

國立臺灣大學醫學院分子醫學研究所

碩士論文

Institute of Molecular Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

血漿升糖素濃度之全基因組相關性分析

A Genome-Wide Association Study of Plasma Glucagon Levels

葉馨

Hsin Yeh

指教教授：張以承博士

Advisor: Yi-Cheng Chang, M.D.-Ph.D

中華民國 112 年 7 月

July, 2023



致謝



謹感謝指導老師張老師、實驗室學長莊醫師、實驗室的同學們在研究中的諸多協助。猶記 2020 年底，在職場工作多年後自覺所學有限，興起報考研究所的想法，希望能回到校園充電。2021 年暑假正當要展開研究所學業之際，正逢台灣 Covid-19 疫情延燒，上課、找實驗室皆改為線上進行，原應該是要實地拜訪實驗室環節，卻被迫僅能以視訊或 email 代替，很開心老師同意我這個離開學校已經有一段時間的學生加入實驗室，能再度拿起 pipette 做實驗。雖然因為工作的緣故，我的實驗時間往往是利用下班之後、或是周末進行，因此與實驗室同學能共事的時間並不多，不過如果有問題請教，非常感謝他們總是相當友善的協助。記得有一回實驗做到很晚，當實驗接近尾聲，ELISA 儀器調整波長的功能卻突然出狀況，正好實驗室學姊來預備隔天實驗的東西，及時相救才免除一場白做工的危機。或許是工作的性質的緣故，許多事情已有既定的 SOP，也因此較少有機會去應對沒有標準答案的狀況；然而研究所的訓練，就像沒有標準答案的申論題，回到學校讓我再次學習歸納問題、提問、並且適時適切地請求幫忙。

感謝學長幫助檢體申請等前置的行政作業，讓本實驗能夠使用到臺灣人體生物資料庫的檢體；實驗過程中並非一路順利，還有實驗數值有狀況時，相當感謝老師與莊醫師的協助與寶貴的建議，以及一同討論驗證的方法與對策。回想這段再次回到校園的生活，總是感覺時間不夠用，深感還有很多值得學習、以及做得更好的部份；學到許多搜尋資料、歸納、用別人易懂的方式表達的技巧，我想這些所學不單單適用在遺傳諮詢，更適用在各個面向。最後，讀書期間常常忙於工作、學校、實習與各式報告，壓縮了能夠與家人相處的時間，特別感謝家人的支持。

特此感謝台灣人體資料庫褚侯維執行長、本校基因體暨蛋白體醫學研究所許書睿老師撥冗擔任口試委員並給予許多寶貴講評與建議。

謹誌於 2023 年 7 月 新店

摘要



胰島素與升糖素為血糖調節中的關鍵賀爾蒙，兩者的生理作用相反且相互調節，分別由 β 細胞與 α 細胞分泌，升糖素上升會增加肝醣分解及糖質新生作用，而導致血清中的血糖濃度上升。第二型糖尿病患者的胰島質量比正常人輕且較小，同時 β 細胞數量佔整體胰島細胞比例會下降、 α 細胞的佔比則上升；第二型糖尿病致病機轉所謂的「厄運八重奏」(Ominous octet)將升糖素濃度上升被視為糖尿病指標之一。

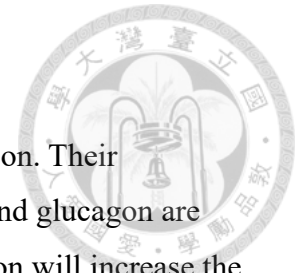
本研究以臺灣人體資料庫檢體進行全基因體關聯研究(GWAS)，試圖針對本國人種族，找尋影響升糖素分泌的遺傳因子與探討可能的調控機轉，為後續血糖調控研究提供新的方向。本實驗透過AlphaLISA[®]免疫分析定量升糖素，以臺灣人體資料庫基因型資料，分析了一共1,746位受試者，共找到6個具高關聯性之位點，分別為rs138661318位於第二條染色體基因座*EPHA4* (EPH receptor a4)上、rs116063643與rs181373404位於第三條染色體上、rs144466533位於第五條染色體基因座*SIL1* (SIL1 nucleotide exchange factor)上、rs80065348與rs201869328分別位於第六條染色體基因座*FAM135A* (family with sequence similarity 135 member A)與*BACH2* (BTB domain and CNC homolog 2)上。

進一步探討各位點調控升糖素分泌的可能機制，*EPHA4*基因參與細胞間的訊息傳遞，轉譯出的蛋白Eph藉調控Eph/ephrin訊號傳遞調控升糖素分泌；*NFKBIZ*轉譯之蛋白為NF-kappa-B inhibitor zeta，NFkB路徑被視為會影響胰島素阻抗，*NFKBIZ*為NFkB路徑調節的因子之一，大鼠接受90%胰臟切除後，NFkB路徑基因(包含*NFKBIZ*)表現量大幅上升，顯示NFkB路徑基因與 β 細胞再生有關。由此推測，*NFKBIZ*被視為藉由抑制發炎反應而影響胰島素阻抗性，進而影響胰島素分泌；*SIL1*轉譯之蛋白為SIL1 Nucleotide Exchange Factor，根據過去動物實驗，*SIL1*基因剔除小鼠，胰島細胞數量較少且胰島體積較小、胰島素濃度降低，由於胰島素會抑制升糖素分泌，由此推測，*SIL1*調控胰島素分泌，進而影響升糖素的濃度。在過去針對糖尿病致病基因研究中，*FAM135A*被發現與糖尿病有顯著相關的基因，但相關機轉仍須持續研究。最後，*BACH2*轉譯出的BTB domain and CNC homolog 2蛋白負責協助B細胞與T細胞的分化與形成，同時也參與胰島 β 細胞的細胞凋亡與免疫反應。據過去研究發現，剔除*BACH2*基因能恢復失效之 β 細胞、改善胰島素分泌不足的狀況，由此可推知，*BACH2*基因是藉由調控 β 細胞與受體結合之能力而影響胰島素分泌，進而影響升糖素的濃度。

關鍵字：GWAS(Genome-Wide Association Study)、升糖素、胰島素、糖尿病、
血糖



Abstract



Insulin and glucagon are key hormones in blood sugar regulation. Their physiological effects are opposite and regulate each other. Insulin and glucagon are secreted by β cells and α cells, respectively. The increase of glucagon will increase the decomposition of glycogen, and increase the effect of gluconeogenesis, which will lead to the increase of blood sugar concentration. The mass of islets in patients with type 2 diabetes is lighter and smaller than that of normal people. At the same time, the proportion of β cells in the total islet cells will decrease, and the proportion of α cells will increase. The mechanism of type 2 diabetes (so-called "Ominous octet") views the increase the concentration of glucagon as one of the indicators of diabetes.

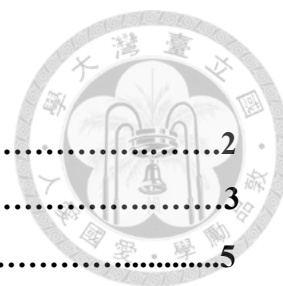
In this study, a genome-wide association study (GWAS) was carried out with samples from the Taiwan Biobank, trying to find the genetic factors that affect the secretion of glucagon and explore the possible regulatory mechanism for Taiwanese population, providing a new direction for the further research on blood sugar regulation. In this experiment, glucagon was quantified by AlphaLISA[®]. 1,746 subjects were analyzed based on the genotype data from the Taiwan Biobank database, and a total of 6 significantly correlated loci were found, rs138661318 is located on chromosome 2, rs116063643 and rs181373404 are located on chromosome 3, rs144466533 is located on chromosome 5, rs80065348 and rs201869328 are located on chromosome 6.

For further discussion, the possible mechanism of regulation of glucagon secretion by each locus was explored. *EPHA4*, is involved in the communication between cells, which encodes Eph receptors (Eph). Eph regulates the secretion of glucagon by regulating Eph/ephrin signal pathway. The protein encoded by *NFKBIZ* is the NF-kappa-B inhibitor zeta. The NFkB pathway is considered to affect insulin resistance. NFKBIZ is one of the factors regulating the NFkB pathway. After 90% pancreatectomy, NFkB pathway genes (including *NFKBIZ*) expression increased sharply, showing that NFkB pathway genes are related to β -cell regeneration. It is speculated that *NFKBIZ* is considered to affect insulin resistance by inhibiting the inflammatory response, mainly affecting the insulin pathway. The protein encoded by *SIL1* is SIL1 Nucleotide Exchange Factor. According to previous animal studies, *SIL1* knockout mice have fewer islets, smaller islet volume, and lower insulin

concentration. Therefore, it is speculated that *SIL1* regulates the type of islet β cells, thereby affecting the ability of insulin secretion. Because insulin and glucagon regulate each other, This in turn affects the concentration of glucagon. In previous studies, *FAM135A* was considered as a gene significantly related to diabetes, but the related regulatory mechanism is remained unclear. Last, *BACH2* encodes BTB domain and CNC homolog 2 protein, which is responsible for assisting the differentiation and formation of B cells and T cells and is also involved in the apoptosis and immune response of pancreatic β cells. According to the previous publication, inhibiting the islet *BACH2* can restore the failed β cells and improve the condition of insufficient insulin secretion. It can be deduced that the *BACH2* is activated by regulating the ability of β cells to bind to receptors. Affect insulin secretion, thereby affecting the concentration of glucagon.

Keyword: GWAS(Genome-Wide Association Study), Glucagon, Insulin, Diabetes mellitus, blood glucose

目錄



誌謝.....	2
摘要.....	3
Abstract.....	5
第一章、研究背景與動機.....	11
1. 前言.....	11
1.1 糖尿病.....	11
1.2 血糖調節與升糖素.....	13
2. 代謝賀爾蒙-升糖素(Glucagon).....	13
2.1 升糖素簡介.....	13
2.2 基因位點.....	13
3. 研究動機.....	15
第二章、研究方法.....	16
1. 研究架構.....	16
1.1 實驗設計.....	16
1.2 升糖素數值收集.....	16
1.2.1 實驗流程簡述.....	16
1.2.2 AlphaLISA Immunoassay Detection.....	16
1.3 全基因體關聯分析.....	16
1.3.1 全基因體定型及定序.....	16
1.3.2 使用 PLINK 軟體進行資料品管(quality control).....	17
1.3.3 基因型填補(genotype imputation).....	17
1.3.4 基因關聯性分析.....	17
2. 研究對象.....	18
2.1 研究檢體.....	18
2-2. 收集資訊與檢測項.....	18
第三章、結果.....	19
1. 基本生理檢測資料.....	19
2. 關聯性分析.....	19
3. 與 glucagon 讀值高關聯性變異點.....	19
第四章、討論.....	20
1. 達顯著相關之基因之可能機轉.....	20

第五章、參考文獻.....	35
附錄一、檢體序列標號、升糖素數值、是否罹患糖尿病、年紀、性別.....	39



圖目錄



圖 1、糖尿病患者胰島 α 細胞、 β 細胞密度變化.....	12
圖 2、小鼠胰臟發育流程.....	12
圖 3、以 GCG promoter 及 AAV 病毒重編程 α 細胞的流程.....	12
圖 4、厄運八重奏 (Ominous octet)	14
圖 5、The proglucagon-derived peptides.....	14
圖 6、Ephrin/ EPH 訊號傳遞.....	21
圖 7、NFkB 參與免疫反應與調控胰島素的關聯.....	21
圖 8、 <i>SIL1</i> 剔除鼠與正常鼠胰島素與空腹升糖素濃度及分佈.....	22
圖 9、人類胰島 BACH2 免疫螢光染色.....	23
圖 10、曼哈頓圖.....	27
圖 11、Q-Q plot	28
圖 12、與 glucagon 相關的 SNP 區域圖.....	29
圖 13、AlphaLISA 實驗步驟.....	35

表目錄

表 1、受試者基本資料.....	24
表 2、與升糖素顯著相關的 SNP 位點.....	25



第一章、研究背景與動機



1. 前言

1.1 糖尿病

根據衛生福利部國民健康署最新之國民營養健康狀況變遷調查^[1]，民國 106—109 年糖尿病盛行率於男性為 12.4%、女性為 9.7%，以 2020 年台灣人口約兩千三百五十萬人口估計，台灣約有逾 200 萬糖尿病患；根據美國疾病管制局^[2]估計約有 1/10 的人口罹患糖尿病，其中 90-95% 屬第二型糖尿病。

除患者眾多外，糖尿病高居 110 年國人十大死因第五位^[3]，以 2020 年為例，當年有 10,311 人死於糖尿病，相較 2019 年高出 3.2%，導致死亡的主要原因為引起大血管併發症^[4]；根據之前研究，第一型糖尿病與單基因遺傳較有關聯、第二型糖尿病則為多基因遺傳^[5]，然而生活型態亦被認為是導致糖尿病的重要因素；第一型糖尿病起因於胰臟 β 細胞被破壞以至於無法正常製造胰島素以控制血糖、第二型糖尿病是由於胰島素阻抗所致。胰臟 α 細胞與胰臟 β 細胞可相互調控^[6]，胰島素會抑制升糖素的功能、升糖素則會刺激胰島素分泌。

正常生理狀態下，血糖濃度下降，會使胰臟 β 細胞胰島素分泌隨之減少，也會促使胰臟 α 細胞增加升糖素分泌，增加肝糖分解和糖質新生作用以提升血糖；然而，第一型糖尿病與具胰島素分泌障礙之第二型糖尿病個案，血糖濃度低時，因胰島素並無減少分泌，所以 α 細胞不會受到刺激而增加升糖素分泌，因而造成血糖值更低。相對而言，當血糖濃度上升時，胰臟 β 細胞所分泌之胰島素會隨之增加而抑制升糖素分泌；然而，於第一型糖尿病與具胰島素分泌障礙之第二型糖尿病個案，血糖濃度高時，因胰島素並無增加分泌以抑制 α 細胞分泌升糖素，因而使得血糖值更加升高。由於胰島素與升糖素之間的雙荷爾蒙恆定調及機制，使得第一型糖尿病與具胰島素分泌障礙之第二型糖尿病個案血糖數值起伏更加顯著。

根據先前研究^{[23][24]}觀察到第二型糖尿病患者胰島質量較正常人為輕且較小，當中 β 細胞數量佔整體胰島細胞比例下降、 α 細胞數量所占比則上升（圖 1）； β 細胞濃度下降導致胰島素分泌不足、 α 細胞數量上升則促進升糖素的分泌。胰島細胞於胚胎發育的晚期才分化成 α 細胞與 β 細胞（圖 2），胰島細胞重編程（reprogramming）的相關研究提出利用 α 細胞作為製造 β 細胞的來源（圖 3），也就是將 α 細胞轉化為可製造胰島素的細胞^[31]；並已於小鼠的實驗證實^[30]，透過特定的升糖素 promoter，能驅使 β 細胞轉錄因子 Pdx1 及 MafA 重編程 α 細胞，這項研究為升糖素在糖尿病治療帶來具指標意義的突破。

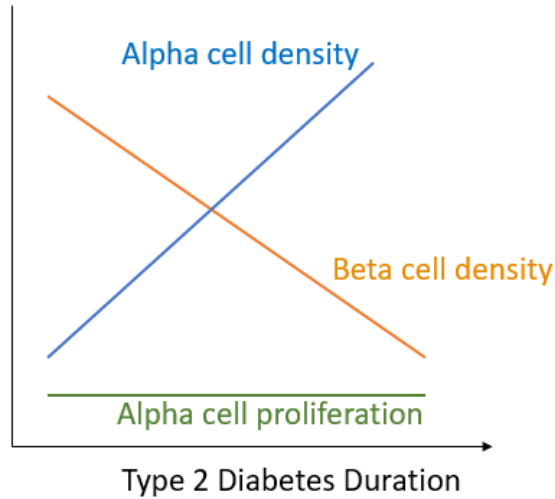


圖 1、糖尿病患者胰島 α 細胞、 β 細胞密度變化^[23]

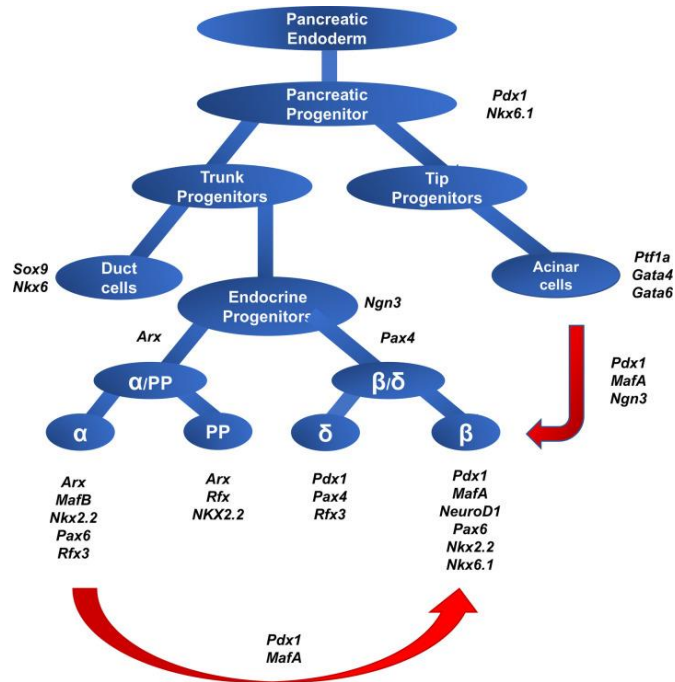


圖 2、小鼠胰臟發育流程^[31]

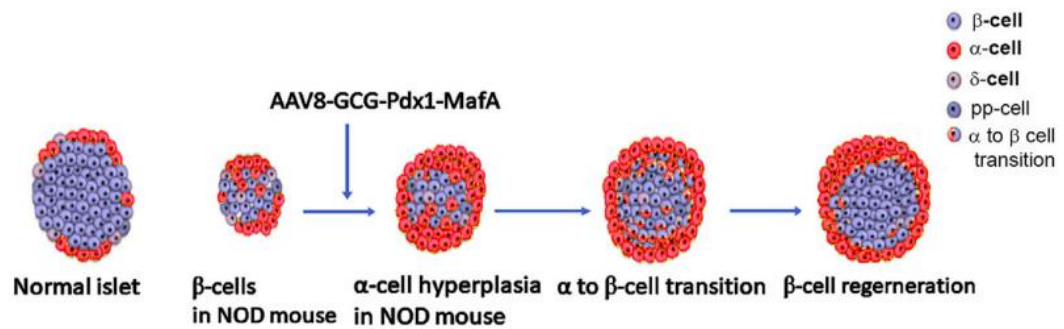


圖 3、以 GCG promoter 及 AAV 病毒重編程 α 細胞的流程^[30]

1.2 血糖調節與升糖素

胰島素與升糖素為血糖調節中的關鍵賀爾蒙兩者的生理作用相反且相互調節。升糖素會作用在數個組織、器官上，包含腸道活動減少、心跳增加、腎臟水分再吸收作用增加、肝臟增加肝糖分泌、脂質氧化作用增加、以及脂質合成減少並會通過神經信號傳導和從肝中釋放纖維母細胞生長因子 21 (FGF21)，造成脂肪棕色化，促進產熱效應、增進能量消耗^[7]；一旦升糖素上升會使肝糖分解增加、糖質新生作用增加、以及肝糖合成減少，而導致血清中的血糖濃度上升^[8]。研究顯示當血糖濃度高時胰島素上升會抑制升糖素分泌；相對地，在低血糖時血糖濃度下降，胰島素分泌也因而減少且會增加 α 細胞分泌升糖素。

