



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년04월05일

(11) 등록번호 10-1608823

(24) 등록일자 2016년03월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/16 (2006.01) A61K 8/64 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0031382

(22) 출원일자 2014년03월18일

심사청구일자 2014년03월18일

(65) 공개번호 10-2015-0108953

(43) 공개일자 2015년10월01일

(56) 선행기술조사문헌

Journal of Cellular Biochemistry, Vol 92,
Pages 770-780(2004)*

NCBI Reference Sequence: NP_000349.1,
2013.12.15.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

맹용선

강원도 평창군 대화면 상안미2리 3반 388번지

김응권

서울 서대문구 연희로32길 20, 3동 401호 (연희동, 대립아파트)

(74) 대리인

양부현

전체 청구항 수 : 총 2 항

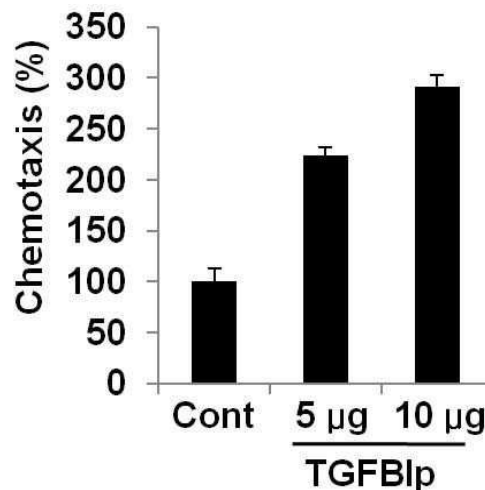
심사관 : 김영수

(54) 발명의 명칭 TGFBI(Transforming growth factor beta-induced) 단백질을 유효성분으로 포함하는 피부 손상 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 TGFBI 단백질을 유효성분으로 포함하는 피부 손상 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 림프관 내피세포의 이동성 및 관형성을 증가시킴으로써 상처치유능을 나타낸다. 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물, 기능성화장료(cosmeceutical) 조성물 또는 화장료 조성물로 제조될 수 있다. 또한, 본 발명은 상처 치유 제제의 스크리닝 방법을 제공한다.

대표도 - 도1d



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 7-2012-0574

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국과학재단

연구사업명 도약연구 사업

연구과제명 TGBI 이상단백질로 인한 각막이상증의 치료 물질 탐색 및 개발

기 여 율 1/1

주관기관 연세대학교 산학협력단

연구기간 2012.09.01 ~ 2013.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

다음의 단계를 포함하는 상처 치유 제제의 스크리닝 방법:

(a) 서열목록 제2서열의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 세포 또는 인간을 제외한 포유동물에 시험물질을 투여하는 단계;

(b) 상기 세포에서 상기 뉴클레오타이드 서열의 발현을 분석하는 단계로, 상기 시험물질이 상기 세포 또는 포유동물에서 상기 뉴클레오타이드 서열의 발현을 유도하여 림프관 형성을 촉진시키는 경우, 상처 치유 제제로 판단하는 것을 특징으로 하는 스크리닝 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 상처는 화상, 궤양, 외상, 외과적 수술(post-surgical), 출산, 만성적 상처(chronic wound) 또는 피부염(dermatitis)에 의한 손상인 것을 특징으로 하는 스크리닝 방법.

발명의 설명

기술분야

본 발명은 TGFBI(Transforming growth factor beta-induced) 단백질을 유효성분으로 포함하는 피부 손상 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

림프관은 발생 초기단계에서 배아 정맥 내피세포로부터 분리되어 림프관 분화를 조절하는 인자들에 의해 최종적으로 분화 되어 생성된다. 이렇게 생성된 림프관은 우리 몸의 생리 및 병리적 환경 하에서 다양한 조절에 관여한다. 따라서 림프관 형성의 촉진 및 억제 인자 발굴은 많은 질병의 치료적 측면에 도움이 될 것으로 기대된다. 우리 몸의 창상치유 과정에 있어서 림프관 신생은 상처조직의 부종을 감소시켜주고 면역세포의 수송을 통한 면역반응을 활성화 시켜 창상치유를 촉진시키는 등 필수적 요소를 담당하고 있다. 따라서 창상치유 과정 동안에 림프관 신생은 필수적 요소라고 할 수 있다. 그러나 혈관 신생과정과는 달리 림프관 신생을 촉진하는

[0001]

[0002]

인자는 여전히 알려진 것이 많지 않으며 그 기전 또한 알려진 것이 거의 없는 실정이다. 따라서 새로운 림프관 형성 촉진 인자의 발굴 및 기전 연구가 요구되고 있는 상황이다.

[0003] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명자들은 보다 빠르고 효과적으로 손상된 피부를 치료하기 위한 물질을 찾고자 노력하였다. 그 결과, TGFBI(Transforming growth factor beta-induced) 단백질이 림프관 내피세포의 이동성, 부착능 및 관형성을 증가시키며 촉진된 림프관 형성을 통해 결국 상처치유 기능을 나타낸다는 것을 규명함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0005] 따라서, 본 발명의 목적은 서열목록 제1서열의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 유효성분으로 포함하는 피부 손상 치료용 조성물을 제공하는데 있다.

[0006] 본 발명의 다른 목적은 상처 치유 제제의 스크리닝 방법을 제공하는데 있다.

[0007] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 서열목록 제1서열의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 유효성분으로 포함하는 피부 손상 치료용 조성물을 제공한다.

[0009] 본 발명자들은 보다 빠르고 효과적으로 손상된 피부를 치료하기 위한 물질을 찾고자 노력하였고 그 결과, TGFBI 단백질이 림프관 내피세포의 이동성, 부착능 및 관형성을 증가시키며 촉진된 림프관 형성을 통해 결국 상처치유 기능을 나타낸다는 것을 규명하였다.

[0010] 하기의 실시예에서 입증된 바와 같이, 본 발명의 TGFBI 단백질은 림프관 내피세포(lymphatic endothelial cell)의 세포 내 신호전달 분자들을 활성화시켜 세포의 이동, 관형성 및 부착능을 증가시키고 그 결과 림프관 신생을 촉진시킨다. 또한, 림프관 내피세포에서 TGFBI 단백질의 발현을 억제시켰을 때, 림프관 내피세포의 이동 및 관형성 능력의 저하에 의한 림프관 형성 능력이 현저히 감소되는 것을 확인하였으며 TGFBI 단백질을 처리하였을 때, 림프관 내피세포의 상처치유능이 현저히 증가 되는 것을 확인하였다. 따라서, 창상 치유과정에 있어 필수적인 림프관 신생 및 림프관 내피세포의 상처치유능을 갖는 TGFBI 단백질은 피부 손상 치료에 매우 유효하다.

[0011] 본 발명의 조성물에서 유효성분으로 포함되는 TGFBI 단백질은 서열목록 제1서열의 아미노산 서열을 갖는다. 본 발명의 TGFBI 단백질을 인코딩하는 핵산 분자는, 가장 바람직하게는, 서열목록 제2서열의 뉴클레오타이드이다. TGFBI 단백질을 코딩하는 본 발명의 핵산 분자는 상기한 뉴클레오타이드 서열에 대하여 실질적인 동일성을 나타내는 뉴클레오타이드 서열도 포함하는 것으로 해석된다. 상기의 실질적인 동일성은, 상기한 본 발명의 뉴클레오타이드 서열과 임의의 다른 서열을 최대한 대응되도록 얼라인하고, 당업계에서 통상적으로 이용되는 알고리즘을 이용하여 얼라인된 서열을 분석한 경우에, 최소 80%의 상동성, 보다 바람직하게는 최소 90%의 상동성, 가장 바람직하게는 최소 95%의 상동성을 나타내는 뉴클레오타이드 서열을 의미한다.

[0012] 본 발명의 명세서에서 용어 “치료”는 (a) 피부 손상의 발전 억제; (b) 피부 손상의 경감; 및 (c) 피부 손상의

제거를 의미한다.

- [0013] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명은 화상, 궤양, 외상, 외과적 수술(post-surgical), 출산, 만성적 상처(chronic wound) 또는 피부염(dermatitis)에 의한 피부 손상에 우수한 치료 효능을 발휘하며, 보다 바람직하게는, 본 발명은 창상으로 인한 손상된 피부에 대하여 우수한 치료 효능을 가진다.
- [0014] 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물, 기능성화장료(cosmeceutical) 조성물 또는 화장품 조성물로 제조될 수 있다.
- [0015] 본 발명의 조성물에 포함되는 유효 성분으로서의 TGFBI 단백질 이외에 약제학적 조성물, 기능성 화장품 조성물 또는 화장품 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함하며, 예컨대 안정화제, 용해화제, 비타민 같은 통상적인 보조제, 그리고 담체를 포함한다.
- [0016] 본 발명의 피부 손상 치료용 약제학적, 기능성화장료 또는 화장품 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 크림, 스프레이 또는 파우더의 제형으로 제조될 수 있다.
- [0017] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있으며, 예컨대, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및/또는 미네랄 오일을 포함할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.
- [0018] 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 한편, 본 발명의 약제학적 조성물의 피부국소 투여량은 바람직하게는 1일 당 0.0001-1000 mg/cm²(피부표면적)이다.
- [0019] 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다.
- [0020] 또한, 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.
- [0021] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 질소, 클로로플루오로히드록카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.
- [0023] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [0024] 본 발명의 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 상처 치유 제제의 스크리닝 방법을 제공한다:
- [0025] (a) 서열목록 제2서열의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 세포 또는 인간을 제외한 포유동물에 시험물질을 투여하는 단계;

- [0026] (b) 상기 세포에서 상기 뉴클레오타이드 서열의 발현 또는 포유동물에서 림프관 형성을 분석하는 단계로, 상기 시험물질이 상기 세포 또는 포유동물에서 상기 뉴클레오타이드 서열의 발현을 유도하여 림프관 형성을 촉진시키는 경우, 상처 치유 제제로 판단하는 것을 특징으로 하는 스크리닝 방법.
- [0027] 상술한 본 발명의 방법에 있어서, TGFBI-인코딩 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 세포에 시험물질을 접촉시킨다. 본 발명의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 세포는 특별하게 제한되지 않으며, 바람직하게는 포유동물의 피부로부터 유래된 세포이고, 보다 바람직하게는 림프관 내피세포이다. 상기 세포는 바람직하게는 초기배양 세포(primary cultured cells), 구축세포주(established cell line) 또는 종양세포이다. 본 발명의 스크리닝 방법을 언급하면서 사용되는 용어 “시험 물질”은 TGFBI 단백질의 발현에 영향을 미치는지 여부를 검사하기 위하여 스크리닝에서 이용되는 미지의 물질을 의미한다. 상기 시험물질은 화학물질, 뉴클레오타이드, 안티센스-RNA, siRNA(small interference RNA), shRNA(small hairpin RNA 또는 short hairpin RNA), miRNA, 펩타이드 및 천연 추출물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 화학물질은 합성 또는 천연 화합물의 라이브러리로부터 얻을 수 있다. 이러한 화합물의 라이브러리를 얻는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 합성 화합물 라이브러리는 Maybridge Chemical Co.(UK), Comgenex(USA), Brandon Associates(USA), Microsource(USA) 및 Sigma-Aldrich(USA)에서 상업적으로 구입 가능하며, 천연 화합물의 라이브러리는 Pan Laboratories(USA) 및 MycoSearch(USA)에서 상업적으로 구입 가능하다.
- [0028] 또한, 화학물질은 당업계에 공지된 다양한 조합 라이브러리 방법에 의해 얻을 수 있으며, 예컨대, 생물학적 라이브러리, 공간 어드레스블 패러럴 고체상 또는 액상 라이브러리(spatially addressable parallel solid phase or solution phase libraries), 디컨볼루션이 요구되는 합성 라이브러리 방법, "1-비드 1-화합물" 라이브러리 방법, 그리고 친화성 크로마토그래피 선별을 이용하는 합성 라이브러리 방법에 의해 얻을 수 있다. 분자 라이브러리의 합성 방법은, DeWitt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90, 6909, 1993; Erb et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91, 11422, 1994; Zuckermann et al., J. Med. Chem. 37, 2678, 1994; Cho et al., Science 261, 1303, 1993; Carell et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33, 2059, 1994; Carell et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33, 2061; Gallop et al., J. Med. Chem. 37, 1233, 1994 등에 개시되어 있다.
- [0029] 이어, 시험물질이 처리된 세포 용해물에서 TGFBI 단백질의 발현 레벨을 측정한다. 상기 발현 레벨의 측정하기 기재한 바와 같이 통상적인 방법을 통해 실시하며, 상기 시험물질이 상기 TGFBI 단백질의 발현을 유도하여 림프관 형성을 촉진시키는 경우 상처 치유 제제로 판단될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 방법을 이용하여 화상, 궤양, 외상, 외과적 수술(post-surgical), 출산, 만성적 상처(chronic wound) 또는 피부염(dermatitis)에 의한 피부 손상에 치료 효능을 갖는 상처 치유 제제를 스크리닝 할 수 있다.

