



(10) 授权公告号 CN 109072237 B

(45) 授权公告日 2022.12.16

(21) 申请号 201680082326.0

(22) 申请日 2016.12.19

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109072237 A

(43) 申请公布日 2018.12.21

(30) 优先权数据  
62/270,165 2015.12.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.08.21

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2016/057794 2016.12.19

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/109679 EN 2017.06.29

(73) 专利权人 诺华股份有限公司  
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·珀利多洛 欧芬杰姆 J·威勒

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100  
专利代理师 杨昀 余颖

(51) Int.Cl.  
C12N 15/113 (2006.01)

(56) 对比文件  
W0 2015010135 A2, 2015.01.22  
AU 2013203395 A1, 2013.10.17  
W0 2014153236 A1, 2014.09.25  
CN 1914335 A, 2007.02.14  
CN 1315998 A, 2001.10.03  
CN 1423696 A, 2003.06.11  
CN 101284873 A, 2008.10.15

审查员 吕健

权利要求书2页 说明书50页  
序列表170页 附图5页

(54) 发明名称  
降低TAU表达的组合物和方法

(57) 摘要  
本文提供降低Tau ( $\tau$ ) mRNA和蛋白质表达的组合物和方法。这些组合物和方法可用于治疗Tau相关疾病和失调。

1. 一种寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的核碱基序列为:  
GGTTGACATC GTCTGCCTGT,  
其中任何所述核碱基序列中的C为胞嘧啶或5-甲基胞嘧啶,且其中所述寡核苷酸的至少一个核苷酸具有2'-修饰。
2. 如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的核苷间键是磷酸二酯键或硫代磷酸键。
3. 如权利要求2的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的核苷间键是硫代磷酸键。
4. 权利要求1-3中任一项的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含至少五个连续的2'-脱氧核苷。
5. 如权利要求1-3中任一项的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含至少七个连续的2'-脱氧核苷。
6. 如权利要求1-3中任一项的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含十个连续的2'-脱氧核苷。
7. 如权利要求1-3中任一项的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸通过激活RNA酶H来降低Tau mRNA或蛋白表达。
8. 如权利要求1-3中任一项的寡核苷酸,其中所述核碱基序列中的每个C是5-甲基胞嘧啶。
9. 如权利要求1-3中任一项的寡核苷酸,其中2'-修饰选自下组2'-氟代,2'-脱氧-2'-氟代,2'-O-甲基,2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE),2'-O-氨基丙基(2'-O-AP),2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE),2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP),2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)和2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)。
10. 如权利要求1-3中任一项的寡核苷酸,其中2'-修饰是2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)。
11. 如权利要求1-3中任一项的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸在体外或体内能够使Tau mRNA或蛋白表达降低至少30%。
12. 如权利要求1-3中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的核碱基序列为:G\*G\*T\*T\*G\*ACATCGTCTGC\*C\*T\*G\*T\* (SEQ ID NO: 208),  
其中带\*的核苷酸具有2'-O-MOE修饰,不带\*的核苷酸为2'-脱氧核苷,且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。
13. 如权利要求1-3中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的核碱基序列为:G\*G\*T\*T\*G\*A<sup>m</sup>CAT<sup>m</sup>CGT<sup>m</sup>CTG<sup>m</sup>C\*<sup>m</sup>C\*T\*G\*T\* (SEQ ID NO: 285),  
其中带\*的核苷酸具有2'-O-MOE修饰,不带\*的核苷酸为2'-脱氧核苷,且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。
14. 一种包含核碱基序列的寡核苷酸,所述核碱基序列选自下组:  
G\*G\*T\*T\*G\*ACATCGTCTGC\*C\*T\*G\*T\* (SEQ ID NO: 208);和  
G\*G\*T\*T\*G\*A<sup>m</sup>CAT<sup>m</sup>CGT<sup>m</sup>CTG<sup>m</sup>C\*<sup>m</sup>C\*T\*G\*T\* (SEQ ID NO: 285),  
其中带\*的核苷酸具有2'-O-MOE修饰,不带\*的核苷酸为2'-脱氧核苷,且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。
15. 一种寡核苷酸,所述寡核苷酸由选自下组的核碱基序列组成:

G\*G\*T\*T\*G\*ACATCGTCTGC\*C\*T\*G\*T\* (SEQ ID NO: 208); 和

G\*G\*T\*T\*G\*A<sup>m</sup>CAT<sup>m</sup>CGT<sup>m</sup>CTG<sup>m</sup>C\*<sup>m</sup>C\*T\*G\*T\* (SEQ ID NO: 285),

其中带\*的核苷酸具有2'-O-MOE修饰, 不带\*的核苷酸为2'-脱氧核苷, 且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。

16. 如权利要求14或15所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸的核苷间键是磷酸二酯键或硫代磷酸键。

17. 如权利要求14或15所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸的核苷间键是硫代磷酸键。

18. 包含权利要求1-17中任一项所述的寡核苷酸和药学可接受载体的组合物。

19. 权利要求1-17中任一项的寡核苷酸在制备药物中的应用, 所述药物用于在有此需要的受试者中治疗Tau相关疾病。

20. 如权利要求19所述的应用, 其中所述Tau相关疾病选自阿尔茨海默氏病(AD), 肌萎缩性侧索硬化症/帕金森-痴呆复合征(ALS-PDC), 嗜银颗粒性痴呆(AGD), 英国型淀粉样血管病, 脑淀粉样血管病, 慢性创伤性脑病(CTE), 皮质基底变性(CBD), 克雅氏病(CJD), 拳击员痴呆症, 弥漫性神经原纤维缠结钙化, 唐氏综合征, Dravet综合征, 癫痫症, 额颞叶痴呆(FTD), 17号染色体相关的额颞叶痴呆合并帕金森综合征(FTDP-17), 额颞叶变性, 神经节胶质瘤, 神经节细胞瘤, 格斯特曼综合征, 哈勒沃登-施帕茨病, 亨廷顿氏病, 包涵体肌炎, 铅性脑病, Lytico-Bodig疾病, 脑膜血管瘤病, 多系统萎缩症, 肌强直性营养不良, 尼曼-皮克病C型(NP-C), 伴神经原纤维缠结的非关岛运动神经元疾病, 皮克氏病(PiD), 脑炎后帕金森综合征, 朊病毒蛋白脑淀粉样血管病, 进行性皮质下神经胶质增生, 进行性核上麻痹(PSP), 亚急性硬化性全脑炎, 仅缠结型痴呆, 显性缠结痴呆, 多发梗塞性痴呆, 缺血性中风或结节性硬化症。

21. 如权利要求19或20所述的应用, 其中所述药物制备为通过鞘内、颅内、鼻内、口服、静脉内或皮下途径向受试者给药。

22. 如权利要求19或20所述的应用, 其中所述药物联合第二药剂向受试者给药。

23. 如权利要求19或20所述的应用, 其中所述受试者是人。

## 降低TAU表达的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本发明要求2015年12月21日提交的美国临时专利申请第62/270165号的优先权，其通过引用全文纳入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明提供降低Tau ( $\tau$ ) mRNA和蛋白质表达的组合物和方法。这些组合物和方法可用于治疗Tau相关疾病。

### 背景技术

[0004] Tau是一种微管相关蛋白，其稳定微管并促进轴突运输。Tau蛋白与微管蛋白相互作用以稳定微管并促进微管蛋白组装成微管。微管网络参与许多重要的细胞过程，包括形成细胞骨架和维持细胞的结构和形态，以及为囊泡、细胞器和大分子的胞内转运提供平台。由于Tau与微管的结合稳定了微管，Tau是这些细胞过程的关键介质。

[0005] 人脑中至少存在六种Tau同种型，长度范围在352-441个氨基酸残基。

[0006] Tau同种型来源于17号染色体上的单基因MAPT (微管相关蛋白Tau)。MAPT转录物经历复杂的、受调节的可变剪接，产生多种mRNA种类。MAPT的外显子2和3分别编码29或58个氨基酸的序列，因此外显子2和/或3的可变剪接导致包含N-末端29个氨基酸的酸性结构域的0、1或2个拷贝，分别称为0N、1N或2N Tau。MAPT的外显子10编码微管结合结构域，因此包含外显子10导致存在另外的微管结合结构域。由于在Tau的其他地方存在三个微管结合结构域，包括外显子10的Tau同种型被称为“4R Tau”，这意味着具有微管结合结构域四体重复的Tau蛋白。没有外显子10的Tau同种型被称为“3R Tau”，这意味着具有微管结合结构域三体重复的Tau蛋白。4R Tau同种型可能比3R Tau同种型更好地结合微管，因为它们多出一个微管结合结构域。3R Tau与4R Tau的比率受发育调节，胎儿组织仅表达3R Tau，成人组织表达大致相等水平的3R Tau和4R Tau。