2. 代謝賀爾蒙-升糖素(Glucagon)

2.1 升糖素簡介

有關血糖調控賀爾蒙，於 1921 年由加拿大醫學家 F. Banting 與 C. Best 發現的胰島素之後；1923 年 C. Kimball 與 J. Murlin 發現胰臟萃取物中有血糖-促進物質(GLUCose-AGONist)並取這兩個單字各自的前四個字母命名為 Glucagon，中文譯為「升糖素」，顧名思義，此賀爾蒙作用會提升血清中葡萄糖。升糖素是由 29 個胺基酸所組成的直鏈多肽、由 α -細胞所分泌的激素；升糖素會促進糖質新生作用和肝糖分解使血糖增加，其作用與胰島素是相反的。第二型糖尿病致病機轉所謂的「厄運八重奏」(Ominous octet, 圖 4) 將升糖素濃度上升被視為糖尿病指標之一。

臨床應用上，升糖素被應用於治療糖尿病所致之嚴重低血糖（血糖濃度低於 54mg/dl），臨床上會以肌肉或皮下注射升糖素以提高血糖，紓解視力模糊、神智不清、昏迷等低血糖症狀。

2.2 基因位點

截至目前，升糖素基因相關研究甚少，目前已發表的文獻研究條件為對於施行口服葡萄糖耐量試驗 (OGTT) 後，抑制升糖素分泌之基因研究^[29]，然而尚無針對於空腹下升糖素調控基因被發表；此外，有針對調控升糖素前驅物 Proglucagon 之基因位點研究被發表，胰島 α -細胞分泌 Proglucagon 經由不同切點的裁切，產生不同胜肽包含 glucagon-like peptide 1 (GLP-1)、與升糖素等（圖 5）。目前已知調控 Proglucagon 的基因為 *GCG*，位於第二條染色體長臂 24.2 位置上，起始於 162,142,882 bp 至 162,152,404 bp，proglucagon 包含 160 的胺基酸，升糖素則包含其中 29 個胺基酸。

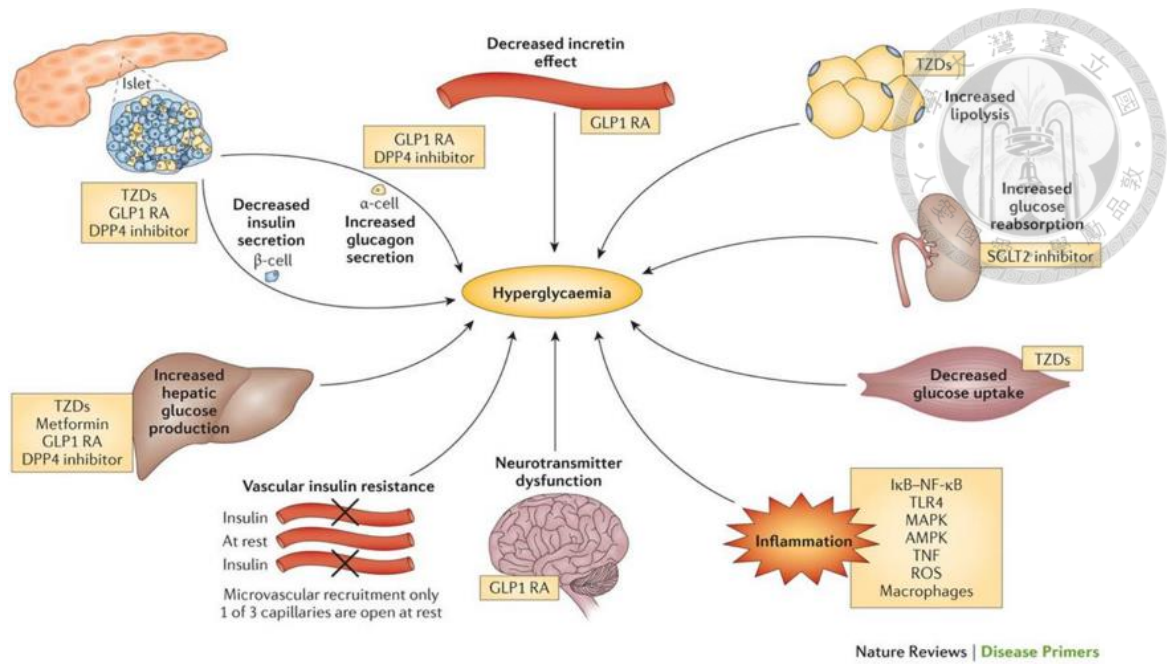


圖 4、厄運八重奏 (Ominous octet) [12]

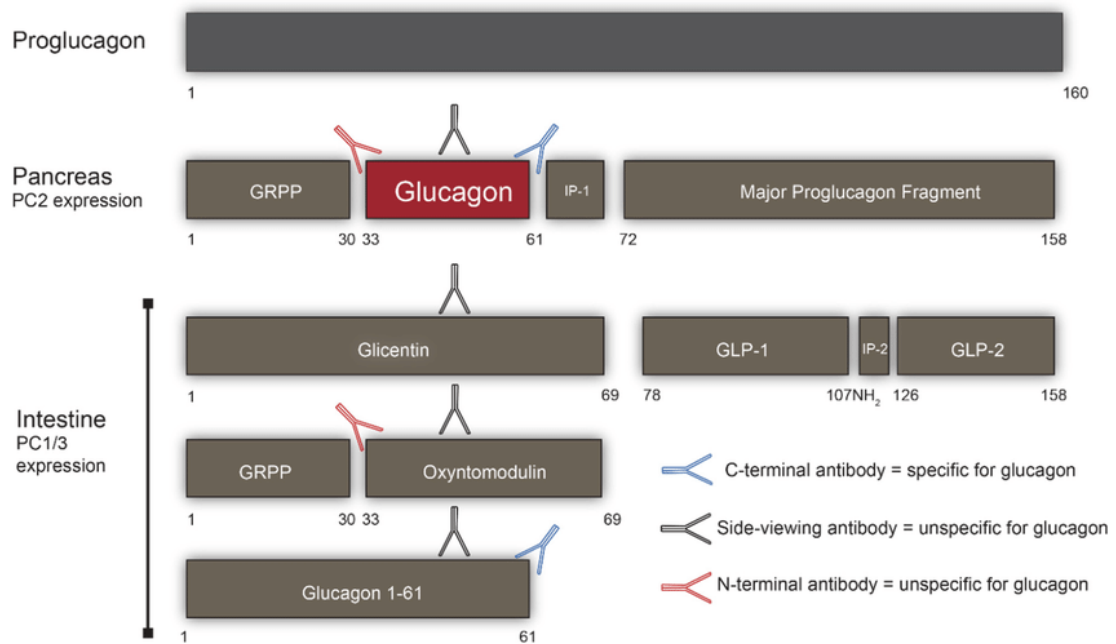


圖 5、The proglucagon-derived peptides [27]

3. 研究動機

升糖素分泌調節的缺失造成糖尿病，降低過多的升糖素分泌是糖尿病治療的重要策略。儘管知道升糖素與糖尿病的關聯甚深，升糖素濃度升高為罹患糖尿病的徵兆、且糖尿病患者體內負責分泌升糖素的 α 細胞數量會上升，但對於升糖素的機轉與調控基因位點至今尚有許多未解之處。

本研究以臺灣人體資料庫檢體進行全基因體關聯研究（GWAS），試圖針對國人種族，找尋影響空腹下，升糖素分泌的遺傳因子與探討可能的機轉，為後續血糖調控研究提供新的方向，希望對於糖尿病臨床治療帶來助益。

第二章、研究方法



1. 研究架構

1.1 實驗設計

本研究採用臺灣人體生物資料庫空腹血漿檢體，利用酵素結合免疫吸附分析法測定血漿中升糖素的濃度，並以升糖素濃度之數量性狀作為表現型資料與臺灣人體資料庫所提供之全基因組 SNP 基因型資料，作全基因組關聯性分析。

1.2 升糖素數值收集

1.2.1 實驗流程簡述

以臺灣人體生物資料庫受試者血漿檢體，利用酵素結合免疫吸附分析法定量空腹血漿中升糖素數值，本實驗一共檢測 2,036 位受試者檢體。

駐站採血時，將血液取至 Sodium Citrate 管後離心並分裝，檢體於運送全程置於添加乾冰的保麗龍箱中並儲存於-80 度冰箱；定量實驗全程於室溫進行，以 PerkinElmer 公司開發的 Glucagon AlphaLISA® Immunoassay Detection Kit 進行檢測，操作流程如圖 13。

1.2.2 AlphaLISA Immunoassay Detection

本實驗以 PerkinElmer 公司開發之 Glucagon AlphaLISA® Immunoassay Detection Kit 作為檢測血漿檢體升糖素的濃度，Alpha 為集結 Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay 之縮寫，以 Donor 磁珠與 Acceptor 磁珠抓取 glucagon 分子，並透過 680 nm 雷射光激發磁珠，使 Acceptor beads 發生化學冷光反應並產生螢光訊號，波長為 615 nm 之螢光訊號即為該實驗讀值。Alpha 技術使用低溫乾燥升糖素作為標準品，序列稀釋至 300.00 pg/mL 到 2.34 pg/mL，每次實驗均包含一組序列稀釋之標準品作為標準曲線，並使用 GraphPad Prism 9 軟體以內插法將讀值轉換為濃度，讀值單位以 pg/mL 表示。

1.3 全基因體關聯分析

1.3.1 全基因體定型及定序

臺灣人體生物資料庫基因型鑑定系統採用美國 Affymetrix Inc, Santa Clara, California 公司所研發之技術平台，使用之 Axiom Genome-Wide Array Plate 晶片包含 653,291 個 SNPs，SNPs 挑選來源包含 CMB Array、已發表之癌症相關

GWAS 研究中具統計意義之 SNP 位點、過去研究中發現國人樣本具多型性之位點、其他與藥物反應或代謝相關之位點，名稱為 TWB chip^[11]。

全基因體定序使用 Thermo Fisher Scientific 公司之 Ion Proton 定序儀、以及 Illumina 公司 Hiseq 平台，以血液中白血球抽取之 DNA 進行次世代全基因體的定序。

1.3.2 使用 PLINK 軟體進行資料品管(quality control)

為降低有誤資料影響分析品質，得到 Binary 檔案後，本實驗使用 PLINK (1.9 版) 軟體進行資料品管。

樣本品質管理的部分：

- A. 進行性別確認：識別性別訊息不一致的樣本。
- B. 樣本的基因定型率(Call rate)確認：排除基因定序率低於 95%之樣本。
- C. 移除過高或過低之 homozygosity rate 者、以及具有近親親屬關係（包含雙胞胎、一等親或是二等親，即 identity-by-descent 數值大於 0.1875）的樣本。

Marker 品質管理的部分：

- A. 變異位點的缺失率(missing rate)確認。
- B. 移除次等位基因頻率(minor allele frequency)小於 1%。
- C. 哈溫定律檢定：移除不符合哈溫定律(Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE)者，並利用分位圖(quantile-quantile plot)來檢視 p 值的分布。

1.3.3 基因型填補(genotype imputation)

將 TWB chip 全基因體定型資料，以後端電腦運算以全基因體的定序的資料作為參考基因組，進行基因型填補。

1.3.4 基因關聯性分析

A. 單一基因位點分析

本研究採用 Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37) 作基因註解(gene annotation)，在線性遺傳模式下以線性回歸檢定 SNPs 和數量性狀(quantitative trait)和空腹升糖素的相關性，以年齡、性別及 PC1-PC10 為共變異數校正族群分層。製作曼哈頓圖(Manhattan plot)來檢視全基因組各 SNP 位點相關顯著性的 p 值。p 值小於 5×10^{-8} 被視為具顯著性。使用 Haploview 4.2 檢視連

鎖不平衡區塊(linkage disequilibrium block)，以選取每區塊中相關性最顯著之 SNP，進一步分析顯著的常見變異所解釋的變異量。



2. 研究對象

2-1. 研究檢體

本試驗檢體來自「臺灣人體生物資料庫」，收案地點於國內多中心同時進行，駐站分佈於北、中、南、東以及外島（清單如表三），使用去連結資料庫進行研究；依據臺灣人體生物資料庫參加條件，受試者須年滿 20 歲、有行為能力、具備本國籍之民眾，參與受試者除參與收案前解說與簽屬知情同意書外，亦須配合提供基本檢測資料及完成生活狀況健康問卷訪談，收集檢體包含 30 毫升空腹靜脈血、15 毫升尿液與 5 管糞便。

2-2. 收集資訊與檢測項

本研究採用基本人口學變項與基因型鑑定資料：

1. 問卷資料：基本人口學變項、個人健康行為、生活環境、飲食狀況、家族疾病史等。
2. 身體檢測項目：身高、體重、身體質量指數、體脂肪、腰臀圍、血壓、心跳等。
3. 血、尿液檢驗數據：
 - 3-1. 血液學檢驗項目：紅血球、白血球、血小板、血紅素、血球比容、醣化血色素值。
 - 3-2. 血液學檢驗項目：飯前血糖、總膽固醇、三酸甘油脂、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、總膽紅素、白蛋白、血清麩胺酸苯醋酸轉氨基酶、血清麩胺酸丙酮酸轉氨基酶、 γ -麩胺醯轉移酶、甲型胎兒血清蛋白。
 - 3-3. 病毒檢驗項目：C 型肝炎抗體、B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎表面抗體、B 型肝炎核心抗體、B 型肝炎 e 抗原、D 型肝炎抗體。
 - 3-4. 尿液檢驗項目：血中尿素氮、肌酸酐、尿酸、尿白蛋白尿。
 - 3-5. 基因型鑑定資料 (whole-genome genotyping)。

第三章、結果



1. 基本生理檢測資料

本試驗分析了臺灣人體生物資料庫 2,036 位受試者。為排除受試者為升糖素分泌異常的可能性，排除糖化血色素大於 6.5% 之糖尿病患，一共 290 位，剩餘有效檢體 1,746 位，分析有效檢體之平均年齡為 49.8 歲、男性占全部檢體的 46.7% (共 815 人)、平均升糖素數值為 $29.50 \pm 26.43 \mu\text{g/mL}$ (表 1)。

2. 關聯性分析

經由全基因組關聯性分析，以曼哈頓圖(圖 10)顯示 glucagon 與 SNP 為點之間的關聯強度，以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 為閾值一共發現 6 個具高關聯性之位點，分別有 1 個位於第二條染色體、2 個位於第三條染色體、1 個位於第五條染色體、2 個位於第六條染色體。

3. 與 glucagon 讀值高關聯性變異點

六個與 glucagon 具高關聯性的位點中，rs138661318 (MAF=0.0116, $P=2.26 \times 10^{-8}$) 這個變異點位於第二條染色體基因座 *EPHA4* (EPH receptor a4) 上、rs116063643 (MAF=0.01092, $P=8.91 \times 10^{-10}$) 與 rs181373404 (MAF=0.01041, $P=5.33 \times 10^{-9}$) 位於第三條染色體上、rs144466533 (MAF=0.01019, $P=8.64 \times 10^{-9}$) 位於第五條染色體基因座 *SIL1* (SIL1 nucleotide exchange factor) 上、rs80065348 (MAF=0.01103, $P=2.65 \times 10^{-10}$) 與 rs201869328 (MAF=0.01166, $P=2.63 \times 10^{-8}$) 分別位於第六條染色體基因座 *FAM135A* (family with sequence similarity 135 member A) 與 *BACH2* (BTB domain and CNC homolog 2) 上。(表 2)

第四章、討論

本次研究一共檢測了 2,036 個血漿檢體，為排除糖尿病患者體內升糖素失調、以及用藥干擾而影響實驗準確度，排除 290 個來自糖尿病受試者的檢體；本研究以升糖素數值作為表現型，搭配臺灣人體生物資料庫所提供基因型資料並經過資料品管後進行分析，發現六個位點達顯著相關（如圖 10、圖 11），其中五個位點位在蛋白質編碼基因上（如圖 12）；以下討論達顯著相關之基因與調控血糖的機轉，藉以推測升糖素的作用機制。

1. 達顯著相關基因之可能機轉

EPHA4 (EPH receptor A4)

Ephrin 也稱為 Eph family receptor interacting proteins，參與細胞間的訊息傳遞，其受體為 Ephs (Eph receptors)。Eph/ Ephrin 訊號傳遞協助調控多項生物作用，包括：胚胎發育、軸突生長、幹細胞分化、離子通道等。

EPHA4 坐落於 2q36.1，為蛋白質編碼基因，*EPHA4* 轉譯出 ephrin 受體-Eph(EPH receptor)^[10]，包含 EphA 和 EphB，由於配體 ephrin 附著於膜上，Eph 與 ephrin 為細胞與細胞直接接觸的訊息傳遞，交互作用包含由 ephrin 刺激 Eph 受體的「順向傳遞」與 EPH 受體刺激 ephrin 的「逆向傳遞」，順向傳遞與逆向傳遞可同時進行。（圖 6）

根據 Hutchens T.等人 2015 年於 Diabetes 發表之論文發現胰島上 EPH 與 ephrin 訊號傳遞影響升糖素的分泌。當 ephrin 刺激 Eph 受體之順向傳遞增加時，會抑制升糖素分泌；然而，當 ephrin 刺激 Eph 受體之順向傳遞減少時，則會增加升糖素分泌^[9]。Giorgio C.等人於 2019 年進一步提出，Eph/ephrin 交互作用與雙向訊號傳遞在調節 β 細胞作用中相當重要，Eph/ephrin 交互作用直接參與胰島素的分泌^[13]，由於 β 細胞會調節 α 細胞分泌升糖素，由此推測 *EPHA4* 基因藉調控 Eph/ephrin 訊號傳遞調節胰島素分泌、也影響升糖素分泌。

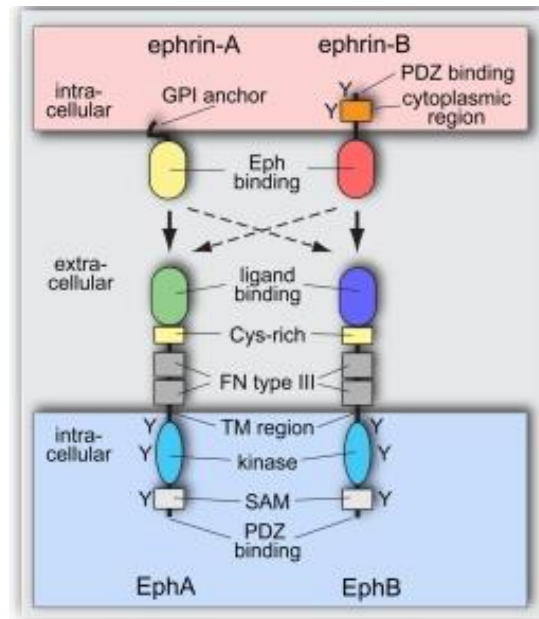


圖 6、Ephrin/ EPH 訊號傳遞^[9]