발명의 효과

- [0031] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:
- [0032] (i) 본 발명은 TGFBI 단백질을 유효성분으로 포함하는 피부 손상 치료용 조성물을 제공한다.
- [0033] (ii) 본 발명의 조성물은 림프관 내피세포의 이동성 및 관형성을 증가시킴으로써 상처치유능을 나타낸다.
- [0034] (iii) 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물, 기능성화장료(cosmeceutical) 조성물 또는 화장품 조성물로 제조될 수 있다.
- [0035] (iv) 또한, 본 발명은 상처 치유 제제의 스크리닝 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0036] 도 1은 림프관 내피세포에 TGFBI 단백질을 처리하여 세포의 이동성(a, d), 관형성(b, e) 및 부착능(c, f)을 분석한 결과이다.
- 도 2는 림프관 내피세포에 shTGFBIp 렌티바이러스를 처리하여 TGFBI의 발현을 억제시킨(a) 후, 세포의 이동성(b, c) 및 관형성(d, e)을 분석한 결과이다.

도 3은 림프관 내피세포에 shTGFBIp 렌티바이러스를 처리하여 TGFBI의 발현을 억제시킨 후, 인 비트로 3D 림프관 형성능을 분석한 결과이다.

도 4는 림프관 내피세포에 TGFBI 단백질을 처리하여 상처치유능(a, b)을 분석한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0038] **실시예**

[0039] **실시예 1: TGFBI 단백질에 의한 림프관 내피세포의 이동, 관형성, 부착능 증가 평가**

[0040] 재조합 인간 TGFBI 단백질(Sino Biological Inc., 중국, Catalog No.: 10569-H08H)(5, 10 μg/ml)을 보이든 챔버의 바깥쪽 멤브레인에 코팅한 후 림프관 내피세포(1×10^5 세포)를 보이든 챔버의 안쪽 멤브레인에 시딩한다.

[0041] 5시간 후 헤마톡실린 & 에오신 염색을 통해 보이든 챔버의 바깥쪽 멤브레인으로 이동한 림프관 내피세포를 확인하고 현미경을 통해 관찰하였다(도 1a). 이동한 세포의 수를 세어 정량하였다(도 1d).

[0042] 24웰 플레이트에 매트릭젤 250 μl를 코팅한 후 림프관 내피세포(1.5×10^5 세포)를 매트릭젤 위에 시딩하였다. 이후 TGFBI 단백질(5, 10 μg/ml)을 농도별로 처리하고 24시간 동안 배양하였다. 이 후 현미경을 통해 형성된 림프관을 관찰하고(도 1b) 사진을 찍어 림프관 형성 정도를 정량하였다(도 1e).

[0043] 96웰 플레이트에 TGFBI 단백질(1, 5, 10 μg/ml)을 농도별로 코팅한 후 림프관 내피세포(1×10^5 세포)를 시딩하였다. 30분 후 PBS로 씻어내고 부착된 림프관 내피세포를 헤마톡실린 & 에오신으로 염색하였다. 현미경을 통해 부착된 림프관 내피세포를 관찰하고(도 1c) 사진을 찍어 정량하였다(도 1f).

[0044] 림프관 내피세포에 TGFBI 단백질을 처리하여 세포의 이동성, 관형성, 부착능을 분석한 결과, 대조군에 비해 TGFBI 단백질 처리 군에서 이러한 세포의 활성이 모두 증가하는 것을 확인하였다.

[0045]

[0046] **실시예 2: TGFBIp 발현 억제에 의한 림프관 내피세포의 이동, 관형성 기능 억제 평가**

[0047] 림프관 내피세포(2×10^5 세포)를 60 mm 플레이트에 시딩한 후 24시간 배양하였다. 이후 sh대조군(Santa Cruz Biotechnology Inc., Catalog No.: SC-108080), shTGFBI 렌티바이러스(인간 TGFBI 렌티바이러스, Santa Cruz Biotechnology Inc., Catalog No.: SC-43123-V)를 각각(1×10^6 infectious units of virus / 60 mm 플레이트) 감염시켰다. 그리고 폴리브렌(polybrene)(6 μg/ml)을 첨가해 주었다.

[0048] 이 후 48시간 동안 배양한 후 푸로마이신(puromycin)으로 렌티바이러스 감염 세포를 선별하여 RIPA 버퍼로 세포를 용해시켰다. 이후 단백질을 정량하고 SDS-PAGE를 수행한 후 PVDF 멤브레인으로 트랜스퍼하였다. 멤브레인을 2시간 동안 상온에서 블로킹시킨 후 항-인간 TGFBI 항체(R&D system)로 상온에서 2시간 동안 반응시켰다. 이후 2차 항체(항-염소)로 상온에서 50분간 반응시킨 후 화학발광 시약으로 형광 발색을 유도하였다. 그 결과, TGFBI의 발현 양이 감소했음을 웨스턴 블롯팅으로 확인하였다(도 2a).

[0049] 피브로넥틴(10 μg/ml)을 보이든 챔버의 바깥쪽 멤브레인에 코팅한 후 shTGFBIp 렌티바이러스에 의해 TGFBI의 발현 양이 감소한 림프관 내피세포와 대조군 림프관 내피세포(1×10^5 세포)를 보이든 챔버의 안쪽 멤브레인에 시딩하였다. 5시간 후 헤마톡실린 & 에오신 염색을 통해 보이든 챔버의 바깥쪽 멤브레인으로 이동한 림프관 내피세포를 확인하고 현미경을 통해 관찰하였다(도 2b). 이동한 세포의 수를 세어 정량하였다(도 2c).

[0050] 24 웰 플레이트에 매트릭젤 250 μl를 코팅한 후 shTGFBIp 렌티바이러스에 의해 TGFBI의 발현 양이 감소한 림프관 내피세포와 대조군 림프관 내피세포(1×10^5 세포)를 매트릭젤 위에 시딩하고 24시간 동안 배양하였다. 이 후 현미경을 통해 형성된 림프관을 관찰하고(도 2d) 사진을 찍어 림프관 형성 정도를 정량하였다(도 2e).

[0051] 림프관 내피세포에 shTGFBIp 렌티바이러스를 처리하여 TGFBI의 발현을 억제시킨 후 세포의 이동성, 관형성을 분석하였을 때, 대조군에 비해 TGFBI의 발현을 억제시킨 군에서 이러한 활성이 감소하는 것을 확인하였다

[0052]

[0053] **실시예 3: TGFBI 단백질 발현 억제에 의한 인 비트로 3D 림프관 형성의 억제 평가**

[0054] shTGFBIp 렌티바이러스에 의해 TGFBI의 발현 양이 감소한 림프관 내피세포와 대조군 림프관 내피세포(3×10^3 세포)를 부유 배양하여(suspension) 세포 구 형태를 만들었다. 이후 20% 매트릭젤이 함유된 피브린 겔(3 mg/ml 피브리노겐, 2 U/ml 트롬빈 및 200 mg/ml 아프로티닌)에 림프관 내피세포를 넣고 48 시간 동안 배양하였다. 이후 림프관 내피세포의 마커 유전자인 CD31을 형광염색을 통해 염색하고 형광 현미경을 통해 관찰(도 3a) 및 정량하였다(도 3b).

[0055] 림프관 내피세포에 shTGFBIp 렌티바이러스를 처리하여 TGFBI의 발현을 억제시킨 후 인 비트로 3D 림프관 형성능을 분석하였을 때, 대조군에 비해 TGFBI의 발현을 억제시킨 군에서 림프관 형성능이 감소하는 것을 확인하였다.

[0056]

[0057] **실시예 4: TGFBI 단백질에 의한 림프관 내피세포의 상처치유 촉진 평가**

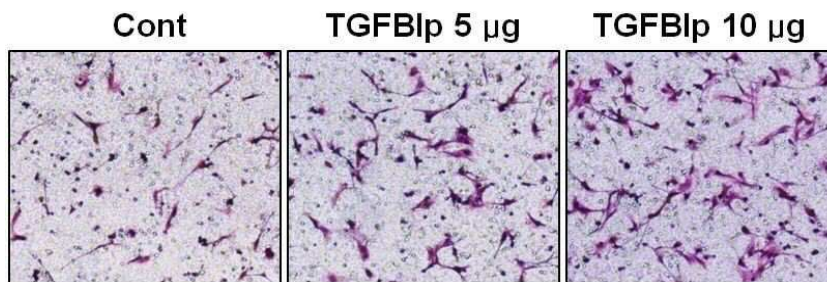
[0058] 림프관 내피세포(1×10^5 세포)를 6 웰 플레이트에 시딩한 후 48 시간 동안 배양하였다. 이후 마이크로팁을 이용한 스크래치로 상처를 유도한 후 TGFBI 단백질($10 \mu\text{g/ml}$)을 처리하였다. 0시간, 8시간에 현미경을 이용하여 관찰하고(도 4a) 사진을 찍어 TGFBI 단백질에 의한 림프관 내피세포의 상처 치유 정도를 정량하였다(도 4b).

[0059] 림프관 내피세포에 TGFBI 단백질을 처리하여 상처치유능을 분석하였을 때, 대조군에 비해 TGFBI 단백질을 처리한 군에서 이러한 활성이 증가하는 것을 확인하였다.

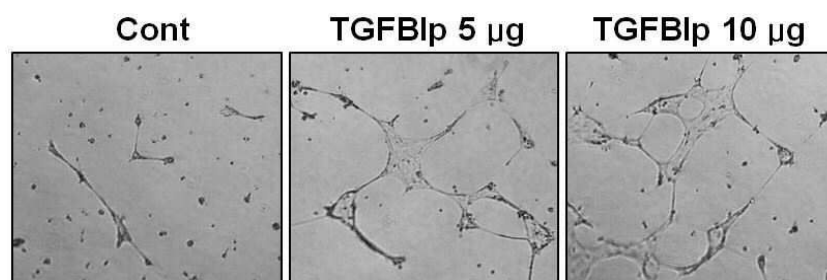
[0060] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