[0007] Tau是一种磷蛋白，在最长的Tau同种型上具有大约85个潜在磷酸化位点 (Ser, Thr 或 Tyr) (Pedersen和Sigurdsson, Trends in Molecular Medicine 2015, 21 (6):394)。据报道，正常Tau蛋白中约有一半位点发生磷酸化。Tau在细胞周期中被动态磷酸化和去磷酸化。Tau只能以其去磷酸化形式与微管结合，因此Tau的磷酸化作为神经元内微管结合-解离的直接开关。在病理条件下，Tau蛋白质变得过度磷酸化，导致微管蛋白结合的丧失和微管失稳，随后在病原性神经原纤维缠结中聚集和沉积Tau。在神经原纤维缠结中也已鉴定出Tau的蛋白酶切割片段 (Asp13, Glu391和Asp421)。

### 发明内容

[0008] 本文提供了靶向人微管相关蛋白Tau (MAPT) 的反义寡核苷酸，包含反义寡核苷酸的组合物，以及使用这些反义寡核苷酸降低Tau mRNA和蛋白表达的方法。本文提供的组合物和方法可用于治疗Tau相关疾病。

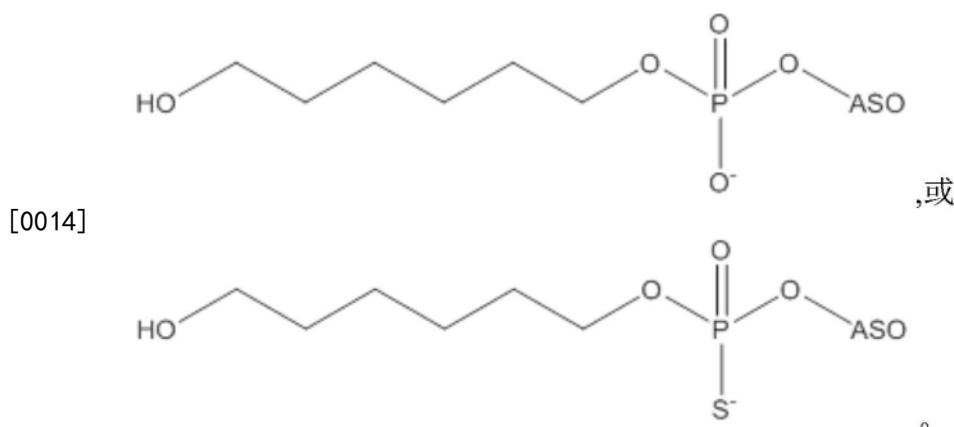
[0009] 一个方面,本文提供寡核苷酸,其包含与表2-17中提供的任意核碱基序列有至少70% (例如,70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 序列同一性的核碱基序列,其中任意核碱基序列中的C是胞嘧啶或5-甲基胞嘧啶,并且其中该寡核苷酸的至少一个核苷酸具有2'-修饰。这些寡核苷酸是靶向人MAPT的反义寡核苷酸。2'-修饰可选自2'-氟代,2'-脱氧-2'-氟代,2'-O-甲基,2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE),2'-O-氨基丙基(2'-O-AP),2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE),2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP),2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)和2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)。在一些实施方案中,任意核碱基序列中的每个C是5-甲基胞嘧啶。

[0010] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸的长度为12至30个核碱基。例如,靶向MAPT的反义寡核苷酸可包含12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核碱基。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸长度为12至25个核碱基。例如,靶向MAPT的反义寡核苷酸可以包括12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸长度为15至20个核碱基。例如,靶向MAPT的反义寡核苷酸可以包括15、16、17、18、19或20个核碱基。

[0011] 在一些实施方案中,本文提供的靶向MAPT的反义寡核苷酸是空间阻断剂。这种反义寡核苷酸减少Tau蛋白mRNA和/或蛋白质表达,独立于RNA酶H。空间阻断剂的核苷间键可以是磷酸二酯或硫代磷酸酯键。一个方面,在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是空间阻断剂,其包含与表2-8中提供的任意序列有至少70% (例如,70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 序列同一性的核碱基序列,其中任意核碱基序列中的C是胞嘧啶或5-甲基胞嘧啶,并且其中该寡核苷酸的每个核苷酸具有2'-修饰。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包括与表2-8中提供的任意序列有至少80%序列同一性的核碱基序列。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包括与表2-8中提供的任意核碱基序列有至少90%序列同一性的核碱基序列。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包括表2-8中提供的任意核碱基序列。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸由表2-8中提供的任意核碱基序列组成。在一些实施方案中,任意核碱基序列中的每个C是5-甲基胞嘧啶。

[0012] 在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸在每个核苷酸亚基具有2'-O-MOE修饰。

[0013] 在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包括通过磷酸桥连接到所述寡核苷酸的3'末端的接头,并且所述寡核苷酸具有任何下列结构:



[0015] 在一些实施方案中,本文提供的靶向MAPT的反义寡核苷酸是间隔体,其具有连续2'-脱氧核糖核苷酸的中央间隔区段,位于5'和3'端的两个翼区段(也分别称为5'翼和3'翼)之间。这种反义寡核苷酸通过激活RNA酶H来减少Tau mRNA和/或蛋白质的表达。间隔体的核苷间键可以是硫代磷酸酯或磷酸二酯键。在一些实施例中,间隔体包括至少五个(例如,5、6、7、8、9、10、11、12)个连续2'-脱氧核糖核苷酸的延伸且5'和3'翼区段包含一个或多个2'-修饰的核苷酸。在一些实施方案中,这样的寡核苷酸包含至少七个(例如,7、8、9、10、11、12个)连续的2'-脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,这样的寡核苷酸包含至少十个连续的2'-脱氧核糖核苷酸。2'-修饰可选自2'-氟代,2'-脱氧-2'-氟代,2'-O-甲基,2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE),2'-O-氨基丙基(2'-O-AP),2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE),2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP),2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)和2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)。在一些实施例中,间隔体包括在5'翼和3'翼的2'-O-MOE修饰的核苷酸。

[0016] 在一些实施方案中,靶向Tau的间隔体是5-10-5间隔体,其长度是20个核苷,其中中央间隔片段包括十个连续的2'-脱氧核糖核苷酸,侧接5'翼和3'翼,每个翼包含各自具有2'-O-MOE修饰的5个核苷。

[0017] 在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是间隔体,其包含与表9-15和17中提供的任意序列有至少70%(例如,70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)序列同一性的核碱基序列,其中任意核碱基序列中的C是胞嘧啶或5-甲基胞嘧啶,并且其中该寡核苷酸的至少一个核苷酸具有2'-修饰。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包括与表9-15和17中提供的任意序列有至少80%序列同一性的核碱基序列。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包括与表9-15和17中提供的任意核碱基序列有至少90%序列同一性的核碱基序列。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包括表9-15和17中提供的任意核碱基序列。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸由表9-15和17中提供的任意核碱基序列组成。在一些实施方案中,本文提供的靶向MAPT的反义寡核苷酸是5-10-5间隔体,其包含表9-15和17中任一个提供的任意核碱基序列,其中第一至第五核苷酸各自包含2'-O-MOE修饰的核苷,其中第六至第十五核苷酸各自包含2'-脱氧核糖核苷酸,并且其中第十六至第二十核苷酸各自包含2'-O-MOE修饰的核苷。在一些实施方案中,任意核碱基序列中的每个C是5-甲基胞嘧啶。

[0018] 在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包含选自SEQ ID NO:208、284、285、313、329、335、366、384、386、405、473和474中的任一个核碱基序列。在一些实施方案中,靶

向MAPT的反义寡核苷酸包括与SEQ ID NO:284具有至少90% (例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 序列同一性的核碱基序列。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包含SEQ ID NO:284。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包括与SEQ ID No:285或208具有至少90% (例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 序列同一性的核碱基序列。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包含SEQ ID NO:285或208。