***NFKBIZ* (NF-kappa-B inhibitor zeta)**

NFKBIZ 位於 3q12.3、屬蛋白質編碼基因，轉譯之蛋白為 NF-kappa-B inhibitor zeta。NFkB 路徑被視為會影響胰島素阻抗^{[14][22]}，根據 Aref G. 等人 2020 年發表之研究，*NFKBIZ* 為 NFkB 路徑調節的因子之一，大鼠接受 90%胰臟切除後，NFkB 路徑基因（包含 *NFKBIZ*）表現量大幅上升，顯示 NFkB 路徑基因與 β 細胞再生有關。由此推測，*NFKBIZ* 被視為藉由抑制發炎反應而影響胰島素阻抗性，進而影響胰島素分泌，如圖 7。

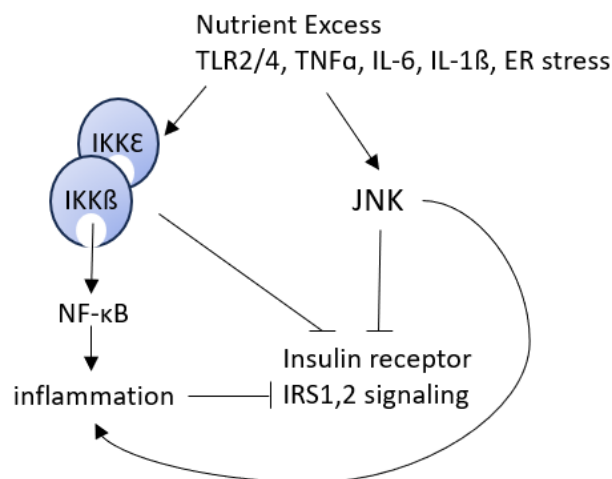


圖 7、NFkB 參與免疫反應與調控胰島素的關聯性^[22]

SIL1 (SIL1 Nucleotide Exchange Factor)

SIL1 是蛋白質編碼基因，轉譯之蛋白為 SIL1 Nucleotide Exchange Factor，根據 Arne I. 等人的研究指出，*SIL1* 基因的作用為維持胰島 β 細胞內質網平衡 [15]。

在 2007 年 Jose F. 等人發表的糖尿病全基因組關聯分析研究，針對 1,087 位受試者、採用 Affymetrix 100K 單一核苷酸多型性 (SNP) 晶片偵測之結果，試圖找尋糖尿病相關基因，當時 *SIL1* 就被發現與糖尿病有顯著相關 [25]。然而，*SIL1* 調控血糖的機制，尚留待後續研究；於 2014 年，Arne I. 等人之動物實驗顯示，剔除 *SIL1* 基因的小鼠，胰島數量較少且胰島體積較小，*Sil1*^{-/-} 小鼠的胰島體積平均比 *Sil1*^{+/+} 小 20%、且 *Sil1*^{-/-} 小鼠胰島素濃度顯著小於 *Sil1*^{+/+}。

由此推測，*SIL1* 調控 β 細胞的型態進而影響胰島素分泌的能力，因胰島素與升糖素相互調節，進而影響升糖素的濃度，如圖 8 [15]。

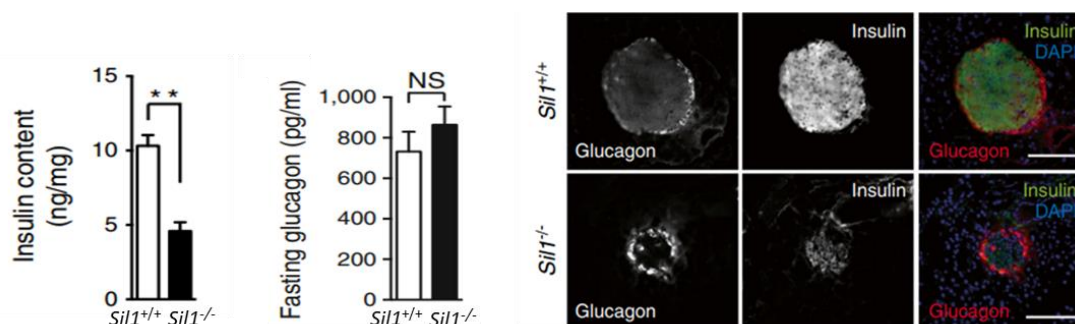


圖 8、*SIL1* 剔除鼠與正常鼠胰島素與空腹升糖素濃度及分佈 [15]

FAM135A (Family With Sequence Similarity 135 Member A)

FAM135A 位於 6q13、屬蛋白質編碼基因；根據 2017 年 Winston L. 等人發表之 GWAS 研究，一共分析了 5,800 位糖尿病個案與 9,691 位非糖尿病個案，試圖找尋糖尿病致病基因，*FAM135A* 被視為與糖尿病有顯著相關的基因 [26] (p 值為 5.28×10^{-10})，但相關調控機轉仍須持續研究。

BACH2 (BTB Domain And CNC Homolog 2)

BACH2 位於第六號染色體、屬蛋白質編碼基因，轉譯出的 BTB domain and CNC homolog 2 蛋白負責協助 B 細胞與 T 細胞的分化與形成，同時也參與胰島 β 細胞的細胞凋亡與免疫反應 [28]。第一型糖尿病被視為因胰島 β 細胞的自體免疫系統受到破壞所導致的疾病，因此 *BACH2* 基因藉調控 β 細胞的免疫反應而影響血糖的調控。

據 Jinsook S. 等人於 2021 年發現^[16]，剔除胰島 *BACH2* 基因，能恢復失效之 β 細胞、改善胰島素分泌不足的狀況，如圖 9；在糖尿病患者中，具 *BACH2* 免疫反應性（immunoreactivity）之胰島細胞數量提高約四倍。由此可推知，帶有 *BACH2* 基因會提高 β 細胞失去正常作用的風險，推測 *BACH2* 基因是藉由調控 β 細胞與受體結合之能力而影響胰島素分泌，進而影響升糖素的濃度。

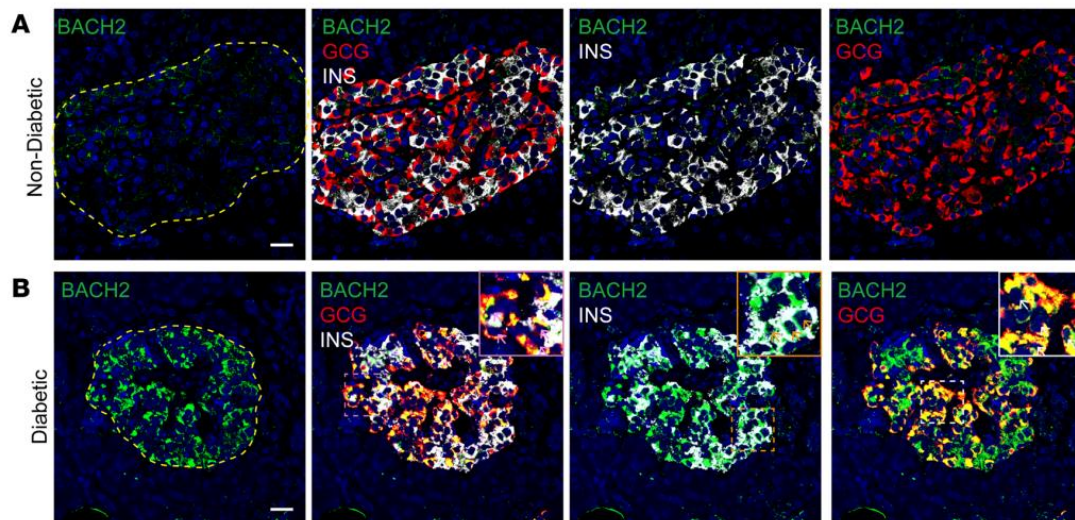


圖 9、人類胰島 *BACH2* 免疫螢光染色^[16]

限制與挑戰

本實驗共分析 1,746 個檢體，找出的六個位點 p 值小於 5×10^{-8} ，然而本實驗檢體數不若大型 GWAS 達上萬個檢體，應考量 p 值閾值是否應更正為 5×10^{-6} ；此外，本實驗發現之六個位點皆位於插補位點上，未來研究應提高分析檢體數，以提高精準度。

表 1、受試者基本資料

	Summary statistics
Total number	1746
Trait: glucagon($\mu\text{g/mL}$)	29.50 ± 26.43
Age	49.81 ± 11.33
Proportion of males	46.7%



受試者之樣本數、平均升糖素濃度、平均年齡、男性受試者比例。

表 2、與升糖素顯著相關的 SNP 位點

CHR	SNP ID	BP	A1	A2	MAF	Imputed	Info_score	NMISS	BETA	SE	P	Gene
2	rs138661318	221673651	G	C	0.0116	1	0.841	1728	24.79	4.414	2.26E-08	EPHA4
3	rs116063643	101906586	A	C	0.01092	1	0.954	1742	28.1	4.561	8.91E-10	NFKBIZ
3	rs181373404	194958202	T	C	0.01041	1	0.876	1733	28.46	4.852	5.33E-09	intergenic region
5	rs144466533	139222418	T	C	0.01019	1	0.95	1726	28.59	4.942	8.64E-09	SIL1
6	rs80065348	70514926	C	T	0.01103	1	0.907	1739	30.67	4.826	2.65E-10	FAM135A
6	rs201869328	89935392	T	C	0.01166	1	0.871	1745	25.08	4.485	2.63E-08	BACH2

圖 10、曼哈頓圖

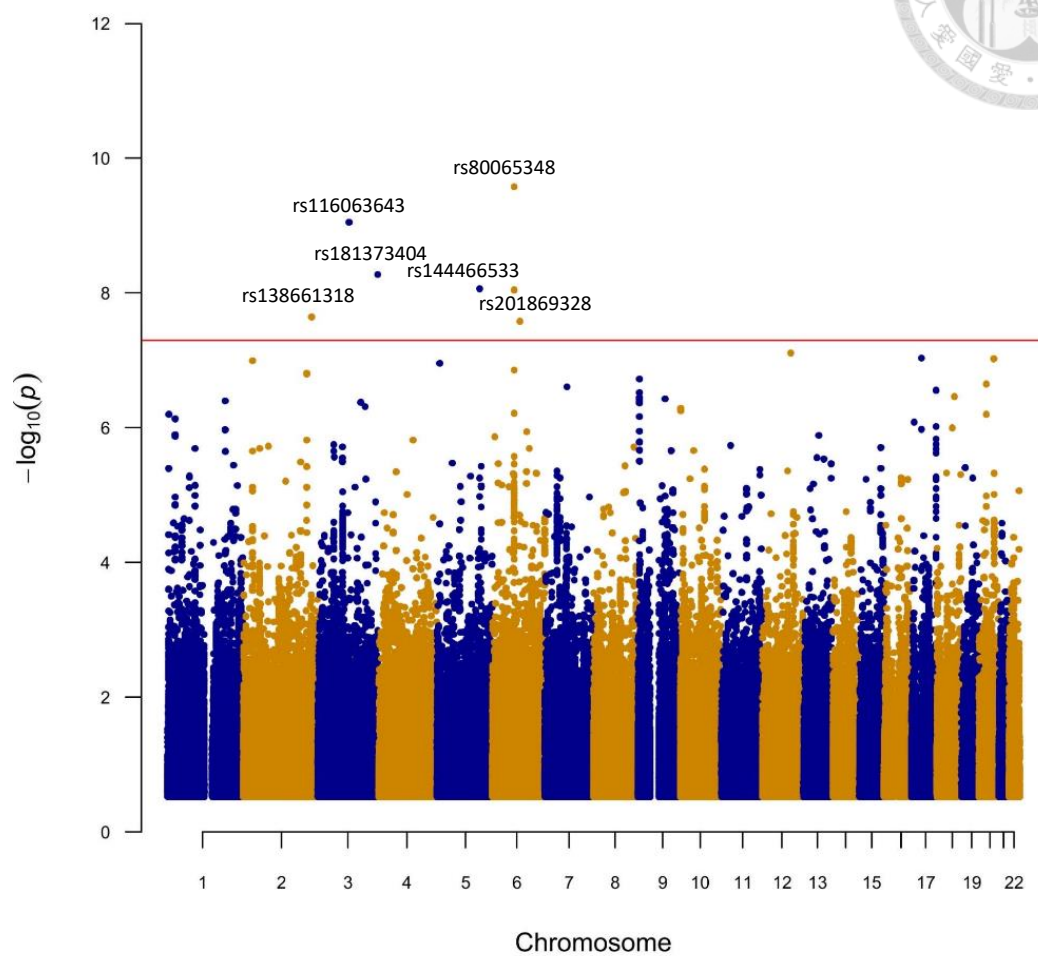


圖 11、Q-Q plot

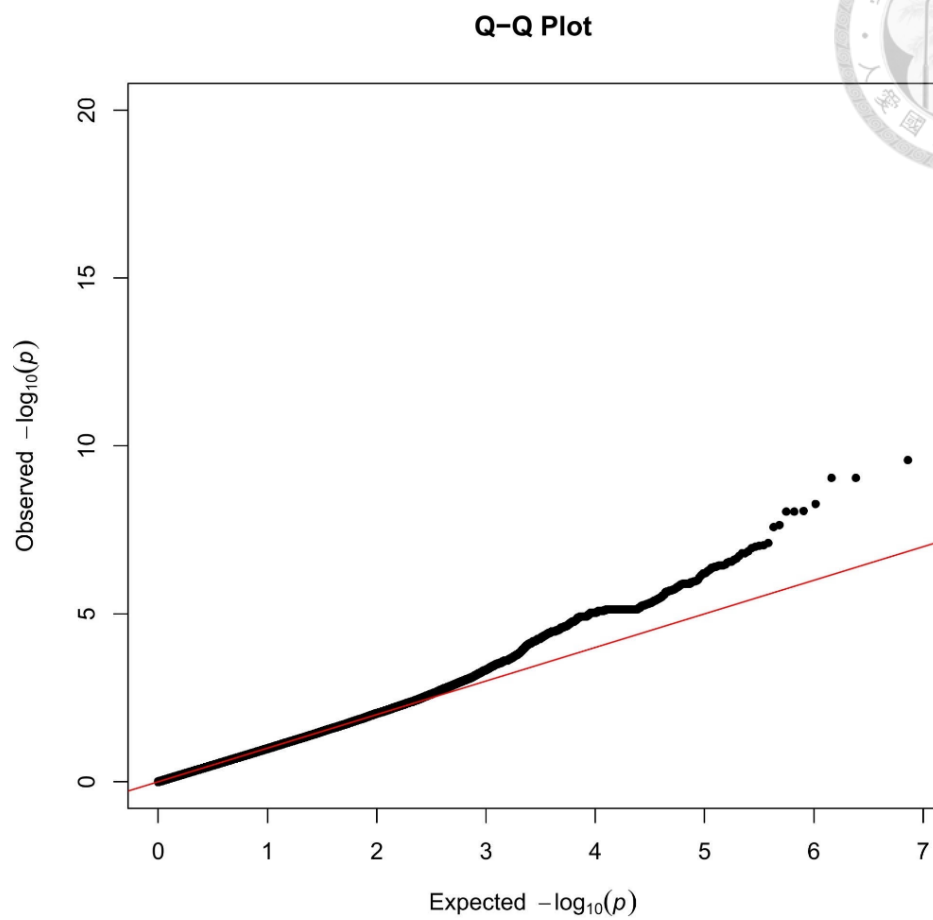
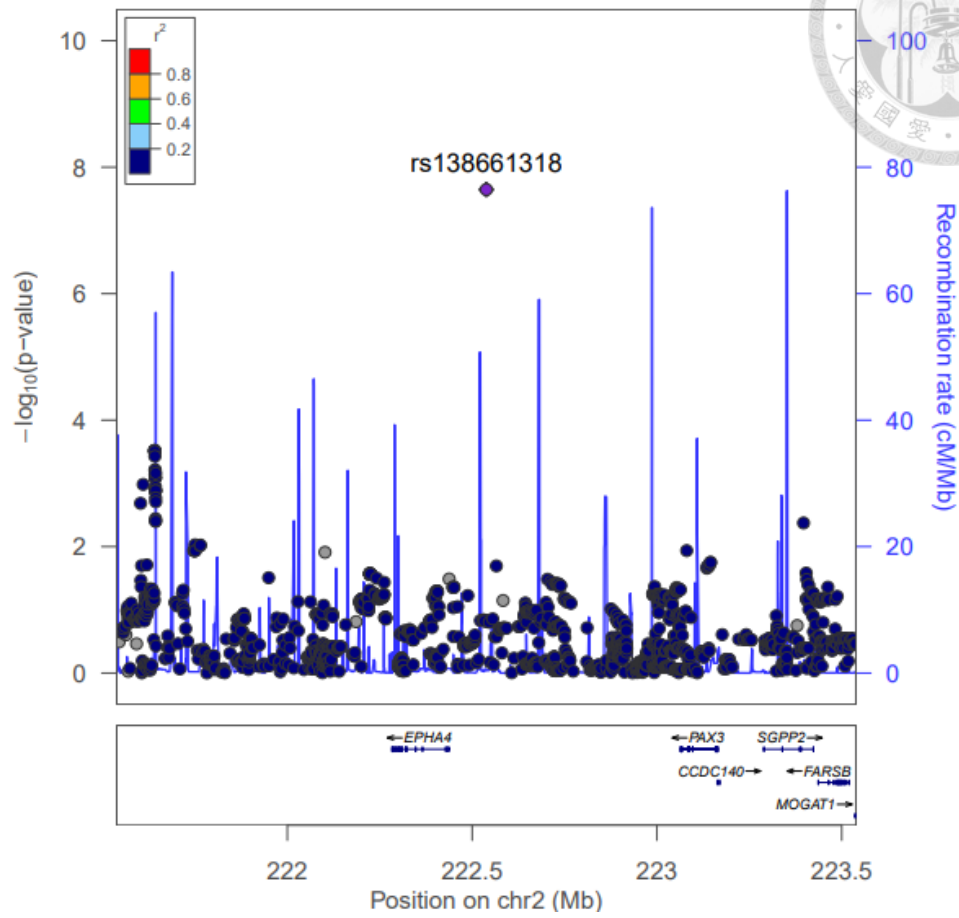
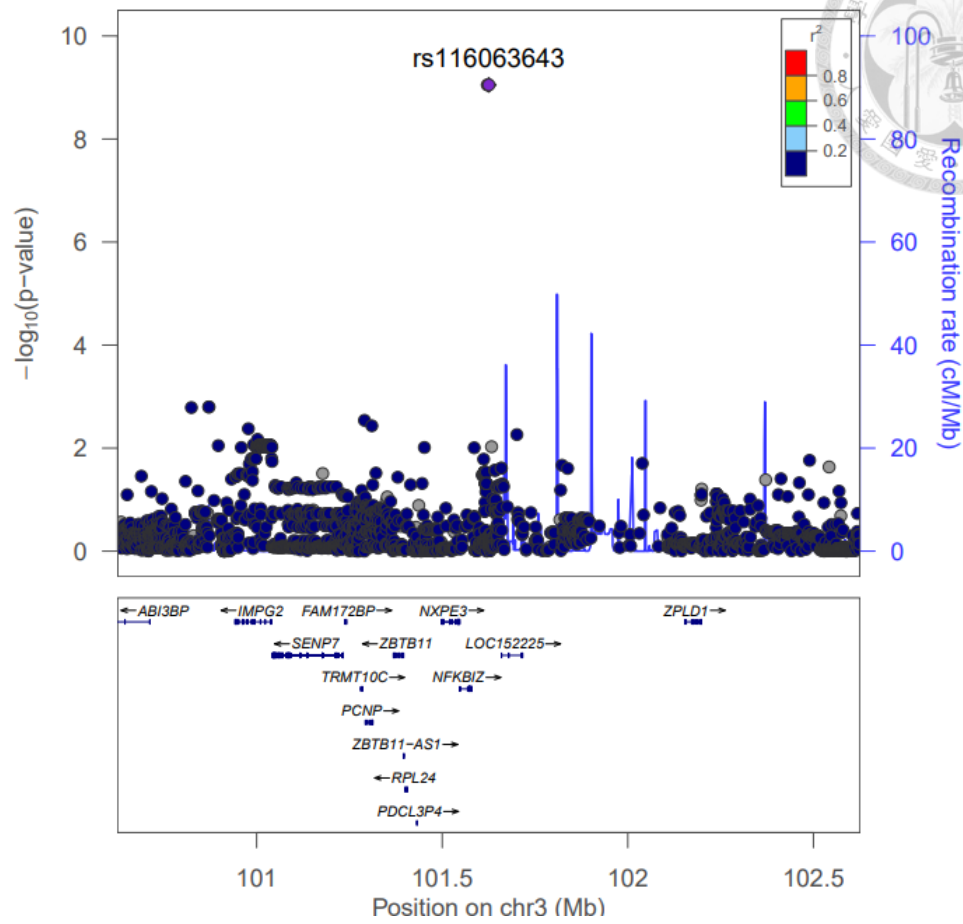