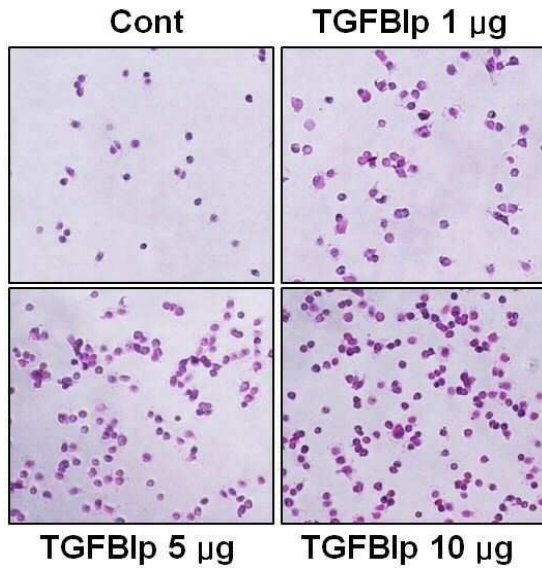
도면1a



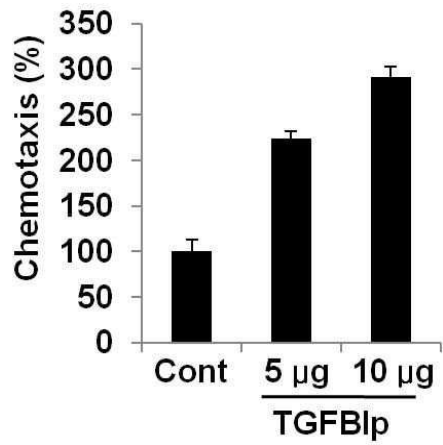
도면1b



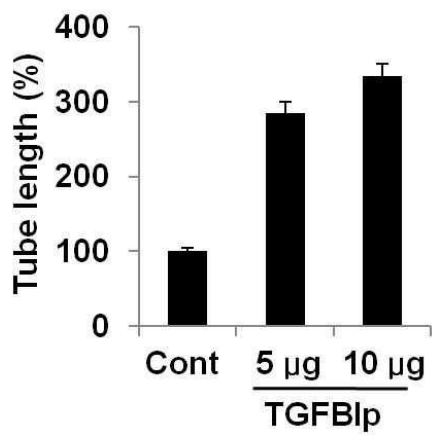
도면1c



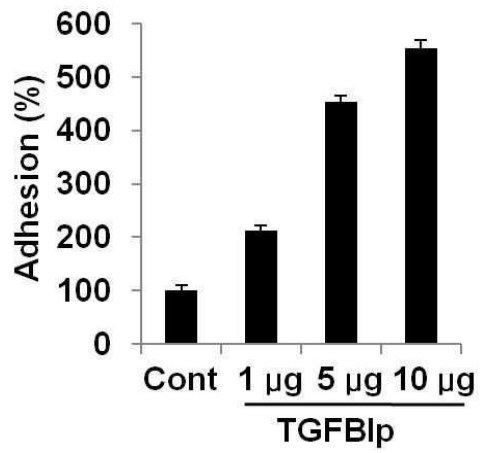
도면1d



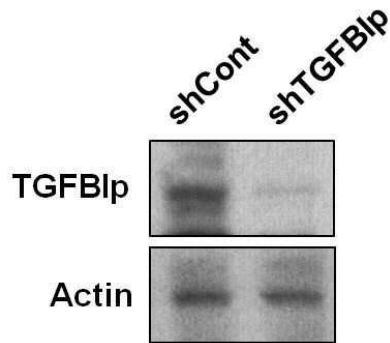
도면1e



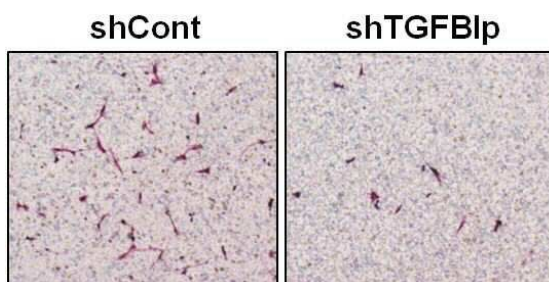
도면1f



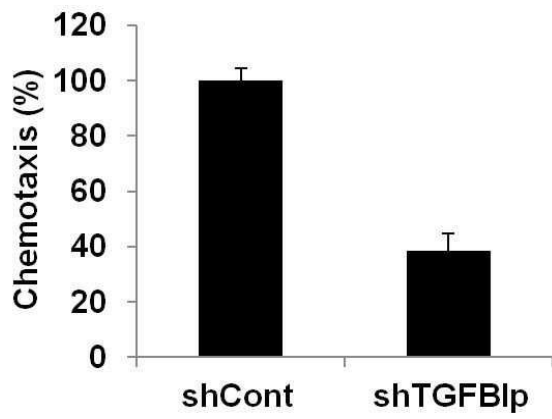
도면2a



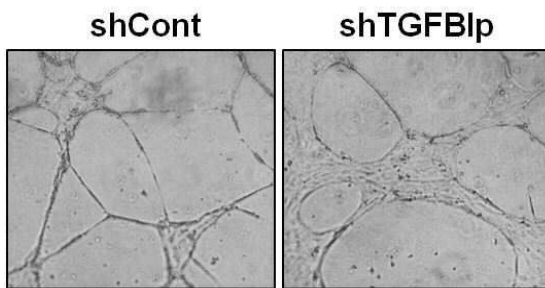
도면2b



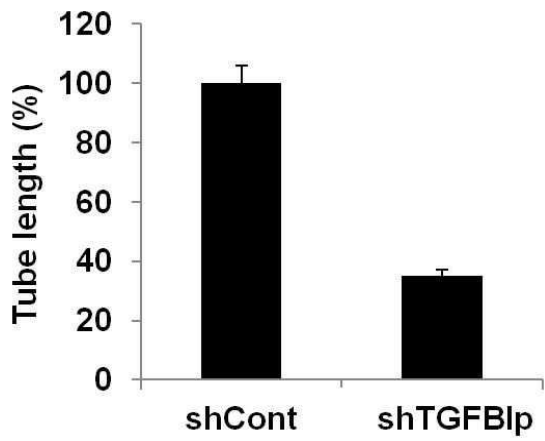
도면2c



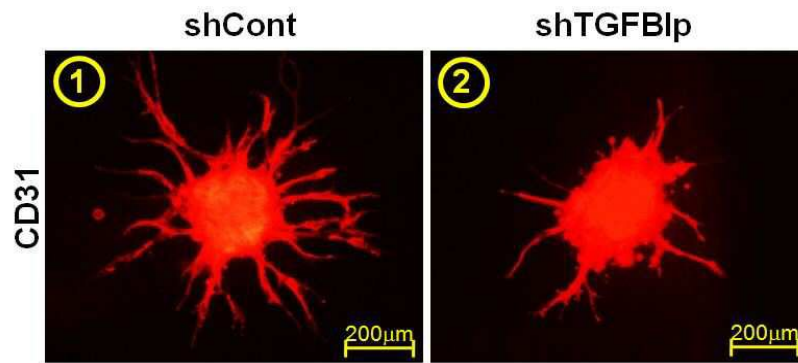
도면2d



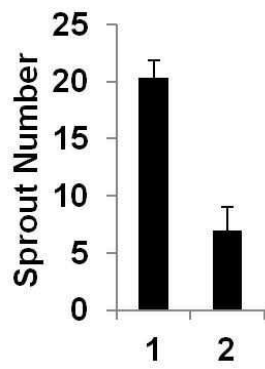
도면2e



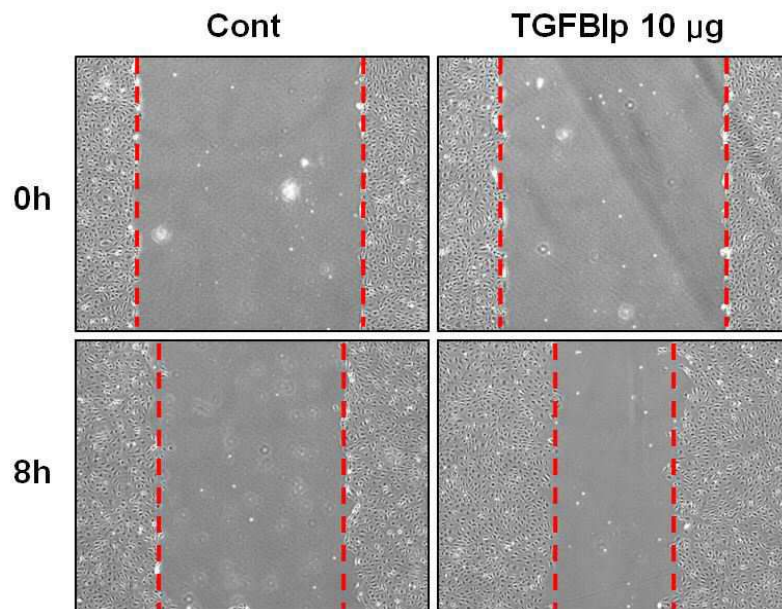
도면3a



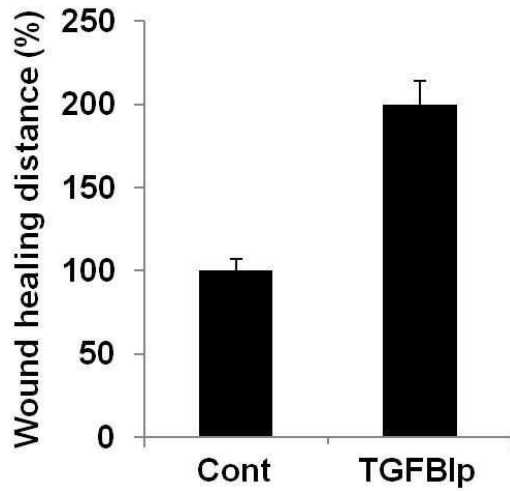
도면3b



도면4a



도면4b



서열목록

- <110> INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY
- <120> Compositions for Treatment of Skin Wound Comprising Transforming Growth Factor Beta-Induced Protein as Active Ingredient
- <130> PN130421
- <160> 2
- <170> KopatentIn 2.0
- <210> 1
- <211> 683
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens transforming growth factor, beta-induced protein
- <400> 1

Met Ala Leu Phe Val Arg Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu
 1 5 10 15

Gly Pro Ala Ala Thr Leu Ala Gly Pro Ala Lys Ser Pro Tyr Gln Leu
 20 25 30

Val Leu Gln His Ser Arg Leu Arg Gly Arg Gln His Gly Pro Asn Val
 35 40 45

Cys Ala Val Gln Lys Val Ile Gly Thr Asn Arg Lys Tyr Phe Thr Asn
 50 55 60

Cys Lys Gln Trp Tyr Gln Arg Lys Ile Cys Gly Lys Ser Thr Val Ile
 65 70 75 80

Ser Tyr Glu Cys Cys Pro Gly Tyr Glu Lys Val Pro Gly Glu Lys Gly

85 90 95

Cys Pro Ala Ala Leu Pro Leu Ser Asn Leu Tyr Glu Thr Leu Gly Val

100 105 110

Val Gly Ser Thr Thr Thr Gln Leu Tyr Thr Asp Arg Thr Glu Lys Leu

115 120 125

Arg Pro Glu Met Glu Gly Pro Gly Ser Phe Thr Ile Phe Ala Pro Ser

130 135 140

Asn Glu Ala Trp Ala Ser Leu Pro Ala Glu Val Leu Asp Ser Leu Val

145 150 155 160

Ser Asn Val Asn Ile Glu Leu Leu Asn Ala Leu Arg Tyr His Met Val

165 170 175

Gly Arg Arg Val Leu Thr Asp Glu Leu Lys His Gly Met Thr Leu Thr

180 185 190

Ser Met Tyr Gln Asn Ser Asn Ile Gln Ile His His Tyr Pro Asn Gly

195 200 205

Ile Val Thr Val Asn Cys Ala Arg Leu Leu Lys Ala Asp His His Ala

210 215 220

Thr Asn Gly Val Val His Leu Ile Asp Lys Val Ile Ser Thr Ile Thr

225 230 235 240

Asn Asn Ile Gln Gln Ile Ile Glu Ile Glu Asp Thr Phe Glu Thr Leu

245 250 255

Arg Ala Ala Val Ala Ala Ser Gly Leu Asn Thr Met Leu Glu Gly Asn

260 265 270

Gly Gln Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Ile

275 280 285

Pro Ser Glu Thr Leu Asn Arg Ile Leu Gly Asp Pro Glu Ala Leu Arg

290 295 300

Asp Leu Leu Asn Asn His Ile Leu Lys Ser Ala Met Cys Ala Glu Ala

305 310 315 320

Ile Val Ala Gly Leu Ser Val Glu Thr Leu Glu Gly Thr Thr Leu Glu

580	585	590	
Gln Gly Asp Lys Leu Glu Val Ser Leu Lys Asn Asn Val Val Ser Val			
595	600	605	
Asn Lys Glu Pro Val Ala Glu Pro Asp Ile Met Ala Thr Asn Gly Val			
610	615	620	
Val His Val Ile Thr Asn Val Leu Gln Pro Pro Ala Asn Arg Pro Gln			
625	630	635	640
Glu Arg Gly Asp Glu Leu Ala Asp Ser Ala Leu Glu Ile Phe Lys Gln			
645	650	655	
Ala Ser Ala Phe Ser Arg Ala Ser Gln Arg Ser Val Arg Leu Ala Pro			
	660	665	670
Val Tyr Gln Lys Leu Leu Glu Arg Met Lys His			
675	680		
<210>	2		
<211>	37797		
<212>	DNA		
<213>	Homo sapiens transforming growth factor, beta-induced gene, complete CDs		
<400>	2		
cctccttaga caagtttcta catgtactc atcttccat caaaccacca tattcgggct			60
ttggccatct gctctccaca gccaagtecc cagtggcctc tctgcttctg acacagtgaa			120
agccattcag atctgtcttg ttggcagcat tctcacttt gagcagcgcc ctctactag			180
gatacccctc cttgactaca accccacatt ctctacttcc tgggctcttc tgtcactgga			240
ggatgactcc caggtgtgaa tcttcatccc gcgtccctca ctcaagcccc cgatcctcat			300
atccagcttt atcctcatgg gatgcttcc caggatgagt cataagcacc tcagactcag			360
ggtgtcccaa accactcacc tacctggcaa gcctgcactc tgcattgtcc tcattctgaa			420
catggcacca tcacctgtg caatgtccag accacaaaca cctacaata tcttgactc			480
tcctttctcc ccttctcct gtatacagac tccaaattct attgagacta ttactctcta			540
caccctcac atttgcccag ccttcccct ctctgcctct accacatag ttcaagctct			600
cccatgggcc cttctgggtt acctgttctt cttgcctcct taagcctctc atgacactgg			660
ccatgtcact tgctccacc catcaccgc taggctctta gctggagtct gggcctgct			720
accttctcc ccttctccc tacccttgac tccactccc tgtgcttcag ccaaccagat			780

aacttgagtt tcgtgaatgc atgcctcagt ttacctgatt aactcatttt catctttcag 840
gcctcagagc aggtatcacc ctgtcagggc caggtgcctc ttcttagctc ccaaagcccc 900
agctactctt catggaacat cattggcttg ggctacggat cttcccaaat tggagctttt 960
tcacaaaggg cttaggtctc actcattcta ttaatccatc tgtgtctccc cagggttagc 1020

agtccaagt aactgacggg tgattaatag atgcttgggt aagtatcacc tctttacat 1080
gtgacaattt gtttacctgc cttgagctcc tccagggcag gactcttgcc tttgcagaat 1140
ctatctggca ggtactgttg cagagatgtt tactgaagaa gggaatgaat tagtaccaag 1200
gtgaggaccc cacccttccc cacgggctcc aaaagcagct tagagcccaa caaaacctgc 1260
cccacatttt tggcgtttct gtggatcaca cgatttactc atctgtcttt caatgagcat 1320
gacaggtggg gtgggggtgg agggattaga gattgaggag ctggggaggg tggtcagctc 1380
ctgggggtca gaaacaagtc tgatgggcca tgggttctg ggaatcagca ctgcctcccc 1440