[0019] 在另一个方面,本文提供寡核苷酸,其包含与SEQ ID NO:487-506中任一个的至少12个连续核苷碱基互补的核碱基序列,该互补可有1、2或3个错配,其中该寡核苷酸的至少一个核苷酸具有2'-修饰。这些寡核苷酸是靶向MAPT的反义寡核苷酸。在一些实施方案中,这样的寡核苷酸包含与SEQ ID NO:487-506中任一个的至少12个连续核苷碱基100%互补的核苷酸序列。在一些实施方案中,这样的寡核苷酸包含至少一个或多个5'-甲基胞嘧啶。在一些实施方案中,这样的寡核苷酸具有2'-修饰。2'-修饰可选自2'-氟代,2'-脱氧-2'-氟代,2'-O-甲基,2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE),2'-O-氨基丙基(2'-O-AP),2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE),2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP),2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)和2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)。在一些实施方案中,这样的寡核苷酸包含至少五个(例如,5、6、7、8、9、10、11、12)个连续的2'-脱氧核糖核苷。在一些实施方案中,这样的寡核苷酸包含至少七个(例如,7、8、9、10、11、12)个连续的2'-脱氧核糖核苷。在一些实施方案中,这样的寡核苷酸包含至少十个连续的2'-脱氧核糖核苷。

[0020] 在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸能够在体外使Tau的mRNA或蛋白的表达水平减少至少30%。

[0021] 在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸能够在体内使Tau的mRNA或蛋白的表达水平减少至少30%。

[0022] 另一方面,本文提供了包含本文描述的任何反义寡核苷酸和药学上可接受运载体的组合物。

[0023] 在又一方面,本文提供通过向受试者施用治疗有效量的任何本文所述反义的寡核苷酸使受试者(例如,患有或易患Tau相关疾病的受试者)中Tau表达水平降低的方法。在一些实施方案中,这样的方法可包括施用第二药剂用于受试者。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸可通过鞘内,颅内,鼻内,口服,静脉内或皮下途径施用给受试者。在一些实施方案中,受试者是人。

[0024] 还提供本文所述反义寡核苷酸用于在有需要的受试者(例如患有或易患Tau相关疾病的受试者)中治疗Tau相关疾病。还包括本文所述反义寡核苷酸或药物组合物在有需要的受试者中治疗Tau相关疾病的用途。本公开还包括使用本文所述反义寡核苷酸在药物制备中的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗Tau相关疾病。

[0025] 所述Tau相关疾病可选自阿尔茨海默氏病(AD),肌萎缩性侧索硬化症/帕金森-痴呆复合征(ALS-PDC),嗜银颗粒性痴呆(AGD),英国型淀粉样血管病,脑淀粉样血管病,慢性创伤性脑病(CTE),皮质基底变性(CBD),克雅氏病(CJD),拳击员痴呆症,弥漫性神经原纤维缠结钙化,唐氏综合征,Dravet综合征,癫痫症,额颞叶痴呆(FTD),17号染色体相关的额颞叶痴呆合并帕金森综合征(FTDP-17),额颞叶变性,神经节胶质瘤,神经节细胞瘤,格斯特曼

综合征,哈勒沃登-施帕茨病,亨廷顿氏病,包涵体肌炎,铅性脑病,Lytico-Bodig疾病,脑膜血管瘤病,多系统萎缩症,肌强直性营养不良,尼曼-皮克病C型(NP-C),伴神经原纤维缠结的非关岛运动神经元疾病,皮克氏病(PiD),脑炎后帕金森综合征,朊病毒蛋白脑淀粉样血管病,进行性皮质下神经胶质增生,进行性核上麻痹(PSP),亚急性硬化性全脑炎,仅缠结型痴呆,显性缠结痴呆,多发梗塞性痴呆,缺血性中风或结节性硬化症。

[0026] 附图简要说明

[0027] 图1A-1E显示了靶向MAPT的反义寡核苷酸的物理表征。图1A显示包含SEQ ID NO: 284,具有式C230H321N720120P19S19且预期分子量为7212.3Da的反义寡核苷酸(ASO)的结构。图1B显示包含SEQ ID NO:284的ASO的液相色谱-质谱(LC-MS)数据,测量的峰质量为7214.3。图1C显示了包含SEQ ID NO:284的ASO的LC-MS去卷积峰报告。图1D显示包含SEQ ID NO:285的ASO的LC-MS数据,测量的峰值质量为7232.5。图1E显示了包含SEQ ID NO:285的ASO的LC-MS去卷积峰报告。

[0028] 图2A-2E显示在反义寡核苷酸处理之前和之后代表性hTau BAC转基因小鼠品系中人Tau mRNA和蛋白质的表达水平。图2A是代表性RT-PCR结果,显示在hTau BAC转基因小鼠(转基因品系510,二月龄雌性小鼠)的前脑中发现了所有六种人Tau转录物。外显子2、3和10被可变剪接,导致6个的Tau同种型:2-3-10<sup>-</sup>;2+3-10<sup>-</sup>;2+3+10<sup>-</sup>;2-3-10<sup>+</sup>;2+3-10<sup>+</sup>;2+3+10<sup>+</sup>。4R表示具有外显子10的Tau同种型,3R表示没有外显子10的Tau同种型;ON表示既没有外显子2也没有外显子3的Tau同种型;IN表示有外显子2或外显子3的Tau同种型;2N表示既有外显子2也有外显子3的Tau同种型。图2B显示6个Tau蛋白同种型的代表性蛋白质印迹,范围在352-441个氨基酸,48-67kD分子量。它们区别在于(1)包含29个氨基酸的N-末端部分(ON, IN,或2N)的0、1或2个插入片段,或(2)包含三个或四个微管结合结构域(3R或4R)。图2C是代表性免疫组化图像,显示在hTau BAC转基因小鼠的脑中hTau的正常轴突分布,由hTau特异性抗体染色。图2D的柱状图显示用包含SEQ ID NO:285的反义寡核苷酸单次处理后4周在BAC hTau转基因小鼠皮质中的Tau mRNA敲减。图2E是代表性蛋白质印迹,显示用包含SEQ ID NO:285的反义寡核苷酸单次处理后4周在BAC hTau转基因小鼠皮质海马区中的Tau mRNA敲减。

[0029] 图3是一组原位杂交图像,其显示了SEQ ID NO:285反义寡核苷酸在hTau BAC转基因小鼠中广泛的脑分布。

[0030] 图4A和4B是散点图,显示在单次ICV注射1、10、50、200或400ug SEQ ID NO:285的反义寡核苷酸后4周或12周时hTau BAC转基因小鼠中人Tau mRNA(图4A)和蛋白质(图4B)表达的剂量依赖性抑制。

[0031] 图5A和5B是散点图,显示在单次ICV注射200ug的SEQ ID NO:285的反义寡核苷酸后hTau BAC转基因小鼠中人Tau mRNA(图5A)和蛋白质(图5B)表达水平的时间过程。

[0032] 发明详述

[0033] 本文提供了靶向微管相关蛋白Tau(MAPT)的反义寡核苷酸,包括反义寡核苷酸的组合物,和使用这些反义寡核苷酸降低Tau蛋白表达的方法。本文提供的组合物和方法可用于治疗Tau相关疾病。

[0034] 定义

[0035] 在本说明书和权利要求书中所用的单数形式“一个”,“一种”和“该”、“所述”包含

复数指代,除非上下文另作明确说明。例如,术语“一个细胞”包括多个细胞,包括其混合物。

[0036] 所有的数值指定,例如,pH、温度、时间、浓度和分子量,包括范围,是近似值,可以0.1的步进(+)或(-)变化。应理解:尽管不总是明确指出,所有数值指定前有术语“约”。也应理解:尽管不总是明确陈述,这里所描述的试剂仅为示例,并且此类示例的等效物是本领域已知的。

[0037] 术语“2'-修饰”指的是核苷或核苷酸呋喃糖环的2'-位置H或OH被另一基团取代。

[0038] 本文所用“2'-O-甲氧基乙基”,“2'-MOE”或“2'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>”是指呋喃糖环的2'位的O-甲氧基乙基修饰。2'-O-甲氧基乙基修饰的糖是带修饰的糖。“2'-MOE核苷/核苷酸”或“2'-O-甲氧基乙基核苷/核苷酸”是指包含2'-MOE修饰的糖部分的核苷/核苷酸。