圖 12、與 glucagon 相關的 SNP 區域圖

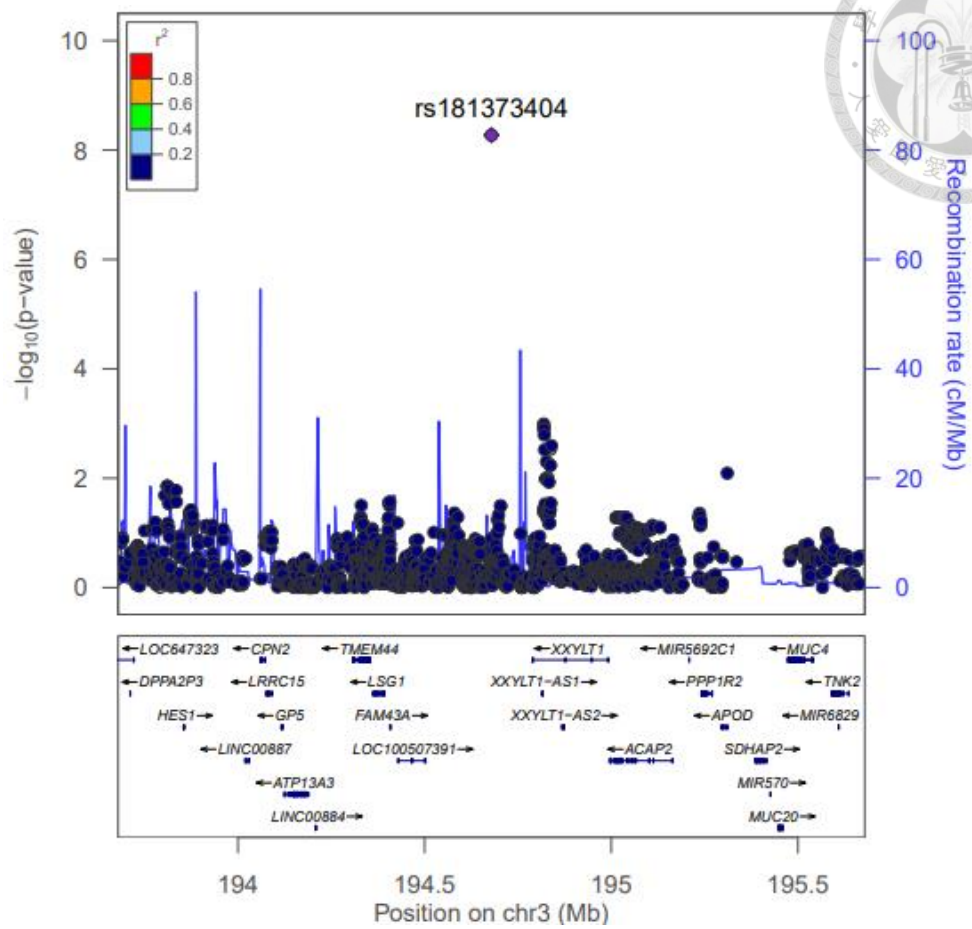
(a) rs138661318 位於 *EPHA4*



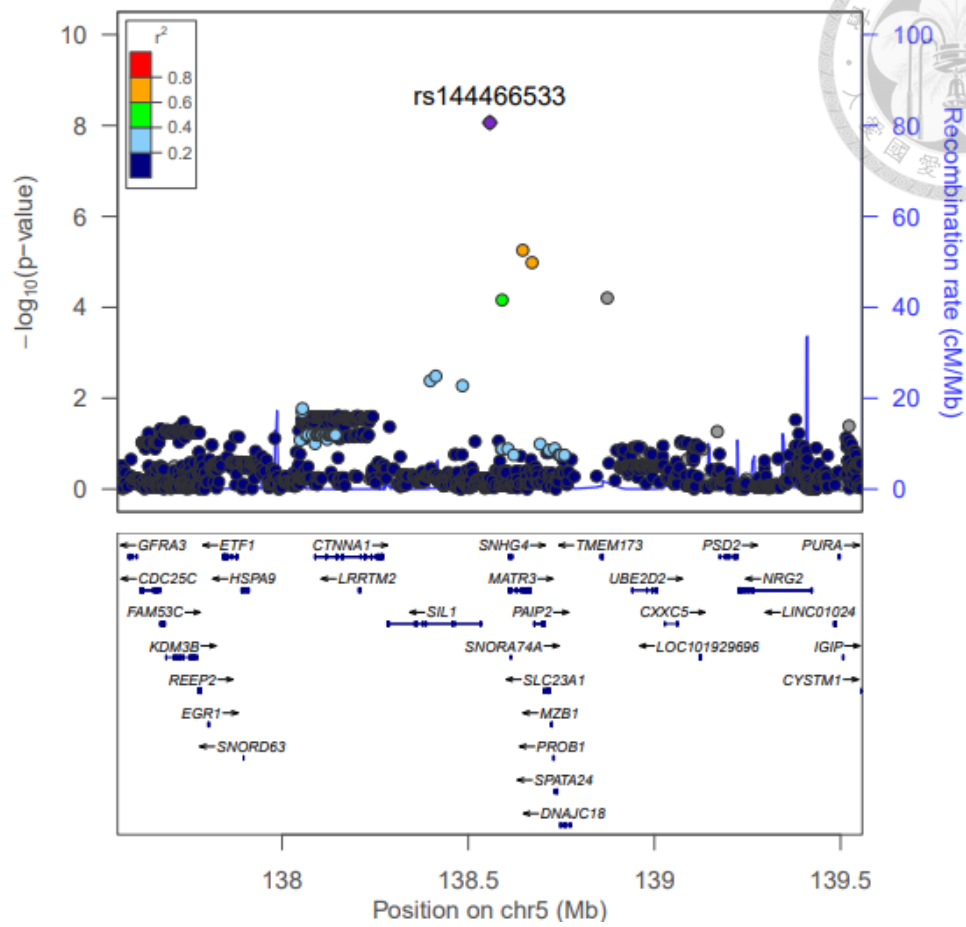
(b) rs116063643 位於 *NFKBIZ*



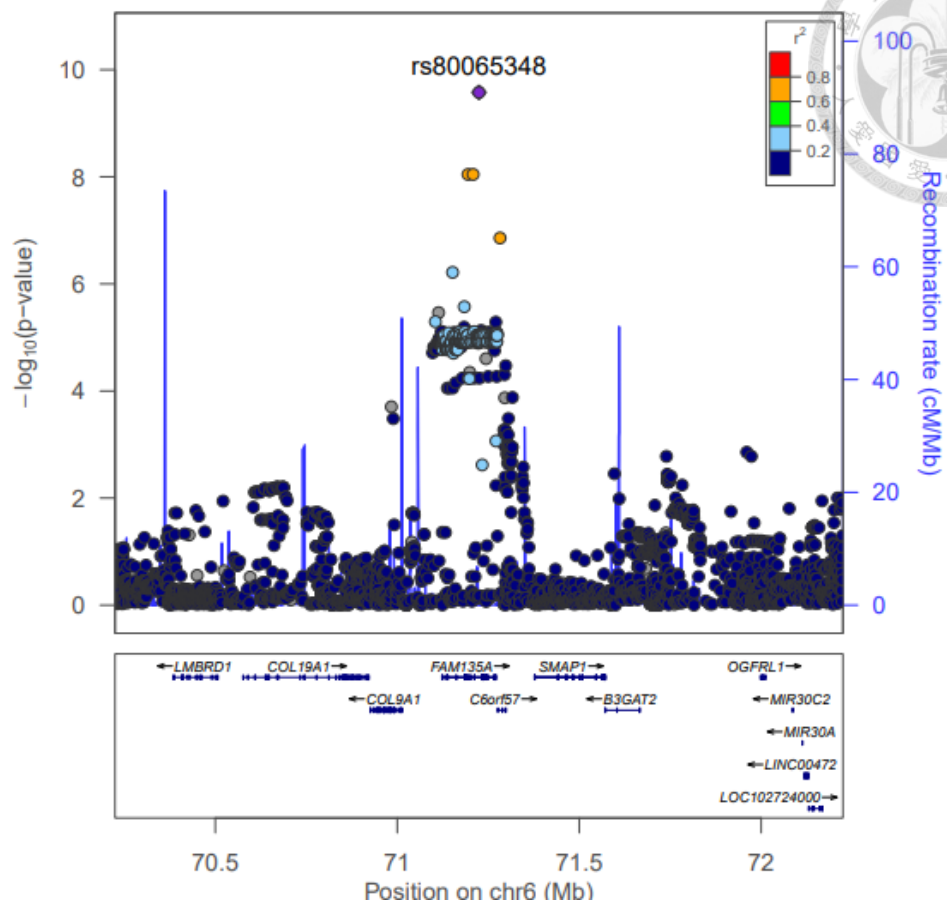
(c) rs181373404



(d)rs144466533 位於 *SIL1*



(e)rs80065348 位於 *FAM135A*



(f) rs201869328 位於 *BACH2*

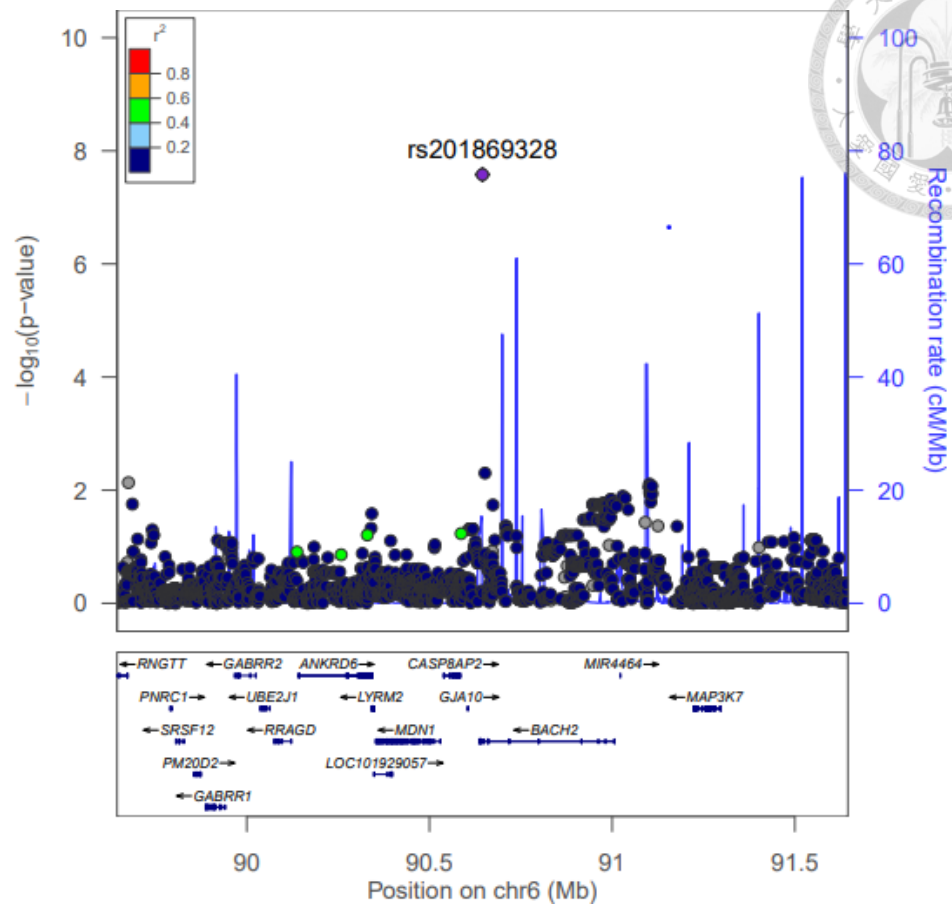


圖 13、AlphaLISA 實驗步驟



第五章、參考文獻



- [1] 國民營養健康狀況變遷調查. Available at: https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File_18775.pdf
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. (2023, April 18). Type 2 diabetes. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/type2.html>
- [3] 110 年國人死因統計結果. Available at: <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-70314-1.html> (Accessed: 01 July 2023).
- [4] Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 8;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6. PMID: 29884191; PMCID: PMC5994068.
- [5] Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*. 2017 May;60(5):769-777. doi: 10.1007/s00125-017-4226-2. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28314945; PMCID: PMC5907633.
- [6] Moede T, Leibiger IB, Berggren PO. Alpha cell regulation of beta cell function. *Diabetologia*. 2020 Oct;63(10):2064-2075. doi: 10.1007/s00125-020-05196-3. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32894317; PMCID: PMC7476996.
- [7] Campbell JE, Drucker DJ. Islet α cells and glucagon--critical regulators of energy homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Jun;11(6):329-38. doi: 10.1038/nrendo.2015.51. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25850661.
- [8] Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, Cherrington AD. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 Suppl 1: 118-25.
- [9] Pitulescu ME, Adams RH. Eph/ephrin molecules--a hub for signaling and endocytosis. *Genes Dev*. 2010 Nov 15;24(22):2480-92. doi: 10.1101/gad.1973910. PMID: 21078817; PMCID: PMC2975924.
- [10] Hutchens T, Piston DW. EphA4 Receptor Forward Signaling Inhibits Glucagon Secretion From α -Cells. *Diabetes*. 2015 Nov;64(11):3839-51. doi: 10.2337/db15-0488. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26251403; PMCID: PMC4613968.
- [11] https://www.biobank.org.tw/about_value.php
- [12] DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB,

Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 23;1:15019. doi: 10.1038/nrdp.2015.19. PMID: 27189025.

[13] Giorgio C, Incerti M, Pala D, Russo S, Chiodelli P, Rusnati M, Cantoni AM, Di Lecce R, Barocelli E, Bertoni S, Ravassard P, Manenti F, Piemonti L, Ferlenghi F, Lodola A, Tognolini M. Inhibition of Eph/ephrin interaction with the small molecule UniPR500 improves glucose tolerance in healthy and insulin-resistant mice.

Pharmacol Res. 2019 Mar;141:319-330. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.011. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30625359.

[14] Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med*. 2005 Feb;11(2):183-90. doi: 10.1038/nm1166. Epub 2005 Jan 30. PMID: 15685173; PMCID: PMC1440292.

[15] Ittner AA, Bertz J, Chan TY, van Eersel J, Polly P, Ittner LM. The nucleotide exchange factor SIL1 is required for glucose-stimulated insulin secretion from mouse pancreatic beta cells in vivo. *Diabetologia*. 2014 Jul;57(7):1410-9. doi: 10.1007/s00125-014-3230-z. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24733160.

[16] Son J, Ding H, Farb TB, Efanov AM, Sun J, Gore JL, Syed SK, Lei Z, Wang Q, Accili D, Califano A. BACH2 inhibition reverses β cell failure in type 2 diabetes models. *J Clin Invest*. 2021 Dec 15;131(24):e153876. doi: 10.1172/JCI153876. PMID: 34907913; PMCID: PMC8670842.

[17] Zhang XX, Pan YH, Huang YM, Zhao HL. Neuroendocrine hormone amylin in diabetes. *World Journal of Diabetes*. May 2016, 7 (9): 189–197. PMID 27162583. doi:10.4239/wjd.v7.i9.189

[18] Dolenšek J, Rupnik MS, Stožer A. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*. 2015;7(1):e1024405. doi: 10.1080/19382014.2015.1024405. PMID: 26030186; PMCID: PMC4589993.

[19] Altenhofen D, Khuong JM, Kuhn T, Lebek S, Görigk S, Kaiser K, Binsch C, Griess K, Knebel B, Belgardt BF, Cames S, Eickelschulte S, Stermann T, Rasche A, Herwig R, Weiss J, Vogel H, Schürmann A, Chadt A, Al-Hasani H. E96V Mutation in the Kdelr3 Gene Is Associated with Type 2 Diabetes Susceptibility in Obese NZO Mice. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 3;24(1):845. doi: 10.3390/ijms24010845. PMID: 36614300; PMCID: PMC9820861.