tcacccctcc ctgcagtgtt ttgtagcctc aagatcagtg agggaatctt cgggccccca 1500
gcatgcagga ccgaagcccc cgagacagct gtcctcagt cccaaggtcc ccatttggaa 1560
gcagccacag gaggcctaag ggacctatac ccttggtttg aggaagactg tggcgaggga 1620
gagagggagg gagggtggc agtgaggga agggctggga aaactgagca cgggcacagt 1680
gcgggagcgg gtgggtgccc agggcagcca gggcgccagc ggttgggagg cgccagcgcg 1740
cccgcctcc ttgcacgggc cggcccagct tccccgccc tggcgtccgc tcctccccg 1800
tcgcagctta cttaacctgg cccgggcggc ggaggcgctc tcacttcctt ggagccgccc 1860

gcttgcccgt cggctcctag ctcgctcgtt gcgcgtctc cgcctccatg gcgctcttcg 1920
tgcggctgct ggctctgcc ctggctctgg ccctgggccc cgccgcgacc ctggcgggtc 1980
ccccaagtc gccctaccag ctggtgctgc agcacagcag gctccggggc cgccagcacg 2040
gtaagccga gccgcctggc caggggtgc ggaaggtcag gtagtcgggg ctgggagcgc 2100
aagccgctgg gggcattgaa ctgggctggg ggcgcagggg acaaagcccg aactaaaaac 2160
cttgacagct ggagcgctcg gacaccagcc ctgcacgcgg tggaaaggaga gagggaggga 2220
ggtggaggac catggaggga aagcgggagg ccgccgcttt gtagaaggga gtggggaagt 2280

ggaccagaga ccttcgactc agccaagag cctgagacgg acagcgcttt cagettctcc 2340
tcccagccac tgcagaaaagg gggaaatggc aactcttgg ccataatcac cgggggaggg 2400
tgccaagggc aaagcccacc cagcagtaca cctattcaa cccagccagg cccccggcca 2460
gcgactccag acaagaacct gggccacaca cggtggcagc atctaagggtg ccccaggctc 2520
ctgtgctcct ggccaggccc tgcactcaga cactgctggc acccgacact gctctctggg 2580
tacagcaagg gcaatgtggc acttctgtc ctgcccgatg aagagcagga gaatgcactg 2640

ggccctcaca cacactgttc aaatggggaa actgagtcct gagtggttcc actttccac 2700

agtctgaag tgtgcaactgg agccaggatt ggagtctgtc ttaaagtaat agctgggttt 2760

gtaaatgtag gacactatca ttgcaggaat tcctttgaga ccctgaagat gtgttggtt 2820

taggagacaa actcaagcag aaggtctggt ctgatagtgg ccctaatact gaccaggca 2880

gaggcaggca acattttctac ctcaaaaacc aggccatacc tgcgtcacia ataccaggc 2940

tttctgcag cttccagcct acctgggtgc accaacttct tttcataac taggtaaaac 3000

tatatatgag tagaatcttg tagtgactcc tcagaggaag cctaataacc atcgggtct 3060

ggcgttcaca cccacaagca atgcccacaac ctccaagaga ctgggcagat ctgtgctcaa 3120

atcaaaactc attgttgggg gtgatagagt tgacttcaca ggccctgaaa gtcttggtc 3180

cttgcaactag gagtgtctctg ggtacgggta caggctgccc cttgtagggc atagtgtc 3240

ttgtttctc tacttgtggc tttatggtct aggcctttca ggagtttggg gctctggcgg 3300

agagggcctg ctgggagcac atctggccac cctgcagagt gaaatcaaac caggcctggc 3360

tgcaacctca acacctcct ggaagagga gaatactgg gatatcctgg ggtctttctg 3420

gaagtgggag aatcagcttt gacttgggca gtgtgcagaa tagagtgagg ggggatgtca 3480

gaaagatgag agggatatga ggctcaaca tcaaatgca agcacctggc atttttatta 3540

tctctgcca cctctcgtt ggtctctctg cctttctgc caatgaattg tgttatgtt 3600

gggtgcctca atttgcctag gagggttcta tttctctgt atcttcgcca ctaagtcagg 3660

agaagatcct tatagcatgc cctgcaacag tgtcacctgt aaggcatct ctctgcacag 3720

ccacagtga ggatcctcaa aggtattgag ggctttccat caagagccat ctttacagca 3780

aacctcttc ccttcagagc ccagaagagt gctgaccagc tggaaaacag ggttttttc 3840

ttaaagcag atgctcttga ttatgagttc cagatattag atcaacttc ccaccatacc 3900

cctgcaggca aagcctctta attagcttcc tgcagcacag ctggaaaggc ctattgtaat 3960

ctgtgatggg cagagtaatc taagaagtca caggagcacc cctgtcccag tagaatctgg 4020

atgcgcaggc acatgaacca tggcaaaatg gttgcaggca cagtgtatt tactctgatc 4080

taactgtccc tgttaatgcc acagggtgc ctggcctggc acacaggct gtggcgcctt 4140

gtgcaaatgg ataacttgt tctagctcca gcctttcatt caaagtgaaa actgttagaa 4200

agggaaggaa aactttgcta ttttaaggaa ttgtagctg ctgctgata tgaaggaaga 4260

aataacagct gtgccttctg tgtgcgcagc actcgattgc cgcttttct ttcgacctca 4320

ccacaacaca gtgagatcta ctgttcatgt tcccatttta caggaggtga aactgcagct 4380

tagtgaggta gagagtgact tagttcagac acagaatgct gttgggagag taataactat 4440
gatatggtct cttgactccc agctatatct gtgttgctat agggaagggg aaaaataata 4500
ctgaaagaga agtaaaaata caatcacact tccaacatc aaccacaaa aactgaactg 4560
aatttcctga agcacttggg tttcaaatct aagctgaaca tcaatgctgt tattcttgag 4620
gcccagaagc aacttgctca tttcaattaa gcttcagcat gaacttccta tgtacacagc 4680
ccaccacac tccccgatgt gagaaggaga gggtcacagc cgccccagc ctctgctgct 4740
gccacaagga cagcagcagt ggaaacattc agcaaaggaa tgttggagcc acatccacaa 4800

gagactcact gaagattcgc caaacgccta cggaaagtgg caggaattc attgacagta 4860
attgtttcct gcttgatcag attgaagagc tttctgggatt ctgtaacaat aaataggacc 4920
gggggctgga gtatggccag caaggactct tcaggggta ttcagggact gtctaacctg 4980
tgaatcctag gcagcaaaaca gaaaccaggt attcagaaat ctggaggatt tggtcaggcc 5040
cagctaggac tagggaggca tgggcctctg ctggctgtgg tcccttctcc agccttact 5100
tctctgtcc ctagatcctt acatggattc attaatgctc attgtccctc ctgggcccac 5160
tcactttcac ctgttgaaca aaaaactggc caagaggtga cagtcatatc accgcagaag 5220

agacagggca gagaatgaa ggggcagaat ggactccac ccaaaagcct gactctgaat 5280
attgagaat tgttcaagtt cctgcagagg aatcatgatg gggacagtag gtgtagtttt 5340
tactgcaata ttggtgtctt cttacaatat acgctgcaca tcaagtgatg tctgtggatg 5400
gcattcttaa agtaacaggg aaattgatgt taaagaaata cttcatcctt tgggtgatac 5460
ctgaagtctc ctgagcttgg aggtcttgtg aaagccctca gtattgtttg ttttatttgc 5520
tttctctga cttgtgatc agtcagatgc atgctgect ctggctcagg aagatcaacc 5580
ctctcctgac tgaccacgcc tctctgact gaccacgtag cacagcagct tctttcct 5640

aggggctcct aatgaagctt tcacaatcac ctggcctgag cacagtttgg gtcaggactt 5700
ggtatatact tgaaaaaaac atgcaaaacc aaaatcctgt ggttctggaa aaggcttctt 5760
agcagaacc ccagacattt aactctgct tttcacagg gtcctgagg attctttgga 5820
tctgggtagt ttggggagca gtattttcaa caagttcatt tcgtgctcct tctacacct 5880
gcctggatgc taggccccat ctagaatgtg aacaacagaa caaggcagaa cacttgtcct 5940
caaggttctg ttgagtgtta gatgcagaga agagacacc cccacctccc cgcatcactt 6000
acaggaattc tgtttggaac ccaacatcaa ataaggaccg tatccactgt cagaggatgg 6060

gaagcagcat gtcactctggg acattggaga aaggctcctg ggggaagtgg gacttgagct 6120
gtgatctaag taatgaacaa ctgagagtta aatgggagag catcccctat cagggtcctg 6180
agagcaacca gccatggttt aaaccagcta taaagcctcg ggtttatagg atagacagta 6240

acaatggctt gtctttggga gccaaagcagc tggccagcgc atgcagagca tgtctgtatg 6300
 gagagctgcc tgagagatgc ttttgtttac acttatcaat tgcccatgtc aaagaaggat 6360
 atgtacatga agttacatca gtatgtaaga gagattttaa caatttttgc aggggaagct 6420
 ttcattggggg ctgatgggaa tctaggtaaa cagaaccaa gtctaaacc aagatatccc 6480

 cagiaccaag actgaaatga ctctctctc tatctctaga aagtccagt gaccaagga 6540
 ggcaaacacg atgggagtc ttaaagtggg tggacgtgc tgatcatctt cctaattctg 6600
 ctgcttttgt tttcagcccc aacgtgtgtg ctgtgcagaa ggttattggc actaatagga 6660
 agtacttcac caactgcaag cagtggtagc aaaggaaaat ctgtggcaaa tcaactgtag 6720
 tatctgtaac cagccaggag accaagctgt atgcacgtg gctgcagttc cccagggcct 6780
 ggccagcct tctagaaggt caggttgcct aaaaagccat gaagatgcat gtgcgaacat 6840
 gctgggacc tgcgtgctag ggagtggcat ttttaggaag ctggccaatt ttgttttga 6900

 ttttaaggc tgctgacaag acttggagac attttccagg gctggtttgg gtttgaaga 6960
 aacatgaac actgcgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgttc tcaatcctca taaaataata 7020
 cagatatgca gtggagaagc caccagcatg tgactctgga aaagaaagcc cattggtgaa 7080
 tctgtactaa agaatgcat ccctatctta cagtcctaag gtaaacacc caaaaagact 7140
 tagagcacta aacatatgca gattatgaga cagcatagca tataatatt gcacagactt 7200
 cctcattcaa accctagctc tacctgggcc agtcgattca tctttagaac cctccattgc 7260
 tttacctgaa aagttcgtat aacaaaagga cccacctat ggggttgtta caaggattga 7320

 atgaaataat gtacataaga gactgaatat ggtgccagc acatcagc gctcaataaa 7380
 tgctagctac tattattatt atcaccctag atttgcaaat ctagaccaca caagcagaag 7440
 taagagtgcc aacggggtgt ggaccagtgt ggttacaata ggcttgttg atgtctgtt 7500
 cagcaaggag ggaggcagct tttacccac tgcccagctc cctggtgaa tcaggtgcat 7560
 gttctaaca tttctgggaa acctaatctg tttggcact gtcaacagat ctcaaagctg 7620
 gctgtctcct atagctagga agatgtgtat gacaaatctc ctgagccact tgtgaaggcc 7680
 tgaccttct cctgtctcca tacataatgg gatgattaag aaactctaag ccactctctt 7740

 aagcactttt caatgttagg gatttttaag tttattgtt tgacattgct tttgagcaga 7800
 catctctcc aatttaatag ccaactgaaa gaagagaaaa tgctctttcc ttaaactgta 7860
 tgtggaaata aatattcaa tgtgtgacc tgattatgtt aggcaattag caatcctaat 7920
 atgaattgag ggaagtggg attcatggca cagctgggga gataccagca gtcctggga 7980
 gcctgtccag ggcaggtcca tggcagctt ctccatgct gattgacagc ccagcctgca 8040
 agctaaaagt tgagttagct aggaggacac actgccaaga ttcagctaac agacaccag 8100

