcag gaactagatc acatcagtct ttcccatgct	14340
ggggaaggcg cttggatttc atcctaactc agattctcag atgcatggtc actggagggc	14400
tgtacacagt gtggcaggct gagtaaatgt cccccaggga tgtccatgtc ttactgtctg	14460
gcacctgtga atatgtgacc gtatatggat gaagggactt tgcggatgtg atggagtgaa	14520
ggattttaag attgatcctg gattacctgg gtgggcccag tgtaaccaca ggtgtcctca	14580
ggagaggtag aggaggtcag agaagcgatg tgacaatgga agcagagtct ggagaggcgt	14640
gacctgcttt agaaacagaa ggggctgcac actaaggaat gcaggcagcc agcagaaggg	14700
aaaaagcaag aatggattt tcccattatc tcattggagc ctccaaagga accagccctg	14760
ctgtcacctt aatdddggcc cctgatgatt catdddgaac ttcttacctc tagaactaag	14820
ataatgaatt tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtttgtg tgtgtgtttt gagatggagt	14880
ctcactctgt ctgcccagg ctggagtgca gtgatgtgat ctcggtcac tgcaagctcc	14940
gcctcccggg ttcaagcaat tctctgcct cagcctccc agtcgctggg attacaggca	15000
cccgccacca cgcctgggta atdddgtct ttdtdtdtdt ttdtdtdtdt ggagacaaag	15060
actcggctct gtccccagg ctggagtgtg atggcgcaat ctcggtcac tgcaacctct	15120
gcctcctggg ttcaagagat tctcatgcct cagccacctg agtagctggg attacaggag	15180
actgccacca cgcccggcta atdddgaaa ttdtagtaga gatgggggtdt caccatgtdt	15240
gccaggctgg tctcgaactc ttgacctcag gtgatctgcc cacctcggct tcccaaagtg	15300
ctgggattac aggcatgaac cgccgcgcc ggccaattta tggtaattdt ttacagcagc	15360
aatgggaaac taatacaagc agagaaagga catgatcaga ttdatgtdtdt aaaaactatt	15420
tcttgttgct attacagaat gggcttdtag gggatcagca gaagcagaga gcccggtg	15480
gtaactgcag acgtgtgggt gggcaacaat ggcagcccgg atgtgatgga atggttgctg	15540
ctggacggaa gagctcagat ctcaagaaaa tgctagggga ggccgggcgc agtggctcac	15600
gcctgtaatc ccagcacctt gggaggccga ggcaggtgga tcacgaggtc aggagatcga	15660
gaccatcctg gctaacaagg tgaaacccc tctctactaa aaaatacaaa aaaaattag	15720

ctgggcgtgg tggcgggagc ctgtagtccc agctactcag gaggctgagg caggagaatg 15780  
gtgtgaaccc gggaggcggg gcttgcagtg agccgagatc gcgccactgc actccagcct 15840  
gggagcaggg gcgagactcc gtttcaaaaa aaaaaagaaa aagaaaaaga aaatgctagg 15900  
ggctagaact gactgggttt attgatgaat tggatattgt ggggaagggg gcagtctagg 15960  
aaagtgactg cagcgtgact cctgggggtga tcagaactac aatttctcca gcttctctgg 16020  
ggcctcacag agccacactg tgtttgacag gctgttccca ggatgcgggt gtttttatgt 16080  
gattaggctg gaactgttct ctgggaaata aatgccctca gtctaaaggg cttttacgag 16140  
ccagggcagg ggattaaagg cggccgggct gtggagaaat cccaggggta ggagacagct 16200  
gagcatggag acttttaatc taaaccttaa acgtttttat tttccactcc ttgaactcag 16260  
ggtgtcactt taaatacatg tttggcaaca tcagctgttc ttttttctt ttttaattata 16320  
caaagcgaga tcttgaaat ggctcagccc caggctgggg gaggcaaggg aagtttgga 16380  
atggtaggag gcagagaaac caactaaaaa tctagtggat ttgaaatcct tttgagggag 16440  
cacagaggcc aaacttcgag ccaccctgaa cttggtaaga gctgccctga ctcaggattt 16500  
ctaaaaggag accgacagac tcaccagctt agaatggaga gaggacagat ggacacgtct 16560  
ccaagacaaa aatatcacca gccctagcac tgttctgtga octogaattt attcccaggc 16620  
cctgtcctgt tagctcagct cttttcattt cttttcttct ttctttctct ttctttcttt 16680  
tctttcttct cctttcttct tgcttttct tcttttctt ttctttcttt ctcttttct 16740  
catttctttt cctcttctct tctctctctt tttttttttt tattagaggc agggttttac 16800  
tatgttgccc aggctggtct tgaactcctg ggctcaagcg atcctcctgc ctcagcctcc 16860  
caaagtactg ggattacagg tgtgagccac tgtgcctggc cctgttacct cctttcatcc 16920  
tctgagcaga aaacagctaa ctaggttggt catgacatct atgggttact ccctactgtg 16980  
tgccagctgc tgggctcacc tgcttacacg tgttacactg ttgtaggcag tcagctattc 17040  
tataagtagg tgctattatt atccccgttt tctagatggg gaatctggaa tctccagaga 17100  
gaacggatgg aacccccaca ccccagtgtt gggcctgcac ttctttgccc ttggaccct 17160  
cccttgctt tctctagcct tgctccagat cacaggggtg ccaaccttg gcaggggtgg 17220

ttcctgcaca	gatggaccaa	ctggaggcag	tgccaggagc	ctggtgggtg	ggaggagcct	17280
ggtaggtggga	ggagcctggt	gggtgggagg	agccagggtg	tgggaggagg	ggaatccagg	17340
gtgttcctac	ccctctgcct	cagggtgggat	ctccagctcc	acctcccacc	agacagggtc	17400
actgtggctc	tggcttctgc	ctgaggactc	cagtcctctc	tcggtaccag	aaacaccacc	17460
ccctgcctct	gtccctccaa	cccagggtg	atagcagtc	tctgctggg	gctaacctg	17520
gggctgcct	tcccctgct	gccttttct	gtaagtctc	cattaccct	ggagcaattc	17580
tcaggataaa	tgctcttagt	gtggttaactg	tttgtctgg	tcagattctc	acagatatac	17640
taccttact	aaagacttac	agatcagtc	attcattcaa	tctggaaggc	agcaatcctc	17700
tttctctgag	cacagcacat	cccatgagag	ggaagggtg	agccaccatt	tactgagcgc	17760
tgtgctaatt	gccagacaac	ttttctttca	tgaaacactc	ataacaacct	ctttgccaa	17820
tcccatcaat	attcccctt	cacagatggg	gctcagagag	gctgggggtc	ttgccc aaag	17880
tggcacagtt	acaaactgac	aaaactggga	ttcaaatcca	agagtgccta	gctccaaact	17940
ctgcataatg	atctaactc	atctgaacac	acttgcagcc	ccattagaat	tcaacttct	18000
tggctggctg	aagaccccc	cccaaatac	tccagcctc	ttgtattctt	ttcttcttct	18060
ttttttttt	tttttttga	gatggagtct	cactctgtt	cccaggctgg	agtgcagtgg	18120
cgcgatcttg	gctcactgca	agctctgct	cccaggttca	cgccattctc	ctgcctcagc	18180
ctcccagagta	gctgggacta	caggcatccg	ccaccacgcc	cagctaattt	tttgtatttt	18240
tagtagagac	agggtttcac	catgttagcc	aggatggtct	cgatctoctg	acctcgtgat	18300
ccgctgctc	tggcctocca	aagtcctggc	gtgagccacc	gctcctgacc	tgtttttgt	18360
tttttgttt	ttttttttg	agacagagtc	tactctgtc	accaggctg	gagtacaatg	18420
gcctgatctc	agctcactgc	aacccccgcc	tctgggttc	aaacgattct	tccacctcag	18480
cctcccagat	agctgggact	acaggcgtac	accaccattc	ccagctaact	tttgtatttt	18540
ttagtagaga	cagggtttcg	ccatgttgcc	caggctggtc	tctgaccgc	aggtagatccg	18600
cccacctcgg	cctcccaaag	tgctgggatt	acaggcgtga	gccatcacgc	ccggcccccc	18660
caaaaaaatt	tttttaagtc	ccacaaactg	ggtggcttag	gagagaaact	tattgtctca	18720



cagttctgga ggccagaagt ccaaaatcaa gatgtcagca aggccacggt ccctcggaag 18780  
gaaccaggggaggacatgcc ccaggccctg ctgctcgagc tacctggctt gtagacggcc 18840  
gtcttcttgt gtccattcat gtggctctcc ctctgtacat gtctgtctgt gtctaaattt 18900  
cctcctttgt ttttgttttt tgttttttgt ttttttttc tgacagagtt tcgctcttgt 18960  
tgcccaggct ggcgtgcagt ggtgcgatct tggctcacta caacctctc ctcccgggtt 19020  
caagccattc tcctacctta gcctcccagag taactgggat tacaggcaca tgccaccacg 19080  
cccggctaata tttgtatttt tagtagagat aagttttctc catggttggtc aggctggtct 19140  
ccaactcctg acctcaggtg atccgcccgc ctgggctcc caaaaggctg ggattacagg 19200  
cgtgagccac ggtgcctggc tgtttttgtc ttttttgaga cagggtctca cactgttgcc 19260  
aaggctggag tgcagtgtca cgctcacagc tcagtgcagc tttgacctca tgggatcaag 19320  
caatgctcct gcctcagcct cactagtagc gggaaaccca gacaagagcc actgctcctt 19380  
gcaaatttca cacttctcct ttttataagg atattagtaa tattggaaga gggctgtatg 19440  
agtctgttct gtcattgcta taaagaaata ccaagctggg cacggtgact cacacctgta 19500  
attccagcac tttgggaggc ccaggccagc agatcacctg aggtcaggag ttcgggacaa 19560  
gtctggccaa aatggggaaa ccctgtctct actaaaacta caaaacatta gtcggacgtt 19620  
gtggcaggcg cctataatcc cagctactcg ggaggctgag gcaggagaat cgcttgaacc 19680  
caggaggtgg aggttgcagt gaggcgagat tgcaccactg cactccagcc tgggcaacaa 19740  
gcacaaaatt ccatttagaa aaaaaaaaaa aaaaatgaaa agaaatacct gaggctgggc 19800  
accatggttc acgcctgtaa tcccagcatt ttgggaggcc gaggcggaca gatcattga 19860  
ggccaggagt tcgagaccag cctggccaac atggcgaaac ccctctcta ctaaaaatac 19920  
aaaaattagc cgggcgtggt gatgcactcc tgtaatccca gctactcggg aggctgaggc 19980  
aggagaattg cttgaaccag ggaggtggag gttgcagtga gccaacattg agccactgca 20040  
ctccagcctg gaagacagag cgagactcca tctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaataccta 20100  
ggccggggcac agtggctcac gcctgtactc ccagcacttt gggaggctga ggcagggtga 20160  
tcaogaggtc agcagttcaa cctgccggtc caagatggtg aatcctcatc tctactaaaa 20220

atacaaaaat tagctgggcg tggtaggcagg cacctgtaat cccagctact cgggaggcgg 20280  
 aggcagagaa ttgcttgac ccagaggcgg aagttaaagt gagccagat cgcgccactg 20340  
 cactccagcc tgggcaacag agtgagactc tgtctcgaaa aaaaaaaga aaaagaaata 20400  
 cctaagactg agtaatttat aaagaaaaga ggatgaatac aaaaaaatca gctgggctg 20460  
 gtggcagtcg cctgtagtcc cagctactcc ggaggctgaa gcaggagaat ggccgtgaac 20520  
 ccgggaggtg gagcttgac tgagctgata ttgcgccact gcactccagc ctgggagaca 20580  
 gagcgagact ccgtcaaaaa aaaaaaaga aagaaagaaa gaaagaaaag aggattaatt 20640  
 ggctcttggt tcggaaggtt gtgcaggaaa cattgcagca tctgcttctg gggaggcctc 20700  
 aagaagcttc caatcatggc ggaaggcaaa ggaggaacca gcccttcaca tggcgggagc 20760  
 aggaggaaga gaggggcggg gaggtgctat acacttttaa acaaccagat ctactcact 20820  
 gtcatagcac caagaggatg gtgctaaacc attcatgaga aactggcccc gtgatccaat 20880  
 cacctctcac caggctccat ctccaacact ggggattaca attgaacatg agatttgggt 20940  
 ggggacacag atccaaacga aataagtgcc caccctatga cctcatttta atttgattac 21000  
 ctctgtaaag gctgtatttc caaatgaggt cacattcttc gttttttttt gtttgtggtt 21060  
 tttttttttt ttttttagaga gtttactct ttcgccagg ctggagtgca atggcacaat 21120  
 ctgagctgac tgcaacctct gccttcaggt gtcaagagat tctcctgcct cagcctccca 21180  
 agtagctagg attacaacag tcgcttgct tcacaccag ctaatttttg tatttttagt 21240  
 agagatcggg tttcaccatg ttggccaggc tggctccea ctctgacct cctgatccac 21300  
 cctcctcggc ctcccaaagt gctgggatta cagatgtgag ccaccgtgcc tggccacagt 21360  
 cttcttcttt tgtttttttt tgagacggag tctcgtctg tcaccaggc tggagtgcag 21420  
 tggcgtgatc toggctcact gcaagttctg cttccaggt tcacgccatt ctctgcctc 21480  
 agcctccoga gtagctggga ctacaagcac ctgccacat gcctggctaa ttttttgtat 21540  
 ttttttcatt agagacgggg gtttcaccgt gttagccagg atggtctcga tctcctgacc 21600  
 tcgtgatccg cctgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccatcgtgc 21660  
 ccagccggcc acattcttct ttttgaggtg gagtttact cttgtctgcc gggctgcagt 21720