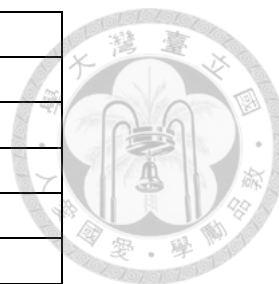
- [20] GWAS Catalog https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0008463
- [21] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51465>
- [22] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab.* 2011 Jan 5;13(1):11-22. doi: 10.1016/j.cmet.2010.12.008. PMID: 21195345; PMCID: PMC3040418.
- [23] Wu M, Lee MYY, Bahl V, Traum D, Schug J, Kusmartseva I, Atkinson MA, Fan G; HPAP Consortium; Kaestner KH. Single-cell analysis of the human pancreas in type 2 diabetes using multi-spectral imaging mass cytometry. *Cell Rep.* 2021 Nov 2;37(5):109919. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109919. PMID: 34731614; PMCID: PMC8609965.
- [24] Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, Doliba N, Lian MM, Frank A, Velidedeoglu E, Desai NM, Koeberlein B, Wolf B, Barker CF, Naji A, Matschinsky FM, Markmann JF. Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 2004 Mar;53(3):624-32. doi: 10.2337/diabetes.53.3.624. PMID: 14988246.
- [25] Florez JC, Manning AK, Dupuis J, McAteer J, Irenze K, Gianniny L, Mirel DB, Fox CS, Cupples LA, Meigs JB. A 100K genome-wide association scan for diabetes and related traits in the Framingham Heart Study: replication and integration with other genome-wide datasets. *Diabetes.* 2007 Dec;56(12):3063-74. doi: 10.2337/db07-0451. Epub 2007 Sep 11. PMID: 17848626.
- [26] Lau W, Andrew T, Maniatis N. High-Resolution Genetic Maps Identify Multiple Type 2 Diabetes Loci at Regulatory Hotspots in African Americans and Europeans. *Am J Hum Genet.* 2017 May 4;100(5):803-816. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.04.007. PMID: 28475862; PMCID: PMC5420350.
- [27] Janah, L.; Kjeldsen, S.; Galsgaard, K.D.; Winther-Sørensen, M.; Stojanovska, E.; Pedersen, J.; Knop, F.K.; Holst, J.J.; Wewer Albrechtsen, N.J. Glucagon Receptor Signaling and Glucagon Resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3314. <https://doi.org/10.3390/ijms20133314>
- [28] Dieter C, Lemos NE, Dorfman LE, Duarte GCK, Assmann TS, Crispim D. The rs11755527 polymorphism in the BACH2 gene and type 1 diabetes mellitus: case control study in a Brazilian population. *Arch Endocrinol Metab.* 2020 Apr;64(2):138-143. doi: 10.20945/2359-3997000000214. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32236312; PMCID: PMC10118942.

- [29] Jonsson A, Stinson SE, Torekov SS, Clausen TD, Færch K, Kelstrup L, Grarup N, Mathiesen ER, Damm P, Witte DR, Jørgensen ME, Pedersen O, Holst JJ, Hansen T. Genome-wide association study of circulating levels of glucagon during an oral glucose tolerance test. *BMC Med Genomics*. 2021 Jan 6;14(1):3. doi: 10.1186/s12920-020-00841-7. PMID: 33407418; PMCID: PMC7788944.
- [30] Ping G, Ting Z, Aiping L, Chiyo S, Matthieu H, Kaitlyn W, and Johnny H, Specific reprogramming of alpha cells to insulin-producing cells by short glucagon promoter-driven Pdx1 and MafA. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 2023 Mar 9. doi: 10.1016/j.omtm.2023.02.003.
- [31] Saleh M, Gittes GK, Prasad K. Alpha-to-beta cell trans-differentiation for treatment of diabetes. *Biochem Soc Trans*. 2021 Dec 17;49(6):2539-2548. doi: 10.1042/BST20210244. PMID: 34882233; PMCID: PMC8786296.

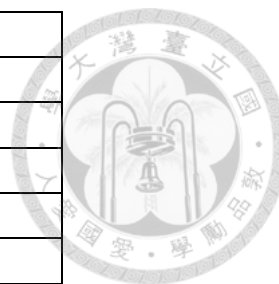
附錄一、檢體序號、升糖素數值、是否罹患糖尿病、年紀、性別

ID	glucagon	DM	age	sex
0001	171.3018	0	41	1
0002	51.594213	0	57	0
0003	16.1797398	0	48	0
0004	92.9521949	0	57	0
0005	43.697789	0	50	0
0006	57.957562	0	44	1
0007	33.2810705	0	36	0
0008	0.90908227	0	56	1
0009	48.3245446	0	32	1
0010	60.0273269	0	60	0
0011	16.3637472	0	47	0
0012	70.2053174	0	54	0
0013	10.4623518	0	59	0
0014	17.6422557	0	43	0
0015	56.9179781	0	51	1
0016	36.7543606	0	67	1
0017	39.5405587	0	56	0
0018	72.1385105	0	51	1
0019	27.4879649	0	63	1
0020	63.6936914	0	54	1
0021	46.2522686	0	67	0
0022	34.9038492	0	32	1
0023	30.8211779	0	57	1
0024	38.8273849	0	49	1
0025	58.9200597	0	30	0
0026	61.4983157	0	53	0
0027	8.5465988	0	60	0
0028	13.8476522	0	59	0
0029	19.2633751	0	64	0
0030	28.0760328	0	65	1
0031	32.6282116	0	38	1
0032	23.9121481	0	52	0
0033	35.7909037	0	38	1
0034	30.4907137	0	38	0
0035	61.4249092	0	62	1
0036	67.5412957	0	64	0
0037	7.92685524	0	65	1

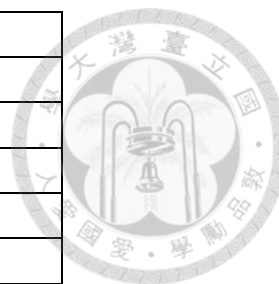
0038	23.480592	0	55	1
0039	41.5887777	0	41	0
0040	3.39567561	0	61	1
0041	45.4035034	0	41	1
0042	11.9330347	0	51	0
0043	39.698744	0	62	1
0044	31.31575	0	45	1
0045	19.3527426	0	41	1
0046	11.4464205	0	38	0
0047	51.9720884	0	45	1
0048	27.4037815	0	54	0
0049	23.9121481	0	45	0
0050	24.3423848	0	37	0
0051	18.725674	0	59	1
0052	40.566865	0	43	1
0053	27.9921522	0	48	0
0054	28.8290634	0	65	1
0055	25.5402882	0	56	1
0056	17.823594	0	35	1
0057	21.8280509	0	41	0
0058	17.2786228	0	52	1
0059	42.8406974	0	42	1
0060	16.1797398	0	44	1
0061	0	0	56	1
0062	0	0	57	1
0063	26.7718768	0	44	0
0064	0	0	42	1
0065	0	0	44	0
0066	26.3628217	0	64	0
0067	9.21633879	0	57	1
0068	0	0	68	0
0069	0	0	40	1
0070	6.27553583	0	37	0
0071	22.1964042	0	44	0
0072	43.2027253	0	40	0
0073	9.82025867	0	61	1
0074	6.4937405	0	37	1
0075	15.6190588	0	43	1
0076	7.35248829	0	31	0
0077	12.7393331	0	56	1



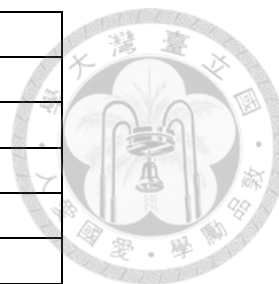
0078	7.77422766	0	45	0
0079	18.5707604	0	51	0
0080	10.3178367	0	66	0
0081	0	0	63	0
0082	15.9825012	0	49	0
0083	0	0	67	0
0084	9.41850939	0	50	0
0085	11.0064506	0	38	1
0086	0	0	61	1
0087	0	0	63	0
0088	12.2630259	0	64	0
0089	19.6201997	0	67	0
0090	12.6443633	0	40	1
0091	0	0	38	0
0092	22.1115368	0	47	0
0093	9.61980751	0	43	1
0094	5.94531107	0	43	0
0095	17.0630639	0	61	0
0096	5.38645318	0	36	0
0097	14.5182017	0	56	0
0098	4.34894265	0	58	1
0099	17.6870113	0	54	0
0100	0	0	44	0
0101	26.2808573	0	66	1
0102	35.6464303	0	47	0
0103	28.7987947	0	31	0
0104	0	0	50	0
0105	0	0	55	0
0106	25.5408261	0	51	0
0107	60.3052498	0	66	1
0108	10.1193999	0	48	1
0109	10.019887	0	30	0
0110	19.0969357	0	59	1
0111	35.8775688	0	31	0
0112	11.7829527	0	56	0
0113	0	0	58	0
0114	0	0	62	1
0115	0	0	48	1
0116	25.7858256	0	35	0
0117	32.9747848	0	65	1



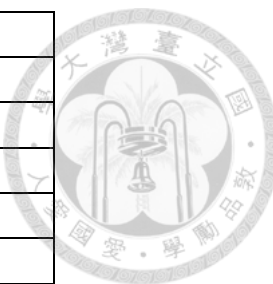
0118	32.4968245	0	40	0
0119	0	0	63	1
0120	31.4581781	0	58	1
0121	36.2969505	0	56	1
0122	54.3549789	0	68	0
0123	28.153126	0	65	1
0124	34.0073977	0	68	0
0125	38.8024464	0	62	0
0126	31.5382257	0	45	1
0127	15.9974285	0	53	0
0128	21.3851437	0	67	0
0129	34.0073977	0	42	0
0130	16.7796631	0	46	1
0131	23.1412974	0	57	1
0132	19.9501249	0	60	1
0133	29.9323008	0	56	1
0134	32.8155622	0	35	0
0135	77.4176409	0	46	0
0136	27.5840834	0	56	0
0137	28.234299	0	54	0
0138	6.77815999	0	59	1
0139	90.9978707	0	52	0
0140	32.7359145	0	61	1
0141	26.7685836	0	51	0
0142	42.6003088	0	55	0
0143	37.4740264	0	69	1
0144	10.0880636	0	53	0
0145	57.3340971	0	70	0
0146	20.3735001	0	58	0
0147	20.6269929	0	68	1
0148	24.0544461	0	58	0
0149	11.0981835	0	57	1
0150	29.6904872	0	34	1
0151	39.8144346	0	34	1
0152	20.3735001	0	56	0
0153	19.0999387	0	60	1
0154	25.9499418	0	34	0
0155	37.6306153	0	43	0
0156	65.7951229	0	42	1
0157	28.5586981	0	38	0



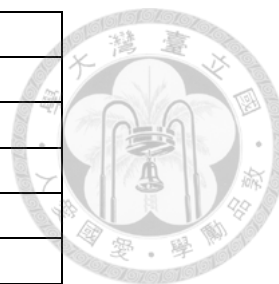
0158	64.5534129	0	61	1
0159	14.506386	0	34	1
0160	40.6682053	0	66	0
0161	16.3456696	0	55	1
0162	28.963546	0	60	0
0163	32.8951856	0	44	0
0164	17.212247	0	43	1
0165	27.665465	0	38	0
0166	18.5875425	0	55	0
0167	25.2926826	0	65	0
0168	21.301074	0	32	1
0169	32.7359145	0	44	0
0170	28.153126	0	67	1
0171	19.0146607	0	58	0
0172	51.3551377	0	68	0
0173	20.6269929	0	65	0
0174	33.0543597	0	60	1
0175	13.7980966	0	68	1
0176	66.5178551	0	51	1
0177	35.870009	0	65	1
0178	24.877666	0	60	0
0179	34.9952533	0	51	0
0180	32.8370415	0	56	0
0181	50.1935546	0	72	0
0182	31.9581624	0	52	0
0183	28.4975892	0	52	1
0184	28.3614463	0	30	1
0185	20.3994167	0	50	1
0186	80.7001413	0	45	0
0187	28.7697727	0	54	0
0188	34.4563727	0	63	0
0189	31.2812385	0	58	1
0190	32.0258131	0	47	0
0191	44.2944543	0	68	1
0192	44.0949168	0	62	0
0193	16.5695437	0	42	0
0194	47.5470509	0	56	0
0195	93.4735428	0	67	0
0196	62.6057183	0	49	0
0197	25.5626768	0	55	0



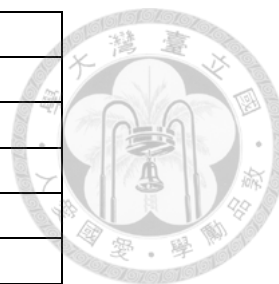
0198	44.95924	0	53	1
0199	28.4975892	0	45	1
0200	16.9894397	0	36	0
0201	54.9391096	0	41	1
0202	38.8225882	0	67	1
0203	39.6926473	0	47	0
0204	22.1963485	0	34	0
0205	41.8301178	0	58	1
0206	31.755165	0	45	1
0207	31.3489653	0	61	0
0208	25.4942195	0	42	0
0209	41.1627883	0	53	1
0210	21.2988781	0	64	0
0211	20.745605	0	35	0
0212	32.1610921	0	63	0
0213	39.0904067	0	47	0
0214	32.0258131	0	63	0
0215	31.0102544	0	61	0
0216	40.8956979	0	46	0
0217	45.1585747	0	45	0
0218	18.3155874	0	66	1
0219	40.6285158	0	56	1
0220	52.1736117	0	56	1
0221	31.4166843	0	66	1
0222	38.9565095	0	41	1
0223	30.2644028	0	42	0
0224	19.6367072	0	54	0
0225	48.4079931	0	43	1
0226	18.8724384	0	58	0
0227	59.3357976	0	56	1
0228	21.4370777	0	40	0
0229	44.2279471	0	51	1
0230	23.8482801	0	63	1
0231	33.917049	0	44	0
0232	37.9515039	0	65	1
0233	14.2496574	0	34	1
0234	50.2973096	0	40	1
0235	37.2205134	0	58	1
0236	18.0814472	0	39	1
0237	21.7252093	0	57	0



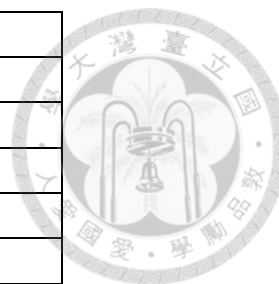
0238	23.6110235	0	62	1
0239	46.5395856	0	41	0
0240	33.6827808	0	60	1
0241	36.4827094	0	64	1
0242	17.028417	0	68	0
0243	85.7462425	0	34	0
0244	19.6506039	0	39	1
0245	56.6356633	0	49	0
0246	57.1870736	0	70	0
0247	33.3520019	0	54	1
0248	54.4250328	0	40	1
0249	34.7557728	0	30	0
0250	73.2933761	0	47	1
0251	51.8089937	0	63	1
0252	79.121955	0	58	1
0253	115.28785	0	65	0
0254	51.8884429	0	38	0
0255	63.6115376	0	40	0
0256	43.6424802	0	30	1
0257	59.7016803	0	66	1
0258	39.5074719	0	56	0
0259	51.3320626	0	42	0
0260	37.1386019	0	32	1
0261	60.4854861	0	58	0
0262	47.9018657	0	56	0
0263	73.8319512	0	61	0
0264	125.656425	0	34	0
0265	195.672891	0	31	1
0266	12.0261401	0	30	1
0267	38.773737	0	68	0
0268	45.6561627	0	30	1
0269	27.8477258	0	60	0
0270	44.3683685	0	56	0
0271	24.4635937	0	63	0
0272	49.0210752	0	59	1
0273	49.3404167	0	40	0
0274	43.5617578	0	71	1
0275	39.2630337	0	63	0
0276	15.6149403	0	54	1
0277	39.5074719	0	42	1



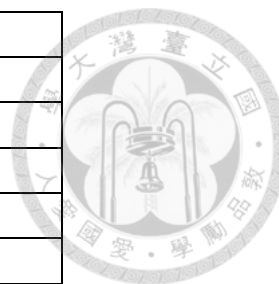
0278	83.0871556	0	31	0
0279	29.1068449	0	40	1
0280	29.1068449	0	47	1
0281	83.8476812	0	31	0
0282	44.5295285	0	43	1
0283	18.6931036	0	59	0
0284	52.2855222	0	43	1
0285	72.1380588	0	50	1
0286	43.1579395	0	57	1
0287	56.872042	0	46	1
0288	6.62592572	0	48	1
0289	45.8169009	0	35	1
0290	55.0574684	0	39	0
0291	35.4145616	0	69	1
0292	72.1380588	0	50	1
0293	46.2988059	0	55	0
0294	106.842015	0	38	1
0295	14.8147323	0	47	0
0296	79.2747947	0	48	0
0297	39.0999973	0	58	1
0298	29.4417583	0	38	1
0299	62.5971509	0	69	1
0300	37.8752134	0	61	0
0301	29.8599095	0	46	1
0302	40.0824919	0	45	1
0303	80.6278297	0	50	0
0304	34.5318322	0	61	1
0305	64.3767857	0	32	0
0306	34.4380678	0	68	1
0307	28.918386	0	39	1
0308	16.7124351	0	42	0
0309	51.9515846	0	57	0
0310	49.4954564	0	46	1
0311	54.5610917	0	65	1
0312	59.6319269	0	61	0
0313	32.837186	0	42	1
0314	41.6304886	0	37	0
0315	28.918386	0	49	0
0316	45.7709536	0	58	1
0317	44.8765511	0	38	1



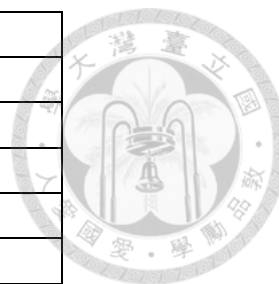
0318	33.9685807	0	57	0
0319	66.3079358	0	46	0
0320	32.64797	0	39	1
0321	39.533685	0	52	1
0322	42.8075563	0	40	0
0323	54.9938926	0	63	0
0324	42.1744554	0	68	0
0325	3.86807266	0	60	0
0326	58.0930783	0	56	0
0327	92.4666777	0	41	0
0328	39.1670823	0	56	1
0329	56.7192808	0	32	1
0330	39.716766	0	40	0
0331	44.966129	0	35	1
0332	25.4991631	0	53	0
0333	32.1740968	0	37	0
0334	37.1399461	0	37	0
0335	93.8881363	0	53	1
0336	22.6051121	0	53	0
0337	33.4979698	0	36	0
0338	19.1274908	0	49	0
0339	47.0180787	0	35	1
0340	15.965668	0	57	0
0341	27.0714738	0	59	1
0342	27.5595589	0	68	1
0343	30.7451254	0	65	1
0344	12.0190597	0	64	1
0345	42.5364268	0	54	1
0346	52.5624572	0	43	1
0347	26.8758148	0	34	0
0348	108.98711	0	59	1
0349	25.4991631	0	56	1
0350	31.6990148	0	46	1
0351	66.3079358	0	52	1
0352	35.8399889	0	55	1
0353	49.0546673	0	58	0
0354	38.3400436	0	61	1
0355	62.0121987	0	62	0
0356	49.8475997	0	54	0
0357	25.1034937	0	60	0



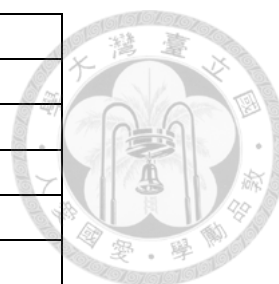
0358	25.9922646	0	47	1
0359	58.4356473	0	46	1
0360	46.4843051	0	67	0
0361	21.0831666	0	54	1
0362	28.5312971	0	34	1
0363	47.5508074	0	70	1
0364	52.5207968	0	56	0
0365	45.9419075	0	39	0
0366	106.557748	0	61	0
0367	55.1301464	0	52	1
0368	39.0708759	0	60	0
0369	41.7517872	0	32	0
0370	22.3388465	0	67	0
0371	59.7335512	0	65	1
0372	48.583478	0	47	0
0373	18.1893321	0	60	0
0374	111.927413	0	60	0
0375	53.8921931	0	44	1
0376	22.8344748	0	42	1
0377	19.2703362	0	57	0
0378	47.1323404	0	53	1
0379	61.0241488	0	36	0
0380	36.9812172	0	64	1
0381	17.8276633	0	43	0
0382	26.416416	0	33	0
0383	73.9248892	0	34	0
0384	49.4390418	0	40	0
0385	25.1577727	0	52	0
0386	22.7637334	0	30	0
0387	31.2602038	0	70	0
0388	30.5040141	0	69	0
0389	49.2417288	0	45	0
0390	53.0436273	0	30	1
0391	82.1136127	0	61	1
0392	27.8777313	0	35	1
0393	125.368951	0	41	0
0394	32.5623205	0	69	1
0395	33.1773894	0	61	1
0396	37.7239534	0	40	1
0397	20.4886083	0	48	1