[0039] “5-甲基胞嘧啶”是指具有连接到5'位的甲基修饰的胞嘧啶。

[0040] 本文所使用的术语“反义寡核苷酸”是指单链寡核苷酸分子,其具有与靶核酸(例如,目标基因组序列,mRNA前体,或mRNA分子)的相应片段互补的核碱基序列。在一些实施方案中,反义寡核苷酸的长度为12至30个核碱基。

[0041] 术语“互补性”或“互补”是指第一核酸链的核碱基和第二核酸链的核碱基之间,通过相应核碱基之间的氢结合(例如,沃森-克里克,霍氏或反霍氏氢键键合)介导来碱基配对的能力。例如,在DNA中,腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)互补;而鸟苷(G)是与胞嘧啶(C)互补。例如,在RNA中,腺嘌呤(A)与尿嘧啶(U)互补;而鸟苷(G)是与胞嘧啶(C)互补。在某些实施方案中,互补核碱基是指反义寡核苷酸的核碱基能够与其靶核酸的核碱基来碱基配对。例如,如果在反义寡核苷酸的某个位置处的核碱基能够与靶核酸某个位置的核碱基成氢键,那么寡核苷酸与靶核酸之间形成氢键的位置被认为在该互补碱基对互补。包括某些修饰的核碱基可以维持与对应的核碱基配对的能力,并因此仍然能够核碱基互补。

[0042] “有效量”指足以实现有益或期望结果的量。例如,治疗量是实现所期望治疗效果的量。这个量可以相同或不同于预防有效量,后者是防止疾病或疾病症状发作所必需的量。有效量可以在一次或多次给药、应用或剂量中施用。治疗性化合物的“治疗有效量”(即,有效剂量)取决于所选择的治疗化合物。该组合物的施用可以从每天一次或多次至每周一次或多次;包括隔日一次。本领域技术人员会理解,某些因素可能影响有效治疗受试者所需的剂量和时间,包括但不限于受试者的疾病或病症的严重程度、先前的治疗、总体健康和/或年龄,和存在的其它疾病。此外,用治疗有效量的本文中描述的治疗性化合物来治疗受试者可以包括单一治疗或一系列治疗。

[0043] 本文所用术语“间隔体”指一种嵌合反义寡核苷酸,其包括一个中央间隔片段,其5'和3'端侧接两个翼区段;中央间隔片段由连续的2'-脱氧核糖核苷组成,能够激活RNA酶H;各翼区段包括一个或多个经修饰核苷酸,其赋予对核酸酶降解的提高了的抗性。

[0044] 术语“杂交”是指互补核酸链的碱基配对和形成双链结构。杂交可以发生在完全互补的核酸链之间或者包含少量错配区域的“基本互补”的核酸链之间。尽管不限于特定的机理,配对的最常见机制涉及氢键,其可以是核酸链的互补核碱基间的沃森-克里克,霍氏或反霍氏氢键键合。例如,腺嘌呤和胸腺嘧啶是互补核碱基,其通过形成氢键而配对。杂交可在不同严格性情况下发生。如本文所用,杂交指互补核酸链的碱基配对和形成双链结构,其至少相对低的严格性条件下发生,例如,37℃下在2X SSC(0.3M氯化钠,0.03M的柠檬酸钠),0.1%SDS中杂交,随后通过在含有4X SSC、0.1%SDS的溶液中洗涤,可在37℃下应用,最后

洗涤是45℃下在1×SSC中。

[0045] 术语“抑制”指靶核酸或蛋白质的表达或活性的减少或阻断,并且不一定指示靶标表达或活性的完全消除。

[0046] 术语“核苷间键”是指核苷之间的化学键。

[0047] 术语“敲减”或“表达敲减”是指试剂(例如,反义寡核苷酸)处理之后基因的mRNA或蛋白质表达减少。表达敲减可发生在转录、mRNA剪接或翻译过程中。

[0048] 术语“错配”是指第一核酸链的核碱基不与第二核酸链的相应核碱基互补的情况。

[0049] 术语“核碱基序列”是指连续核碱基的顺序,这不依赖于任何糖、键和/或核碱基修饰。

[0050] 术语“寡核苷酸”是指相连脱氧核糖核苷酸(DNA)和/或核糖核苷酸(RNA)的聚合物,其中每一个单体带修饰或未修饰。除非特别限定,该术语包括含有天然核苷酸已知类似物的核酸(其具有与天然核酸相似的结合特性),以及具有非磷酸二酯键的其他替代核苷间键的核酸。

[0051] 术语“硫代磷酸酯键”是指核苷之间的键,其中磷酸二酯键通过非桥连氧原子之一被硫原子置换而改变。

[0052] 术语“有义链”指的是由双链结构组成的DNA分子中的编码链、正链或非模板链。编码链具有与mRNA相同的序列,但DNA中的胸腺嘧啶(T)在mRNA序列中被尿嘧啶(U)替换。“反义链”是指DNA分子的非编码链或模板链,其充当mRNA合成的模板。反义链的序列与有义链和mRNA的序列互补(T的位置在RNA中为U)。

[0053] 本文所用术语“立体阻断剂”是指反义寡核苷酸,其与靶核酸(例如,靶基因组序列、mRNA前体或mRNA分子)杂交,并干预所述靶核酸的转录、剪接和/或翻译但不激活RNA酶H。

[0054] 如本文所用,“靶向”或“靶定”是指设计并选择反义寡核苷酸,其能够特异地杂交靶核酸,例如靶基因组序列、mRNA前体或mRNA分子或其片段或变体,并调节靶核酸的转录、剪接和/或翻译。

[0055] 如本文所使用的,“Tau蛋白”(也称为“微管相关蛋白Tau”,MAPT,MSTD;PPND;DDPAC;MAPTL;MTBT1;MTBT2;FTDP-17;PPP1R103)是指基因MAPT编码的微管相关蛋白。人MAPT基因被定位到染色体位置17q21.1,且人MAPT基因的基因组序列可见于GenBank的NG007398.1(SEQ ID NO:304)。所述MAPT的内含子和外显子序列和分支点可以根据ENSEMBL基因组数据库网站使用转录本:MAPT-203ENST00000344290来确定。由于复杂的可变剪接,人类中存在八种Tau同种型。术语“Tau”用来统称Tau的所有同种型。最长的人Tau同种型的蛋白和mRNA序列是:

[0056] 智人(Homo sapiens)微管相关蛋白Tau(MAPT),转录变体6的mRNA(NM001123066.3)

[0057]

```
1 ggacggccga gcggcagggc gctcgcgcgc gccactagt ggccggagga gaaggctccc
61 gcggaggccg cgctgcccgc cccctccct ggggaggctc gcgttcccgc tctcgcgcc
121 tgcgcgccc gccggcctca ggaacgcgcc ctcttcgccc gcgcgcgccc tcgcagtcac
181 cgccaccac cagctccggc accaacagca gcgccgctgc caccgcccac ctctgcccgc
241 cgccaccaca gccacctct cctctccgc tctctctcc cgtctcgcgc tctgtcgact
301 atcaggtgaa ctttgaacca ggatggctga gccccgccag gagtcgaag tgatggaaga
361 tcacgctggg acgtacgggt tgggggacag gaaagatcag gggggctaca ccatgcacca
421 agaccaagag ggtgacacgg acgtggcct gaaagaatct cccctgcaga cccctactga
481 ggacggatct gaggaaccgg gctctgaaac ctctgatgct aagagcactc caacagcgga
541 agatgtgaca gcaccttag tggatgaggg agctcccggc aagcaggctg ccgcgcagcc
```

[0058]