gcaatggcgc aatcttggct cactgcaacc tccacctcct ggctactttt tgtattttca 21780  
gtagagatgg ggtttcacca tgtttgccag gctggctctg aactcctgac ctgaggtgat 21840  
ccgcctgcct cagtctccca aggtgtigaa attacaggcg tgagccactg cgcccagccc 21900  
caaatgaggt cacattctga ggtactgagg ttaggactg caatgtcttt tttgggggga 21960  
cacagttaa ccttaagag tccaacctga tctcatgtgt ctgatctctg cagtgtggcc 22020  
tgctttgcta atagaggatg tcagaccgtc caggaaaatg atcctgctga caccaccaa 22080  
gttaagggat atagtattc tccaaggcat atgtgtattg acaaattta cccaacatt 22140  
ctgtacagca aattcagttt tgaaaaagga gaactagact aggcgtggtg gctcatgcct 22200  
gtaatccagc actttgggag gctgaggtgg gtggatcacc tgaggtcacg agttcaagac 22260  
cagcctgacc aacatgtaga aacctcgtct ctactaaaa tgtaaaaatt acccgggcgt 22320  
ggtggtgcat gcctgtaatc ccagctactc gggaggctga ggcaggagaa tcacttgaat 22380  
ccaggaggtg gaggttcag tgagctgaga tcatgccatt gcgctccagc ctgggcaaca 22440  
agagcaaac tccgtctcaa aaaaaaaaaa aaaaaagaa agaaagaaaa gaaaagaaaa 22500  
agagaactag gctgggtagg ttagctcacg cctgtaatcc cagcattttg ggaggccatg 22560  
gcaggaggat cgcttgtgtc caggagtttt gagactggcc taggcaacat attagatccc 22620  
atctttataa ataataaaaa attagccagg tgtggtggtg tgtgcatgta gtctcagcta 22680  
cttggcaggc tgaggtggga gggtcacttg aaccaggag gtcaaggctg cagtgagcca 22740  
taatcgtgcc tctggactcc agtctaggca acagaatgaa acttcatctc aaaacaaca 22800  
caacaaaaaa gaagctggtc acagtggctc tagccttaa tcccagcact ttgggaggct 22860  
gaggcaagcg gatcgcttga gccaggagt tcaagaccag cctgggcaac gtggcaagac 22920  
cccctgtctc tacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaacaca aaaattagcc agatgtggtg 22980  
atgcaggcct gtagccctag ctacttggga ggctgagctg agaggatcac ttgcaccocg 23040  
gaggcagagg ttatagtggg ctgagattgt gccactgcac tccagtctgg gcaagagacc 23100  
aagaccctg tgaaaaaaa agaaggaagg aaggaagga ggaaggagg gagggaacaa 23160  
gttgaaggtc ttacctctac ctgacttaa gacttatttt gaggccgggc gtggtgactc 23220

atgtctgtaa tctcagcact ttgggaggct gaggtgggtg aataacctga ggtcaggagt 23280  
tccagaccag cctggccaac acggcgaatc .cctgtttcta ctaaaaatac aaaaattagc 23340  
tggatgtggc agcaggcacc tgtaatccta gctactcggg aggctgaagc aggagaatcg 23400  
cttgaacccg ggagccgagg ttgcagtgag cccagaacgt gccattgcac tccagcctgg 23460  
gcaatagaga gagactctgt cttaaaaaag agactttttt ttttgagaca gggctcttgc 23520  
ctgtcaccca ggctgaagtg tagtggcccc gtctcggctc actgcaacct ccacctcca 23580  
ggttcaagca attctcctgc ctcagcctcc cgagtagctg ggactacagg tgcgtgccac 23640  
cacatccggc taatttttgt atgttttagta gagacaggat ttcactgcgt tgaccaggct 23700  
ggctcacaac tctaaccctc gtgatccgcc cgctcgggcc tcccaaagtg ctgggattac 23760  
aggcgtgaac caccatgccc ggccgagact tttttttttt taattttgag gaatttatgg 23820  
ggtttttttt cccaagact tattttattt ttattttattt atttattaat ttatttactt 23880  
tttttttttt ttttgagatg gagtctcact ctgtcaccca ggctagagtg caatggcgcg 23940  
atctcagctc actacaagct ctgcctcccg ggttcatgcc attctcctgc ctcagcctcc 24000  
agagtagctg ggactacagg cgctgccac cacgcctggc taattttttg tatttttagt 24060  
agagatgagg tttcacctg ttagccagga tggctctgat ctctgacct tgtgatcggc 24120  
ccgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggcatgag ccaactgcgc cggccaattt 24180  
attactttt gagacggagt ctactctgt cgcccagtat ggagtgcagt ggcgtgacct 24240  
cggctcactg ctacctcctg ctcccgggtt caagggttct cctgccttag cctcccaaat 24300  
agctgggact acaggtgcgg gccaccatgc ccagctaatt tttgtatttt tagtagagat 24360  
gaggtttcac catgttggtc agactggtct caaactcctg acctcaagtg atccgcaccac 24420  
cttggcccc ccaaagtact ggggttacag gtgtgagcca ccacgcctg ccccaagat 24480  
ttactttaaa cctagagtaa tcaacacagt atctattggc atgagagtag acaaatagat 24540  
ccacagacta gaatagagag ttcagaaaca gtctgtcatg tatagtagtc acgtgatttt 24600  
tgacaaaaat gtccatgcat ttcagtgggg aaagcttgct tcaactcaaaa atctgtattt 24660  
gattgatggg ctataggctc agctacttga gaagctgagg caggagtgag aatcacttga 24720

gtcatgaatt tgaggctgta gtgtgcaatg atcacaccta tgaagagcca ctgcactcca 24780  
 gcctgggcaa cagagcaaga ccttgtctct aagaaaaaaaa cagaaataga aaaaaatcag 24840  
 tatgacacgg atcacagacc taaacataca agcaaaaaca cttttatittt tggcgggggtg 24900  
 ggtggagggt agagacaggg ttccactaig ttgcccaggc tggictcaaa cctcctggtc 24960  
 tcaagtgatc ctctcgacct ggcctcccca ggtgctgaga ttataggcat gagccacat 25020  
 gcctggccta aaacttttaa aagaaaacac aggtgaatat cttcgtgacc ttgtggttg 25080  
 caaagatttc ttttttctt ttttttttt tttaaataga gtcttactct atggcccagg 25140  
 ctggagtgta atgggtgat ctcagctcac tgcaacctcc gcctcttggg ttcaagtgat 25200  
 tcttgtgctt cagcctcttg aatagctggg attacaggca tgtgccacca tgcccggata 25260  
 atttttgtat ttttagtaga gatgcagttt caccatgctg gccaggctgg tctcgaactc 25320  
 ctgacctcag gtgatccgtc cacctcagcc tcccaaatg ctgggattac aggcattgagt 25380  
 caccgcgtcg tcagcaaaga tttcttatcc aggccagaaa aagttctcac ttttaaaggc 25440  
 atgggcacaa actcagacct aacaaagact tctgaccagt gaggggtag gagtggaggg 25500  
 aggaagaatg agcactataa gccagaaac tggagagcaa ggagacagag ttcacactcc 25560  
 cctggcatag tctaagctcc agagttagag aaccattctg agaccaacac cagggtctac 25620  
 caaccggacc ccattctgca ttttgaacc agccccctga cagtgtctca cttggtttcc 25680  
 agcctcctc accccaattc ttgaccatg aaaaccttca agatcactca caaaagctgc 25740  
 ctcccagatg tcttgtggag ctggcaccag ggctggctgg cagagggatt tcatgcattc 25800  
 tgagtcagga cacaaggaag gactgacagg gaagctgcc ccagctccat acaaggacaa 25860  
 cttttgaagt atcagacaac caatcagaca tgctcagctt ctagaaggag tgagcttccc 25920  
 atcgccaggg gtatgaaaac attgttctag cggggcttgg tggatgatgc ctgtggagcc 25980  
 caggagtccg aatgcagcct gggtaacaca atgagacccc tgtctcccca ccaccaaaaa 26040  
 aaaaaaaaa actgtgggga aaagttagta accatggacc cctctaggat cctggggcag 26100  
 gaggcaggga tggtcagac accccacca agtttttatt acttgtgatc tgtgcagatg 26160  
 gggaaattca aaccacacag aatattagga gaggggtgag gagcgtgaca tagtagctgg 26220

ggaaaggaaa ccctcaccac cccaaagccc cctctgagtc accactccca gatccctttg 26280  
ttcctctaaa atcagcaaat ctctcctccc agcttccggc ctcttcccc tccagacctc 26340  
aggccctctt agctgctaaa tgttggtgtg tcctagtcct gaactggggg tttctgggaa 26400  
ccaaggacat tgcattgttt tgttcattga acctgtttcc attggcagta gccagtggga 26460  
ggccctgggg tgatagcgac gtgattgatt gattgattga ttttgagaga ctgagtctcc 26520  
ctctgtcgcc caggctggag ttcagtggca ggatctcggc tcaactgcaac tttcgcctcc 26580  
tggattcaag caattcttct gcctcagcct ccggagtagc tgggattaca ggctggcca 26640  
ccacacccaa ctaatttttt cttttttgag atggagtcta gctctgtcac ccaggctgga 26700  
gtgcagtggt gtgatctcgg ctcatgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gcaattttcc 26760  
tgcctcagcc tcccaagtag ctgggactac aggtgtgtgc ccccacgctc gactaatttt 26820  
tgtattttta gtagagacgg ggtttcacca tgttgccag actggtctca aactccagac 26880  
ctogtgatct gccgccttg gactcctaaa gtgctgggat tacaggtgtg agccaccgcg 26940  
ccoggctaatt tttttcttat tttgacacag ggtcttactc tgtcgcccag gctacagtgc 27000  
agtggcgtga tctctgtca ctccaacctc tgctgccgg gttcaagcac ttcttctgcc 27060  
tcagcctccc aagtagctgg gattataggc atgcaccacc aagcccggct aatttttgta 27120  
tttttagaag agatgggctt ttaccatgtt gaccaggctg gtcttgaact cctgacctca 27180  
ggtgatccac ctgcctcagc ctccgaaagg gctggaatta caggcgtgag tcaccgtgcc 27240  
cggcctaatt tttgtatfff taatggagac ggagtttcgc catgttggcc aggctggtct 27300  
caaactcctg accttaagtg atctaaccgc tcggcctccc aaagtgttg aattataagc 27360  
atgagccacc acacctggcc catgattcat ttatttattt agttgttttt tctttgagac 27420  
aggatctcgc tttattgctt aggttggagg acagtgggtg gatcaccgca gcttcattcc 27480  
aagaagctgg gagtacaggc tcacgccacc acatctggtt tattttatta tttattgaga 27540  
cagagtattg cttttattgc ccaggctgga gtgcaatggc ataatctcat ctcatcgcaa 27600  
actccaectc ccgggttcag gcggttctcc tgccttagcc tcccaagtag ctgggattac 27660  
aggcatgcgc caccacacca gctaattttt gtatttttag tagagacgag gtttctccat 27720

gttggtcagg ctggcttga actcctgtcc tctcaggga tccgcccacc tcagccitccc 27780  
 aaagtgctgg gattacaggt gtgagccacc gtgcctagtc ttatttattt atttatttgg 27840  
 agacagagtc togctctgtc gccaggctg gagtgcagtg gcaccatctt ggcttactgc 27900  
 aagctccgcc tcccgggttc acgccattct cctgcctcag cctcccaagt agctgggact 27960  
 acaggcgccc gccaccacac ccagctaatt tttttgtatt tttagtagag acgggggttc 28020  
 accgtgttag ccaggatggt ctcaatctcc tgacctcgcg atccgccggt ttcagcctcc 28080  
 caaagtgctg ggattatagg tgtgagccac cgcgcctggc cttttttttt tttttttttt 28140  
 ttaagtagag atgtgctact gactccagc ctgggtgact attgagacc tgtctcaata 28200  
 aataaataaa taaataaata aataaataaa taaataaata aggccaggcg cagtggctca 28260  
 catctgtaat ccagcactc tgggaggctg aggcaggcag atcatctgag ttcaggagtt 28320  
 cgagactagc ctggacaaca tggtgaaacc ctgtctctac taaaaatata aaaaattagc 28380  
 tgggtgtgct ggtgggcacc tgtaatccta gttactcagg aggctgaggc agaagaatcg 28440  
 cttgaaccta ggaattggag gttgcagtga gctgagattg agccactacg ctctagcctg 28500  
 ggggacagag cgagactcca tcttaaaaat aataaaaata aaaataaaaat aaaatgttta 28560  
 aatacgttgg gcacaatggt ttacacctgt aatcccagca ctttgggagg ctgagatggg 28620  
 tggatcactt gaggtcagga gttcgagacc agcctggcca acatggtgaa accctgactc 28680  
 tactaaaaat acaaaaaatt agctgggtgt ggtgatggac acctgtaatc ccagttattt 28740  
 aggaggctga gccagaataa tcggttgaac ccaggaggcg gaggttgcag tgagccgaga 28800  
 togagccact gcactgcagc ctggggaaca gagagagact ctgtcctaaa ataataataa 28860  
 aataaaataa aatgtttgaa taggctggac acagtggctc atgcttgtaa ttccagaact 28920  
 ttgggaggcc cagatgggag gatcccttga gccaggagt ttgagaccag catgctcaac 28980  
 atggggagac gctgtcacta ttatttttta ttggagacgg agtctccctc tgtcgcccag 29040  
 gcttgagtgc agcagcctga tctcagctca ctgcaacctc tgccctctgc gttcaagcaa 29100  
 ttatcctacc tcagcttccc cagttgctag gattataggc gtgcccctac atacctggct 29160  
 aatttttttt gtatttttag tagagatggg ggtttcacca tgttagccag gctgggtctcg 29220