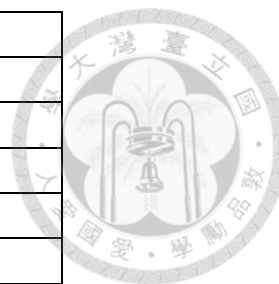
0398	35.0162427	0	69	1
0399	28.0858927	0	39	1
0400	25.5779667	0	36	0
0401	72.46742	0	57	0
0402	33.0408011	0	63	0
0403	22.4097136	0	54	0
0404	53.5007052	0	69	1
0405	59.0872679	0	60	0
0406	35.0162427	0	63	0
0407	30.2285991	0	47	1
0408	19.1984507	0	34	1
0409	33.1091019	0	58	0
0410	45.4118949	0	49	0
0411	25.2979105	0	69	1
0412	48.1881239	0	36	1
0413	22.5513844	0	39	0
0414	39.0708759	0	61	1
0415	30.9166977	0	58	0
0416	37.2514645	0	50	0
0417	42.8862111	0	30	1
0418	33.5186287	0	38	1
0419	69.989689	0	55	1
0420	76.3900971	0	48	1
0421	23.8227172	0	48	1
0422	33.0408011	0	64	0
0423	63.1480445	0	39	1
0424	64.8807663	0	65	1
0425	48.3858391	0	44	1
0426	81.0473216	0	35	0
0427	24.666707	0	39	0
0428	51.9974747	0	32	1
0429	52.1283516	0	46	0
0430	35.9391282	0	34	1
0431	27.0081377	0	53	0
0432	17.1123968	0	74	1
0433	45.2282484	0	62	1
0434	30.7135973	0	58	1
0435	16.9118085	0	57	0
0436	22.8805837	0	59	0
0437	8.96749578	0	53	0



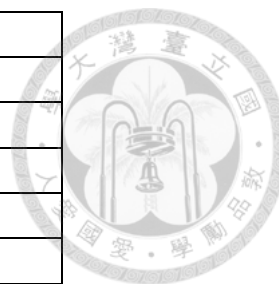
0438	18.5130957	0	38	0
0439	17.0121184	0	37	1
0440	4.4307482	0	66	1
0441	0	0	68	1
0442	0	0	51	1
0443	23.9651835	0	40	0
0444	42.7493051	0	44	1
0445	10.7230355	0	40	0
0446	8.34366178	0	37	0
0447	42.3672593	0	35	1
0448	12.7690336	0	39	1
0449	4.10685776	0	44	0
0450	19.5101212	0	52	1
0451	0	0	34	0
0452	24.3589294	0	42	0
0453	25.6362938	0	59	0
0454	19.211305	0	54	1
0455	23.275294	0	55	0
0456	17.6133231	0	47	1
0457	13.1760481	0	59	1
0458	18.2134361	0	68	1
0459	16.1081697	0	67	0
0460	18.8124971	0	68	0
0461	21.2980387	0	56	1
0462	18.6129246	0	40	1
0463	11.7484111	0	63	1
0464	3.89017816	0	67	0
0465	27.5949247	0	70	1
0466	34.2020941	0	49	0
0467	35.9391282	0	44	1
0468	8.1351724	0	64	0
0469	84.4836165	0	57	1
0470	3.89017816	0	51	0
0471	24.4573127	0	51	1
0472	15.4032319	0	49	1
0473	78.0241963	0	61	0
0474	17.7134166	0	34	1
0475	13.3793031	0	58	1
0476	30.1301844	0	48	1
0477	36.4208354	0	51	1



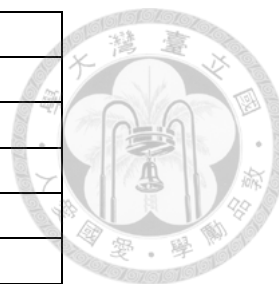
0478	14.999642	0	68	1
0479	16.1081697	0	42	0
0480	10.8258006	0	49	1
0481	15.5040408	0	30	0
0482	35.0711843	0	48	0
0483	3.23609141	0	34	1
0484	18.9122409	0	53	1
0485	6.7726428	0	42	0
0486	7.19331677	0	40	0
0487	13.4808687	0	49	1
0488	0	0	61	1
0489	45.0860102	0	70	1
0490	39.4268632	0	57	0
0491	59.7015806	0	36	1
0492	48.010645	0	40	0
0493	44.8375524	0	53	0
0494	58.2057496	0	47	0
0495	0	0	70	0
0496	17.917543	0	52	0
0497	21.4590439	0	36	0
0498	20.7016401	0	41	0
0499	18.3294641	0	55	0
0500	24.352294	0	63	1
0501	29.9471427	0	39	1
0502	92.40446	0	44	1
0503	0	0	41	1
0504	1.79046933	0	65	0
0505	56.9063798	0	64	1
0506	29.6347391	0	47	1
0507	55.8108319	0	55	1
0508	66.4925874	0	57	1
0509	30.8736904	0	33	1
0510	46.3170791	0	64	1
0511	39.1590582	0	72	0
0512	4.07474958	0	59	1
0513	0	0	56	0
0514	30.2577435	0	59	1
0515	0	0	62	1
0516	38.8902303	0	47	0
0517	67.6857419	0	36	1



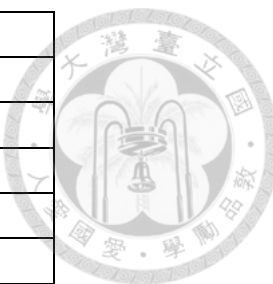
0518	0	0	32	0
0519	31.4828741	0	36	1
0520	25.3885513	0	38	1
0521	47.7707602	0	49	1
0522	39.4268632	0	64	1
0523	0	0	42	0
0524	24.7003956	0	49	1
0525	65.0853309	0	38	1
0526	56.4695806	0	62	1
0527	61.176841	0	50	1
0528	52.2211295	0	54	0
0529	60.3362915	0	49	1
0530	0	0	52	0
0531	46.3170791	0	51	1
0532	55.8108319	0	43	0
0533	0	0	38	0
0534	58.6352931	0	66	1
0535	7.90465128	0	32	0
0536	17.5002834	0	48	1
0537	0	0	46	0
0538	38.3494452	0	38	0
0539	0	0	53	0
0540	17.0774127	0	44	0
0541	26.0664804	0	66	0
0542	43.330343	0	67	1
0543	44.5883261	0	45	0
0544	60.3362915	0	65	1
0545	50.6069537	0	55	1
0546	75.1761351	0	46	1
0547	59.4891752	0	37	0
0548	51.3022016	0	62	0
0549	0	0	36	1
0550	23.2908908	0	58	1
0551	30.2577435	0	64	1
0552	4.07474958	0	53	0
0553	5.97707742	0	60	1
0554	2.69762689	0	59	0
0555	52.3832168	0	33	0
0556	19.8787849	0	33	0
0557	0	0	41	0



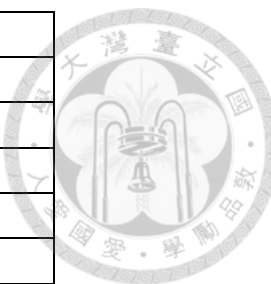
0558	4.92809695	0	64	0
0559	8.47449895	0	47	0
0560	17.871924	0	60	0
0561	28.2627209	0	38	1
0562	11.9345546	0	62	0
0563	11.7431459	0	38	1
0564	7.34720011	0	51	0
0565	25.704154	0	44	0
0566	5.10884661	0	52	1
0567	0	0	42	1
0568	13.3633315	0	57	0
0569	0	0	49	1
0570	25.7972712	0	47	0
0571	0	0	51	1
0572	76.6538552	0	57	1
0573	0	0	63	1
0574	11.0301131	0	60	1
0575	19.5675416	0	31	1
0576	0	0	35	1
0577	23.5709917	0	49	0
0578	19.4633477	0	52	1
0579	12.6881588	0	43	1
0580	12.1247261	0	51	0
0581	0	0	33	0
0582	13.1194495	0	48	1
0583	0.2263662	0	36	0
0584	5.54986015	0	64	1
0585	0	0	68	0
0586	9.82072282	0	34	0
0587	5.97707742	0	32	0
0588	22.5976169	0	43	1
0589	5.01880192	0	59	1
0590	10.4996054	0	54	1
0591	16.0519265	0	42	1
0592	10.4996054	0	63	1
0593	16.3328929	0	35	1
0594	13.5450638	0	48	0
0595	31.2918954	0	61	0
0596	18.3017483	0	56	0
0597	3.67643467	0	40	1



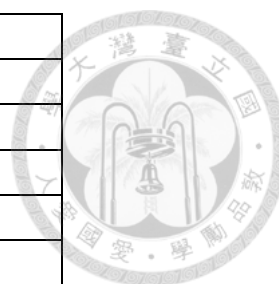
0598	22.1045258	0	45	1
0599	11.7431459	0	52	0
0600	11.8070885	0	33	1
0601	4.17570495	0	35	0
0602	32.8678218	0	55	1
0603	16.444731	0	44	0
0604	12.1878478	0	47	1
0605	22.8913853	0	36	1
0606	14.2031751	0	46	1
0607	11.0301131	0	40	1
0608	14.0844517	0	41	0
0609	3.25632689	0	45	1
0610	8.47449895	0	59	1
0611	12.0614709	0	39	0
0612	9.75179722	0	58	1
0613	41.0366327	0	68	0
0614	0	0	47	1
0615	23.5709917	0	44	1
0616	33.7070017	0	37	1
0617	14.7325514	0	41	0
0618	42.0432089	0	57	1
0619	11.6238411	0	33	1
0620	18.5124475	0	42	1
0621	0	0	33	1
0622	7.84033569	0	68	1
0623	12.6182234	0	48	1
0624	20.5914268	0	61	1
0625	22.1002084	0	61	0
0626	8.13090657	0	35	0
0627	8.27473969	0	67	1
0628	47.9049895	0	36	0
0629	16.0072441	0	60	1
0630	2.00921621	0	43	0
0631	20.4893889	0	35	0
0632	0	0	39	1
0633	19.3540239	0	41	1
0634	15.6698734	0	59	1
0635	2.69808757	0	66	1
0636	31.2706201	0	47	0
0637	48.7201254	0	51	0



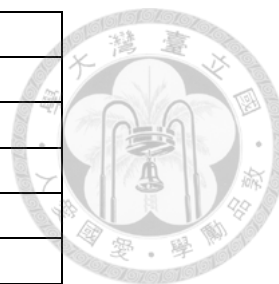
0638	14.1748475	0	53	1
0639	0	0	35	1
0640	11.6238411	0	43	0
0641	41.9651246	0	66	1
0642	20.3871606	0	41	1
0643	21.4010674	0	43	0
0644	16.3419759	0	34	0
0645	12.3724547	0	32	0
0646	33.5931304	0	54	0
0647	23.9578706	0	65	0
0648	0	0	37	0
0649	17.7641616	0	51	0
0650	8.559646	0	55	1
0651	24.4377323	0	34	1
0652	20.3871606	0	66	1
0653	20.9977067	0	33	1
0654	16.3419759	0	62	0
0655	0	0	49	0
0656	6.78920979	0	65	0
0657	2.69808757	0	32	0
0658	19.4582528	0	35	1
0659	15.2157668	0	49	1
0660	23.7649189	0	39	1
0661	16.6741627	0	38	1
0662	9.39409298	0	38	1
0663	19.6660874	0	49	0
0664	12.9835618	0	31	1
0665	19.6660874	0	58	1
0666	22.791172	0	41	1
0667	13.9396707	0	57	0
0668	23.6682232	0	34	1
0669	0	0	51	1
0670	19.0400671	0	51	1
0671	8.27473969	0	53	1
0672	0	0	71	1
0673	0	0	34	1
0674	12.9835618	0	49	0
0675	14.6408908	0	30	0
0676	16.8942502	0	33	1
0677	14.871837	0	46	1



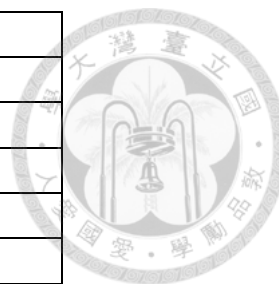
0678	14.9868077	0	58	1
0679	34.7738892	0	58	1
0680	15.6698734	0	36	1
0681	8.559646	0	33	0
0682	22.2984415	0	68	0
0683	26.1370786	0	38	0
0684	0	0	30	1
0685	20.6932759	0	48	1
0686	0	0	37	1
0687	0	0	69	0
0688	0.01530672	0	52	1
0689	24.0541287	0	64	0
0690	0	0	36	1
0691	0	0	48	0
0692	0	0	57	0
0693	21.0156853	0	43	1
0694	42.8032288	0	54	1
0695	7.97312084	0	43	0
0696	29.3391694	0	55	1
0697	38.2076321	0	42	1
0698	52.3223459	0	56	0
0699	69.6605138	0	67	0
0700	43.1424532	0	33	1
0701	43.7219579	0	45	0
0702	14.8796438	0	51	0
0703	16.7627054	0	66	0
0704	37.0433996	0	68	1
0705	26.1505194	0	42	1
0706	35.4032883	0	50	0
0707	7.88879332	0	46	0
0708	20.0899265	0	32	1
0709	40.8967533	0	60	0
0710	14.3273784	0	37	1
0711	24.1283723	0	48	1
0712	70.1150232	0	56	0
0713	20.7086117	0	61	1
0714	7.71924329	0	43	1
0715	13.6976047	0	45	0
0716	30.9720321	0	45	0
0717	4.39349836	0	51	1



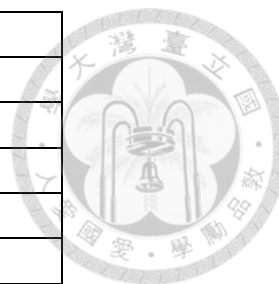
0718	23.1853995	0	57	0
0719	25.2327138	0	62	0
0720	30.2680101	0	32	0
0721	8.4731372	0	73	0
0722	22.5297641	0	48	1
0723	20.5853643	0	70	0
0724	33.8951326	0	61	1
0725	17.4183496	0	58	1
0726	19.6531112	0	55	1
0727	32.0450401	0	53	0
0728	27.0014665	0	48	0
0729	22.2296786	0	58	0
0730	29.4489406	0	63	0
0731	11.6729028	0	39	1
0732	29.3391694	0	65	0
0733	36.686691	0	54	0
0734	38.4089154	0	44	0
0735	22.828545	0	32	0
0736	24.5371258	0	41	0
0737	50.4485439	0	39	1
0738	25.8648555	0	53	1
0739	23.0666493	0	53	1
0740	19.3391441	0	58	1
0741	23.7761975	0	50	1
0742	30.918064	0	31	1
0743	29.5037759	0	67	0
0744	14.396789	0	62	1
0745	11.9688482	0	31	0
0746	14.1882251	0	56	1
0747	14.8796438	0	42	0
0748	49.3410562	0	46	1
0749	30.0503092	0	34	1
0750	32.3114462	0	50	1
0751	21.7691022	0	55	1
0752	7.78078413	0	56	0
0753	11.713852	0	68	1
0754	12.1404836	0	66	0
0755	19.9033732	0	44	1
0756	50.4256799	0	62	1
0757	1.42045941	0	30	0



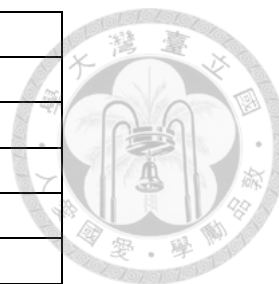
0758	22.6547309	0	74	0
0759	45.7385252	0	45	0
0760	18.2347531	0	66	1
0761	34.9649225	0	43	0
0762	13.1191059	0	33	1
0763	15.4770077	0	49	0
0764	26.8289836	0	40	1
0765	26.5495491	0	61	0
0766	30.6022871	0	38	1
0767	23.2976514	0	37	0
0768	19.720089	0	46	0
0769	17.2242095	0	49	1
0770	24.4532717	0	75	1
0771	10.1816472	0	48	1
0772	27.6621384	0	58	1
0773	41.5407827	0	64	0
0774	17.3514802	0	58	1
0775	57.4903461	0	40	1
0776	29.63201	0	65	1
0777	25.8752784	0	44	1
0778	14.2114919	0	71	0
0779	17.6684455	0	33	0
0780	22.4784445	0	45	0
0781	27.3852643	0	57	1
0782	16.7765205	0	57	0
0783	7.20884916	0	60	0
0784	15.4770077	0	38	1
0785	13.4633042	0	47	1
0786	20.9927587	0	58	1
0787	24.5106198	0	45	0
0788	33.4079104	0	36	1
0789	45.26205	0	57	0
0790	11.9277382	0	36	1
0791	23.4139739	0	45	1
0792	29.197726	0	38	1
0793	13.8729042	0	67	0
0794	14.9480772	0	60	1
0795	18.7958493	0	65	0
0796	31.4570903	0	50	1
0797	19.2904262	0	35	1



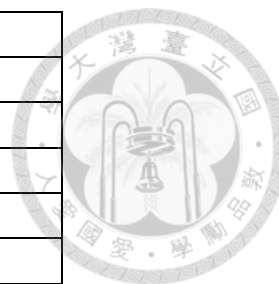
0798	17.4784724	0	60	1
0799	15.9354222	0	33	1
0800	21.7096803	0	64	1
0801	6.70761158	0	30	0
0802	10.7729753	0	58	1
0803	13.0499433	0	66	0
0804	21.7096803	0	46	1
0805	23.181155	0	58	0
0806	19.6588811	0	67	1
0807	3.37467998	0	74	1
0808	4.0176212	0	63	1
0809	0	0	73	0
0810	2.70129848	0	45	1
0811	9.26220455	0	56	0
0812	3.30538602	0	62	1
0813	18.7825386	0	42	0
0814	4.34627202	0	37	0
0815	14.4952767	0	60	0
0816	6.06461526	0	48	0
0817	6.06461526	0	36	0
0818	1.4161853	0	40	1
0819	7.98616971	0	52	0
0820	0	0	38	1
0821	0.68558904	0	56	0
0822	5.70059778	0	59	1
0823	16.9795304	0	65	1
0824	9.04338306	0	34	1
0825	6.6012941	0	48	1
0826	0.42050524	0	40	0
0827	4.0176212	0	34	1
0828	6.27459635	0	43	1
0829	3.9844143	0	59	0
0830	18.9444295	0	47	1
0831	8.90599095	0	46	1
0832	16.7184216	0	37	1
0833	7.416567	0	45	0
0834	11.4682877	0	51	0
0835	4.37881079	0	64	1
0836	3.37467998	0	69	0
0837	6.39384657	0	56	1