601 ccacacggag atcccagaag gaaccacagc tgaagaagca ggcatlggag acacccccag  
661 cctggaagac gaagctgctg gtcacgtgac ccaagagcct gaaagtggta aggtggtcca  
721 ggaaggcttc ctccgagagc caggcccccc aggtctgagc caccagctca tctccggcat  
781 gcctggggct cccctcctgc ctgagggccc cagagaggcc acacgccaac ctccggggac  
841 aggacctgag gacacagagg gcggccgcca cggccctgag ctgctcaagc accagcttct  
901 aggagacctg caccaggagg ggccgcccgt gaagggggca gggggcaaa agaggccggg  
961 gagcaaggag gaggtggatg aagaccgca cgtcgtgag tctcccccc aagactcccc  
1021 tctctcaag gctccccag ccaagatgg gcggcctccc cagacagccg ccagagaagc  
1081 caccagcatc ccaggttcc cagcggaggg tgccatcccc ctccctgtgg atttctctc  
1141 caaagtctcc acagagatcc cagctcaga gcccagcggg ccagtgtag ggccggccaa  
1201 agggcaggat gccccctgg agttcacgtt tcacgtggaa atcacacca acgtgcagaa  
1261 ggagcaggcg cactcggagg agcatttggg aagggtgca ttccagggg cccctggaga  
1321 ggggccagag gcccggggcc cctcttggg agaggacaca aaagaggctg acctccaga  
1381 gccctctgaa aagcagctg ctgctgtcc gcgggggaag cccgtcagcc ggtccctca  
1441 actcaaagct cgcattgtca gtaaaagca agacgggact ggaagcgtg acaaaaaagc  
1501 caagacatcc acacgttct ctgctaaaac ctgaaaaat aggccttgc ttagcccaa  
1561 acacccact cctgtagct cagacctct galccaacce tccagccctg ctgtgtgcc  
1621 agagccacct tctctcta aatcgtctc ttctgtact tcccgaactg gcagttctg  
1681 agcaaaggag atgaaactca agggggctga tggtaaacg aagatcgcca caccgcggg  
1741 agcagccct ccaggccaga agggccaggc caacgccacc aggttccag caaaaaccc  
1801 gccgctcca aagacaccac ccagctctg gactaagca gtccagagaa gaccacccc  
1861 tgcagggccc agatctgaga gagtgaacc tcaaaatca ggggatcgca gcggtacag  
1921 cagccccgc tcccaggca ctccggcag ccgtccgc acccgtccc tccaacccc  
1981 accacccgg gagcccaaga aggtggcagt ggtccgtact ccaccaagt cgcctcttc  
2041 cgccaagagc cgctgcaga cagccccgt gccatgcca gacctgaaga atgtcaagt  
2101 caagatcggc tccactgaga acctgaagca ccagccggga ggccgggaagg tgcagataat  
2161 taataagaag ctggatctta gcaacgtcca gtccaagtgt ggctcaaagg ataatacaa  
2221 acacgtccc ggaggcggca gtgtgcaaat agtctacaaa ccagttgacc tgagcaaggt  
2281 gacctccaag tgtggctcat taggcaacat ccatcataaa ccaggagggt gccaggtgga  
2341 agtaaatct gagaagctt acttcaagga cagagtcag tcgaagattt ggtccctgga  
2401 caatatcacc cagctccct gcggaggaaa taaaagatt gaaaccaca agctgacct  
2461 ccgcgagaa gccaaagcca agacagacca cggggcggag atcgtgtaca agtcgccagt  
2521 ggtgtctggg gacacgtct cagggcatct cagcaatgt tctccaccg gcagcatga  
2581 catgtagac tgcaccagc tgcacagct agctgacgag gtgtctgcct ccttggccaa  
2641 gcagggttg tcatcaggcc cctggggcgg tcaataattt tggagaggag agaattgag  
2701 agtgtgaaa aaaaaagaat aatgaccgg ccccgccct ctgccccag ctgctcctg  
2761 cagttcggtt aattggttaa tacttaacc tcttttgc actcggctt ggctcgggac  
2821 tcaaaaatca gtgatgggag taagacaaa ttctctttt ccaattgat ggttgggcta  
2881 gtaataaat atttaaaaa aaacattcaa aaacatggc acatccaaca ttctcagg  
2941 caattcttt tgattcttt ttctcccc tccatgtaga agaggagaa ggagaggctc  
3001 tgaaagctgc ttctggggga ttcaaggga ctgggggtgc caaccacctc tggccctgt  
3061 gtgggggtgt cacagaggca gtggcagcaa caaaggattt gaaacttgg gtgtctgtg  
3121 agccacaggc agacgatgt aacctgtgt gagtgtgac ggggttggg tgggaggga  
3181 ggccacggg gagccaggc caggggctgg gcagaggga gaggaagcac aagaagtgg  
3241 agtgggagag gaagccagt gctggagag agacatccc ctcttgcg ctgggagagc  
3301 caaggcctat gccacctgca gcgtctgag gcggcctgt ccttgggtgg cgggggtgg  
3361 ggctgtgtt gggtcagtgt gccacctct gcagggcagc ctgtgggaga agggacagc  
3421 ggtaaaaaga gaaggcaagc tggcaggagg gtggcactt gtggatgacc tcttagaaa  
3481 agactgacct tgatgtctg agagcgtgg cctctctc cctccctgca gggtagggg  
3541 cctgagttga ggggttccc tctgtccac agaaacctg ttattaggt ttctgaaggt

[0059]

3601 tggaactgct gccatgattt tggccacttt gcagacctgg gactttaggg ctaaccagtt  
3661 ctctttgtaa ggactttgac ctcttgggag acgtccaccc gttccaagc ctggggcact  
3721 ggcatctctg gactgtgtgg ggggtctggga ggcaggtccc gagccccctg tcttccca  
3781 ggccactgca gtcaccccgct ctgcgccgct gtgctgttgt ctgccgtgag agcccaatca  
3841 ctgcctatac cctcatcac acgtcacaat gtcccgaaat cccagcctca ccacccttc  
3901 tcagtaatga ccttggttgg ttgcaggagg tacctactcc atactgaggg tgaaattaag  
3961 ggaaggcaaa gtccaggcac aagagtggga cccagcctc tcactctcag ttccactcat  
4021 ccaactggga cctcaccac gaatctcatg atctgattcg gttccctgtc tctctctccc  
4081 gtcacagatg tgagccaggg cactgctcag ctgtgacct aggtgtttct gccttgttga  
4141 catggagaga gccctttccc ctgagaaggc ctggccccct cctgtgtctga gccacagca  
4201 gcaggctggg tgtcttgggt gtgagtgggt gcaccaggat ggaagggcaa ggcaccagg  
4261 gcaggccac agtccccgtg tccccactt gcaccctagc ttgtagctgc caactccca  
4321 gacagcccag cccgtgtc agtccacat gcatagtatc agccctccac acccgacaaa  
4381 ggggaacaca ccccttggga aatggttctt tccccagc cccagctgga agccatgtg  
4441 tctgttctgc tggagcagct gaacatatac atagatgtg cctgcccct cccatctgca  
4501 cctgtttgag ttgtagtgg atttgtctgt ttatgcttgg attcaccaga gtgactatga  
4561 tagtgaagaa aaaaaaaaaa aaaaaaagg acgcatgtat ctgaaatgc ttgaaagag  
4621 gtttctaacc caccctcac aggtgtctct cacccecaca ctgggactcg tgtggcctgt  
4681 gtggtgccac cctgtgggg cctcccaagt ttgaaaggc ttctctcagc acctgggacc  
4741 caacagagac cagcttctag cagctaagga ggcggttcag ctgtgacgaa ggcctgaagc  
4801 acaggattag gactgaagcg atgatgtccc ctccctact tccccggg gctccctgtg  
4861 tcagggcaca gactaggtct tgtggctgggt ctggcttgcg gcgcgaggat ggttctct  
4921 ggtcatagcc cgaagtctca tggcagtcac aaaggaggct tacaactcct gcacacaag  
4981 aaaaagggaag cactgccag ctgggggggat ctgcagctcc cagaagctcc gtgagcctca  
5041 gccaccctc agactgggtt cctctccaag ctgcctctt ggaggggcag cgcagcctcc  
5101 caccaagggc cctgcgacca cagcagggat tgggatgaat tgctgtctt ggtatgtct  
5161 tagaggccca agctgcctgc ctgaggaagg atgacttgac aagtcaggag acactgtcc  
5221 caaagcctt accagagcac ctgagccgc tgaccttga caaactccat ctgctgccat  
5281 gagaaaaggg aagccgcctt tgcaaaacat tctgcctaa agaaactcag cagcctcagg  
5341 cccaattctg ccacttctgg ttgggtaca gttaaaggca accctgaggg acttggcagt  
5401 agaaatccag ggcctccctt ggggctggca gcttctgtg cagctagagc ttacctgaa  
5461 aggaagtctc tgggcccaga actctccacc aagagcctcc ctgccgttcg ctgagtcaca  
5521 gcaattctcc taagtgaag ggtatctgaga aggagaagga aatgtggggg agatttgggt  
5581 gtggttagag atatgcccc ctactactg ccaacagttt cggctgcatt tcttcacgca  
5641 cctcggttcc tctctgaa gttctgtgc cctgtcttc agcaccatgg gccttctat  
5701 acggaaggct ctgggatct ccccttggg ggcaggctct tggggccagc ctaagatcat  
5761 ggtttagggt gatcagtgt ggcagataaa ttgaaaaggc acgtggctt gtgatcttaa  
5821 atgaggacaa tcccccagg gctgggact cctccctcc cctcactct cccactgca  
5881 gagccagtgt ccttgggtgg gctagatagg atatactgta tgccggctcc ttcaagctgc  
5941 tgactactt tatcaatagt tcaattaaa ttgacttcag tggtagact gtatcctgtt  
6001 tgctattgct tgttgtgta tggggggagg ggggagggaat gtgtaagata gttacatgg  
6061 gcaaaggag atcttgggtt gcagcactta aactgcctc taacctttt catgattca  
6121 accacattg ctgaggggag ggagcagca cggagttaga ggccttggg gtttcttct  
6181 tccactgaca ggttccca ggcagctggc tagttcatt cctccccagc caggtgcagg  
6241 cgtaggaata tggacatct gttgcttgg cctgtgccc tcttcaggg gtcctaagcc  
6301 cacaatcatg cctccctaag acctggcat cctccctct aagccgttgg cactctgtg  
6361 ccactctca cactggctcc agacacacag cctgtgctt ttggagctgag atcactcgt  
6421 tcacctctc catcttgtt ctccaagtaa agccagagg tcggggcgag ggcagaggtg  
6481 atacctgcg tctccatct acagacctgc agttcataa aactctgat tctcttcag  
6541 ctttgaagaa ggttacctg ggcactggcc tagagcctca cctcctaata gacttagccc