cgatattctt gctgctatga acaaaaggag actatgcaaa ttatacacca cccattcttc 8160

caggatgcct gacttaaaaa ataagaaaa agatgggccg ggcacagtgg ctcacgcctg 8220

taatcccaac actttgggag gccgaggtgg gcggatcaca aggtcaggag acagagacca 8280

tcttgcttaa catggtgaaa ccccgtctct actaaaaaaaa taaaaaata ttagcgggcg 8340

tggtagcggg cacctgtagt cccagctact cgggaggctg aggcaggaga atggcgtgaa 8400

cctgggaggc ggagcttgca gtgagccaag atcgtgccac tgcagtccag cctgggtgac 8460

agagtgagac accgtctcaa aaaaaaaaa aaaaaaagaa aagaaaacct ttagtactga 8520

ttgatttttt cccatgtgtg tatattatct actcaaatta acaattaatt acttaattaa 8580

acacaaagcc aggcctcacc taattgcttc ttggaagtg accagagtgc tagtgccaag 8640

caaaacaact ttctatatct caagagccct gggcttcaga gggccatctt ttttgtaat 8700

tcaagtttct ctgaaaatgg agacccttt atgatgacaa gctggctaca gggtagcatc 8760

tgccacactg tttcgggggt gccgctgggc tgaagcattt gccagctag ttaacaatag 8820

ctcgataaca ttcctatca gtgtccaggc tgagaatact gtcagtgatg agtcgccttg 8880

gctctgtac ctgtatcttt gtgtgccagg acaaggcaca agcaacagag ctgtgtgttg 8940

cmetaatgtt cctgatgagc aggtcaacc ctcgggggca ggtttggata tgataatgtg 9000

gtgatgtggt ggccagctc cttaccag tgagcacaag gggagtctc taggaaaagg 9060

aagaaatgtc tggatgaggt ggggagatgg ggttcagagt ggactcaggc aaagcccgat 9120

gccagctccc agctgttggc ctagtctcac aaagccagaa ggatagaca ttacattca 9180

actctgaaat ttgtggccac tgctttgggc aacttcaaag agagaaaatg aagatagaaa 9240

aatattatct gatataaac ttctaggaca agagaggccc ttctggaac attacatgta 9300

gtattagaa ggtggagctg ccctggaaaa gatccagaga actcagagag aggaagaggt 9360

ggaaccatc tctgttcttg tagagagctc agtaagagtg gcttggcagg gctcctgtgt 9420

acctgagacc aagaccagtg aggaggctac tgtctgacca ccatcggtc agaattcagt 9480

gcatgggtg gtcaggtggg aaggggagag gactgtgctg gctggagtgt atgttatcct 9540

gggaaaagta ggtcctaga tgcctttagt tgagtgagga gcagactggg aatgggagc 9600

acagttagtg ttggggcaaa aaggactgtc tctgcatgag gtccatagc agttggaatt 9660

ttctcagcaa gactccagag aaggaggctg gagcagaggt gtatgttggg atgaaaagga 9720

gtaaagtatc atggggagg aggcagctca ggttgtcaag ggtcaagaaa ccagaaggag 9780

aatttcacct tggaagcaga caacgggtac caagcataca ggggaatact ttgtggtgag 9840

aggtcacaca gagatacagg agccgacctg gtgagacagg agcctggagc cacctgcctg 9900
 cttttgtgag gccccagact ccaactgctat catcagggtga agctctgttg cctgcacaca 9960
 aaagcttttc tgcatttaca aagagagaag ggctctgagtt tctggtgcaa tgcgtcaagc 10020
 tgacatatgg actttattac aggaagtggg taccagtggg tccctattta gtggctgtta 10080
 ttgtgaatth tattgttcgg aaattcactt tagcatttat ttcagatcct aaatagcacc 10140
 ggagtgatac aatggctaata caaacaaga gggctgtggg gagcagacag tcagcatccc 10200
 cctctgtgat ttcaggccct ggtttgatta gtagccataa aatthtttac gtgtggcact 10260

 ttgagcaaag gtgcaggaaa ttgtggtcag gaagcctggc tgcctctcga caggcttctt 10320
 ttgtgctagc cccagggaga ggaggcctat ttaacagcca agtccaagtt gacatcatgg 10380
 gactggaata gtcatagcag gagctcagac atcataaacg tggcataggg agggctggtg 10440
 gaggagctag cgggtatggg tggcagctat tcattccaaa agtcttgaat ttgtttcacg 10500
 agcaacacat ttcacaagtg cgaagccctt ctctggagcc aagatgagct ggcagagcac 10560
 tcctgtttct ctagtagcaa gtgttccttt gccaggggc aaaaatatta atactccttc 10620
 agcactgcat taatgcttaa agatthaaact thtaagaga tcagctggtg catggtcgag 10680

 cttttccatc agctggcagg gctthttcag taggtgtcct tctgggcagg gcaactgggga 10740
 cagctgacgt gaaggtgaag aagagctgtc gthttcctcc cttatatccc acaaccttgg 10800
 tccaagagg aaaaaaaga agatggtgag aagtcaccca agcagacccc agaccatac 10860
 tagtgctccc thtctgttt catatccctg tgcagccagc tgggatctct tgaataatct 10920
 gctctggggg cactgagatt ggacatacac caaacagcgg agatcgacca aacgctctg 10980
 ttgggcagtg thtctgagg gthctgtccc attctgtaaa ctaggaggct gactagctga 11040
 caaggaatth tattctgttg ggtatthaca tgaacctatg tgccacctgg ggtaagacc 11100

 tgtgtaggt agaaacatga cthccaaaa atgtccacat cctaatctct aatthtghaa 11160
 atathatccc thactggaaa aagagactth gcagggtgta thaaatthag gatcataaga 11220
 gggagagatt atccaggatt atthgatgag thaatataa tcatcagggt actthaaaga 11280
 gggaggcagg ctgtgcctgg tggthcacgc cththaatccc agcactthgg gagactgagg 11340
 cgagcgggtc acgaggacag gagtthgaga ccagcctgac caacatggtg aaactcccc 11400
 thtagtaaaa aaaaaatthc aaaaatthagc caggcatggt ggtacacacc thaatthcca 11460
 gctactcagg aggctgaggc gggagaatth cthgaaccca ggaggcagag gthgtggtga 11520

 gctgagatcg caccactgcc ctccagcctg ggcaacagag caagactcca thcaaaaa 11580
 aaaaaagag ggaggcagtg ggatcagagt cagagaaggc aacgtgatga thaaagctga 11640
 cththgagtg atgcaaccac aagccaagga atgcaggcag cththcaag ctggaagga 11700

cgagcaatgg attcttcctt acagcctctg tgaggaatgc agcctttgat tttaaccca 11760
 taaggccgat ttctgactct agcctctgga attgtaagat aatttgcag atctcaagcc 11820
 actaaatttg tggtaatttg tcacagaaag caatgggaag ccaacacagg ccttatttgt 11880
 tgacttatag atgcattttt ctttatttca atgtactttt atcaatggtc tcatgtaggg 11940

 tattgctttc aatgaagata ttaacatagt ttcaacttta aggtttatat ctggagtttc 12000
 tttagaagct tcacaactga ccacttagta aacagtaagc atctgttaag tgcttctcat 12060
 atgtaagttc attcaattct cacaatcaca ctataagata aatatgatta ttagccatt 12120
 tacagatgag gagacaggct caaaagactt ttatgcaacc tggtaaagt cttcactgg 12180
 taagctgagg aggtctgtcc acttcctttt gctgccccca gggggtatca agcctggcag 12240
 ttagtgtcag cgacttagga ggtgaacaag tgagcaggcc ttaggacct ggctaaactg 12300
 ccccaggctc ctgtctacag cctcaaacct gtggctgtgg gtcccagaga caaggcctcc 12360

 tcagcatcag agaaggatgc ctttgtctca gggcatcaa ccttctccag gttgctcacc 12420
 ccctgctgta aaggggatcc ccaagaccgc tcatcagaca aggagcttgg gaactgagga 12480
 gacacagtca gcctccagga gtgccccaaa tgccctcaca tgetgcatac agattgccac 12540
 aaataaagta catccacatt ctgaagactc tgetctcacc accaaccagg ctggccccctg 12600
 gtgagggctg tagtggttga ggcctttgtt ggtagacggt aggttaaagc aagccatgat 12660
 tttctattgg gagccttcag aatcagctca gctgtgtttc caagaccagg agggcagaaa 12720
 gcaaaccatc ccaggcaagc agtccatggg ccatgtcaga tgtctagacg ttatgggtct 12780

 gtgtttgctc tgccattcct ctcggaaact atgatgccct gtatggttta ccttcagtca 12840
 caggtgactg gcctacaggg ccattccttg ttccaacgac ttctcgagta taattaatcc 12900
 ccaggcattt acggccagag cagccggcca aatccgtgaa gtgcagtggg tgttttaaat 12960
 tatattaact tcttggaaac ttattttagg gagagaaaac tcagtacttc tctctatcca 13020
 atcttgagta aaaatgttag aagggactgg tggagagcct cccagacatc cctacacata 13080
 gactttgggt tgacattatc tctttgcacc ttccttgaac ctttcttcta aattaggtgc 13140
 cttccctaat ttaggcacct tcccagtact agtctgtgac ctgttaggaa ccaggccaca 13200

 cagcaggagt tgagtggcag ggagtgagca ttattgcctg agctccgct cctgtcagat 13260
 cagcagtggc attagattct catagcagtc cgaatactat tgtgaactgt gcgtgtaagg 13320
 gatctagctt gtgcattcct tatgagaatc taatgccca tggctgaga tggaagagtt 13380
 tcatacaaa accaccctt cccctgcca ccatctgggg aatattgtc taccacgaaa 13440
 ctgatccctg gtgcaaaaa ggttggggac cgctgtccta agggatctgc tttttctgac 13500
 ctgaggtttt tctttattag actgtatctg gctgaggaga agcctgaagc ctttaacg 13560

aacagctttg gctgatgaga ttagattcag aaaccaacag attggtcttt tctatgcagg 13620

gaagcctagg aactgggggg ctatggctgg gaagcccctt attgtttcca tcctttccta 13680
tgttcactct ggaggaatgg catcagacc atgctctgt gattgctccc agcccatcca 13740
accacagcat ctatgttctg cctgggacca gggccaggga gcatggcaca ctgagctgag 13800
tataaggaga gtggagcagg ccaactgccag cccagaaaat tttggtcaaa gttgcctgaa 13860
atcttctcag ccttcgattc acagctgctc tctgctgctc tggggccatg cagaccagtt 13920
cagaaaagag ttaatttgtt ggggcagttg gaggcaggtg gactgccagc tttgacacct 13980
tcccagccca caggctgctg cactggggct gaaggcgtgg ctaaccctg cacacctaga 14040

gagtgcaga gatccagac tgggcagcag gaaggcaaga ggattaagag agagcttctt 14100
ggctgaaagc cacactcggg taaccaggaa aaagcccttg gcacgagaag actcagtggc 14160
ctgagggact gagccttggg tgttgggcat gtgctgcata agccatccat gtgtgacagt 14220
agagtgtagt ccagccactg tgggacatgg gtgctgaaag accacatgga gaggaacagt 14280
gagtgtgac aagggttagc cttgatcact ttggagacac cccctgtgct ttctagatgt 14340
cagactttcc aaatctgtct gctatcctcc aaacgtgcat tttcaagagc aatggaaaaa 14400
ggattggact tgatggaatg cagcaagagt cctaggtctg ttactaccta cctatgacct 14460

taagaaactc cttcaccctc cagaaccctt acagctttct ttctgattct atcatgagtt 14520
actctactcc aagctgagac ttttctgctt agatctatcc cttctccta aacccccaac 14580
ctccatttct cctgggtgtct ttccttacac acccctcagc atacacacac acctagccac 14640
aggaaccaat gagttaatat ttgaggagt ggttttcttt tgtcctcaat gagatcctgg 14700
tgaggccact tgagctgttc agctcccttg cggatatttg gggatggaac tcagaagcca 14760
acaatataga aaaagagtct ttggccagct tteccagggg ctccatgcca tagagagtac 14820
tgcacccgtg tgcacagggg gccctgacat gaggactttg aggataacac tattcctcca 14880

actctgcttc agcatctcca tggattttca cacagacact ttaggaaaga aactaagttt 14940
ggggggactt gacctaatcc cacatcccag cccagtaat acagccctgg aatttatcac 15000
agaaagccta gaatcccatg catatcccat gcatatgcat ccctagtctt atgggttcaa 15060
ggcttggagc tctcctgga tttagctggg aaaagtggc agacagtctt tctctgtctt 15120
ctagaatat ggactagaat cgtgagtgtg agattgcaag taacttttaa aatcatctag 15180
tttaacttca cccatttca tagaccaaga aactgagacc agagagagaa atggactttc 15240
aagttcacc tgctagttac tgatggatca caagtcaaat ctctgattc tagcactgtt 15300

tctcttacac cacaccacct ttgaaagtgt gtcaatcaaa tcttacttta gttgcagagg 15360
 atgacttttag tttctgaaga taaaattgtg agtcaatcaa gatcagtccc aagacaatag 15420
 cctgttttagc ccttataagt tcagggatga aaggttagaa agaaacagga tgggaaggagg 15480
 actggagaaa aaaacaaaag aggaaggaag gaggaggaag caaacaggaa aaaaaagaa 15540
 tgtgcatagc ttgtcactcc tcagtcattt cctgggagcc catttctagc aaagtgcag 15600
 ctgcaactcc ctggccacct gagcatctta gctgatctgt ctctgaaaca cccctggag 15660
 aacagatgaa tcaggcttca tcttcgctta actaagtctt ccctgagacg actccattta 15720

 aatgaacaag agcaggattt cctgggcaca ctgagagcac cttccagagg ccctccaga 15780
 gcctaaagc ctgtatttct tccagtcggc ctgtttcttt cctggtgatg tcattaaacg 15840
 cccittgaga gtcccacagt gagcagttct gcggtaaaac ccgctgcaat taaagtctga 15900
 gtcctttct gtctcaaagg gcatattcat atagaagaaa ggaaaaggaa ggactggctg 15960
 tttgcatttg gttccagcc tgttgagtag aggtcgtgct cactccaccg aaggtacagg 16020
 gtagccttca gcagaacctg gggatttgg ttaagcaag tctttcttag gtgtgggctt 16080
 tcagaacact tcttctctg caatattatt tgaattctc agtgttttag ccgtccccag 16140