aactcctgac cttaggtgat ccaccgcctt gggccttcca aagtgttggg ataacaggtg 29280  
tgagccaccg cgcttgcca cacttttttt tttttttaat gcttaaacag atgaacaggt 29340  
caactaaata agctagatga tttcagatgc tgtagtgatc acagctataa agggaagaaa 29400  
tcaggatgag gtgacagatt gtgacaccgg ggctacttca atagagggaa ggtctctcag 29460  
gaggtgctat ttgagctgag acacaaatgt tgagtgaag gggtaagaag taciaaggcg 29520  
ggccatggcg cgggtgcgca cgctgtaat cccagcactt tgggaggctg aggcgggtg 29580  
atcaccaggt caagagatcg agaccatcct ggtccatag gtgaaacccc gtctctacta 29640  
aaaataccaa aaatagctgg gcgtggtggc gcgcgcctgt agtcccagct actcggcagg 29700  
ctgaagcagg agaattgctt gaaccggga ggcggagggt gcagtgagcc gagatcgctc 29760  
cactgcactc cagcctggtg acagagtgag actccgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaagt 29820  
acaaaggcca ccagggaaac aaagccagta gggtagatt tcaaattcca aattcccaa 29880  
tttttttttt ttttttgag agggactctc gctctgtcgc tcaggctgga gtgcagtggc 29940  
tcgatctcgg ctactgcaa gctccgcctc ccaagttcaa acgattctcc tgcctcagcc 30000  
tccctggtaa ctgggactag ggagtcaact gactaatfff tttagtagag acagggtttc 30060  
accatgttgg ctaggctggt ctggaactac tgaccttgtg atctgcctgc ctccggcctcc 30120  
caaagtgttg ggattatagg cgtgagtcac gcgcgccggc ccccatcttt attttaaaaa 30180  
agccaagaaa aggacaaaa accaaacacc gcatgttctc actcataggt gggaattgaa 30240  
caatgagaac acatggacac aggaagggga acatcacact ccggggactg ttgtgggggtg 30300  
gggaaagggg ggagggatag cattaggaga tatacctaata gctaaatgac gagttaatgg 30360  
gtgcagcaca ccaacatggc acatgtatac atatgtaact aacctgcaca ttgtgcacat 30420  
gtaccctaaa acttaaagta taataataat aaaattaaat tttaaaaaaaa aagccaagaa 30480  
agggtctcgc gggaaccaga gacttcttgg gggcagaggt tttcatcca caacggttgg 30540  
gtgggggctc gccctctagt ggtgacaaga gttacgtttc accccgcca cccggcaatgt 30600  
cacatgctcg tcactcattc ctgtctctcc catagttatt cattcaacaa aaaattactg 30660  
aggaccgatt gtatgccgag gaatattcta gatgctgagg gtagagctgt gaagctgata 30720



gtaaagggtcc ctgccccgga gtttaacctcc taggagacat tccctagcac agtcctgcat 30780  
acacccccac ctcacctctg ctccccaaaa ttggccttcc aacgctccaa cagccaaata 30840  
tccctgctta aaggctttgg catgagcagt tccctcgccg <sup>ctcctggaaag</sup> ctagatcctg 30900  
tctgtttgca tggcgggctc tggctcagc ttaaagtga <sup>ctcctggaaag</sup> cctaagtcag aaaggigtga 30960  
tctcacttat ttctgcccc tctccacact ccactaaaat ataatatcg .ggccgggcat 31020  
ggaggctcat gcctgtaatc gcagcacttt gtgaggccga ggcgggcgga tctcctgacg 31080  
tcaggagttc caggctagcc tggccaacat ggcaaaacc cgtctctact aaaaatacaa 31140  
aaattagcca ggtgtggtgg cgggcgcctg taatcccagc tacgcagcag gctgaggcag 31200  
gagaatcgct tgaaccggga ggtggagggt gcagtgagcc aagatcgcg cattgcactc 31260  
ctccagcctg ggcgacaaga gcaaaacct gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaatat 31320  
atatatatat atatatatat atatatatac acacacacac acatatatat acatatatat 31380  
gtgtatatat gtgtgtgtgt atatatatat ataaaatatt caatgaagg taccattttc 31440  
ctggaatccc tcagcgtagc acgtaatagt tgctcagaag aacttgctg aataggtttg 31500  
aagattcact ggtttaaaaa atatcagggt gccgggcacg gtggctcacg cttgtaatcc 31560  
cagcactctg ggaggccgag gcgggcggat cacaaggcca ggagtttgag accagcctgg 31620  
ccaatatggt gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa ttagcagggc atggtggcgg 31680  
gagcctgtaa tcctagctac tccggaggct gaggcaggag aattgcttga acccagtaat 31740  
aaaaaaaaata taaatcagga accggtcacc tcaatacgta tcagatgctg gtgaacacag 31800  
gtggacaaag tggtaacag acaggttttg tccatctcgt tcaccacct acccagcctc 31860  
agcacctaga ccagtgttg caccagtg ggcgcaaata aacttgctt gaactccaga 31920  
cgtcagccgc tcttttctt acagacctg agccacctg ttcaaagg gatatgggcc 31980  
tcaggaggcg cccagagggt acctcaggcg gcccgacca ggagtccaag ctccaggagc 32040  
agggccacgg gagcagctgc ggagaggggc ggcgccagga gccggagcgg gcagccgggc 32100  
gcttcagga aaagtggcg gcggcggcg gccagggacc gtgggcgggt cgcctcggagc 32160  
gggcgggtca cgtgacgcc acaacaacgc ccacttcttg gtgggcgggg cacagggtgg 32220

cggggagcat gcaaaacagc ccagggcggc ggccaatcgc ggcgcgcgcc ggggggtccag 32280  
 gccccgggga tccgagggc cgccccgcgc cagtctctgg tcaactgccgc ccgggggctt 32340  
 ttgccagcgg cgccgcgggc ctgctgtctg gggcagcggg cacttcttcg acctcgtcct 32400  
 cctcgtcctg tgcggccggc cgggtgaggc cgggcccgcg tagggggcag tcggcggctg 32460  
 cctccggcgg aggtgcctcg cggcgccccg gccggccccg gcctcggcgg cgtgctccat 32520  
 gcatccggag cccgccccgc ccccgagccg cagcagtccc gagcttcccc caagcggcgg 32580  
 cagcaccacc agcggcagcc gccggagccg ccgccgcagc ggggacgggg agccccggg 32640  
 ggccccgcca ccgccaccgc cgccgtccgc cgtcacctac ccggactgga tcggccagag 32700  
 ttactccgag gtgatgagc tcaacgagca ctccatgcag gcgctgtcct ggcgcaagct 32760  
 ctacttgagc cgcgccaagc ttaaagcctc cagccggacc tcggctctgc tctccggctt 32820  
 cgccatggtg agctccggcc gcctgcctt gccccctcta ctgtcccggc tgctcccgcc 32880  
 cgcagccccg acggggctct ctgggcgggc cgggcgggcc agagtgaggg gaagagctgg 32940  
 gagaaaccgt ggtgagcgt gcgcgggggg cagaggtgct ggacgtgagc actggtgggc 33000  
 gccgagtact ccgatctggg gtggtgacaa gccatatcag agtccgggct cggggtgctt 33060  
 ggggtgcctcc acatggccat gcctgccccca gcaagagtgg tagatgcatc ccgaagttag 33120  
 ctctgtaaga agcccggccc atgtgcgttc aggagcgaag ggagggactc agaagctcta 33180  
 acccagctgg gggcgtcagg aggtggggac aaggagaaag accttgcgct gtcttgtgcc 33240  
 ccggcaccgg aggccggaag ttgttagccg tgttctttta tcagctccta gaggggattt 33300  
 cctgacacce cttttccacc gcatttttcg agagcctcag cctggggggtt tgacaaccag 33360  
 tccccctcag tttttctcc agaaacttgc cactgagtca ctgcgtgtga gggaggaggg 33420  
 agggacatgt tcccgttgaa tgggctcttt attttttatt tgttccaaga cggagtctcg 33480  
 ctctgtcgcc caggctggag tgcagtggg caatctcggc tcaactgaaat ttccacctcc 33540  
 tgagttcaag cgattctcat gcctcagcct cccgagtagc tgggattaca ggctcgcgcc 33600  
 accacgcccg gctaattttt gtgttcttag tagagacggg gtttaccct gttggccagg 33660  
 ctgatcttta actctcgacc tcgtgatctg ccaaactctg gcctcccaaa gtgctgggat 33720

tacaggcgtg agctaccaca cccggcccae tgggctcttt cttgatctag ggcataggca 33780  
 tgctttcctt tccccacccat cccaaagagc tggagtgcaz agcctctgag gtgtgggggtg 33840  
 ggtgaggctg cggatgggcc tgagaagtgg ctctggggat accctcaggc ttggcatatt 33900  
 gaagtttctc cgttgcaagg gactacataa taactacatt attaccactc ggtgatatca 33960  
 gcctgccatg aatggactct gctccccgcc cctcagttct gtagaccaga gcactcctgc 34020  
 ccccgccacc agtgagctaa gcccttggcc ttgagggagg gagtggctgc acccttcgtg 34080  
 ttttcttggg aagggagtgt gtctgaaact ctccctgctt tgccctgcag cagagcctga 34140  
 attttttaag gccagagca cgctgggcca cagtggaaag gccgggagat ggggagtggg 34200  
 aagcagcctt ccctgctcag ttacttgctg cctgtgtgac ctcaagcaac tcactctccc 34260  
 tgtccgggcc tcaattcctg aattgatcaa agaaggctgc tactcaaaag tttctctgac 34320  
 tttgagaata aaattgaggg agcccctgaa aggagatcag ggagtgtgtt tgcataaaca 34380  
 gacggcactc tcatttttag ttagacagg acggacttct gctctgttaa tttcaaatcc 34440  
 taagagacca ggttctgcct gctgcctgaa gaatctctaa aagcagctgg catttactga 34500  
 aactcactc agtgctaggt gccttaactc ctgggcttac tcaacaacc tctgtggtga 34560  
 tttgtcaaa gggctctccc aagaccgcac agccagtctg gtggagcggg atttgaacc 34620  
 agctctgctg gtgttcagaa cttgctcagg cacttgtacc cattgoggtg tataggaact 34680  
 ctgattgatg tccagccagg gatgtgttag gacactagga aatgagaaat agggcaaaag 34740  
 agtttctttt tttttttttt tttttttgag acggagtctt gctctgtcac ccaggctgga 34800  
 gtgcagtggg gcgatcttgg ctcaactgaa gctctgactc ctgggttcac gccattctgc 34860  
 tgccctcagc tctggagtag ctgggactac aggcgcccac aaccacgcct ggctaatttt 34920  
 tttgtattt ttttagtaga gacgggggtt caccgtgtta gcgaggatcg tctcgatctc 34980  
 ctgacctcat gatccaccg cctcggcctc ccaaagtgtt gggattagag gcgtgagcca 35040  
 ccggcgcccg gccgcaaaag agtttctttt aagccaaaga aagttttata attggtggtg 35100  
 gggagggagc taccagttgt cagcttttcc ctgcagcgtt tggatttaa gataatggtt 35160  
 ccccctttc ttgtggtcat gagtttatag ctgccccagg ctccctctca ctccctgaggg 35220

gtgagatcca	gatgaatgac	actttcctgc	cttctcaagt	cccttcttcc	tttcgaagac	35280
aggcctcatg	gtcaaatgic	acctccttct	cttgctaaaa	acagtgtggg	gaagtcagga	35340
gactggggca	gccagtggca	tggagtgggc	cttggccccc	ccagtctgtc	tcttggggac	35400
tittattttc	ccccacctgg	gtggagaagg	cttcctggca	ctactgatgg	aatccccaaa	35460
gttctgcagg	cagggaaagga	ccgaaccccc	tgatactctc	cattctgcag	ttacaagaag	35520
gtaactgcat	gtgccatgaa	gttggaaaic	tataggaggg	atgggattgg	gtgcagggtc	35580
tgaccatgcc	ccactcccac	ttagacaccc	agcctgtaag	tgagcttggg	agaggagagg	35640
gtgccagcag	ccccaacgcc	atggtaacag	agtgacaagt	ttcctggatt	actctccctt	35700
ggcttatgag	tcagcacaac	caacttctcg	ccccagagg	gcttccttcc	cagagacctg	35760
gaaagtcaga	ggagctgact	tgacctttga	ttgccaaggg	atggggtcaa	ccaggtgaga	35820
ttgagggagg	gtctcccaca	aatcctggag	gggattgaga	ggttccccac	ttcatgggta	35880
gaacagcctg	gccaggtggc	cggaagtgt	tgggatggc	tgggtgggtga	cctcaggcaa	35940
gaggctttac	ttctttgaag	ccagttttct	tttcttttct	tttctttttt	tttgagacgg	36000
agtttcctct	ttgttgccca	ggctggagtg	cagtagcaca	atctcagctc	actgcaacct	36060
ccacctcca	ggttcaagcg	attctcctgc	ctcagcctcc	cgaatagctg	ggattacagg	36120
cacacaccac	ctcacctggc	taatttttgt	atTTTTtagta	gagacggggg	ttcaccatgt	36180
tggccagggt	ggtctcaaac	tctgatctc	aggtgatcca	ccgcctcgg	cctcccaaag	36240
tgctgggatt	acaggtgtga	gccaccatgc	ctggctgaag	ccagtttttt	aatgtgtatg	36300
gagatggcag	gtatcctgct	ctcccatgga	ctcatatgaa	ggttcattat	gaggccagac	36360
tgggcccattg	aaacacagga	atTTTcaggg	tctgatgatg	cacaccttgc	ccggaccctc	36420
tctgatctgc	agatgagatt	cttgctccac	acggcagttc	taggaacagc	aggcctcagg	36480
cgaccatcc	tccaaactct	aatgagagat	acaaagcaag	ggggcctgga	tatagcatag	36540
gatcagcatc	ccgtagagct	ccttaagccc	agagtactct	tgtgggcttt	gattcaggtc	36600
ctctgtgcct	cagtttatac	ttcattgaga	ggcagccagc	ctcagcctga	ccccgtcccc	36660
tgcaggactg	gcgagcatat	gtggtgatct	tgtctgctgg	ggaaggcagg	ctgtaacatt	36720