[0060] 6601 catgagtttg ccatgttgag caggactatt tctggcactt gcaagtecca tgatttctc  
 6661 ggtaattctg aggggtggggg gagggacatg aaatcatctt agcttagctt tctgtctgtg  
 6721 aatgtctata tagtgtattg tgtgttttaa caaatgattt acactgactg ttgctgtaaa  
 6781 agtgaatttg gaaataaagt tattactctg attaaa (SEQ ID NO: 305)

[0061] 智人微管相关蛋白Tau同种型6 (NP\_001116538.2)

[0062] MAEPRQFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD

[0063] AGLKESPLQT PTEDGSEEPG SETSDAKSTP TAEDVTAPLV DEGAPGKQAA

[0064] AQPHTEIPEG TTAEEAGIGD TPSLEDEAAG HVTQEPESGK VVQEGFLREP

[0065] GPPGLSHQLM SGMPGAPLLP EGPREATRQP SGTGPEDETEG GRHAPELLKH

[0066] QLLGDLHQEG PPLKGAGGKE RPKSKEEVDE DRDVLDESSPQ DSPPSKASPA

[0067] QDGRPPQTAA REATSIPGFP AEGAIPLPVD FLSKVSTEIP ASEPDGPSVG

[0068] RAKGQDAPLE FTFHVEITPN VQKEQAHSEE HLGRAAFPGA PGEGPEARPG

[0069] SLGEDTKEAD LPEPSEKQPA AAPRGKPVSR VPQLKARMVS KSKDGTGSDD

[0070] KKAKTSTRSS AKTLKNRPCL SPKHPTPGSS DPLIQPSSPA VCPEPPSSPK

[0071] YVSSVTSRTG SSGAKEMKLK GADGKTKIAT PRGAAPPGQK GQANATRIPA

[0072] KTPPAPKTPP SSATKQVQRR PPPAGPRSER GEPPKSGDRS GYSSPGSPGT

[0073] PGSRSRTPSL PTPPTREPCK VAVVRTPPKS PSSAKSRLQT APVPMPLDKN

[0074] VKSKIGSTEN LKHQPGGGKV QIINKKLDLS NVQSKCGSKD NIKHVPGGGS

[0075] VQIVYKPVDL SKVTSKCGSL GNIHHKPGGG QVEVKSEKLD FKDRVQSKIG

[0076] SLDNITHVPG GGNKKIETHK LTFRENAKAK TDHGAEIVYK SPVVSGDTSP

[0077] RHLSNVSTSG SIDMVDSPQL ATLADEVAS LAKQGL (SEQ ID NO:306)

[0078] 其他人Tau同种型的mRNA和蛋白质序列可以参见以下GenBank登录号:

[0079] Tau同种型1:NM\_016835.4 (mRNA) → NP\_058519.3 (蛋白质);

[0080] Tau同种型2:NM\_005910.5 (mRNA) → NP\_005901.2 (蛋白质);

[0081] Tau同种型3:NM\_016834.4 (mRNA) → NP\_058518.1 (蛋白质);

[0082] Tau同种型4:NM\_016841.4 (mRNA) → NP\_058525.1 (蛋白质);

[0083] Tau同种型5:NM\_001123067.3 (mRNA) → NP\_001116539.1 (蛋白质);

[0084] Tau同种型7:NM\_001203251.1 (mRNA) → NP\_001190180.1 (蛋白质);

[0085] Tau同种型8:NM\_001203252.1 (mRNA) → NP\_001190181.1 (蛋白质)。

[0086] 如本文所用,人Tau蛋白还包括在其全长上与任何的Tau同种型具有至少约70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的蛋白质。鼠、猕猴和其它动物的Tau蛋白序列在本领域中是已知的。

[0087] 术语“Tau相关的疾病”包括但不限于:与异常的Tau蛋白表达、分泌、磷酸化、裂解和/或聚集相关的疾病。所述Tau相关疾病包括但不限于:阿尔茨海默氏病(AD),肌萎缩性侧索硬化症/帕金森-痴呆复合征(ALS-PDC),嗜银颗粒性痴呆(AGD),英国型淀粉样血管病,脑淀粉样血管病,慢性创伤性脑病(CTE),皮质基底变性(CBD),克雅氏病(CJD),拳击员痴呆症,弥漫性神经原纤维缠结钙化,唐氏综合征,Dravet综合征,癫痫症,额颞叶痴呆(FTD),17号染色体相关的额颞叶痴呆合并帕金森综合征(FTDP-17),额颞叶变性,神经节胶质瘤,神

经节细胞瘤, 格斯特曼综合征, 哈勒沃登-施帕茨病, 亨廷顿氏病, 包涵体肌炎, 铅性脑病, Lytico-Bodig疾病, 脑膜血管瘤病, 多系统萎缩症, 肌强直性营养不良, 尼曼-皮克病C型(NP-C), 非关岛运动神经元疾病与神经原纤维缠结, 皮克氏病(PiD), 脑炎后帕金森综合征, 朊病毒蛋白脑淀粉样血管病, 进行性皮质下神经胶质增生, 进行性核上麻痹(PSP), 亚急性硬化性全脑炎, 仅缠结型痴呆, 显性缠结痴呆, 多发梗塞性痴呆, 缺血性中风和结节性硬化症。

[0088] 术语“同源性”或“同一性”是指两个聚合分子之间亚单位序列的同一性, 例如两个核酸分子如两个DNA分子或两个RNA分子之间, 或两个多肽分子之间。当两个分子的某个亚单位位置都被相同的单体亚单位占据时, 例如, 如果在两个DNA分子各自在某个位置被腺嘌呤占据时, 则它们在该位置是同源的或同一的。两个序列之间的同源性是匹配或同源位置的数目的直接函数; 例如, 如果在两个序列中一半的位置(例如, 在长度10个亚基聚合物中的五个位置)是同源的, 则两个序列是50%同源; 如果90%的位置(例如, 10个里面有9个)是匹配的或同源的, 这两个序列是90%同源。“序列同一性”的百分比可以通过在比较窗上比较两个最佳比对的序列, 其中对于两个序列的最佳比对, 氨基酸序列在比较窗中的片段可包含相对参比序列(其不包含添加或缺失)的添加或缺失(例如, 缺口或突出端)。该百分比可以如下计算: 通过确定两条序列中都出现相同氨基酸残基的位置数目来产生匹配位置的数目, 将匹配位置的数目除以比较窗口中位置的总数, 并且乘以100产生序列同一性的百分比。输出的是主题序列相对于查询序列的百分比同一性。