 aatattggtt cgttaaagct gtgtatttca gatctccaga cagtggtcac tgtttgtata 16200
 tttcaattt caaacagaa aacaaaagtt cttattgatt actttttta tttaaaaat 16260
 aaaaagtaag tatcttcgta agaggagctt tgttttaatt ttaaagtta aaatttgatt 16320
 gtgaagacag agaaaaactt gatgattgta gatatatcc cctctttggc tattcaatca 16380
 gagaactaga aaatcatgag agatttaatg accactgcct gatacacata tgtgttttac 16440
 agatgaggaa actgagacc agagagatga tgaattggc tgaggatggc ccagctggtc 16500
 agtgacagac tcagagccag agctggtgca ggctctttc tattccttcc tgttccctt 16560

 caggaacact caccatcggc tttctgtga ataagtgtga gataaaatcc ttggtgcatt 16620
 atgttttcta gtcacaacat tgactaggct gccagagtcc tctgttctcc cagtgggtg 16680
 gctgtaggtg ttggcagccg ccaggagcat tctacagaac agaggaggag tgagactctc 16740
 cttgctcagg aaaggcagac ctatgactta gcaaatgact cctaagagga gagtgttca 16800
 cccaccattc ctcttcttg gctgtggagg caacttagtg gagaggggcc agatgacctg 16860
 tgaggaacag tgaagccctg cctaacacaa tgtatggtg tcttgttaca gattcatcag 16920
 ctacgagtgc tgtcctggat atgaaaaggt ccctggggag aagggtgtc cagcaggtga 16980

 atgaatcctc cgggccttgc ctgttgggtg ggggtggaagg gaatggtggg agagaggagt 17040
 accacataa aaggcagcag agtgtaatg ggggcagtgg cacaaggaca tggcattctc 17100
 cccacgtgcc cactggcccc aggtctctatg cgaggggctg aggaatgaa gctggaaaca 17160

gcgcatttcc tgagctgctc ctcctggcct ccttaccaca ctggtggagt agactccaac 17220
 tgtggcctgt ccatgccctt cccagcaggc acaggctcag gctcaggctc ttggcctctg 17280
 cctctggctg ggagtgattc taaacacatc cagcagggtc agcctgatag cccatcagtt 17340
 tccgatcagc tctgctagag agccgatggg atgtgggagg agggggtcac tggtgggctg 17400

 gcaaccccaa gccatcccca tctccctctg tgtctaaact tggccctttg gagttcggta 17460
 gggagaagag ccataggcca ggtgggctca cccagagtca gcagagagtc ccacaaatgg 17520
 ttgactggg cgaaagacag catggcacct gtgaatttta ttagagcttt tcttttagtg 17580
 ctacacacaa gtgactgtac aggggagtta gtattttgtt ttaattttga aatagagtca 17640
 tcttttgta tctcgggggg attgattcta ggaccattc taggatgcca tatcctcaga 17700
 tgttcaagtc cctgatataa agtggatag tatttgcag taatctatgc atattcttcc 17760
 atgiacttta aatcatctca agattactta taatacaaaa tataatgtaa atcctatgta 17820

 agtagttgtt ataccctctt ttaaattttt gtattatctt ttattgtatt tcaaaaaata 17880
 tttttggtcc atgtttagtt gaatctgtgg gtgaagaacc cacagatagc aaggccaac 17940
 tgtattggct attttttag ttaagaatgt gagactgagg ccaggcgcag tggtcatgc 18000
 ctttgattcc agcactttgg gaggccaaga ggggacgac acctgagcca agaattcgag 18060
 accagcagcc cgtgcaacat agtgagacct tgtctcttaa agattgtgag actgggctgg 18120
 gcacgggtggc tcacgcctgt aatcctagca ctttgggagg ccaaggcagg tggatcaact 18180
 gaggtcagga gtttgagatc agcctggcta acatagttaa actctgtctc tactaaaaat 18240

 acaaaaaaat tagctgggtg tgggtgggg gcctataat cccagctact caggaggctg 18300
 aggcaggaga atcgcttcta tccaggaggc ggaggttca gtgagctgag ataggccct 18360
 tgcactccag cctgggcaag aagagcaaaa ctccatctca aaaataaata aataaataa 18420
 taaataaatc atgagactga gacataacag gaaggagggc aatttgggtg gttccaaggt 18480
 tcctagagta tgtgatggga gaggttgggt cgggtggggc catggaggtg ctgactcaag 18540
 tggagggaca ggtggggaaa tgggatggga aaagaagatt gaccttagaa ggggagctca 18600
 acctctgaac cctaatttca gacccttcaa aatgaatatt aagctcattt tggctcaaga 18660

 aacaaaaaac aatgaacat gaaactcatt ttggtcttat aaggtctgag aaacccttc 18720
 taaacttcaa gctgctttaa gaaataacat ttattacct gcaaatacac acagtaacttt 18780
 ggagatttat aatagtctct tattctaata gaagccatta gggaaccagt ttcaataaac 18840
 aggtaaatct gtaagactag tttgtaatta ggatatctgt ttccagtgtc cattcctgcc 18900
 tctgttatct aaatgtctgg gaacaagagc tgtgctctgc tgtgtttaaa atgattaaaa 18960
 atcaccaatt agttgagttc acgtagacag gcatttgact tattgagttg ttttaagaag 19020

actataacaa gccttaagcc ccccagaac agcctgtctt tgggctttcc cacatgcctc 19080

ctcgtcctct ccacctgtag atgtaccgtg ctctctgtca gagaaggag ggtgtggttg 19140

ggctggacc ccagaggcca tccctccttc tgtcttctgc tctgcagcc ctaccactct 19200

caaaccttta cgagacctg ggagtcgttg gatccaccac cactcagctg tacacggacc 19260

gcacggagaa gctgaggcct gagatggagg ggcccggcag cttcaccatc ttcgcccta 19320

gcaacgaggc ctgggctcc ttgccagctg tgagatgacc tccgtctgcc cgggggactc 19380

ttatgggaa ctgccttact tccccaggg gtggcatga tgaatggag tctgcagtca 19440

tttctactg tttcaggaag ctttctcctt aacccttag aaaaggctgt ggaacttgag 19500

ctaaaatag tcttaccagg ttgcgtctaa tgccccctt tccctactgg gcagaaagac 19560

ttgggtgctt cctgaggagg gatccttggc agaagagagg cctgggctca cgagggtga 19620

gaacatgttt cccagagtg caaggacca tctcttaac acagagtctg cagcccctaa 19680

ctgacacct gtccttctc ctaggaagt ctggactccc tggtcagcaa tgtcaacatt 19740

gagctgctca atgcctccg ctaccatag gtgggcaggc gagtctgac tgatgagctg 19800

aaacaggca tgacctcac ctctatgtac cagaattcca acatccagat ccaccactat 19860

cctaattggg taggggatcc ccagccatc tgcattggcc ttggtgcata atgaacctat 19920

ttctgttcca tgttgggct ggtttctggg gtttaagctg tagacaacc accctcttg 19980

tgctgtctc tccttgggcc ctctattcca cagcttggg aaccacatt ttgctactgt 20040

gtttgaaaac actgtttct cctccgggg ctttgggact atgcctctgt tgtgttgact 20100

gctcactct gctgttctc tgggcagatt gtaactgtga actgtgccg gctgctgaaa 20160

gccgaccacc atgcaaccaa cggggtgtg cacctcatg ataaggctat ctccaccatc 20220

accaacaaca tccagcagat cattgagatc gaggacacct ttgagacct tcgggtaagg 20280

gactgccctg ggtggaggcc caggcttggg acacattgcc tccaagagg ggcctagcag 20340

gaaactctct gcaggagagg tagaggatgg ctctgtagg ggaacataga gcaggttccc 20400

ctgaatgcc ttgaacatgg agaattcatt gaccagacat tcagcttgac ctaacctgtg 20460

aaattctcca tcttctttat aaagtgttcc cttccttggc tcccctggaa aggtcagtgg 20520

tgtgtggtg cagcagcaca gtgtcctctg agccctggac ctgcactgtg gcttccagag 20580

gtggcagttc ccacatggg tactagaata aatggcctat caggctgtgt gtgctttggg 20640

atcacatgtc cccacctag gacctggtt ccaaccatac gcatgttctc ttggagccca 20700

gaacagcaga gaagccacca gtgtggacac agaagtcaag ggtctgattt ccagcctggc 20760

ttctgactgc tctggggccg caggaatacg gttccttccc ccatgccag caggcatttg	20820
tcttacaact ggaggggaag gcatgttctt cttggcaagg actgctcagg aggaagtgga	20880
ggcaggctgc cctgtcaggg tttttgcctt gattcaagga gaacttcta accacaaagg	20940
atacaagtgg gagtgaggcg gacctcctt agagatctcc aacacagaga gacaaacag	21000
ctggggctgg ctggcactga caggcctcgc aggtgtggat ggctgttagc tgggagcttc	21060
gctgtctaag ctctctccc atgcttttct tctgggttgc tcgaaggacg ggggtctgca	21120
agaaaatgat gttccacat agttggcagc acgtgaacag caattgatcc ctttgcacca	21180
cctcctctta ctgtttagat ttggtaaata tttcttctt cctcttctg acctccatt	21240
ttgccgatct ttccttctta taacacatac ttactagta cctgctactt cccgggtggg	21300
cctatgtgcc aggagtatag aggtgaacaa ggaaggcaaa gttctattct cagttagact	21360
aatactctat ctggagagag acaacaaaca aatcaacaag gttagccagg gctgtgataa	21420
tttatgtcaa gtgggcaggt aaatcgggag tgacagtagt gcaggaggga ttgaaagtc	21480
agggagtctt ctctggagga ggtggctttt gatctgcagc ctaaaggatg agaatgggtc	21540
cattatacaa aatgctgggg caagagcaca cccagtagag gggagagtaa tagcaaaggc	21600
tcagggcagg aaggccaagg gagaggccag tgggtgaggt cacatgtgaa gggcatacaa	21660
tgggcaaaga caaggccaga gtggccaggc ccaatcctcc aggacttga gacctgggaa	21720
agagtgcac tccatcctgg gagcagcagg aaaccactca ggcctttaga agatccttct	21780
ggcagctgtg tagagaatgg gtggtgtgat ccttccatgc atgggctcat gtactgatt	21840
accaataact gtcgagtac agtgtgagga gggctgcaag ccatgagtgt aggcacagca	21900
gacagactca cctttgtctg gcggtgagat ggggtgggaa gtgtccaag ttgacctccc	21960
aaagaaatga tatttttagt gaagaatgaa tagaatcaga gaagcaaagt aagaggaag	22020
agcagagagg acagcagga caaggacttg gggcaggaa gaggaaaggc aggttaagga	22080
catgaaagat ggccaggctg gctggagctc aggcccagca aggccccctg gggccatgg	22140
tcatgggtga gcttgggttt ggcttctgtt ttcgtcttgg gcttctgtga aagcctcgag	22200
cccttgcggg gaaccagtga agctgtgtgt gcatcttctg tggggagtgc cagagtcttc	22260
agggagcact ccatcttctc tctccccac aggtctgtgt ggctgcatca gggctcaaca	22320
cgatgcttga aggtaacggc cagtacacgc ttttggcccc gaccaatgag gccttcgaga	22380
agatccctag tgagactttg aaccgtatcc tgggcgacc agaagccctg agaggtgagc	22440
atcctttggc tctgtctgct gcctcatttg tgcagctaga ttgagccaa gacctgctct	22500
ggtccaagat gaacatacca cctgcatga ggtgacctc aggatatcca ctgcagccat	22560
gggctggggt catcctgtcc tgttcttca gctaaccgtg tctctagcag ccacactact	22620

ctgagggctg actacagaat ccagcagctt ttgtctggga gagctggact gaagagaggc 22680
 atagctggag acccatagct ggccctggcc agaaacaggg agagtgaag gctggaatag 22740
 ccaagccag agcaaggcta ataggtagag caacagctta caggtgtggg ggtggcagat 22800
 actggcacc ttgaatgga ttcctcatgc ccacgcttca ctattcttct ctgtggctag 22860

 gggatttatg gataaaccaa aattacagtt aaaaaccagc cataggccag gcacagtac 22920
 tcacgcttt aatatagca ctttgggagg acaaggtggg cggatcacct gagatctgga 22980
 atttgagacc agcctggcca acatggcgaa accccatctc tactaaaaat acaaaaatta 23040
 gctgggcatg gtggtgggca cctgtaatcc cagtactca ggggctgagg caggagaacc 23100
 acttgaacc aggaggtgga ggttgcatg agccaagctt gcaccactgc actccagcct 23160
 gggtagacaca gcgacactcc gtctcaagaa aaaaaaaaa aaaaacagtt atagtgtca 23220
 acttttgact ctccatttca gatttcgtca tgcctcctc aatgagctgc taagttaggc 23280