agcctgagct gaagataatt gggaaaggctca gtctgctgcc gtaaacaaaa tgctttccat 36780  
 gacctgggat caattatfff tggattatct gcctcctcag ttctctgccc gccagcacc 36840  
 ttttgttccc aagtictaga gctggttcag aagtttcctg taatttctat gaaaatgagt 36900  
 tggaaggaac gactcaagtc ataagacact gagcctctgt gacgtgttca gagttcaggg 36960  
 accatgtaaa tgagcaagaa attgctatta ctattcctag tactgatcac tgatagtaat 37020  
 tattatigct gttgttgatt gggctcttgc aataggctag atggtgcccc acgtagcatc 37080  
 ttgtgtgatc ctctataaaa ccaggtgagt ataggatgatg gtcattgaga ggaaagactt 37140  
 gcgcatggtc acctggctgg gaagctgcag agccctgtgg ctgtgggtga gcgccattgc 37200  
 tgtgggagag aaagcatcag agagtgtagg ggaacagagc tgagaagctc aagcagggta 37260  
 aggtcagaac agacacttga gcaagacaac ttggttcaaa tcccagctct acctcttata 37320  
 agggcaagac cttaggcaag tcatttaacc tttctgggcc tcagtttctt catctttaa 37380  
 atggagtacg gccgggcgca ttggctcacg cttgtaatcc cagcactttg ggaggccgaa 37440  
 gtgggcgaat cacctgaggt caggagttca agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc 37500  
 atcttacta aaaatacaaa aattagccgg gtgtagttgt gcatacctgt aattccagct 37560  
 actcgggagg ctgaggcaga agaattgctt gaacctggga ggcggagggt gcaatgagca 37620  
 gaggtgcac cactgcactc cagcctgggc aacagagtga gactccatct caaaaaaaaa 37680  
 aaaaaaaaa atttttgcag agcacttaca gtatctgacc cgagtatccc agaaacttgc 37740  
 ttaccctttt ttccattgtg ttagggctgc taagggttaa ctgagaagaa tctggttctt 37800  
 gccgagcctt gagtgtggtg gagttaggac ttgagaaagc cttcaagtca aaggaaatgg 37860  
 caggaacagt taaagaagag aaattacagg gcctagggga aaggtacagg ggctgtggtt 37920  
 ggggttgagg gtcttcagga agtagtagag aacggtgaat ttagccaggc aagatgatgg 37980  
 agggccttga ttgggtggga aatttgaact cttggatagg caacagggag ccattgaagg 38040  
 ttttagacag gagttacatg atgaattcta tgatgacggt ggtggtggtt gtgattactg 38100  
 ttactgaaa ccctgttgtg ccaggcatga gcctgaacgc ttttctttca ttcttactga 38160  
 atcctcacca tagctcttaa aagtatgtac tgtaaacagg aaaactaagg ctcttagaag 38220

ttaagattct ccagctagta gaattccagc tctggctcttt ctggctggga gccagttgaa 38280  
gagaaagtct gggctctgtg cccgctgacc ctgtatgcaa attcagccta ttcattggctt 38340  
gtaacaaatt tactaagttg caaccaacac attttgttgt ttctttcttt tgataacttt 38400  
ggtaccaagc tcctggctct ttttagaatg agataagggt gaaatgaaac aaagtcgcag 38460  
cacgcattgc atcttgcaag accttactga tgtgctgtaa ggctaaatgt tgattgggta 38520  
aacttttgtt tctgttataa acgcgtgtgt gtctatttat agaaacattt ggagtcctgg 38580  
actgtcatgg tcaagacttt gtaaaccact gcacactagg cctcaatacc ctcttaagag 38640  
atggtttgca ttgaggtgg gcccgccagg ctgagacagc tccgggtgac cctgcatggt 38700  
tgcggcctag agggcctcat gttccaggct gcagccaccc accctcctaa aagggtggac 38760  
aagaaaagaa ctaggccagg ggaaggaagg ctgtgggacc tgaggtcagg cccagcatgg 38820  
gagggctgcc tcagagggcc tggacttgca ggcgccagggt gccaggggtc tccatggagc 38880  
ccagcaggag ccaggagaga tagctggcaa tcaggcgagg tgggctgacg gctggtatgg 38940  
tccgtcaggg ccagccagge cttgcccttc gcagaattat gtaaccctct tcttggccct 39000  
tgctaaggtt tggcatctct agccaaaacc ctattggggg gatccatgga ccagtgtgag 39060  
gtggagctgg tggctctttg cctttcctat cccttatagg gcttgcctcg ccaggttcag 39120  
gcggccagtg gctggcgggg ggctgtttat tttgggctga cgggctatat ttaccttgtg 39180  
aagctgcgtg cgatctgac tgatccaatc ttgctggggc tcagctgggg ctctggcagt 39240  
cagctgccag atctgtaggg cccctggccc tccccctgcc acccaagggg agatttcag 39300  
agcaggaagt atcctggaaa aagtgggtggc atttattcct gtgacttttt catcaagctc 39360  
catgacacat gccaacggtt cctttcttct cacttttttt tttcccagtt gcaagatttt 39420  
attaaaattt ttttgtttg tttcttagaa ctttatttat ttatttattt atttatttat 39480  
ttatttattg atcattcttg ggtgtttctc gcagaggggg atttggcagg gtcattggac 39540  
aatagtggag ggaaggtcag cagataaaca agtgaacaaa ggtctctggt tttcctaggc 39600  
agaggaccct gcggccttcc gcagtgtttg tgtccctggg tacttgagat tagggagtgg 39660  
tgatgactct taacgagcat gctgccttca agcatctggt taacaaagca catcttgcac 39720

cgcccttaat ccgtttaacc ctgagtgac acagcacatg tttcagagag cacaggggtg 39780  
gggtaaggt cacagatcaa caggatccca aggcagaaga atttttotta gtacagaaca 39840  
aaatgaaaag tctcccacgt ctacctcttt ctacacagac acggcaatca tccgatttct 39900  
caatcttttc cccacctttc ccgcctttct attccacaaa accgccattg tcatcatggc 39960  
ccgttctcaa tgagctgttg ggtacacctc ccagacgggg tggtagccgg gcagaggggc 40020  
tcctcacttc ccagtagggg cggccaggca gaggcgcccc gcacctcccg gacggggcgg 40080  
ctggccgggc agaggctgca atctcggcac tttgggaggc caaggcaggc ggctgggagg 40140  
tggatgttgt agcgagccga gatcacgcca ctgcactcca gcctgggcac cattgagcac 40200  
tgagtgaagg agactccgtc tgcaatcccg gcacctcggg aggccgaggc tggcggatca 40260  
ctcgcggtta ggagctggag accagcccgg ccaacacagc gaaaccccgt ctccacccaa 40320  
aagatacgaa aaccagttag gcgtggcggc gcacgcctgc aatcgcaggc actcggcagg 40380  
ctgaggcagg agaatcaggc agggaggctg cagttagctg agatggcagc agtacagtcc 40440  
agcttcggct cggcatcaga gggagactgt ggaaagagag ggagagggag actgtgggga 40500  
gagggagggg gagggagagg gagagggaga gggcctttct tctcactttg aatcatttct 40560  
ttacacggcc ccctgaacc tgtggcattg aacttggttc caagtgtggg cacatacagc 40620  
ctgcctaagt ggacggagtt ccaggaatcg tagggtctgg tgagggtaat gggcttttct 40680  
ccggagcagg gcagcaggcc ctttctctt cctcggagag cccagcctct cccctctccc 40740  
cagcccaaaa cctcagggtt ggcgagtggt ggtgtccccg ggccgtgtgc gtcccaacag 40800  
ctgcactgct ttctggccct ggagcctgtg ggtgtgacaa atggtgtgga atgtggtggt 40860  
ctctgtcctg tggaggtggc catcaggcca ggtgtggcgt ggggtacaca tccttgtggc 40920  
cgaggtttgg agctggagct gcctctaaat atagcaagcg aggccccgag tcgggggttg 40980  
aagtgggta tgtgggtcc ctgtctccag tctgagctga gggatccag gcactatctc 41040  
tcttccatcc acttcaagct ctgtttttct cttttttct tttcttttct tttttttaga 41100  
gatagagtcc tgctctgttg cccaggttgt agtgcagtga tgggatcata gctcactgca 41160  
gccttgaact cctgggctca agggatcctc ctgccttagc ctctcaagta gctgggactg 41220

gccaggtgcg gtggctcaca cctgtaatcc cagcactttg tgaggctgag gtggggagat 41280  
catctgaggt cgggagttca agaccagcct gagcaacaag gtgaaacccc gtctctacta 41340  
aaaatacaaa agttagctgg gcatagtggc gggcgccigt aatcccagct actcaggagg 41400  
ctgagggcagg agaatcgctt gaacccggga gggggaggtt gcagtgagcc aaattgtgcc 41460  
agcgcactcc agcctgggtg acagagtgag actccatctc aaaaaacaaa aagtagctgg 41520  
ggctacagtc atgcccacta tatccagcta attttttttt ctttgtgtgt gtgtgtgtgt 41580  
ctgtgtgtgt gtgtgagata gggctctact ttgttgccca ggctgggggtg cagtagcgca 41640  
atcacggctc attgtagcct caacctcctg ggctcaaggg attctctcac ctcagccttc 41700  
tgagtagcta ggactacagg tatactcact acaccagct aattttttga tttttagag 41760  
atgaggtctc actgtgttgc ccagggagat ctggaattcc tggactcaag tgatcctcct 41820  
acatcagctc cctaaattgc tggattacag gtgtgtgcct gctttatgtg ttttctttc 41880  
tttctttctt tctttttttt tttttttttt ttttagaca gagtttcgct cttgttgccc 41940  
tggctggagt gcaatggcgc gatcttggtt cactgcaacc tccacctcct gggttcaagc 42000  
gattctcctg cctcagcctc ctgagcagct gggactatag gcacgcatta ccacgccag 42060  
ctaatttttg tatttttagt agagacggg tttcaccata ttggccaggc tggctcagag 42120  
ctcttgacct cgtgatccac ccacctcggc ctcccaaagt gctgggattg catacgtgag 42180  
ccacgcgcgc cggccctgtg ttttctttt taaccaagat ttattgagct gctgtagctg 42240  
gccctatgct aaacatctac atatgaaaac tacatttaat ctcagccacc atgtgagggg 42300  
ggtgctcctt tgcccccttc ataccgggc tgtggagcca agtggacttg gttttgaatc 42360  
cagcagcaga gtaacccttt ggacagctga catcaccttt ctgagcctca gtttcctcgt 42420  
ttgtaaaaga agaataatgg tattagtaac tcgtgggatt ctcttttttt tttttttttt 42480  
tgagacagac catgctctgt caccaagact ggagtgtagt ggcactatct tggctcactg 42540  
caacctctgc ctcccgggtt caagcgattc tctgcctca gcctccaat tagctgggat 42600  
tacaggtgcc caccaccaca ccccagctaa tttttttttt ttttttgaga tggagtctca 42660  
ctctgttgcc cacaccggag tatagtggca tgatttcggt tcaactgcaac ctccatgtcc 42720