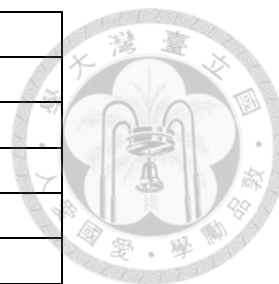
0838	13.2788753	0	30	0
0839	9.61524733	0	44	0
0840	9.23491837	0	41	0
0841	0	0	48	1
0842	3.78377536	0	30	0
0843	4.44371883	0	67	1
0844	8.57420045	0	53	0
0845	28.6913272	0	36	1
0846	16.0974582	0	38	1
0847	4.28102187	0	63	0
0848	4.76502091	0	54	1
0849	13.0022976	0	40	0
0850	10.1792777	0	45	0
0851	1.70633814	0	45	1
0852	4.18270529	0	44	0
0853	6.39384657	0	41	1
0854	0	0	43	1
0855	12.0103269	0	43	0
0856	4.60502813	0	48	1
0857	3.09539943	0	35	1
0858	5.04989327	0	51	0
0859	6.36408323	0	33	1
0860	4.60502813	0	53	0
0861	9.77716862	0	45	1
0862	8.93350875	0	42	0
0863	6.86579367	0	36	1
0864	3.34007527	0	61	1
0865	6.98258175	0	62	1
0866	2.66481951	0	40	1
0867	7.01170714	0	69	1
0868	8.1270708	0	42	0
0869	11.2080803	0	37	0
0870	22.9668269	0	53	1
0871	16.7224239	0	58	0
0872	35.3538971	0	55	1
0873	36.2562999	0	60	0
0874	28.3432918	0	73	1
0875	86.0044255	0	30	0
0876	13.1133071	0	63	1
0877	11.7966438	0	38	0



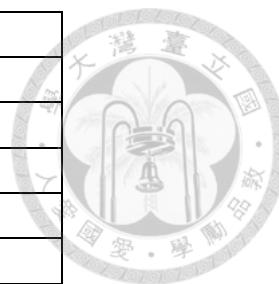
0878	107.925315	0	36	0
0879	21.1904128	0	41	0
0880	10.9036777	0	63	0
0881	71.8120544	0	42	0
0882	25.1041661	0	36	0
0883	28.719743	0	35	1
0884	59.5495542	0	36	0
0885	18.7776441	0	51	1
0886	28.1547194	0	58	1
0887	101.413768	0	46	0
0888	40.179489	0	48	1
0889	28.3432918	0	65	1
0890	70.6997555	0	74	1
0891	75.7590541	0	37	1
0892	22.3776103	0	48	0
0893	75.601916	0	37	1
0894	0	0	60	1
0895	36.6160946	0	48	0
0896	39.1168437	0	55	1
0897	68.1450468	0	30	1
0898	70.5405922	0	55	0
0899	26.6375292	0	71	0
0900	22.7707356	0	34	0
0901	26.2557546	0	61	1
0902	47.824828	0	36	0
0903	35.7153639	0	70	1
0904	150.233801	0	63	1
0905	1.50427563	0	49	1
0906	36.9752363	0	45	1
0907	41.9391518	0	60	0
0908	21.5874813	0	50	0
0909	8.37155566	0	30	1
0910	87.5365463	0	56	1
0911	84.3132347	0	46	1
0912	29.8436947	0	45	0
0913	49.6998363	0	51	0
0914	59.2208557	0	55	1
0915	44.2065505	0	38	0
0916	59.0563798	0	48	1
0917	21.1904128	0	62	1



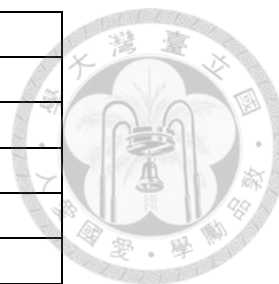
0918	55.7486068	0	72	1
0919	22.1805688	0	30	1
0920	53.5790403	0	59	0
0921	5.43102821	0	53	0
0922	2.72546929	0	36	0
0923	33.9010795	0	61	0
0924	25.6811549	0	64	1
0925	22.9668269	0	39	0
0926	36.4362795	0	70	0
0927	22.1805688	0	65	0
0928	65.088067	0	50	1
0929	35.3538971	0	61	1
0930	18.5740637	0	50	0
0931	25.6811549	0	48	1
0932	18.7776441	0	64	1
0933	33.1703574	0	51	0
0934	39.1168437	0	67	1
0935	3.57482869	0	49	1
0936	30.0302527	0	65	0
0937	112.469453	0	39	0
0938	19.5879482	0	71	0
0939	27.5875895	0	52	0
0940	77.3175261	0	36	1
0941	112.08288	0	38	1
0942	78.6846929	0	44	1
0943	36.9567566	0	36	1
0944	47.0206092	0	59	1
0945	47.0206092	0	47	1
0946	75.0110212	0	43	0
0947	61.332654	0	45	0
0948	60.296746	0	35	0
0949	58.7253166	0	47	0
0950	140.44028	0	45	0
0951	32.0762324	0	66	0
0952	51.641946	0	47	0
0953	79.1377279	0	66	1
0954	137.01064	0	40	0
0955	121.398078	0	67	1
0956	54.422942	0	46	1
0957	32.7966161	0	51	0



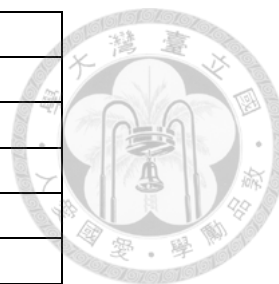
0958	32.0762324	0	41	1
0959	40.2424667	0	64	1
0960	28.3350881	0	41	0
0961	66.877352	0	35	0
0962	68.3484252	0	59	1
0963	62.359576	0	55	0
0964	102.371168	0	35	1
0965	40.8825997	0	68	1
0966	73.1393983	0	38	1
0967	69.3201411	0	60	1
0968	62.8697638	0	61	1
0969	38.2888497	0	36	1
0970	32.7966161	0	47	0
0971	68.8351653	0	32	1
0972	93.013936	0	42	0
0973	54.422942	0	45	0
0974	90.9175471	0	43	0
0975	38.9457826	0	40	0
0976	231.702185	0	30	0
0977	90.9175471	0	36	0
0978	49.3595963	0	30	0
0979	62.8697638	0	31	1
0980	109.406713	0	51	0
0981	90.9175471	0	67	0
0982	65.8873123	0	65	0
0983	66.877352	0	66	1
0984	69.3201411	0	63	0
0985	18.9453598	0	45	1
0986	102.768218	0	53	0
0987	51.0763751	0	50	1
0988	230.057821	0	54	0
0989	97.1374721	0	31	0
0990	44.0079059	0	60	0
0991	108.249909	0	52	1
0992	78.2303251	0	56	1
0993	34.9094864	0	59	1
0994	21.7163094	0	50	1
0995	86.6497434	0	41	0
0996	63.8837764	0	46	0
0997	96.7290967	0	68	1



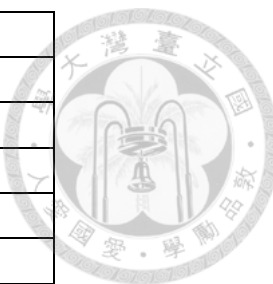
0998	85.7834747	0	48	0
0999	36.9567566	0	41	0
1000	66.3832839	0	61	0
1001	32.7966161	0	74	0
1002	50.5075122	0	62	1
1003	44.8051489	0	42	1
1004	24.4388367	0	54	0
1005	84.894527	0	65	0
1006	41.3505622	0	67	0
1007	46.9209916	0	58	0
1008	69.61233	0	67	1
1009	114.349514	0	54	0
1010	0	0	40	1
1011	26.511035	0	58	1
1012	54.6425447	0	57	0
1013	50.58353	0	47	0
1014	90.7994372	0	46	0
1015	0	0	63	1
1016	41.5422231	0	38	0
1017	14.9222033	0	58	0
1018	76.260554	0	54	0
1019	27.8327322	0	48	0
1020	4.56364665	0	33	1
1021	41.5422231	0	51	0
1022	22.1853625	0	66	1
1023	40.5842345	0	43	1
1024	18.0756247	0	52	0
1025	20.1267702	0	50	0
1026	17.1459537	0	46	1
1027	35.806675	0	55	1
1028	44.6129726	0	61	1
1029	0	0	52	1
1030	24.815152	0	55	1
1031	53.2883113	0	54	0
1032	41.9256389	0	58	1
1033	28.0217304	0	55	0
1034	17.331748	0	59	1
1035	18.2617653	0	57	0
1036	40.9673348	0	65	1
1037	15.1070903	0	39	1



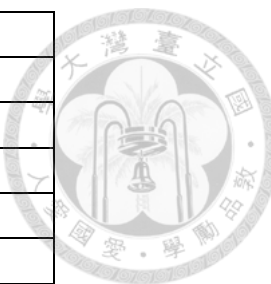
1038	22.9356582	0	68	1
1039	49.4258897	0	66	1
1040	35.6160229	0	56	0
1041	28.2107737	0	52	0
1042	33.3310717	0	52	0
1043	46.5360368	0	42	0
1044	22.1853625	0	41	0
1045	11.059967	0	58	1
1046	0	0	31	1
1047	27.8327322	0	64	0
1048	9.60038687	0	64	0
1049	38.6706775	0	31	0
1050	22.7480016	0	43	1
1051	45.9588163	0	41	1
1052	31.0516622	0	53	1
1053	28.2107737	0	61	1
1054	23.1233692	0	33	1
1055	52.7082969	0	52	1
1056	31.4311635	0	55	1
1057	26.6997086	0	40	0
1058	31.4311635	0	68	0
1059	13.814619	0	59	0
1060	35.6160229	0	55	1
1061	94.1516638	0	47	0
1062	11.4259692	0	53	0
1063	63.1810986	0	69	1
1064	42.5009954	0	65	0
1065	13.814619	0	66	0
1066	32.9507757	0	55	1
1067	8.14865684	0	40	0
1068	47.8838666	0	57	1
1069	40.2012623	0	40	0
1070	6.88584574	0	46	1
1071	25.9453008	0	44	0
1072	21.4359652	0	39	0
1073	12.1592096	0	31	0
1074	14.1834761	0	51	0
1075	42.3091791	0	73	1
1076	32.5706352	0	45	0
1077	33.5212775	0	75	1



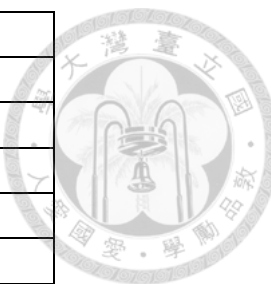
1078	9.41708967	0	56	1
1079	0.19316467	0	33	1
1080	18.9285106	0	66	0
1081	5.73310981	0	37	0
1082	0	0	55	1
1083	13.061698	0	56	0
1084	44.7137883	0	63	0
1085	33.331967	0	32	0
1086	19.9758565	0	67	1
1087	0	0	50	1
1088	0	0	35	1
1089	21.1710234	0	47	1
1090	0	0	60	0
1091	0	0	47	1
1092	24.2256129	0	36	1
1093	19.0782248	0	67	1
1094	0	0	54	0
1095	0	0	66	0
1096	14.64712	0	38	1
1097	0	0	66	0
1098	13.5907174	0	50	0
1099	14.9485671	0	40	0
1100	9.11182665	0	55	0
1101	7.58117338	0	65	1
1102	61.8267861	0	62	1
1103	26.6024326	0	41	0
1104	21.6933333	0	36	1
1105	0	0	47	0
1106	25.3404916	0	38	0
1107	0	0	68	0
1108	48.4406946	0	50	0
1109	28.9735542	0	45	1
1110	9.34079917	0	42	1
1111	16.9792286	0	37	0
1112	4.25871832	0	36	0
1113	0	0	51	1
1114	0	0	51	1
1115	3.32061272	0	54	0
1116	5.03617186	0	58	1
1117	25.5554269	0	46	1



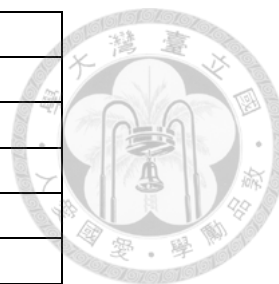
1118	38.3892068	0	64	0
1119	45.7619923	0	57	1
1120	6.77880903	0	48	0
1121	6.77880903	0	63	1
1122	38.7775104	0	69	1
1123	36.4472157	0	42	1
1124	56.9974764	0	59	0
1125	20.87695	0	44	1
1126	31.0051265	0	48	1
1127	44.2106634	0	68	1
1128	20.4867253	0	61	1
1129	82.5068251	0	56	1
1130	47.312905	0	66	0
1131	33.7270408	0	37	0
1132	44.9863808	0	52	1
1133	32.5607275	0	44	1
1134	10.3156805	0	47	1
1135	64.348896	0	60	0
1136	13.8427818	0	57	0
1137	20.4867253	0	36	0
1138	27.5027128	0	47	0
1139	93.3087537	0	45	1
1140	21.6572275	0	61	1
1141	58.9327511	0	38	1
1142	62.4149892	0	53	1
1143	48.4758248	0	37	0
1144	22.4372824	0	58	1
1145	31.3940835	0	45	1
1146	54.2872135	0	44	0
1147	38.000872	0	50	1
1148	7.95909405	0	50	0
1149	39.5540257	0	61	1
1150	30.6161309	0	35	0
1151	85.5941726	0	67	1
1152	24.3864967	0	56	1
1153	13.4512709	0	45	0
1154	23.2171228	0	57	1
1155	25.5554269	0	39	1
1156	60.0936735	0	46	0
1157	18.5346949	0	36	0



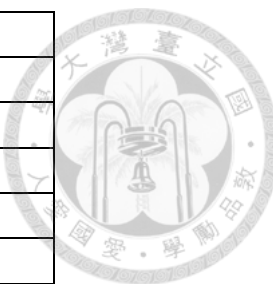
1158	18.1440987	0	55	1
1159	19.7060981	0	52	1
1160	22.8272289	0	61	0
1161	38.7775104	0	69	1
1162	13.0596697	0	33	0
1163	62.0281514	0	46	1
1164	50.8010072	0	42	1
1165	58.5457369	0	46	1
1166	18.925226	0	49	0
1167	72.4664359	0	42	1
1168	17.3627051	0	48	1
1169	9.53067999	0	62	1
1170	30.2270961	0	57	1
1171	25.5554269	0	64	1
1172	29.059752	0	57	0
1173	14.2342051	0	38	1
1174	22.0472823	0	32	1
1175	51.575879	0	41	0
1176	34.5044049	0	58	1
1177	4.80785957	0	69	1
1178	13.0596697	0	37	0
1179	2.43365065	0	49	0
1180	19.7060981	0	45	1
1181	29.059752	0	37	0
1182	32.5607275	0	58	1
1183	0.8405684	0	38	0
1184	9.92324169	0	58	1
1185	27.8920365	0	59	0
1186	11.100208	0	35	1
1187	10.3156805	0	36	1
1188	17.7534359	0	50	0
1189	24.3864967	0	37	0
1190	3.14571325	0	48	0
1191	26.0148849	0	71	0
1192	22.4346491	0	66	1
1193	29.5405319	0	33	1
1194	20.3167867	0	58	0
1195	41.9698446	0	62	0
1196	30.4143906	0	34	0
1197	42.390363	0	49	1



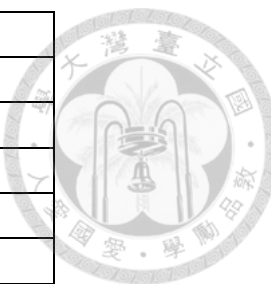
1198	18.6353174	0	38	0
1199	57.3900272	0	39	1
1200	51.94352	0	69	0
1201	5.67682542	0	39	0
1202	20.3167867	0	60	0
1203	39.4365939	0	64	1
1204	28.0775854	0	53	1
1205	27.3429224	0	61	0
1206	20.6208002	0	59	1
1207	45.8770327	0	60	0
1208	36.6002393	0	60	1
1209	41.5488533	0	62	0
1210	13.478501	0	46	0
1211	22.4346491	0	48	1
1212	40.8461344	0	44	1
1213	67.8510096	0	60	0
1214	58.6073432	0	70	0
1215	71.5609963	0	31	0
1216	33.1635453	0	46	0
1217	39.7189478	0	69	1
1218	56.9836142	0	58	1
1219	30.9953982	0	43	1
1220	34.7434175	0	40	0
1221	19.8598056	0	63	1
1222	19.2486532	0	30	1
1223	28.6637654	0	40	1
1224	5.14745444	0	58	0
1225	100.815615	0	44	1
1226	27.0484398	0	40	0
1227	38.4465562	0	45	1
1228	55.7624126	0	66	0
1229	27.0484398	0	53	0
1230	28.0775854	0	55	1
1231	43.7887488	0	62	0
1232	26.6060398	0	52	1
1233	29.1025188	0	33	0
1234	62.3767756	0	35	0
1235	44.207283	0	58	1
1236	73.2761188	0	35	1
1237	29.832136	0	33	0



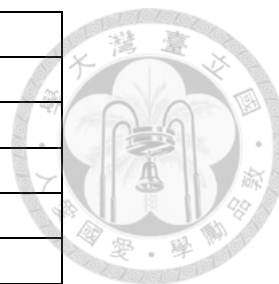
1238	72.6169946	0	64	0
1239	52.080439	0	36	1
1240	73.5395822	0	45	0
1241	69.8412532	0	67	1
1242	27.3429224	0	69	1
1243	48.3690246	0	64	1
1244	46.9864107	0	58	0
1245	35.3159061	0	53	1
1246	36.4577881	0	41	0
1247	46.4320931	0	63	1
1248	32.0092465	0	46	0
1249	29.1025188	0	68	0
1250	59.6870256	0	38	1
1251	35.6017596	0	40	1
1252	48.9208249	0	40	1
1253	22.2841403	0	42	0
1254	13.3191	0	40	0
1255	38.1631657	0	30	1
1256	23.0355624	0	42	1
1257	41.829567	0	52	1
1258	24.8280028	0	37	0
1259	23.0355624	0	60	0
1260	43.649138	0	64	1
1261	28.5173474	0	46	0
1262	3.05781521	0	52	0
1263	42.9194223	0	49	1
1264	13.4137313	0	59	1
1265	19.9921738	0	65	0
1266	61.9481666	0	45	1
1267	76.1904045	0	38	1
1268	13.6243768	0	57	1
1269	0	0	32	1
1270	0.63755375	0	45	0
1271	29.2204721	0	41	1
1272	15.9175452	0	36	1
1273	29.6047198	0	50	0
1274	4.76694513	0	61	0
1275	37.3636152	0	61	0
1276	36.2410578	0	61	1
1277	20.7947285	0	46	1