 agtgattga ttattgctgc aggagaggga aggaaggagc taactgttt tcacatgttt 23340
 tccttttgg gatgagaag gaggactctg cttccccct accctgccc tttctactcc 23400
 aggacctctg aaaggccatg agcacaagc tgctgcctga gtcccctgaa atgcagggtg 23460
 cgccccagg ctctgatgta ccccaccaca cttttcctc caaacatatt ccaggatcac 23520
 ttgatttct ttgaatctat ttaaacccac cgtgtcaatg tgctatataa aatgtctaat 23580
 gcatttcaga cacctatac atctatacat ttaagtgtt ctccttctat ctgtgcaggg 23640
 atgggaaagg gcatatttct gaaagcacag atgggaagac gggatttgtt ccgtgtccag 23700

 gtgattatgg tacctctatg gcctggccg gactgggga cagaggccat gaaaatgaat 23760
 acagcacagc ctttgctcc aagaaactta agacctagta gaaatggcag gctttaaacc 23820
 aggttgttgg gatctgattt ggtgagtca atgacagaga tactcacagc acaaatggg 23880
 gaatgagggc gggcattggg acacacatag ccttaagggg cccaaaggct tttagaactg 23940
 tattccctat taaaacatga ttgacacaga gcacattctt tgctttggag acctcagaac 24000
 tccttactat aggccgggca tggttataat cccagcactt tgggaagcca aggcgggcag 24060
 atcacttgag gctgagagtt caagaccagc ctggccaaca tggtaaaacc ccgtctctac 24120

 taaaaataca aaaattagct ggggtgtgtg gtggccacct gtaatccag ctactcagga 24180
 ggtgaggtg ggagaatcac ttgaacctgg gagcagaag ttgcaataag cccagatcat 24240
 gccactgcac tccagcctgg gcaacaaagc tagactctct caaaagaaaa aaacaaaaca 24300
 aaacaaaaca aaacaaaaa aactccttat tataaactgt aagaaaaaa aggcccttac 24360
 ttctccctt ttgcaatct gccttttct actactaac cagctggttc agagcaagga 24420
 cactctgtt ggtgccatcg ctgcagactg gaaggaagag gtccttgccc cacaccaac 24480

agtctcctgc tgttaccggc aggttggcag gcaggcaggc gagaagcagc cagggtggt 24540

 ggtgtgtcca gtttgaagac tagttccag ccctggccct gtcaccctc caagtggccc 24600
 tggcaggttc ctctaccaca tegtggactt caccttcctt ctctaagaag ctcaatcccc 24660
 aaggcctcat tccataggc cttctcacc ttttctttc cctctggctg aatgtggcca 24720
 gcacgggctt ccaaggccat caactcgtct gcagcagccc catgccttgc agggcctcag 24780
 agcttctcc tgcctatgac agtgtggtt tggttccac acttgggatc agattgaaac 24840
 tcgcctcctg ggtgagaata tgggacatag agcctcggtg accttgggtga gcagcagtcc 24900
 aggccacctg ctcagcctgg ggttgggggg gggtcctcc tccttgactg gtccttgcct 24960

 ttgcctccat ccagcctgtc tgggctctcc gaggcaatgg agaccagcag gagtccagat 25020
 gggtcaggag ccccttttgg gcctcagccc tgcctgccc cctaaagtag cacttggata 25080
 agcaaataaa ttattatact tactatattt ggggtgtgtg aatgggatgg caaaggccaa 25140
 gcttactga tcaccaaacc ttaagatata tcctggcagc tagtagacc tgggctaaa 25200
 tgaacagaaa actggacaaa taaagtgtac acaataact caaagctgtc atttgtacac 25260
 ttttctctt ttctactac agtttacatt ttataaagg tgagtagatt tctaaaatcc 25320
 cgtggtaggc tctctttagt ttttcttga tcctgaagt tcagctacaa ataagctaat 25380

 cactaacatt tgttgagcat ttactctgtt gtcaggcccc gtgccgagtg ctttaggttc 25440
 agaatttcat gtcacccca cagcagccct aggagatgaa tgcaattctt atgtccactt 25500
 gactgataag gaagttagg tcaaaagg ctaaatgact ctcccagggt cccacagctg 25560
 gaaagtggcc acagggcccc agctggtttt ctagggcagc aggcagaagg cgaggaggat 25620
 ctgggcccctg tgggtcccca gcctcatctg agggctctca tctgagagaa caggatcctc 25680
 acagcatggg caggctgcaa gtgtccctg aggttatcgt ggagtggacc ctgacttgac 25740
 ctgagtctgt ttggacceca gacctgtga acaaccacat cttgaagtca gctatgtgtg 25800

 ctgaagccat cgttgcgggg ctgtctgtag agaccctgga gggcacgaca ctggaggtgg 25860
 gctgcagcgg ggacatgtc actatcaacg ggaaggcgt catctccaat aaagacatcc 25920
 tagccaccaa cgggtgctc cactacattg atgagctact catcccagac tcaggtaggc 25980
 caggcctcgg ggggccttgg ccctgcctgg cccaccatct cttctgcat cctttgtggc 26040
 gggggagggg aaattcagag atctttgggc gacttcctg cctggacceca gctcacagct 26100
 tctcgccac tgcaaatgtg tgggttgtga ccagactgat gtgtctttag cttcaggctt 26160
 gcaagtgcag tggagaggca gtggggagct attgaagggg tctggggaca gactcaatca 26220

cagaggcctt tcagaagatc tgcctgctgt gcatgggcaa agaggccac ttgctgacct 26280
 cagagcatgt gctttctcag tagtgcccaa gctgtcccat ggtcactgac ccagttagaa 26340
 tgactgaatg gactttggct tgtgtctcat taggaatcct agcccattc tagtcttcca 26400
 gtgagatctg tccatgagtg aaggaatctc acaggaaaa acaaatgct tctatgggtg 26460
 tggttgctgg ctttatctac accacagaag ccatcacaca gactgtcttt cttccattg 26520
 ttagaatgtg cctgaccaa gcagcccaca gggcctggga cagaggctga tctctgccta 26580
 actgagctca cctctctcc ctctctctc gactggttag attttctagg tgactgttcc 26640

 cctgatgaca caagcccct gggccccagc agtgtttaga ggggttgtg actcacgaga 26700
 tgacattcct gctgatgtgt gtcatgcctt ggggtggatg aatgataaat gaaaacagcg 26760
 ctttaactt ttgaaccac tttctcttc cttgtagcca agacactatt tgaattggct 26820
 gcagagtctg atgtgtccac agccattgac ctttctagac aagccggcct cggcaatcat 26880
 ctctctgaa gtgagcggtt gaccctctg gctcccctga attctgtatt caaaggtaac 26940
 atggggaagg catcctgtt agattgtccc tggaggcagc ttccccacc ctgtcacctc 27000
 cacaacactc tccgatttac agcaccat gggacattag aacttccact cagctcaacc 27060

 aaaagcagat gtgacttcag cagaaactc agaggctctg ttgtttcatt aggcagtca 27120
 gagaatgctt ttggggagcc gttctcaga actcaagact tgacatctgg gaggcagccg 27180
 ttcctcagaa ctcaagactt gacatctggg agagcagagc attccctgc ctttctattt 27240
 gcagggtcac ttgccaatgt atagtcaaga ggtcagagtg agggtagcagc tgagctgcag 27300
 ccccaggaag gcagagaagg gggccaagt gtgtgcgtgc ctgcccttcc ctcttagggc 27360
 aaaactcaa acaccctga ttatctggat cttctttaa tctccataga agataccaga 27420
 tgttaaggaa tattggcagc tteacttgg tttcaatcc ctgtttcaa actcaaggag 27480

 ggatgggctt tttactgta tttatctctc atcactctct tcattgcagg agcacatctc 27540
 tctggaccta accatcacc tttctttag atggaacccc tccaattgat gccatacaa 27600
 ggaatttctc tcggaaccac ataattaaag accagctggc ctctaagtat ctgtaccatg 27660
 gacagacctt ggaaactctg ggcggcaaaa aactgagagt tttgtttat cgtaatgtaa 27720
 gttctgggtc ctaaatcatg ctctgggaa gctccttact gtgggacttg tattagtga 27780
 aaaaaaatg tcccaataa gcaggagttt gcatgagaac tggttgctga caaggaagga 27840
 aataatttct ggaaatata gataacaaa tgagatcctg cagaaggatt ggaatctctt 27900

 tttctggagg cttttagaa taaaccacac aattatcaa cctgtattgt gaaggaataa 27960
 gtccttcttg aattcaggaa ttaacacctg ggaggagga tggagttcag actcttctg 28020
 agcttatgag aagagaagcc ccctaaacta aaatacagcc ctcttggtc caaaaggtgc 28080

ctctctctt ctgctgtatc ttctttgttt tcaaacccaa cagttaccct ggaatcaaa 28140
 aaggaagtac aactcaacat agctcttgcc tgggaccaac cagcaccatt tggctaaaga 28200
 tggttatcat ctgtaaaca aagaaataa taaatgggtt caacgtatctt attcaacat 28260
 tgtcaatgga cctcatgtgt aactgatatt ctcatatgg gacctctgtg tgactttatt 28320

 gggcctctc taaccgttct ttccttaagg aagaccattt attgtttat ttcctggaga 28380
 aaatacatca tttatccca gccttaataa cccatcccag tgtatactcc ttcatttca 28440
 tggataatga ccctgtaca tgctctgaac aaatcaggag gccctctgtg gaagtatac 28500
 cagtccttctc tttctctgtc cctcttctgt gcagagcctc tgcatgaga acagctgcat 28560
 cgcggccac gacaagaggg ggaggtacgg gacctgttc acgatggacc gggtgctgac 28620
 cccccaatg gggactgtca tggatgtcct gaaggagac aatcgctta ggtaattagt 28680
 tccatccccg ggtggagctt ctgcccagtg gtcctgtctg agtgggatgt ggggccccag 28740

 ctatttgca agctttctc taccttgggg attcaattaa cactagcagt gcactgctgc 28800
 gacctccag acttgggatg gggaaaaggc aagggtcgcc ttgaaagctt acattgggaa 28860
 gaagggttac ttctaagagt gtaatttca catgcatggg aagcaggag gggggactac 28920
 atttttatga ctgaagtca aggaaaacat caccctctca ttgtaaagct ccaagtgagc 28980
 caagagcaca tagtttacag tgcacgatga gcctctcact ctctgagcag tatctgttta 29040
 ttgcaactga agcacccttg tgagtttgtt ttcttgcccg gctatctcca tttctgactt 29100
 gctcattcac cttggggtgc tgtcatattg aatgtttccc tgtactgac ttcagccacc 29160

 tgcacaaggg cttggagacc acaccctct gccctcccag aatcatatcc ctggagctc 29220
 agctagtctc tgggtcagcc ataactctgc cttttctttt cctccttctc tctgtggcc 29280
 tctgacgtct ggccattta cagagcttag ctttttctg ggggtggagag agctggagcc 29340
 tggaatcact cctctttgt gcatacggag ggcatgaaaa ccaaggtgtg tgcatccag 29400
 tggcctggac tctactatcc tcagtgtgta ggtatttaag gaaaatacct ctgagctgg 29460
 tgaggtatct aaggaaaata cctgttgaca ggtgacattt tctgtgtgtg tatctacagc 29520
 atgctggtag ctgcatcca gtctgagga ctgacggaga ccctcaaccg ggaaggagtc 29580

 tacacagtct ttgtccac aatgaagcc ttccgagccc tgccaccaag agaacggagc 29640
 agactcttgg gtaaagacca acttaagtac acgtctccat ttttctaag tagtgatccc 29700
 tcagggcccc agcagcaaac agttggcaca tcaaggattg acttgaaggg atttatgac 29760
 aagactatta gtgaaagagt gggcgggact aaaggaacta gcaaaggatg aggccaacca 29820
 gggactagca accctgggaa gccttacta cccctaggcc tgggggaatg ggaggatgag 29880
 agcaggaacc agggaggtca tgagccttgg acaaggcac agaacagcag ccagagccat 29940