aggttcaagc gattctcatg gctcagcctc ccaatcttct gggattacag gtgtgtgccca 42780  
 ccacactcag ctaatttttt tgtatcttaa gtagaggcag ggtgtcacca tgttggcccg 42840  
 gctgatcttg aactcctaac ctcaagttat ctgcctgctt cggcctccca aagtgtctggg 42900  
 attacaggca tgagccacca cacctggccc acccctgact aatctttgta ttttagtag 42960  
 agacagggtt tcacatggtt ggccaggctg gtcttgaact cctggcctca agtcatccac 43020  
 cctcctcagc ttcccagtgt gctgggatta caggcatgag ccaactgccc tgtcagcctc 43080  
 tattttatag gtgtggaagc tgtggcacag agaggttgag atccttatcc aaggtcaaca 43140  
 gctttgtaag tggaggagcc agtttgcagc cagctgtgtg gtttgttctg tggctctgac 43200  
 tgcatagagg gggagagaca ctacctcggg ggtggctggg gcacaggcga ggcaccaagt 43260  
 agggagcaga atgggactgc agacctgat acaggcccc catacacacc ccagcggcca 43320  
 gctcagggcc tgagccacct aaaggctcca gacgtttcca gtgagtggat cagtagcagt 43380  
 ggacctgggg cagctcagca acagccgctg ctgcttgtcc tgtcttgggt ttcaggttcc 43440  
 ggggtggcag gccagagcag gaagaggaag tgctgggggt ggggaggtgg caggagacac 43500  
 tggctgctgg agggggctcc cctcttcag gtgtaggcag gcctgggggc agagacaagg 43560  
 gagctgcagg atgtggcctt ccatctgccg tgccctggtg acctaccca cgtcttgtgt 43620  
 ccagcaccca catgtgctga gataccctca cccgcatgga ctcagaattc tcagggtctg 43680  
 ctttcggcca ccaagatct taaacacggt agaaatcctg atggcattgc cccaaattta 43740  
 tatgagcttg aaatgttttg taaacgctg gactgagaag tacatactgc catccactgt 43800  
 gggcattctt agacaaaagc ctgtgaatcc tgttgaaatt gtcagaaaag tcctgtgaat 43860  
 aaatgatact tggctgtttt aaggagagtg tccaccatct tcagattctc agagatgtcc 43920  
 gacccaagt cagatccaga ttgtgacctt catctcgtg cagcccctt ttttatgggt 43980  
 gttgaggagg gtcttggcca aggttaccgg taaacaggca gtttaaggagc tggaaatgg 44040  
 gtttgcagc ttggcctggc gttctttatg cctgagtggt cccctctgga ggatgttcta 44100  
 aagagactgt ggggtgggga tgaggctcct aaactgagta ataatgaagc tcacttttat 44160  
 tgagggtttg ttgtgtgccg gacactacct gttttacatg gattgactct cttaatcctc 44220

agaagaagcc ttcgaggctt gtcccattat tcccatttta cagatgtgaa aacagaggca 44280  
cagaaagtgt aaagcttgcc agagtcatac agcccaatca agggcagggg agtcaggggt 44340  
caagccaggc agactgtaaa aggagagcgg tggggaagga aggagtccac acccctacct 44400  
agggcaggag gggtgaggac aggaattccc tgcttgctgg gggccaggct agtgtgcggc 44460  
taatggagaa acttcaacat taggcttgcc gctctgagcc tgccacatat atagcaaaca 44520  
ccttataaag agtcactgtc cttgatggaa tgactgccat aggtatccgc catctcccta 44580  
ccctgtccc tccagccctc atgggttgac catgggtgtg tgcccactgc ccgctgctcc 44640  
tggcccagat ctgataagct ggctcctttg catgggggtg acttgcaagg ccaggtgag 44700  
gagcagcggg tgtctggccc ggagcatgcc cctggtgacc tcgggtccac aggtctccag 44760  
gaactggggg cagctggtgt gtcagccctg gggctgggga ggagacagcc ccaggggtgta 44820  
ctggccacc agcctgcacc agggctgggc ccgtcgcttc tgggaagcct gctctgtatg 44880  
tcaggtcgtg cgctgtgttc tcagaagggc ctgagtggtc cctgggaggg cagccaccac 44940  
ccctctgcat gtcccagag cagggcatga aggagaagcc tctgcttggg tgtgaggatg 45000  
tggggccagc aggcagatg gctggcgatt gcttttttta atgcttttat ttaaccata 45060  
gtaaaatacg cataacaaaa tttaccattt tgaccactga tgggtggtggt tggactaat 45120  
tttaatttta ttattattat tattattatt attattatta ttattattat tattgagtta 45180  
gagtctcact ctattgcca ggctggagtg cagtggcacg atctcagctc actgcaacct 45240  
ccgccacccg ggttcaagtg attctcctgc ctcagcctcc caagtagctg ggattacagg 45300  
cacgtgccac cacgcccagc taattttgt attttcagta gagatgggggt ttcaccatgt 45360  
tggccaggct ggtctccaac tctgacctc aggtgatcca cccgcctcaa tttcccaaag 45420  
tgctgggatt acaggcatga gccactgggc ccggcctgat tttatttttt ttagagacia 45480  
ggtcttgctc tggtgcccag actggagggc catggggcag tcatagctca ccaccacctc 45540  
aaactcctgg gctccagcga tccttcccca ccagactccc aagtagctag aactacaggt 45600  
gtgcaccacc acccccagc taattaaca aatttttttt atagaggtgg ggtttctctg 45660  
tgttgctggt ctgctctcga actcctggcc tcaagcagtc ctcccaccgc agcctccaca 45720

agtattgaga ttacagcgt gagccactgt gcctgtcctg cggctggttt ctaatacctg 45780  
 gctaggtggt aatagcagtg ttttgggagg tggttaccat gtgccagctc tcatttaatt 45840  
 gttaaaataa ttctatgaat tggctgggtg tggtagctca cacatgtaat cccaacactt 45900  
 tgggaggctg aggcaggcag gtgggtcacc tgaggttggg agticgagac cagcctggcc 45960  
 gacatggtga aaccccgctc ctacccaaaag tacaaaaaag tagcaagggtg tggtagcgcga 46020  
 tgccctgtaat cccaggtact cgggaggctg aggcaggagg atcacttgaa cccgggagtg 46080  
 gaggttgcaag tcagccgaga tcgcatcact gggctccagc ctgggcaaaa gagcacgact 46140  
 ctgtttggag aaaaaaaaaa aaaaaatcct atgaactact attatatccc tattttacgg 46200  
 ataagaaagt cgaggctcag gccgggcgcg gtggctcaca cctgtaatcc cagcactttg 46260  
 ggaggctgag gcgggcggat cacgaggtca gaagatcgag accatcctgg ctaacacggt 46320  
 gaaaccccgct ctgctaaaaa tacaaaaaat tagccgggcg tggtagcagg cgctctgtagt 46380  
 cccggctact tgggaggctg aggcaggaga atggcgtgaa cccgggaggt ggagcttgca 46440  
 gtgagccgag atcgcgacac tgcaactccag cctagcttgg gcaacagagt gagactccct 46500  
 ctcaaaaaaa aagaaaagaa aagaaaatcg aggctcagag aggttaagtg actttccag 46560  
 ggttgcaag ttagtgagtg ccagggtggt gattcagatc caggcagcct tggctcttgc 46620  
 tttctgtagg gctttctgcc actctcatcc acaagtggat aggccttact atccccattg 46680  
 tagacatatg aaaactgagg ctcgagaggg ccaagcagct ggccagggtc ccagagcctg 46740  
 acaggaggag agctaggact gaagagtagt agtgtgggct gggaccgctg gcaactcatcc 46800  
 tgccctgccc cccgcaggtg gcaatggtgg aggtgcagct ggacgctgac cacgactacc 46860  
 caccggggct gctcatcgcc ttcagtgcct gcaccacagt gctggtggct gtgcacctgt 46920  
 ttgcgctcat gatcagcacc tgcatcctgc ccaacatcga ggcggtgagc aacgtgcaca 46980  
 atctcaactc ggtcaaggag tcccccatg agcgcagcga ccgccacatc gagctggcct 47040  
 gggccttctc caccgtcatc ggcacgctgc tcttcctagc tgaggtgggtg ctgctctgct 47100  
 gggtaagtt cttgcccctc aagaagcagc caggccagcc aaggccacc agcaagcccc 47160  
 ccgccagtg gcgagcagcc aacgtcagca ccagcggcat caccocgggc caggcagctg 47220

ccatgcctc gaccaccatc atggtgcct tggcctgat ctttatcgtc ttgcgcgtcc 47280  
 acttctaccg ctactgggtt agccataaga ctgaccgaca gttccaggag ctcaacgagc 47340  
 tggcggagtt tgcccgtta caggaccagc tggaccacag aggggaccac ccctgacgc 47400  
 ccggcagcca ctatgcctag gccatgtgg tctgggcct tccagtgcct tggccttacg 47460  
 cccttcccct tgacctgtc ctgcccagc ctcacggaca gcctgcgcag ggggctgggc 47520  
 ttcagcaagg ggcagagcat ggaggaaga ggattttat aagagaaatt tctgcacttt 47580  
 gaaactgtcc tctaagagaa taagcatttc ctgttcttcc agctccaggt ccacctctg 47640  
 ttgggaggcg gtggggggcc aaagtggggc cacacactcg ctgtgtccc tctcctccc 47700  
 tgtgccagtg ccacctgggt gcctcctct gtctgtccg tctcaacct cctcccgtec 47760  
 agcattgagt gtgtacatgt gtgtgtgaca cataaatata ctcataagga cacctccttc 47820  
 ccgtgtcttg tatttgttg gcctgggcta ctgctcacc tggttagggt agcctctagg 47880  
 aaaacttaaa acaaatttta agccaggat ggtggcacat acctgtggtc tcagctattc 47940  
 aggaggccaa ggcaggagga tctcttgagc ccaggagttt gagaccccat ctcaaacaaa 48000  
 aaatacaaaa attagccagc cacggcgcct gcacttcag ctctttgag agactgaggc 48060  
 aggaagattg cctaagccca ggaggccaag tctgcagtga gctatgtaa caccactgca 48120  
 ctccaacctg ggcaacagag ggagactctg tctctaaaaa aatagaaaaa tttgcacctg 48180  
 atggtggctc acgcctgtaa tcctagccct ttggaaggcc aaggcgggca gatcacttga 48240  
 ggtcgggagt tcgagaccag cctgaccaac atggagaaac cccatctgta ctaaaaatac 48300  
 aaaattagct gggtttgggt gcgcatgctt gtaatccag ctactcggga ggctgaggca 48360  
 ggagaatcgc ttgaaccag gaggcggagg ttgcagtgag ctgagatcgc gccattgcac 48420  
 tccagcctgg gcaacaacag tgaaactccg tctcaaaaaa aaaagaaaaa aaaattcaac 48480  
 attttatttt gagaaatttc aaacctaca aaagttgcag gaatagtgtc tatctgaaat 48540  
 acatattcag tcttttcttt agaagtcttt ttttttttt tttttttaa tagagcctca 48600  
 ctctgtcacc caggctggag tgcagtggcg cgatctgtaa aatcactgtg agcactgact 48660  
 tagcacatac tggaccgttg ctctagggag aaatacaggg ttgcgttct gtgagctttg 48720

gtcgtgatat ttccatcagc tgatcaatat gtaatcttgt tttatgtgta tttctgttta 48780  
 aagattcata tataatgtg tatatatata tatggttgag ttgttaccgt tgaactcaca 48840  
 gccacagga ctagaacaca tgcctaaata aagtttatct aacatacttg ttttctccat 48900  
 atgtatatcc atcataacct tcttgactg aggaatatta gataatata atatgtattt 48960  
 atgtattata catatatata tataatTTTT tttttgagac agagtttgc tcttgttgcc 49020  
 caggctggag tgcaagggca cgatctctgc tcactgcaac ctccaccttc tggtttcttt 49080  
 cttttgtttg aaacaaagt ttacctgtt gcccaggctc cagtgcagcg gcacaatctc 49140  
 agcttactac agccittgcc tcccaggctc aagtgattct cctgcctcag cctcttgagt 49200  
 agctaggatt acaggcatgc accaccatgc ccagctgatt tttgtgttt tagtagagac 49260  
 ggggttttac cacgttgcc aggctggtct cgaactcctg acctcaagct atccaccgc 49320  
 ctgggcctcc caaagtgctg ggattacagg catgagccac tgcgccagc ccacctctg 49380  
 gtttccagcg attctcctgc ctgagcctcc tgaatacttg ggattacagg caccggctac 49440  
 cacaccggc taatTTTT gtatTTTT tagaggcagg ggttctgctg tgtgggccag 49500  
 gctggtctgg aactcgacc cgttatccac ccacctggc ctcccaaagt tctgggatta 49560  
 caggcgtgag ccactggacc cggcctatta ttatatata atatTTTgaa acagtctcac 49620  
 tocatcccc aggctggagt gcagtggcac aatctctgat cacatgcagc ttccgcttcc 49680  
 taggttcaag tgattctct gcctcagcct cccaagtagc tagaatcaca ggagcgcgcc 49740  
 accacacca gcaaTTTT gtatTTTT tagacgggat ttcaccatgt tggccgggct 49800  
 ggtctcgaac tctgacctc acgttatctg cccgcctcag cctcccaaag tgctgggatt 49860  
 acagacatga gccactgctc cctgcctatt ttatTTTtaga gacagggttt ccctctgtca 49920  
 cccaggctgg agtacagtgg catgaccata gctcactgta accaccaact cctgagctga 49980  
 agtgatectc cctgcagtga gctctggctca ctccacctcc caagtagcta ggaccacagg 50040  
 cacatatcac catgccagc tttttTTTT tttttTTTT tgagacggag tttcactctt 50100  
 gttgtccagg ctggagtgca atggtgcat ctggctcac agcaatctcc acctcccggg 50160  
 ttcaagccat tctcctgct cagcctcctg agtagctggg attacaggca tacgccacca 50220