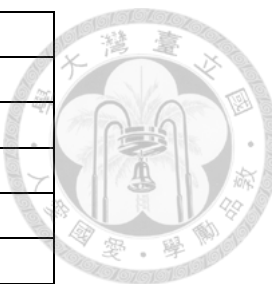
1278	32.6582245	0	59	1
1279	20.7947285	0	59	1
1280	1.21714935	0	41	0
1281	12.2667839	0	46	0
1282	12.8940562	0	59	1
1283	40.9995836	0	54	1
1284	39.5187222	0	47	0
1285	0	0	54	0
1286	86.0917057	0	57	0
1287	39.5187222	0	52	1
1288	51.086125	0	59	1
1289	1.35481224	0	41	0
1290	54.8184295	0	54	1
1291	10.342714	0	56	1
1292	33.4732404	0	59	1
1293	8.341326	0	65	1
1294	45.3786092	0	47	1
1295	80.9951911	0	32	0
1296	60.7752649	0	47	1
1297	65.2762529	0	68	0
1298	43.9290189	0	38	1
1299	64.8290947	0	48	0
1300	31.4089225	0	66	1
1301	82.7011802	0	30	1
1302	21.7205213	0	61	1
1303	77.5606806	0	37	1
1304	79.2817672	0	42	0
1305	41.4907458	0	35	1
1306	56.2044611	0	41	1
1307	44.4132955	0	49	1
1308	21.7205213	0	36	0
1309	0	0	67	1
1310	0	0	39	0
1311	17.1302366	0	67	1
1312	0	0	60	0
1313	60.3214483	0	66	1
1314	0	0	62	0
1315	13.5151017	0	43	1
1316	32.4444641	0	42	1
1317	86.0917057	0	34	0



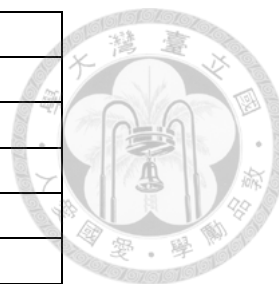
1318	46.3397111	0	45	0
1319	44.8964868	0	56	1
1320	47.2967239	0	30	1
1321	0	0	64	1
1322	20.5933671	0	65	1
1323	42.4695055	0	39	1
1324	94.0374375	0	61	0
1325	32.9596791	0	57	1
1326	118.69578	0	52	1
1327	38.0263376	0	35	1
1328	23.9398602	0	50	0
1329	42.9571416	0	36	0
1330	0	0	38	0
1331	70.5946576	0	56	1
1332	58.0416461	0	70	1
1333	38.0263376	0	61	0
1334	22.2795719	0	49	1
1335	16.5395031	0	67	1
1336	122.240505	0	37	0
1337	0	0	32	1
1338	41.4907458	0	43	1
1339	68.831329	0	54	1
1340	46.3397111	0	52	0
1341	16.5395031	0	38	1
1342	75.8316901	0	49	1
1343	71.4729169	0	59	0
1344	86.0917057	0	42	1
1345	58.9557418	0	60	0
1346	22.8357473	0	72	1
1347	23.3891459	0	67	0
1348	52.0243247	0	39	1
1349	38.5251179	0	63	0
1350	44.4132955	0	68	1
1351	16.7837206	0	35	1
1352	10.870208	0	42	1
1353	52.4590999	0	66	0
1354	6.6659197	0	39	1
1355	3.55972307	0	64	1
1356	6.95944745	0	60	1
1357	3.22487715	0	62	0



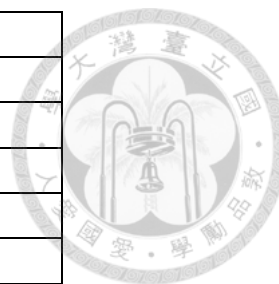
1358	1.01261629	0	35	0
1359	15.0329128	0	62	1
1360	0	0	34	0
1361	41.0281247	0	49	1
1362	8.39466155	0	41	1
1363	1.01261629	0	63	1
1364	6.95944745	0	64	0
1365	12.1990533	0	34	1
1366	6.95944745	0	40	0
1367	1.80476297	0	36	1
1368	20.6650648	0	37	1
1369	6.36993013	0	54	0
1370	5.76990868	0	39	1
1371	11.1383278	0	37	1
1372	27.8290468	0	43	1
1373	9.50986039	0	47	0
1374	6.36993013	0	52	0
1375	21.1401274	0	41	0
1376	2.88331933	0	41	0
1377	9.78472611	0	47	1
1378	0	0	62	0
1379	11.1383278	0	61	1
1380	21.6131827	0	50	0
1381	17.0309576	0	57	1
1382	27.1523758	0	50	1
1383	10.870208	0	59	1
1384	20.426761	0	58	0
1385	19.4681977	0	45	1
1386	9.23348623	0	59	0
1387	13.2426191	0	39	1
1388	33.1388168	0	58	1
1389	16.5357941	0	62	1
1390	11.6709667	0	62	0
1391	10.6008337	0	33	0
1392	16.5357941	0	45	0
1393	82.391634	0	35	0
1394	20.6650648	0	44	1
1395	19.4681977	0	61	0
1396	0	0	32	1
1397	3.55972307	0	49	1



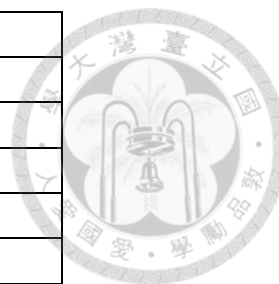
1398	12.722857	0	61	0
1399	10.3301605	0	59	1
1400	19.9485665	0	62	0
1401	76.1119843	0	62	0
1402	7.82660926	0	35	0
1403	11.6709667	0	48	1
1404	12.4614748	0	49	1
1405	8.67595721	0	36	1
1406	31.6078931	0	31	1
1407	17.0309576	0	49	1
1408	4.84668162	0	30	0
1409	15.2852976	0	70	1
1410	30.2844583	0	67	1
1411	16.2871637	0	70	0
1412	2.88331933	0	32	1
1413	25.7893221	0	43	0
1414	0	0	60	1
1415	28.5026251	0	64	0
1416	12.1990533	0	60	0
1417	32.2656796	0	47	0
1418	2.88331933	0	45	1
1419	21.8489766	0	34	1
1420	7.82660926	0	40	0
1421	13.5010532	0	52	1
1422	6.6659197	0	43	1
1423	21.1401274	0	56	0
1424	18.2572633	0	66	0
1425	31.8274399	0	68	1
1426	5.15784105	0	67	1
1427	33.2283987	0	40	0
1428	19.1682845	0	48	1
1429	37.0259544	0	44	1
1430	19.1682845	0	33	0
1431	56.5115416	0	38	1
1432	46.2207376	0	36	1
1433	20.4606299	0	58	1
1434	22.1354657	0	54	1
1435	59.2793132	0	36	0
1436	32.1625933	0	43	1
1437	30.7114954	0	41	0



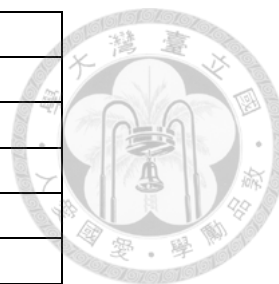
1438	34.3028538	0	69	0
1439	42.6240513	0	62	1
1440	33.2283987	0	66	0
1441	27.3499861	0	43	0
1442	40.5016649	0	55	0
1443	28.7602156	0	61	1
1444	23.1071569	0	48	1
1445	50.037297	0	39	1
1446	33.2283987	0	41	0
1447	18.8195299	0	46	1
1448	32.4282261	0	33	1
1449	28.5024904	0	32	1
1450	20.9357711	0	50	0
1451	24.3363225	0	52	1
1452	15.2031152	0	41	1
1453	17.1002798	0	55	0
1454	98.3619386	0	58	1
1455	40.5016649	0	52	1
1456	32.5612478	0	31	0
1457	33.6303132	0	52	1
1458	26.5883356	0	43	1
1459	20.3422735	0	40	0
1460	22.0147441	0	54	1
1461	23.4742252	0	66	0
1462	30.8427165	0	54	1
1463	14.4384957	0	58	1
1464	20.2240897	0	39	1
1465	20.1060789	0	64	0
1466	31.765175	0	52	1
1467	31.1055792	0	32	1
1468	20.5791583	0	46	1
1469	15.9775112	0	37	1
1470	25.3310386	0	48	1
1471	17.3271116	0	34	1
1472	32.4282261	0	50	1
1473	25.9577766	0	35	1
1474	34.1680786	0	57	0
1475	19.0518545	0	64	1
1476	21.2939149	0	40	0
1477	15.9775112	0	31	0



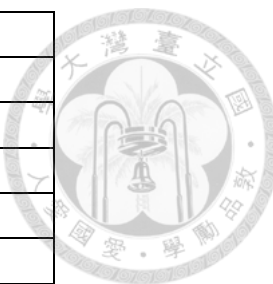
1478	13.898465	0	36	0
1479	19.6357766	0	67	1
1480	27.6050646	0	34	0
1481	26.2095443	0	37	0
1482	43.6237323	0	31	1
1483	14.8742095	0	69	1
1484	18.3570377	0	33	1
1485	15.5338163	0	67	1
1486	17.7830133	0	50	1
1487	14.330077	0	37	1
1488	16.7614448	0	57	1
1489	15.9775112	0	39	0
1490	17.1002798	0	69	0
1491	14.6559462	0	44	1
1492	7.9520955	0	42	1
1493	16.2005291	0	59	1
1494	16.5365039	0	54	1
1495	14.8742095	0	43	1
1496	12.6238684	0	70	0
1497	14.983644	0	56	1
1498	15.5338163	0	51	0
1499	28.8282745	0	37	1
1500	26.079307	0	30	0
1501	18.543385	0	66	1
1502	19.3463574	0	36	0
1503	19.1850298	0	49	0
1504	7.43155179	0	41	1
1505	20.9219557	0	40	0
1506	32.1818971	0	32	0
1507	12.3667358	0	61	0
1508	36.06976	0	54	0
1509	25.3992809	0	31	1
1510	28.2402421	0	30	1
1511	51.2640381	0	40	0
1512	8.56553727	0	46	1
1513	24.604472	0	44	1
1514	35.4345876	0	34	0
1515	25.3992809	0	39	1
1516	10.452977	0	55	0
1517	15.0666775	0	39	1



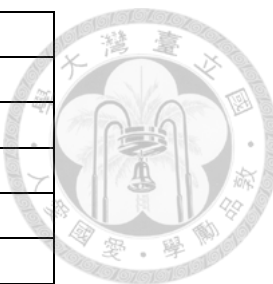
1518	10.1227198	0	52	1
1519	14.3879609	0	40	0
1520	50.0528615	0	47	1
1521	11.9486564	0	33	1
1522	30.2957909	0	68	1
1523	17.7179238	0	63	0
1524	12.283033	0	35	1
1525	14.3879609	0	63	1
1526	33.2634788	0	38	0
1527	13.7116629	0	48	1
1528	12.0321848	0	49	0
1529	12.7858894	0	46	0
1530	27.6168481	0	55	1
1531	11.6149875	0	31	1
1532	22.7575632	0	52	1
1533	41.6394705	0	54	0
1534	44.5845609	0	52	1
1535	12.9538448	0	48	0
1536	18.6662212	0	41	0
1537	8.15915038	0	55	0
1538	14.3032894	0	50	1
1539	50.2390532	0	42	0
1540	16.6021639	0	69	0
1541	7.75429233	0	65	0
1542	87.7786301	0	44	1
1543	21.70721	0	30	1
1544	26.9945189	0	37	0
1545	40.8139543	0	60	0
1546	30.6543802	0	44	1
1547	31.8219767	0	46	0
1548	18.0623248	0	44	1
1549	35.888195	0	55	1
1550	11.0328223	0	70	0
1551	18.5798584	0	31	1
1552	24.7809303	0	60	1
1553	11.3652107	0	44	0
1554	64.8166899	0	51	1
1555	41.1325152	0	36	0
1556	3.67082821	0	49	0
1557	26.4786167	0	38	0



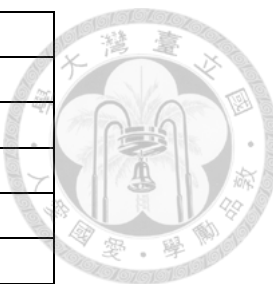
1558	39.5267575	0	37	1
1559	1.29110886	0	65	1
1560	41.1325152	0	30	0
1561	55.8749128	0	59	1
1562	26.7796627	0	50	1
1563	12.6154576	0	44	0
1564	20.8734986	0	33	1
1565	17.5707529	0	56	1
1566	22.1528048	0	61	0
1567	0	0	54	0
1568	52.4284088	0	39	1
1569	60.2197648	0	63	1
1570	47.1334933	0	41	1
1571	62.1222512	0	35	0
1572	0	0	32	1
1573	19.8992827	0	68	1
1574	11.4845632	0	54	0
1575	9.92507604	0	37	1
1576	40.8661391	0	51	0
1577	0	0	38	1
1578	11.1006207	0	50	1
1579	9.92507604	0	31	0
1580	24.651256	0	31	1
1581	70.9474972	0	41	1
1582	9.52451154	0	67	0
1583	14.080255	0	31	0
1584	4.18879056	0	34	1
1585	41.9287338	0	49	1
1586	2.56355105	0	60	0
1587	26.4786167	0	41	0
1588	0	0	63	1
1589	9.52451154	0	44	1
1590	34.8711185	0	46	0
1591	88.8139581	0	43	0
1592	10.3211071	0	57	1
1593	0	0	54	1
1594	9.119111	0	40	0
1595	41.9287338	0	30	0
1596	48.154579	0	37	1
1597	12.9859932	0	40	1



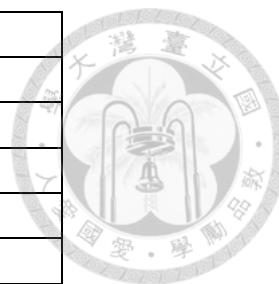
1598	50.1786388	0	39	0
1599	148.094616	0	31	1
1600	23.0986509	0	48	1
1601	22.469337	0	38	0
1602	25.8735863	0	61	1
1603	11.1006207	0	42	0
1604	40.0640312	0	64	1
1605	26.1765971	0	50	1
1606	17.5707529	0	32	0
1607	4.68914727	0	59	1
1608	18.2445413	0	38	0
1609	48.9163775	0	37	0
1610	31.1890024	0	60	1
1611	26.1765971	0	45	0
1612	1.95738164	0	31	1
1613	33.4686043	0	53	0
1614	0	0	39	1
1615	21.834985	0	52	1
1616	13.3535546	0	62	1
1617	0	0	47	1
1618	15.8528157	0	37	0
1619	25.8735863	0	46	1
1620	9.92507604	0	59	0
1621	20.5502206	0	54	1
1622	0	0	35	1
1623	8.70853291	0	44	0
1624	45.8482355	0	54	0
1625	51.1819944	0	34	0
1626	41.3984031	0	52	1
1627	0	0	59	0
1628	0	0	31	1
1629	0	0	53	1
1630	5.81111409	0	38	0
1631	3.25374861	0	47	1
1632	13.2547345	0	46	1
1633	25.0144803	0	58	1
1634	5.81111409	0	61	1
1635	12.2005024	0	54	1
1636	0	0	39	1
1637	14.6368339	0	53	0



1638	33.7486344	0	54	1
1639	0	0	61	1
1640	0	0	67	0
1641	121.53385	0	40	1
1642	2.79527238	0	54	1
1643	1.83074942	0	40	1
1644	0	0	50	0
1645	401.534846	0	66	0
1646	3.25374861	0	58	0
1647	11.4882819	0	47	1
1648	4.98738034	0	61	0
1649	7.78527861	0	36	0
1650	25.0144803	0	45	0
1651	4.56611403	0	42	1
1652	0	0	62	0
1653	0	0	57	0
1654	4.13751868	0	40	1
1655	27.7779923	0	60	0
1656	0	0	67	1
1657	23.7682375	0	45	0
1658	0	0	64	1
1659	10.0382604	0	33	0
1660	0	0	47	1
1661	0	0	54	1
1662	22.1931494	0	30	0
1663	0	0	31	1
1664	145.873402	0	39	0
1665	7.78527861	0	37	1
1666	0	0	33	1
1667	24.7040177	0	47	0
1668	0	0	44	0
1669	10.0382604	0	61	0
1670	0	0	56	0
1671	0	0	50	0
1672	6.28472769	0	42	1
1673	9.85015104	0	44	0
1674	26.7943858	0	56	1
1675	7.02511394	0	49	1
1676	6.65512531	0	35	1
1677	23.9104371	0	42	0



1678	33.9786327	0	44	1
1679	9.60521079	0	52	1
1680	28.4738012	0	61	1
1681	11.3173561	0	42	0
1682	3.30290139	0	49	0
1683	6.28472769	0	56	0
1684	1.41239418	0	37	0
1685	18.3626234	0	34	1
1686	4.79849177	0	37	0
1687	5.91389595	0	47	0
1688	15.2126172	0	66	0
1689	21.0195494	0	63	1
1690	11.0730981	0	53	1
1691	18.9671037	0	33	1
1692	8.37857797	0	36	1
1693	8.37857797	0	39	1
1694	5.41872874	0	66	1
1695	2.80160759	0	49	0
1696	21.742972	0	47	1
1697	12.4152546	0	44	1
1698	5.04676681	0	54	1
1699	13.6328896	0	40	0
1700	27.7542995	0	54	0
1701	26.1940944	0	57	1
1702	10.0949704	0	37	1
1703	4.67425935	0	50	1
1704	13.0243547	0	45	1
1705	13.9977503	0	56	0
1706	61.2798499	0	37	1
1707	2.29851682	0	65	0
1708	6.16116667	0	40	1
1709	8.86963191	0	58	1
1710	16.4255592	0	36	0
1711	16.3043472	0	32	0
1712	10.8287331	0	30	1
1713	7.76395148	0	35	0
1714	20.6576537	0	36	1
1715	26.0740035	0	43	0
1716	10.2173358	0	35	0
1717	10.9509292	0	42	1



1718	19.4504122	0	35	0
1719	7.76395148	0	40	1
1720	0.38396564	0	38	1
1721	7.88695172	0	60	1
1722	5.41872874	0	39	0
1723	18.2416804	0	35	1
1724	10.4619795	0	39	0
1725	10.4619795	0	33	1
1726	10.8287331	0	56	0
1727	13.6328896	0	63	0
1728	14.2408856	0	51	0
1729	15.0912198	0	65	1
1730	16.7890891	0	53	0
1731	16.4255592	0	47	1
1732	12.780784	0	52	1
1733	7.39471597	0	61	0
1734	19.9334823	0	37	1
1735	7.02511394	0	54	1
1736	25.9539017	0	65	1
1737	26.4342434	0	58	0
1738	25.1128769	0	37	1
1739	6.53170606	0	59	1
1740	7.64091254	0	54	1
1741	0.64368576	0	38	0
1742	7.88695172	0	31	1
1743	0	0	56	1
1744	12.2933642	0	34	0
1745	1.02950043	0	47	0
1746	15.2126172	0	47	1