gtgcagccag ccactgtcag aaccatgcaa gggggaccac tcagcgcgcc agcctcctc 30000

tcagacagtt gccatctggg tctcttgttg gctgatgcga gagcaggagg gagcccactg 30060

atgcagttca tagagctcag cctcctgggc aggaaccgg gcagagagga gtagaaaaga 30120

attaagggtg gctcgcacca gcccagtac tgaggcacgt tteccactgg agacctatga 30180

gcacagtgat aataaagcca gttacctgca ctgactatcc ctccagacaa aagctttccc 30240

aagaagttag tcatggctct gagagatcta gttgaggatg tttggcaggg gatctagtgg 30300

ttacgggtgg ctaagaaaa tgaggaaggt aagagtatct tgcagcctgt gttgggagga 30360

ttaaatagga tgccacacac agggccaggc agacagcctg gtcagtaata gccatgacga 30420

tgggggcggg gggagcagga atgggagttg cagtgtttag ctcagatgca tgcctgtgag 30480

agatgcttcc actctcacag aaagatgaga ccaaggaaaa ggaggaggaa gaggaaggac 30540

cttgacaaac cttggggccc acattgtcta cacctcctt cctgctctag agcagaatag 30600

aaagttcagg ttgcaggcag ctctaagttg aattcgtgtc ctgtttaatt tctttattg 30660

ctaaatgaat gcctgtgtct gtgatgctga cgtatgttcc taaggagagg ggagaagttc 30720

attctgaaca taaactttc atcctctctc tgtccagcaa gaatggaata ttecccaagt 30780

ggcctgagcc agcttggett tctttttgtt ttcaattatg tgggagttga ggagggggat 30840

gggaaaagct tcccaaacac accctcccc aggcctgagg caccctggg ggacagagag 30900

tgttagaggt tggacagcc gttagagata ttgaaaggac atcccatgca cccaggggc 30960

tgggtggct ctgtacttcc aggcaatatt ttgtggaagg ggaaccttgt cagctccagg 31020

ttgtggatgt ttgaaaatca gttggtacc agtggctcca tcctctggca ggcatgtgga 31080

tttgtcaata accaagttaa ctctcaaaa taagttaaaa cttctcct tctcagttc 31140

aagatgctgg aaatagctgt tcataagccc tggggaaatt tagcccttg gctggtaatg 31200

ggagtatccg agatgagagg gcagctggaa actttcgaa tgacctcca cacttaattt 31260

gggaaatgcc tctgcacctt tatgggcaac cagatgcctg ccccagttgc tggagacact 31320

gatgtgggct gaaaggaatg ctgagacgtg acgaggagag atgctgcgga gggaatatcc 31380

ccctcagccc tgacctcacc ggtccatgg ctctccaca gtacagctgt ctactctttt 31440

aagttctccc ttcaggaaat agccatctca aacagaatgt gcatttgagg gcagaatgtg 31500

taaatattgc actactgtgt tataaccgtc aggagccatg ctgatgatga aacgtcccag 31560

atgccggtgc tggaaaggtc cctggcttcc caagcaaata tttatctcat ggaaacatga 31620

gtcactactca cagaggagta tggattaact cttctcagc agccaggag cccagcatcc 31680

cagacagcat atttaaccca gaggccaact gactgctggg gcagatttgt ggtcatgaac 31740
 atgtgctttg tgtcctctga ccattagaca gattgtgggt cacaacgttg agtatacagt 31800
 gggagcttaa taagtgttta ttccttgggc agggagtctt tcatttcagg ggtgaccact 31860
 tacatcttct cctctgggcc ctcttgacc aggetaatta ccattcttgg gattaactct 31920
 atctcctttt cccgcaacct gcaggagatg ccaaggaact tgccaacatc ctgaaatacc 31980
 acattggtga tgaatcctg gttagcggag gcatcggggc cctggtgcgg ctaaagtctc 32040
 tccaagtgta caagctggaa gtcagcttgg taagtgtcct gcaaatcaaa ggctggctaa 32100

 atttccccag ggcagggctc caggacatat ctacccccca ggatggaatt atacacacac 32160
 aaccttcaag ttgcagcccg aatctctgag tgtaattcgt ccaaagaaaa agagaaaaga 32220
 gaagagggtc ttcagggaaa tcaagtgaga tcatagttag acatgagtaa gaacttcag 32280
 atttacaagg gaatagagca tctgatttgg catctgagag aggctattag atcttccttc 32340
 tcttaaggag gttgtaggca actagttatg tgactgaaga gatcagtctg tactcacacc 32400
 atcccccccc ccaaaccag ggttctactg agttgtacca tgaaccagac catccaaga 32460
 ggctttttga gttctgacac ttgctctgtg agccttccct tgctctgcac attgatgata 32520

 taactttgta actgcactaa gagtgttctt aaagcagata gccagccgag ctccagaaat 32580
 ctccctggct gcacctgcag aggccactga cccctctgtg gagggaccgc tcttcagtgt 32640
 gtggctggct tctactctct gctcctctct cttggctctc agccatccat tgctcaccag 32700
 tttctacca ggagcatagg aagatatgca tgtagggagg taggcacggg gatgacttgt 32760
 ttgactttaa gcaggtcatt caagaatctc ctgcacctg gtttcagatg ctggggtcct 32820
 gtctgtcaca ggcttctgtg cctctaccc ccttgagttt gtcacatggc ccttcaggaa 32880
 ggctgagat agatttggcc tgggtgggcc tcctatgaga aaatcttaag tgaggcaccc 32940

 aggcaaaatg gaaagagcct tttgcccaga gcaggaagcc tgtcttccat ttccagctgt 33000
 tccacctact tagcttaaaa gaggcacttc gcctgtcttc agtctcagtc tcagtctcct 33060
 cttctgtgga atgggacaat aatatctact ctcttatca tacactgctg tgaggactga 33120
 gtggatcaca caaaaaagca ttatgtaaat tgcaaagtgc taaatccaca caggagattt 33180
 gaattaatcc accacactga aggtctgtca agggcagggc ctgtttcatt caccagagta 33240
 tccccagtct tacacaggac ttggcatatg aaaagtgttc agtaggccgg gtgcagtggc 33300
 tcatgcctgt aatcccagca ctttgggagg ccaaagtggg cggatcatct gaggtcagga 33360

 gttcaagtcc agcctggcca acgtggtgaa acctcatctc tactaaaaat acaaaattag 33420
 ctgggcgtgg tggcatatgc ctgtaatcac agctactctg gaggtgagg caggagaatc 33480
 acttgaacct aggaggcgga ggttgcagtg agtcgagatc atgccactgc actccagcct 33540

gggcgacaag attgaaactc catctcaaaa acaaagaaca aggaaaaaaaa cgaaaactgt 33600
 tcagtaaaca cttgctgagt gaataaaata aataaataaa tgtataaata aatgctctac 33660
 tttcaaccac tactctgttt ttcttttaga aaaacaatgt ggtgagtgtc aacaaggagc 33720
 ctgttgccga gcctgacatc atggccacaa atggcgtggg ccatgtcatc accaatgttc 33780

 tgcagcctcc aggiaagtgt cgcacccca ctgactctgc agccagtect tttctccatg 33840
 tggcagttag tggagagaag aaaaactgtt ctaacaatg atgagaataa catgtaattg 33900
 tgatagttaa actgtgccta tgtgactgat tgcagagtga attgggagct gttggttttg 33960
 aatgcaccac actaaggaat gtgaggacac attgctcttt gcggagtgc ccagctatat 34020
 tagctccect cggacacagc ccagttttct gtattcgcgt ggatgctgtc cgcgcgattc 34080
 ccagcactcc tcttacagca tctcacctca gtgtatgttc cttgcctcca gtgcagttga 34140
 acctcagtc tgcctctct catgtgtgca ttcaccttc ttggcgtctct ctcccatgg 34200

 gccaaagtct accatgagtt atgaacatt atggagaaaa catgtctttg gaaatgtgag 34260
 ccagaaagcc caccagtgc cctcagtcac ggttgttatg aatgacatgc taatggtttc 34320
 actctggtca aacctgcctt ttctttctc ttcagccaac agacctcagg aaagagggga 34380
 tgaacttgca gactctgcgc ttgagatctt caaacaagca tcagcgtttt ccagggtgag 34440
 atgcctgcta ggtttgcgcc tagcctgagc agcctcaggt cctctgtttg ggccatagag 34500
 gagcctctcc agcccctgtc ttccttggct gctccccagg gctctcttaa aacttctccc 34560
 cactcccact gaggcacact cageccccagc ctgtgtcaaa ttcagagtaa agaaccaagg 34620

 caactcctg gctttcatgg gccaaagcgc aggcctttcac accgaggcct ctgagcctca 34680
 gatcatgggg aagtcactgc tggagagaac agacatagct ctggaagcca tctgccaag 34740
 agggcagccc atcccagtt catcttacag tggccaggcc tgcctgagc cggggcctct 34800
 gggcactct tctgctgtcc atggcattgc ccatcctggg tgaggctggg gctctcctgg 34860
 gcaactgtat tattctggat acagggatac tgggctcgt atgtgtgtgg agccatcct 34920
 tcttgcccc agcccacct ccctctcaaa ccctctctgg ctctttctga gcttctttc 34980
 ctgctccca gcttgcccag tgetcagtgc cccacttggc tcttttgcta cttcgggtca 35040

 ggtggagcct cttgggaatg tgaagtgcct tacagaaaga ttgcacttca agaggagagg 35100
 ctgcaggag ccatcctaaa cccagaggcc tggagcttac tgtgtcactt tacttttga 35160
 cacaggggtc tcttagtgc cctcgagaag gattcttggc cctgagcttc tactcctgag 35220
 gccacctctg tgcagccca gctccctcaa ctctaggctg tagtctcagt gggaaagcct 35280
 ggcttgggg tctctagga atgtccact gaaggcacac ttgatagggg cttgcacaac 35340
 ttatgtctgc caaggccacc tgaggaactc cctgggtgct ataagttcca ccttccctt 35400

cctcttcctc gccccagcat ttttctgag taggggtggc aatgggcaaa gccattgtca 35460

taagcagttg caggtataac tttcactaga aaacctgaca ccttgtgttt tctttcagc 35520

ttcccagagg tctgtgcgac taggtgagtc tggctctgggt ttgaagtcat tgcagacctg 35580

tttaggcctt acccccaagc aagcccaagc ctgccatctg ctgtatatag ataagaacat 35640

catgggtcag taaaagaagc ctggcctttg gagtcagaac agcaggggtga cttgggggtca 35700

gaccagagc accccatttc cttctctgta agatgaggat aataagagta acaacctttt 35760

agggttaagg tgagttttca gcttaggaag tctgggaata ttgcaaaggg cttggcagga 35820

accatggtg aggatctagt tccaagttga taggtacaga aaaccagaac atcgggcctt 35880

gagtaaagag tgaagtttca caaacacaa agcacctgct atgtgcagga gagcatggca 35940

gaaggaggct gcttggcctt ggtcctttag attctgacag tgtcctagac agacatgggg 36000

agatctgcac ctatttgacg ttaccaactt ctctttttca gccctgtct atcaaaagtt 36060

attagagagg atgaagcatt agcttgaagc actacaggag gaatgcacca cggcagctct 36120

ccgcaattt ctctcagatt tccacagaga ctgtttgaat gttttcaaaa ccaagtatca 36180

cactttaatg tacatgggcc gcaccataat gagatgtgag ccttgtgcat gtgggggagg 36240

agggagagag atgtactttt taaatcatgt tccccctaaa catggctgtt aacceactgc 36300

atgcagaaac ttggatgtca ctgcctgaca ttcacttcca gagaggacct atcccaaag 36360

tggaattgac tgcctatgcc aagtccttgg aaaaggagct tcagtattgt ggggctcata 36420

aaacatgaat caagcaatcc agcctcatgg gaagtcctgg cacagttttt gtaaagcct 36480

tgcacagctg gagaatggc atcattataa gctatgagtt gaaatgttct gtcaaatgtg 36540

tctcacatct acacgtggct tggaggcttt tatggggccc tgtccagta gaaaagaaat 36600

ggtatgtaga gcttagattt ccctattgtg acagagccat ggtgtgtttg taataataaa 36660

accaaagaaa catacgtcct gtgtgcatgg tacagtgtgc tgacctgagg ccgtcatgct 36720

cctccacacc tcaattctgc tctggagaag ctcagaaagg agccccgagg gatggttttg 36780

gggagattcc agcagccagc cctcagacag ccagacagct catgggggtt tgagcctgtc 36840

tttgccaac aggtttttat ttcacctcc tccggtcctg gggtttcaag ttttcagtgt 36900

tgccttacc ccgcacttta ttctcttat tacttgggaag taccttcct ccagcatggt 36960

gatccctgc ctgtgtgctg gactttttag tctcagcac caacctgtga agtggttgcc 37020

agcataatcc cattatgcag atgaggagac caaggcccag ggaagggaga accaccagca 37080

gcacgtaaaa tagctgagct gggactggaa ctcacacctc ctgactctca gtgaccacca 37140

ctgacaacag cataagtcca ggttttccag gcccatcccc tctgtgcca cccacattca	37200
gattccttcc cggctcccg taatctctgg catctagaat atcctcagga ctctgagagg	37260
tgatatcatg tggttgtggt gccattgccc cctacctgtg tggcctgggg ccagtcatgt	37320
gacctcccag ggtctcctct tctgtaatag ggagatgacc gtcacatcta cttcatgggt	37380
ccatcgtgag gatgaaatga gatgatctat ataaaatgct tggtaacaaca ttaggtggcc	37440
ttatTTTTat cctgccgtct gggactgctc aggatcaatg cgccagagag cttttatttg	37500
tgtctttccc acaggtgggc tggcccactt tcctagagaa tgggacagac ctccttccca	37560
cccacaccca tctctgcca ggtgattca ctccagcagg cggagctcat ttcacttcat	37620
ggaaccaatg acccaaagat atatccccag cactactgct ggtcagtcca ctgctgctgg	37680
gaatagca atggtagtgg cagacagagg ccctcttta aatagcttcc agtctgagga	37740
aagagagata tgacatcaat ccattaaaat cattcatcca ttggttccac aaatatt	37797