cgccatagcta attttgtatt tttagtagag atggggtttc tccatggtgg tcaggctggt 50280  
ctcgaactcc agacctcagg tgatccaccc acctcggcct cccaaagtgc tgggattata 50340  
gggtgtagacc accgcgcoca gctttctttt tttttttttg agatagaggt ttactcttgt 50400  
tgcctaggct agagtgcaat ggtgcatct cggctcactg caaagctggc aaagtcacag 50460  
acactgactg aagactgagg agggactgtg tctaccttcc ccctgaggca tgtgctgtag 50520  
ttaccggtat ggtccttcat gcctaaatac ttctcctaa aactaaggac atttcctac 50580  
atgacgacaa tccagtgatc aaatccaggc aattatcaga tagaacattc ctgttcagtt 50640  
tcccaaagt ccagtaatg tcccttctag tgacgttttt tccacttgag gattgtgtgt 50700  
cacaacgaga taccacttcc tagtctcctt tattattttt attttattat tatttttttg 50760  
agacggagtc tccactctgtc gccaggctg gagtgcagtg gcatgatctt ggctcactgc 50820  
aaaccccgcc tccataggtc aagcgattct tctgcatcag ctgcccaggt agctgggatt 50880  
acaggtgccc accaccacgc cgggctaatt tttgtatttt tagtagagaa ggtgtttcac 50940  
catgttggtt aggtgtgtct caaactocca gtctcaagtg atcccctcgc cttggccttt 51000  
caaagtgtta ggattacagg cgtgagccac cgtgcccagc cttagtctcc ttttaatttg 51060  
aacaattcct cagccttttt tttgtttgtt tgtgtttgag acagggactt cccatgtcac 51120  
ccaggctaga gggcagcctc aacctcctag gctcaagcaa tccttocacc tcagcctcct 51180  
gagtagctgg gaatacaggc acatgccact acgcctggat aatgtttgta tttttatag 51240  
aaacagggcc tctcttgccc aggtgtgtct tgaactcctg gcttcaaggg atcctcccac 51300  
cttggcctcc cgaactgctg agattgcagc tgtgagccac agcaccaggt ctagcctttg 51360  
tctttaaaaa actttttggc tgggctcagt ggctcacgcc tgtaatcca gaactttggg 51420  
aggccgaggc gggcggatca cgaggctcagg agatcaagac catcctggct aacaggtgga 51480  
aaccctgtct ctactaaaaa atacaaaaag ttagctgggc gtggtggtgg ctgcctgtag 51540  
tcccagctgc tcgggaggct gaggcaggag aatggcgtga acccgggagg tggagcttgc 51600  
agtgagccga gattgcacca ctgcactcca gcctgggcga cagagagaga gtccgtctca 51660  
aaaaaaaaaa agaatacaaa aattagctgg tcgtggtggt gcgtgcgtgt aatcccagct 51720

actcgggaga ctgagacagg agaatctctt gaacctggga gctggagggt gcagtgagct 51780  
 gagagcgtgc cactgcactc cagcctgctg gacagagcaa gactcctaaa aagaaaaatc 51840  
 attatgtgca gctgctattc tacgcactat gcatcaactc attaacctt cagcaccctt 51900  
 atatgggggg tacctttttt tttttttttt tttttgagac ggagtctctc acttttgtca 51960  
 cccaggctgg agtgcaatgg cgcgatctcg gctcactgca agctccacct cccaggttcc 52020  
 cgccattctc ctccctcaac ctcccgaacta gctgagacta caggcgcccg tcaccatgcc 52080  
 cggctaattt tttgtattt tagtagagac ggggtttcac cacgttagcc aggatggtct 52140  
 cgatctcctg acctcgtgat ccgcccattc cggcctccca aagtgctggg attacaggcg 52200  
 tgagccaccg cgcccggcca gtggtgagta ctattattat ctccattttg cagaaggtaa 52260  
 aattcatgcc cgtggaagt aagtaaattg ccaggattg aacctggata gtctggctca 52320  
 gagcctaggc cctcacaag atcttacctg ggctgattct ggctttgctt taaatggagg 52380  
 gccgggtgtg gtggctcata cctgtaatcc cagcactatg gaaggctgag gcagctgtat 52440  
 cacctgaagt cagcagtgtt tgagaccagc ttgaccaaca gggtgaaacc ccatctctac 52500  
 taaaaataca aaaattagcc aggcgtagtg gagcacacct gtaatcccag ctacttggga 52560  
 ggctgaggca ggagaatcat ttgaacctgg gaggcagagg ttgcaatgag ctgagatcac 52620  
 ggcatgtcac tccagcctgg gcgacaagag caaaactcgg tcccaaataa atatatacat 52680  
 acatacatac atacatacat acacacacac acacacatac atacattaaa gaactggttg 52740  
 aagccctagc tgcattgggc caccttctta cagagcaaca atgagcagca gctgcactgc 52800  
 agccacactc tcccagggc ctattttttc cacagtcccc agcactccct cttgtctcac 52860  
 accaggccgc cttcactcat gtgactttct tggcctcatt aggcctttga gtttgagatt 52920  
 tctgtctgtc ccaaactct aatatagaaa gtggttatgc tcacgcctgt aatcccagca 52980  
 ctttaggagg atgaggcagg tagatgactt gaaccagga gtttgagacc agcctgggca 53040  
 acatggcgaa accctgtctc tacacaaaat acaaaaatta gttgggcatg gtggcacgcg 53100  
 cctgtaatcc cagctacttg ggaaactgag gctggaagat cgcttgagtc tgggaagtag 53160  
 aggggtgcagt gatccttgat tgtgctactg gactccagcc tgggcaacag accctgtctc 53220

aaaaaagaaa aatttaaacc aagtttttaa ttagttttat aaaagaatgt agtctggctg 53280  
aagtgaaatg tgggtggagc atcagcaggc ctgatatttc tctttctcct atcattgttg 53340  
tcccaggtgc ttcacagaac cccaagactc tggagaaaca caatttggaa agtgtggcct 53400  
taagttcttg tctgtgCGG actgggacac agtgaacggc agcttcatag tctgggtggg 53460  
gaaggggacc ctcttttcc ctccagcagc atttgcagtc ctgtgtcaca tgctccagga 53520  
tccacacttc tttttgttt gttttgttt gttttgagac agagtctcat tctgtcgcct 53580  
agactggagt acagtggatg aatcttggct cactgcaacc tccgcctccc gggttcaaac 53640  
gatcctcctg cctcagcctc ccaagtagct gggattatag gtgcacacta ccacgcctgg 53700  
ctaatttttg tattttttgg tacagatgga ggtttcacca tgtcggccag gctagtctgg 53760  
aactcctggc ctcatgtgat ccaccgctt cagcctccca aagtgttggg actacaggcg 53820  
tgagccacca cgctggcct aatccacact tttgaagggt atcaagtaga tgagggaggg 53880  
acctctatga acccccactg ctcccagag aagtctgga cttttttttt tttttttttt 53940  
tttgagacca agtctcactc tgttgccaa gctagagtgc agtggcgga tttcagctca 54000  
ctgcaacctc tgcctctcgg gttcaagga ttctcctgcc tcggcctccc gagtagctgg 54060  
gactacaggc atgagccacc acgcccggct aatttttcta ttttagcag agatgggctt 54120  
tcaccacact ggccaggctg gtttccaact cctgacctca ggtgatccac ctgcctcagc 54180  
ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag ctaccgcacc cggccgtcct ggacatcttt 54240  
tacgtattcc ctaggacag ccacctcct acttctgtag ggatgcaaga tccagctgga 54300  
attatttctg ggctaggatc ctgttgcctt gggttcttgt tcctaaactg gccgggactc 54360  
gactcatcag ccaggcttgt caaatgcagg tttcgaagcc ctggaggat tctgatttaa 54420  
gtaggtctgg gtgtgtcttt ggaatctatt tctaacaagc accccagggt ctctcacacc 54480  
caggcaactt agacaaacac tcctagttag gagcacagtc tctttaactt catttttatt 54540  
tacattttga atacataata cattcacatg gttccaaca caaactgaa aagttgttct 54600  
tcagctcctg ttcccagtc cccaattctc cccagagaca accatcttg ccagtttatt 54660  
gtgtttaaat ctagcgacat tttgtacata aacaagcaca ccctcttcca acattttttt 54720



tttttttgag atggagtctc gctctgttgc ccaggctgga gagcagcggc acgatctcgg 54780  
ctcggcgtga tcttggctca ccactacctc cgctcctgg gttcaagtga ttctcctgcc 54840  
tcagcctcct gagtagctgg gattatagat gcactccacc acaccagct aatttttgta 54900  
tttttagtag agacaggggt tcacatggt ggtaggctg gtctcgaact cctgacctct 54960  
tgatccgcct gcctcggcct ctcaaagtgc taggattaca ggcatgagcc accatgcctt 55020  
gccccactt tttctttaa aatggtaacc ctttacctc ttctgcacat taagaacagc 55080  
tagacctaa ttttaagcaca gtactagctt gatgacttgt gatcctcctt gaacctgttt 55140  
cctcctctaa aatggcagta atagcaagac acctcactgt tgtcggggag tgccaggaga 55200  
gaatgcttgc tgcgaagtgc tcagcacacg gcctggaata gaggagtgc tccatatctg 55260  
gaagttatga ttaattctgc atcctagggt gccagggcg ggcttcccag tgccagaggt 55320  
acagactgag aaccacacc ttggtgaggc caccctactt atgacttagg gggcagagag 55380  
aacctcagta aggtcagtgg tgtttattga ggctttacta tgtgctatgt gcctcttgc 55440  
gaggtcttag ctagaatcgt ggtatttcag ggtttctcaa ctttttttt ttttttttt 55500  
ttggagatgg tgtctcgtc tgtcggccag gctggagtgc aatggcgcaa tctcggctca 55560  
ctgcaacctc tgccaccag gttcaagcaa ttctcctgcc tcagcctccc aagtagttgg 55620  
gattacaggt gctgaattct ttttttttt ttttttgta gcatggtgat attgcactat 55680  
gcttaaccgc atcctggtc tctactcact caatgccagt agccttcttc ctgcctggtg 55740  
tgacatcaaa aatgtcatac attgccaat gtccccaaga aagagtgggg ctgagggagg 55800  
acaaaatcct acccacagtt taaaaccacc gccttatctc atcctcacag taactaacca 55860  
cagtaacccc aggtggttaag tactgttaat gcccattatt gcaagtgagg agaccaacag 55920  
aacagagttt gggtagacatt cctgagaaca cacagctccg agattcacgc ccaggcactg 55980  
tgactccaga gctcacctgc ccattatgca agaactctg atcttggctg ggagcagtgg 56040  
ctcacacctg taatcccagc actttgggag tccaaggcg gcagatcacg aggtcaggag 56100  
atcgagaccg tcttgccaa catggtgaaa ccctgtctct actaaaata caaaaatta 56160  
gccttgggtg caggtgcctg taatcccagc tacttgggag gctgaggcag gataatcgct 56220

tgaaccaggg	aggcgagggt	gcagtgagcc	gagattgtgc	cactgcactc	cagcctgggt	56280
gacagagcaa	gactctgtct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaggc	caggctcgat	56340
ggctcacacc	tgtaatccca	gcactttagg	agactgagcg	gggcagatca	cgaggtcagg	56400
agttcaagac	cagcctgacc	aacatggtga	tacccccatct	ctactaaaaa	tacaaaaaatt	56460
agctgggctc	agtggcatgc	gcctgtaatc	ccagctactc	aggaggctga	ggtaggagaa	56520
tcgcttgaac	atgggaggca	gaggttgcag	tgagctgaga	tcgcgccact	gcattccagc	56580
ctgggcaata	gagggagact	acgtcttaa	aaaaaaaaaat	cacctgggga	atcttctgaa	56640
agctcaggcc	tcaccccaga	tgaattagat	gtgaacctgt	gaatctctgg	gcatgggacc	56700
tgggcttcca	cagctttgca	aagtttccat	gggatttcaa	ggttgagagc	cctgtgttag	56760
gctgagaagt	ggtcaggaaa	ttttatgac	tccaatcttg	gcagccagtg	tggcaggata	56820
caggccttct	ctctgggtca	tctgggttat	ctcacagggg	acctgccatt	tctttctctt	56880
tttcttttcc	tttcttttat	atcttaaaat	tttttttgt	agagtcaggg	tcttgctatg	56940
ttgcctaagc	tggtctcgaa	ctcctggcct	caggcagtcc	tottaccttg	gcctcccag	57000
ttctgggatt	acaggaatga	gccactgcac	ccggcctaag	acctgccctt	actccccaa	57060
gctaaacca	ggcagcccag	ccaaggcag	tcttccctct	tctaaacctg	aaagccctgc	57120
tgagccccct	cgagtgcccc	atccttatcc	cataggccca	ggcttatacc	acttggttat	57180
tctttattct	catgcattcc	aggatgagat	cagagaatga	agagggctcc	gaggacagcc	57240
tgggagagaa	gcaccagcct	tcctattggc	aagaaatgac	ccagtgctgg	gggtagtgag	57300
gggccctatg	agggtgccgg	ggtcatgcct	ggagctgctg	ctgactcctc	cagccagagc	57360
cgcactggtc	tgagcgatcg	ggtgacacag	gcttgaattt	ctcctgaagc	gtttgtgttc	57420
tctgcagggg	agagagggat	ggtggagctg	gcatttgaaa	gacgctgtta	ccaatgtcct	57480
ctcctcaaac	cctcacatca	tgcccaggag	gacttggact	ggacaagacc	ccactggaca	57540
gatgtgtaaa	tggaggctga	aggccaactg	ccttactcaa	gggtgttcag	aagccaggag	57600
accacctcct	ttcaaccccg	tgcccagctc	agttgtgtgg	cccaggggtgc	aaatagaagg	57660
tttcaggcag	gactggaatg	cactggctct	cagtgaaatg	gtttgtttgt	tigtattttt	57720