[0089] 术语“分离的”是指自天然状态中改变的或移除的。例如, 天然存在于活的动物的核酸或肽不是“分离的”, 但部分或完全自其天然状态的共存材料分离的同样的核酸或肽是“分离的”。分离的核酸或蛋白质可以以基本上纯化的形式存在, 或者可以存在于非天然环境如宿主细胞中。

[0090] 术语“治疗”或“处理”既指治疗性治疗也指预防或预防性措施, 其中目的是防止或减慢不期望的生理学变化或紊乱。为了本发明的目的, 有益的或期望的临床结果包括但不限于可检测的或不可检测的: 减轻症状, 降低疾病程度小, 稳定(即, 不恶化)疾病状态, 延迟或减缓疾病进展, 改善或缓和疾病状态, 以及缓解(部分或是全部)。“处理”也可以指相比不接受治疗的预期存活延长存活时间。

[0091] 术语“受试者”指动物, 人或非人, 向其提供本发明方法所述的处理。考虑到兽医和非兽医应用。该术语包括但不限于: 哺乳动物例如人, 其他灵长类动物, 猪, 啮齿动物, 如小鼠和大鼠, 兔, 豚鼠, 地鼠, 牛, 马, 猫, 狗, 绵羊和山羊。典型的受试者包括人, 农场动物, 和家养宠物如猫、狗。

[0092] 除非另有定义, 本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。尽管可以用类似或等同于本文描述的方法和材料来实践本发明, 合适的方法和材料描述如下。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用全文纳入本文。在冲突的情况下, 以本说明书包括定义为准。此外, 所述材料、方法和实施例仅是说明性的而非旨在进行限制。

[0093] 本发明的一个或多个实施方案的细节阐述于附图和以下说明中。本发明的其它特征、目的以及优点将由说明书和附图以及从权利要求所能显见。

[0094] 反义寡核苷酸

[0095] 反义寡核苷酸 (ASO) 是越来越多应用所采用的强大和灵活的试剂, 这些应用包括 RNA 减少、翻译停滞、miRNA 抑制、剪接调控和聚腺苷酸化位点选择。反义寡核苷酸结合靶核酸时, 反义寡核苷酸的足够数量核碱基可与靶核酸的相应核碱基形成氢键, 并调节靶核酸的转录和/或翻译。由此, 反义寡核苷酸的核碱基序列与靶核酸 (例如, 靶基因组序列, 前体 mRNA 或 mRNA 分子) 的核碱基序列互补。发生杂交时反义寡核苷酸和靶核酸的互补核碱基之间形成氢键 (例如, 沃森-克里克, 霍氏或反霍氏氢键键合)。可容让反义寡核苷酸和靶核酸之间的非互补核碱基, 前提是反义寡核苷酸还能与靶核酸特异性杂交。

[0096] ASO 可以设计成通过依赖或不依赖 RNA 酶 H 的方式来减少靶蛋白的表达 (参见 Watts JK 等人, J Pathol. 2012 年 1 月; 226 (2) : 365-379)。当 ASO 包含与靶 RNA 杂交的 DNA 连续段, 该 DNA-RNA 异质双链招募 RNA 酶 H, 其切割双链中的靶 RNA 并促进 RNA 片段后续被细胞核酸酶降解。ASO 也可以通过在空间上阻断前体 mRNA 加工和/或 mRNA 翻译成蛋白质来不依赖 RNA 酶 H 而减少靶标表达。

[0097] 本文提供了靶向微管相关蛋白 Tau (MAPT) 的反义寡核苷酸。在一些实施方案中, 本文提供的反义寡核苷酸具有如下核碱基序列: 其与 MAPT 基因组 DNA, 前体 mRNA 或 mRNA 的片段互补, 可具有 1、2、3、4 或 5 个错配。如果相应靶核酸之间发生完全的碱基配对 (例如, A 和 T 之间和 C 和 G 之间的配对), 则计为没有错配。当在两个序列被最大对齐时第一核酸的某核碱基不能够与第二核酸的相应核碱基配对, 则发生错配。例如, 如果在第一序列中的某位置具有的核碱基 A, 且在第二序列中的相应位置具有的核碱基 (例如, C 或 G) 不能与 A 成对, 就构成了错配。如果一个序列中的某位置具有核碱基而在另一序列中相应位置不具有核碱基, 也算作错配。核苷酸的糖部分或核苷间键的修饰不被认为是错配。因此, 如果一个序列包含 G 而第二序列的相应核碱基包含修饰的 C (例如, 5-甲基胞嘧啶), 没有错配。

[0098] 在一段核酸的情况下, 本文所提供的反义寡核苷酸与 MAPT 基因组 DNA、前体 mRNA 或 mRNA 中的区段至少在该区段全长上 70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 互补。可以使用常规方法确定与靶核酸的反义寡核苷酸的互补, 例如, 本领域中已知的 BLAST 程序 (基本局部比对搜索工具) 或 PowerBLAST 程序 (Altschul 等, J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang 和 Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656)。在一些实施方案中, 本文提供的反义寡核苷酸具有与 MAPT 基因组 DNA、前体 mRNA 或 mRNA 的片段 100% 互补 (即完全互补) 的核碱基序列。如本文所用, “完全互补” 或 “100% 互补” 是指反义化合物的每个核碱基都与靶核酸的相应核碱基精确碱基配对。例如, 20 个核碱基的反义化合物与某 400 个核碱基长的靶核酸上只要满足下面条件就是完全互补的: 该靶核酸上有与该反义化合物完全互补的相应的 20 个核碱基部分。

[0099] 在一些实施方案中, 本文提供的反义寡核苷酸包括如下核苷碱基序列: 其与表 1 中所提供任何序列的至少 12 个连续核碱基 (例如, 12、13、14、15、16、17 或 18 个连续的核碱基) 互补, 具有 1、2 或 3 个错配。在一些实施方案中, 本文提供的反义寡核苷酸包括如下核苷碱基序列, 其与表 1 中所提供任何序列的至少 12 个连续核碱基 (例如, 12、13、14、15、16、17 或 18 个连续的核碱基) 100% 互补。

[0100] 本文提供的反义化合物也可以与特定核苷酸序列、SEQ ID NO 或其一部分具有限定的百分比同一性。如本文所用, 反义寡核苷酸若与本文所公开的序列具有相同的核碱基配对能力则与之相同。例如, 在所公开 DNA 序列的胸苷位置具有尿嘧啶的 RNA 将被认为与 DNA

序列相同,因为尿嘧啶和胸苷都与腺嘌呤配对。还预期本文所描述的反义寡核苷酸的缩短或延长形式以及相对于本文提供的反义寡核苷酸具有不相同碱基的寡核苷酸。所述不相同碱基可以彼此相邻或者分散在整个反义寡核苷酸。反义寡核苷酸的序列同一性百分比可以根据相对于其所被比较序列具有的相同碱基配对的碱基数目来计算。序列同一性百分比的确定可以使用常规方法,例如,本领域中已知的BLAST程序(基本局部比对搜索工具)或PowerBLAST程序(Altschul等,J.Mol.Biol.,1990,215,403-410;Zhang和Madden,Genome Res.,1997年,7,649-656);或者通过Gap程序(Wisconsin序列分析包,用于Unix的第8版,Genetics Computer Group,大学研究园,威斯康星州麦迪逊),使用默认设置,用Smith和Waterman算法(Adv.Appl.Math.,1981,2,482-489)。

[0101] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸包含与表2-17中任一个所提供的任意核碱基序列具有至少70%(例如,70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)序列同一性的核碱基序列,其中任何核碱基序列的C是胞嘧啶或5-甲基胞嘧啶,且该寡核苷酸中的至少一个核苷酸具有2'-修饰。在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸包含与表2-17中任一个所提供的任意核碱基序列90%(例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)序列同一性的核碱基序列。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸包括表2-17中任一个所提供的任意核碱基序列。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸由表2-17中任一个所提供的任意核碱基序列组成。