gtttgtttgt ttgttttttg agacacagtc tcacccagac tggagtgcag tggcacagtc 57780  
 tcagctcact gcaacctctg cctcccaggt tcaagcaatt ctctgcctca gcctcctgag 57840  
 tagctggaat tacaggtgcc ctccccacg cccagctaatt ttttgtgttt ttagtacaga 57900  
 tggggtttca ccatcttggc caagctagtc ttgaactcct gacctcgtga tccaccacc 57960  
 tcggcctccc aaagtgtctg gattacagga ttataggatt actgtgcctg gcgagttttg 58020  
 ttttttttga gacagagtcc cattctgtcg cccaggctgg agtgcaagtgg tgcaatctca 58080  
 gctcactgca accttcacct cccgggttca agtgattccc ctgcctcagc ctctcgagta 58140  
 gctgggacta caggtgcctg ccaccacacc tggctaactt ttatatatttt agtagagatg 58200  
 gggtttcacc atgttggcca ggctggctc aaattcctga cctcaactta tccgcctgcc 58260  
 ttggcctccc aaagtgtctg gattaaaggc aagagccacc acagccggtc aaaaggggtt 58320  
 ttgaagagga agcgtcaaaa aggacacctg ggactgtagg aggcaagaag cctgcccctg 58380  
 atggtcttgc tccccactc cccgaccca agcccttgg agacccagg agatctgtgc 58440  
 attgttctgg gccctggagc agcctcagcc acatcagaac ttggcaggtg tgcccacccc 58500  
 tcacctggca tcaatctcct tcctctgtct tcctgaacat ggccaaggcc tccgccagca 58560  
 caccatcagg gtctaggatt ttgacctgga gggaaatacc aagaagttgg tttggagagc 58620  
 atggaggacc caggtgcca gccttgactg gcgctgcctg ccgtgtgggg tgctgccagc 58680  
 ctcatcagga gccacctccc ttgctagga tgccctgact gaaaacaaaa ccttgtctgt 58740  
 tcctgtctg ggcttggctg ggctggcag atctggcctg ggcatggctg gggatgctgg 58800  
 cttctgtctc tgtctgggtg tggccacagg gcctgggtga gggctgcca cctcaggaat 58860  
 ggggaactga gtgggctcag gggcctcgtc acggccaaag tcgatcatcg tcccgcatth 58920  
 ggccatattg tccaccaga agccttcaaa cagctggccg tggccagat ggaagaaacg 58980  
 cccgccccg ttcttcatgc ctctctcca gcagccctcg tagcggttcc cgttctctgg 59040  
 gggaaaggac agggaggtgt ggtgcagggt acaccaaact aagctagacc cccaggggtc 59100  
 gctcttccag agctcagtgc aaatcctaac acattgggag gccaagatgg gaggctcata 59160  
 agcccaggag atcaagacca gcctgagcaa catagtgaga ccacatctct gcaaaaaaaaa 59220

aaatTTTTTT aattagctgg gcatagtggT gtgcacCIat agtcccagct actctggagg 59280  
ctgaggTggg aggatggctt gagctcaaga agttgaggct gcagtgagct gagattgccc 59340  
cacagcactc cagcctgagt gacaacctcc gcctcccagag ttcaagtgat tctcctgcct 59400  
cagcctcctg agtagctggg attacaggtg tataccacca catgcagcta cTTTTTgtat 59460  
TTTTtagtaga gacagggttt ctccacgttg gccaggctga tctcaaactc ctgacctcat 59520  
gatccgcccg cctctgcctc ccaaagtgtc gggattacag gcatgagcca ctgCgcctgg 59580  
ctTTTTTTTT aaaaattgag atataagttc atataacata agttggccat tttgaagtgt 59640  
atagttcagt ggcatTTtagt acattcacaA tgctgtgcaa ccattacctc tatctagttt 59700  
caaaacgttt taatcaccCG aaaaggaAac cctgtgcccA ttaagcagcc attccccaca 59760  
cccactaatg tcaccacccc catagtCcta ggcaaccatt agtctacttt ctgtctctgt 59820  
ggaggTgcgt gtcctaaaaA tttcatataA atagcatcat atatatgtga cTTTTTgtga 59880  
ctgagggggag agatagggTg ctcttCctct ctTgtcccac attgacacaA gggTcagTgt 59940  
gggacaagag tgtggggTgt ggCctgtctc tgtgggacca aatgggCgtg gccagctCgc 60000  
tgccgggggc gtggTcgggt gggCggggcc ggcgggggtg gggcactcac tcaggCgcag 60060  
catgCctcc cCgttgggct tgtCgttctc cCactgtccc tcgtagatgt cgcCgttgtc 60120  
gtaatacatg cggccccacc cgtgcCgtg gctgCcacac cagTcacCct cataaactc 60180  
ctTgggtccg aaaaactgga tcccataacc ctgaaagtac gaagatgcta ctactcaggg 60240  
cgcccccaA caccaccagg aaagcccacc gtcttcccag gcaccCctag agccacacac 60300  
cccagcttct tCcttcttcc tcagccctac gtccaagcgg agggTcgtgt cttagcggag 60360  
tatcctgtct tTTTTgtttg tttgtttgtt tttagacaga gatccactct gTcaccCagg 60420  
ctggagTgca gtgatgtgat ctCggctcac tGtaacctcc gTccccCggg ttcaagtgat 60480  
tctcctgcct cagcctcccg agaagctggg attacaaaca cGcatcacca cgcCctgcta 60540  
atTTTTgtat ttttaggaga gacagggttt caccatgttg gccaggctgg tcttgaactc 60600  
ctgacttcaa gtgatccgcc cgcctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc 60660  
catagtgcc accgataatg tcttgaagga tctccccatg ctctgtttct ctctgtcCct 60720

ctgctggcgc ctccatgcag ccagtcatta aactccctcc ttactgacct accctctcct 60780  
ctctcatccc caccacacca tgcgccatgc agcccctaca gcgccggagg actctttaa 60840  
tcgccatct aggctggcg ctgtggctca ccggctcact ttaggggct gaggtgggtg 60900  
gatcacttga ggtcaggagt ttgagaccag cctggccaac atggtgaaac cccatctcta 60960  
cAAAAAAtac AAAAAAttag ctgggcgtga tggcggcgcc tgtgatccca gttactgggg 61020  
aggctgaggc aggagaatca cttgaacctg ggagatggag gttgcagtga gctgagaatg 61080  
cacggtagcc taggtgacag ggtgagacgc tatctcaaaa AAAAAAAAAA tcgccatct 61140  
gatcatgctc gccccctcc cactcttatt ttgaccaga Aaaatgaaca taaacaccat 61200  
acttagcctg gcgtgggtggc ttacgcctat aatcccagca ctttgggagg ccgaggcaga 61260  
tggatcacct gaggtcagga gttttagacc agcctgacca acgtggcaaa accctgtctc 61320  
tattAAAAat AAAAAAatt agctgagtgt ggtggtgggc acctgtaata ctagctactt 61380  
gggaggctga ggcagaagaa ttgcttgaac ccaggagtcg gaggttgag tgagcccaga 61440  
tcgtgccatt gcactcccac ctgggcaaca gagcaagact gtctcaaaaa acaaacaaac 61500  
aaacaaaca Aaaacaccac acttaggctg ggcgctgtgg ctcaagcttg taatcccagc 61560  
actttgggag gccaaaggag gcggatcaca aggtcaggag atcgagacca tcctggctaa 61620  
catggtgaaa acccgtctct actaaaaata caaaaaaatt agctgggtgt ggtggtgggt 61680  
gcccgtagtc ccagctactc gggaggctga ggcaggagaa ggccgtgac caggaggcgg 61740  
agcttgagct gagccaagat cgcgccactg tactccagcc tgggcaacag agaaagactc 61800  
cgtctcaaaa acaaaaaaac accacactta gtgtccaacc acagggaaac aaggtctgtt 61860  
tgcagatcac acccgaggag gttgggttga gaagccaagt ctactcctca aaatcctgat 61920  
ttccacata tcctgaggg cccccgaac tcttctctc actcctgtcc cagggcagac 61980  
aactctgct gttttacatc tcgttccctt tgctattttt ttgcctccca tctttctccc 62040  
ttttttttct tcctggctaa ctccctagcat cttttagtgt cacctcctac aggaagcctg 62100  
ccctgaattc cctctttttg agacaagtct tgctctgttg tccaggctgg agtgtagtgg 62160  
caccacata gctcactata acctcagcct cctgagatca agcaatctc ctgcctcagc 62220

cttttgaaaa gttgggacta cagatgtgca ccacaacatc tagctaatta ttattattat 62280  
atagttttat ttattttattt atttattttg agatggagtc tcactctgtt gcccaggctg 62340  
aagtgcagtg gcgtgatctc ggttcaactgc cacctctgcc tcctggcttc aagcgattct 62400  
aatgtctccg tctccctage tgggactaca ggtacacacc actatgcccc gctaattttt 62460  
tttgtgtttt ttatttagta gagacggggg tttcaccatg ttggccaggc tagtctcgaa 62520  
ctcctgacct caagtgatac acccctgtct gcctcccaa ttgctgggat tacaggcgtg 62580  
agccattgtg cttagccttc tgtcctgaat tctctaggct gggcttgatg accttcctct 62640  
gggcaccctg tgaaaacatc cctcctaata ccatattcta cgtaaattgg ttattcaggg 62700  
ctttctcttc ctacttgcca ataaacaatt tgggagcaga gaacatgaaa ccctgggctc 62760  
taccacttgc tagctgtgtg actccaggca agactgaaac tgcctttgca aaattatgac 62820  
tgagacagtg aaagagattt aatttaactg actccatctt gcttctaacc tctaagctgt 62880  
ccatgtccat tcctgggctt aagctgaact aactttggga gaaacttata gtttatagtt 62940  
taaacaaga cagtaacagc cctttcccga agacctcctt cttgcctggg gactagattg 63000  
cctttgtagg attaacatta gctacaagat tataaattat ggtttaggag tcatgcagct 63060  
ggaagctaca agattctgat cctcactaaa ctgctcctaa gatcaatgct taagatattt 63120  
tgcagacctt gcacttgatg gatcagctgg cactaccaa atcaataaac tgatttatgt 63180  
gatcttgtgg ctccccacct aggaactgac tcagggaag aagacagctt tgactccctg 63240  
tgattttatc tetgaccaat cagcacgctt ggcttactct ttccccacc caccaagtta 63300  
tccttaaaaa ctctgcagcc agaatgttcc gggagactga tttgagtaat aatacaacc 63360  
agggccaggc gcggtggctc atgcccgtaa tcttagcact ttgggaggcc caggctggcg 63420  
gatcacctga ggtcgggagt tcgagaccag cctggccaat atggagaaac tctgtctcta 63480  
ctaaaaatac aaaattagca gtgtgtggtt ccacatgcct gtaatcccag ctactcggga 63540  
gactgaggca ggagaatcgc ttgaaccag gaggcggagg ttgcggtgag ccgagatcac 63600  
accattgcac tccagcgtgg cgacaagagc gaaactccat ctcaaaaaat aaataaatta 63660  
ataataataa taataaaaact caggtctccc acacagccag ttctgtggtt attactcttt 63720

ctctattgca attcccgctct t gatgaatcg gctctgtctg gggagcaaga agacagcttt 63780  
gactccctat gattttatct ctgaccaatc agcactcctg gttcactgtc tticccccac 63840  
ccaccaagtt atccttaaaa actctgtctg t ggaatgttc ggggagactg atttgagtaa 63900  
taatacaact caaggccagg caccggcaag gtgaaccctt tgggcagtta caagacacct 63960  
catctcttgc agcttggttg cttatcaata aatgggcat gaagatgatg atgatgatga 64020  
gctgttgctg tgagagttaa ctgaatatta aatgtgtttc aggccgggcg cgggtggctca 64080  
cgcctgtaat cccagcactt t ggaaggccg aggccgggcg atcacgaggt caggggatgg 64140  
agaccatcct ggctaacacg gtgaaacccc gtctttactg aaaatacaaa aaattagccg 64200  
ggcgtggtgg cgggcgctg tagtcccagc aacctgggaa gctgaggcag gagaatggcg 64260  
tgaaccggg aggccgagct cgcagtgagc caagatggcg cactgcact ccagcctggg 64320  
cggcaggatg agactcctc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaagtttta aatatgtgtt 64380  
tcaggctcac agtagcagtt gctcagttgc aatactgttt attattagtg tctctgggac 64440  
tgatggtgag gattcctcca cacttgtggg agtagatgga gggaacctgt gccagcttg 64500  
ggtgtttccg ggctgagcac gcgcctctgg ctggcttcgg cccccggga ccctcctctc 64560  
ctgtcccctg ctctcttgc cccacttttc ctacctcctt tttattcagg cccagcagaa 64620  
aggggattct cagaaagtga tacctgggga aaagaaagcc aggaaacgag ggggaaaagg 64680  
gtggaggcga ctctg 64695

<210> 2

<211> 52

<212> DNA

<213> 人類

<400> 2

aagagttacg ttccaccccg ccaaccggca atgtcacatg ctogtcactc at 52

<210> 3

<211> 52

<212> DNA

<213> 人類

<400> 3

tcttggcatg agcagttccc tcgccc<sup>(t)</sup>tct ggaaagctag atcctgtctg tt

52

<210> 4

<211> 52

<212> DNA

<213> 人類

<400> 4

caagttctag agctggttca gaagtttctt gtaatttcta tgaaaatgag tt

52

<210> 5

<211> 52

<212> DNA

<213> 人類

<400> 5

aaacgcctgg actgagaagt acatactgcc atccactgtg ggcattctta ga

52



<210> 6

<211> 52

<212> DNA

<213> 人類

<400> 6

gctgggcttc agcaaggggc agagcatgga ggggaagagga tttttataag ag

52



1. 一種評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法，包括：

體外偵測源自該個體之一生物樣本中於 ORAI1 基因（序列辨識號：1）第 30881 個位置之單核苷酸多型性 (SNP) rs12313273 (C/T) 的存在；以及