[0102] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸的长度为12至30个核碱基。例如,靶向MAPT的反义寡核苷酸可包含12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核碱基。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸长度为12至25个核碱基。例如,靶向MAPT的反义寡核苷酸可以包括12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸长度为15至20个核碱基。例如,反义寡核苷酸靶向MAPT可以包括15、16、17、18、19或20个核碱基。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸具有17个核碱基。反义寡核苷酸的长度可增减,和/或反义寡核苷酸中可引入错配碱基(例如,1、2、3、4或5个错配)而不消除其活性。

[0103] 反义寡核苷酸的化学修饰

[0104] 寡核苷酸由通过核苷间磷酸二酯键相连的重复的核苷酸单元组成。每个核苷酸的组成有:核苷,其含有连接糖部分的核碱基;和共价连接至所述糖部分的一个或多个磷酸基团。磷酸二酯键是由一个糖残基(对RNA是核糖或对DNA是脱氧核糖,统称呋喃糖)通过糖苷键连接到嘌呤(鸟嘌呤和/或腺嘌呤)和/或嘧啶碱基(对于DNA是胸腺嘧啶和胞嘧啶;对于RNA是尿嘧啶和胞嘧啶)形成的。

[0105] 本文提供的反义寡核苷酸可含有一个或多个修饰的核苷酸亚基和/或核苷间键。化学修饰寡核苷酸包括更改核苷间键、糖部分、核碱基和/或骨架。修饰可以提高反义寡核苷酸的稳定性、功效和/或减少其免疫原性。例如,可以修饰寡核苷酸以相比未修饰的寡核苷酸具有增加的核酸酶抗性、增强对核酸靶的结合亲和力、增强细胞吸收和/或提高抑制活性。

[0106] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸包括天然存在的磷酸二酯核苷间键。磷酸二酯键可以被修饰成其他含磷键例如硫代磷酸酯、磷酸三酯、甲基或氨基磷酸酯

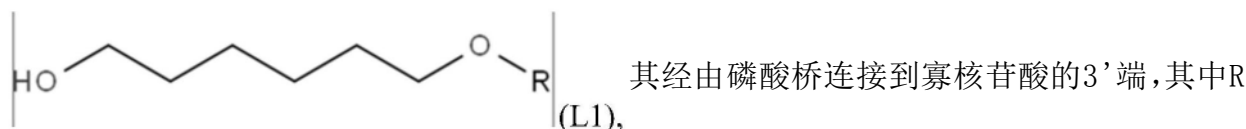
键,或者非含磷的键。在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸包括一个或多个被修饰的核苷间键。在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸的包括硫代磷酸酯键。在一些实施方案中,反义寡核苷酸的各核苷间键为硫代磷酸酯核苷间键。

[0107] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸包括化学修饰的糖部分。例如,反义寡核苷酸可以包括呋喃糖环上的2'修饰,桥接非成对环原子,形成双环核酸(BNA),用其他原子或其组合替换糖环氧原子。在一些实施方案中,反义寡核苷酸的每个核苷酸具有2'-修饰的呋喃糖环。示例性的2'-修饰包括2'-氟、2'-脱氧-2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)和2'-O-N-甲基(2'-O-NMA)。在一些实施方案中,反义寡核苷酸的各核苷酸具有2'-O-MOE修饰的糖部分。

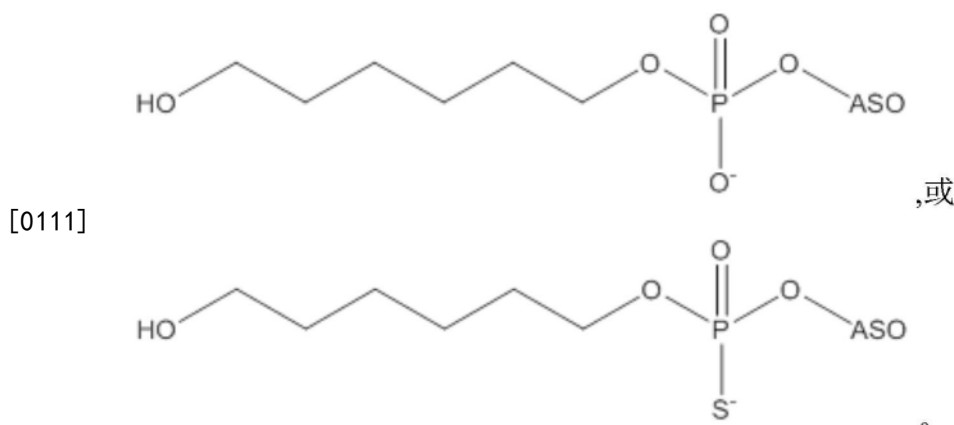
[0108] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸可以在给定位的核苷酸处包括用相同核苷酸的经修饰版本所作取代。例如,核苷酸(A、G、C或T)可以由相应的次黄嘌呤,黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、 $\beta$ -D-半乳糖基Q核苷(beta-D-galactosylqueosine)、肌苷、N6-异戊烯腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6-腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、 $\beta$ -D-甘露糖Q核苷、2-甲硫基-N6-异戊烯腺嘌呤、丁氧核苷(wybutoxosine)、Q核苷、2-硫胞嘧啶或2,6-二氨基嘌呤。

[0109] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸包括经化学修饰的寡核苷酸,其降低寡核苷酸的免疫原性。例如,包含5-甲基胞嘧啶或2'-O-MOE修饰的寡核苷酸已经在小鼠中显示出降低的免疫刺激(Henry S.等,J Pharmacol Exp Ther.2000年2月;292(2):468-79)。在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸包括5-甲基胞嘧啶代替胞嘧啶。在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸的包括2'-O-MOE修饰。在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸的包括5'-甲基胞嘧啶和2'-O-MOE修饰。

[0110] 在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸在3'端包含C6接头具有以下结构:



=P(=O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>-O-寡核苷酸(对于磷酸二酯核苷间键)或R=P(=S)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>-O-寡核苷酸(对于硫代磷酸酯为核苷间键)。这样的3'C6接头可以阻止3'-核酸外切酶的攻击,并因此提高反义寡核苷酸的稳定性和效果的持续时间(参见WO 2005/021749中应用于siRNA的类似策略)。在一些情况下,3'C6接头还可有助于反义寡核苷酸的合成和/或纯化。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸可以具有任何下列结构:



[0112] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸可以包括替代骨架,例如,吗啉代、锁核酸(LNA)、解锁核酸(UNA)、苏糖核酸(TNA)、乙二醇核酸(GNA)和/或肽核酸(PNA)。在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸可包括双环核苷(BNA),其包括连接糖环的两个碳原子的桥。例如,这样的BNA可以包括“受约束的乙基”(或“cET”),含有连接糖部分4'-碳和2'-碳的4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'桥。在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸可以包括锁核酸(LNA),其包含连接核苷糖单元的4'和2'位置两个碳原子之间的桥。这样LNA可包括-L-亚甲氧基(4'-CH<sub>2</sub>-O-2') LNA, -D-亚甲氧基(4'-CH<sub>2</sub>-O-2') LNA,亚乙氧基(4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2') LNA,氨氧基(4'-CH<sub>2</sub>-O-N(R)-2') LNA,氧氨基(4'-CH<sub>2</sub>-N(R)-O-2') LNA,或在美国专利号7,053,207;6,268,490;6,770,748;6,794,499;7,034,133;6,525,191;7,696,345;7,569,575;7,314,923;7,217,805;7,084,125;或6,670,461;专利申请号W0 98/39352或W0 99/14226中描述的任何其它LNA。其它合适的LNA包括以下文献所述LNA: Braasch等, Chern.Biol.8:1-7,2001;Elayadi等, Curr.Opinion Invens.Drugs 2:558-561,2001;Frieden等, Nucleic Acids Research,21:6365-6372,2003;Koshkin等, Tetrahedron,54:3607-3630,1998;Morita等, Bioorganic Medicinal Chemistry,11:2211-2226,2003;Orum等, Curr.Opinion Mol.Ther.3:239-243,2001;Singh等, Chem.Comm.4:455-456,1998;Singh等, J.Org.Chem.,63:10035-10039,1998;或Wahlestedt等, PNAS 97:5633-5638,2000。

#### [0113] 空间阻断剂

[0114] 反义寡核苷酸可以结合靶核酸并在空间上阻断结合DNA或RNA的蛋白、转录因子、剪接因子、核糖体和/或翻译机器对目标核酸的访问,从而降低靶表达,而不涉及激活RNA酶H。例如,这样的空间阻断剂可通过如下机制降低靶蛋白的表达:