評估該個體患有異位性皮膚炎之風險，其中偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 之對偶基因 C 或基因型 CC 存在時，表示該個體增加罹患異位性皮膚炎之風險，其中該個體為一人類。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法，其中相較於偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 之對偶基因 T，當偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 之對偶基因 C 時，該個體增加罹患異位性皮膚炎之相對風險為至少約 1.4 倍。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法，其中相較於偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 之基因型 TT，當偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 之基因型 CC 時，該個體增加罹患異位性皮膚炎之相對風險為至少約 2.4 倍。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法，其中該生物樣本包括血液或唾液。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之評估一個體患有異位性皮膚炎之風險的方法，其中該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T) 係藉由一第一寡核苷酸與一第二寡核苷酸來偵測，且該第一寡核苷酸用以偵測該單核苷酸多型性

rs12313273 (C/T)之對偶基因 T，而該第二寡核苷酸用以偵測該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 C。

6.一種評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法，包括：

體外偵測源自該個體之一生物樣本中於 ORAI1 基因（序列辨識號：1）第 30881 個位置之單核苷酸多型性(SNP) rs12313273 (C/T)的存在；以及

評估該個體之嚴重程度，其中偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 C 存在時，表示該個體具有增加異位性皮膚炎嚴重程度的風險，其中該個體為一人類。

7.如申請專利範圍第 6 項所述之評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法，其中相較於偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 TT，當偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 CT 時，該個體具有增加異位性皮膚炎嚴重程度的風險。

8.如申請專利範圍第 6 項所述之評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法，其中相較於偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 CT，當偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 CC 時，該個體具有增加異位性皮膚炎嚴重程度的風險。

9.如申請專利範圍第 6 項所述之評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法，其中相較於偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 TT，當偵測到該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之基因型 CC 時，該個體具有增加異位性皮膚炎嚴重程度的風險。

10.如申請專利範圍第 6 項所述之評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法，其中該生物樣本包括血液或唾液。

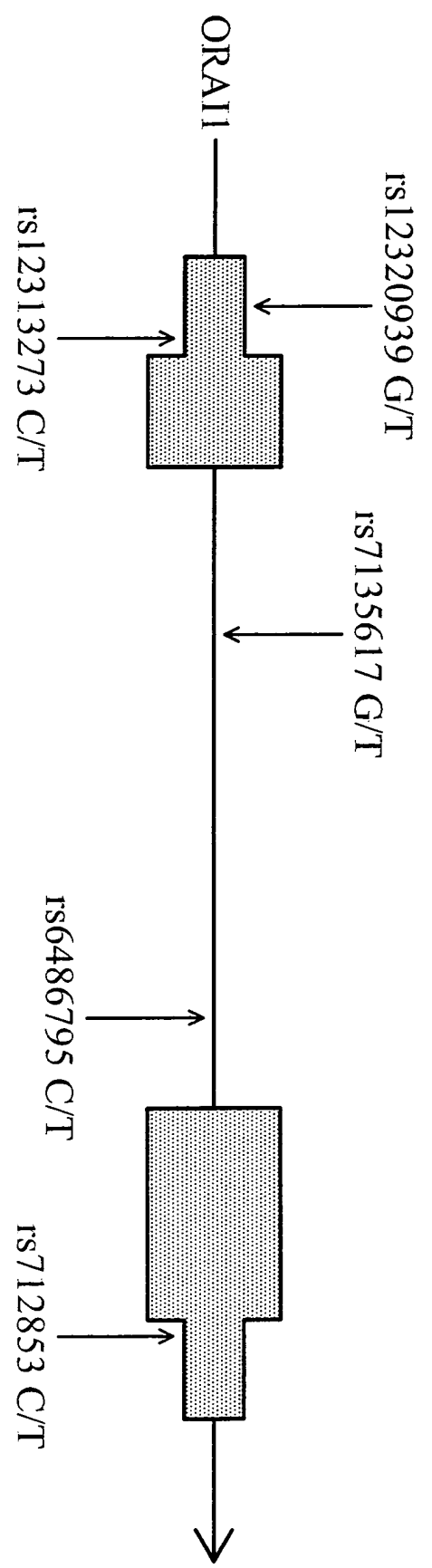
11.如申請專利範圍第 6 項所述之評估患有異位性皮膚炎之個體之異位性皮膚炎嚴重程度的方法，其中該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)係藉由一第一寡核苷酸與一第二寡核苷酸來偵測，且該第一寡核苷酸用以偵測該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 T，而該第二寡核苷酸用以偵測該單核苷酸多型性 rs12313273 (C/T)之對偶基因 C。

12.一種單核苷酸多型性 rs12313273 (序列辨識號：3)作為異位性皮膚炎發生之一生物指標的用途。

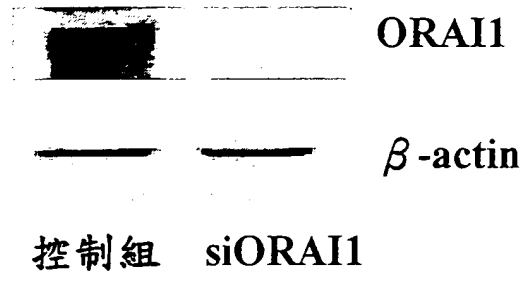
13.一種單核苷酸多型性 rs12313273 (序列辨識號：3)作為異位性皮膚炎嚴重程度之一生物指標的用途。

八、圖式：(如後所示)

公告本

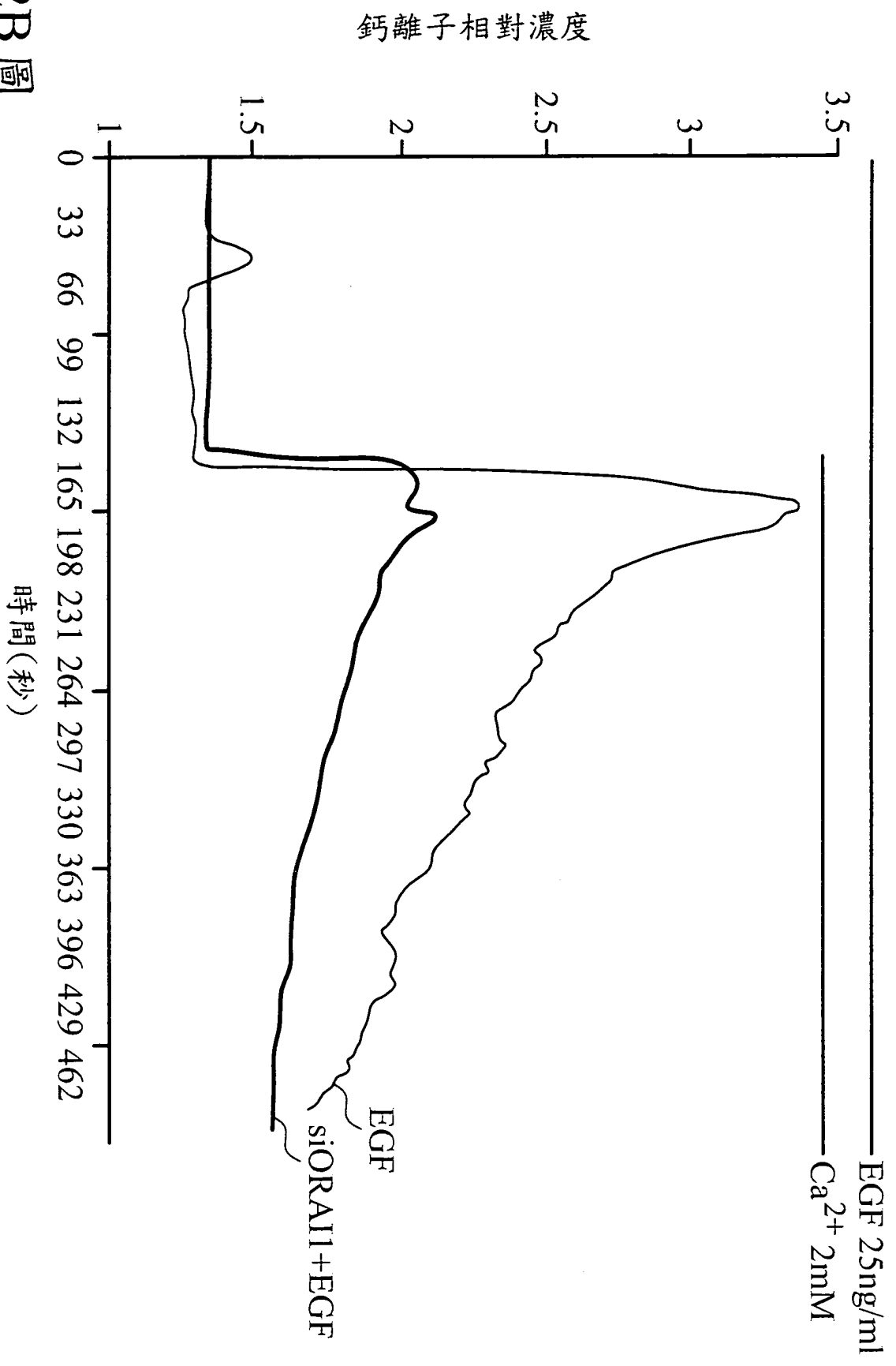


第 1 圖

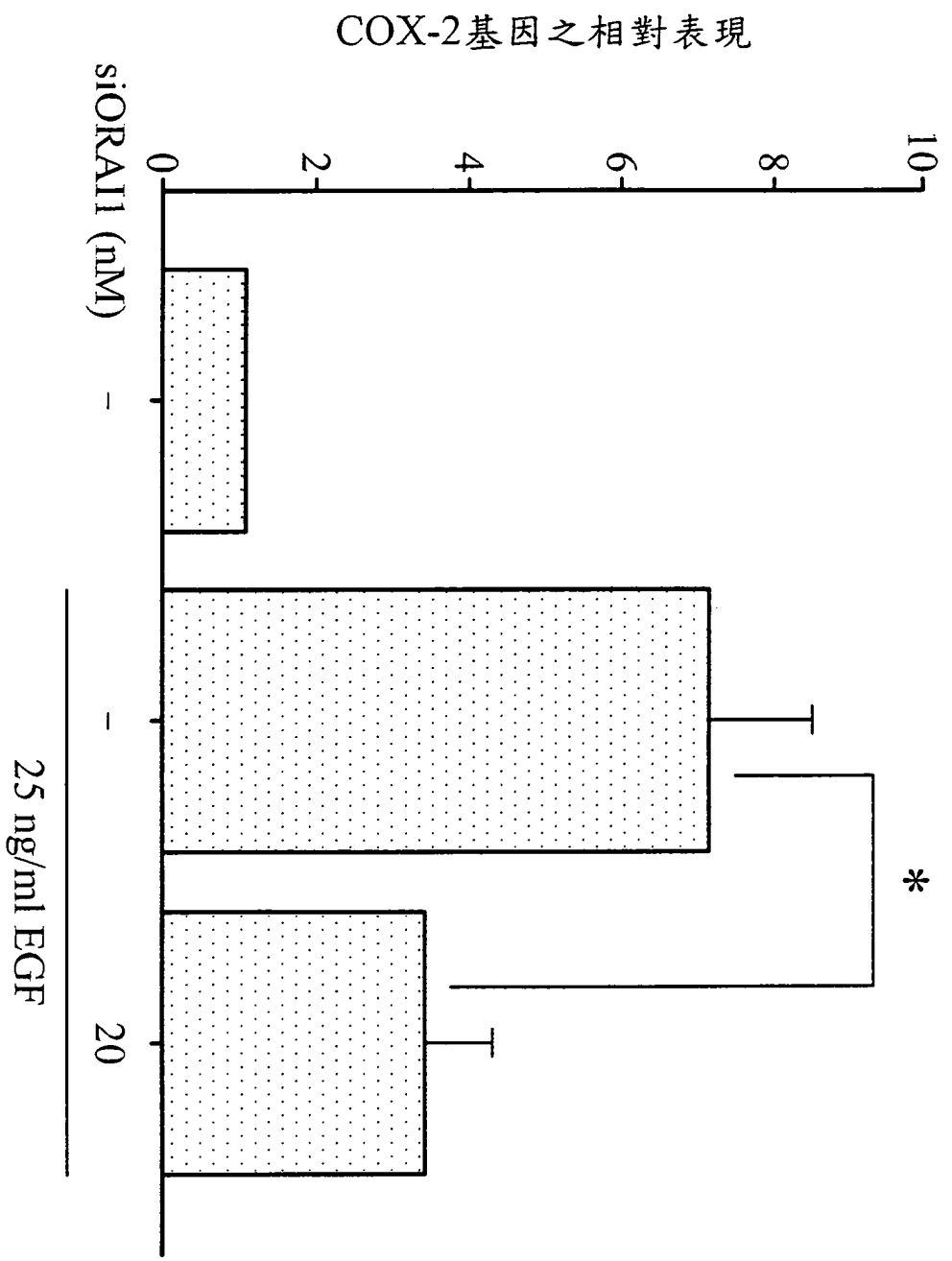


第 2A 圖

第2B圖







第 2C 圖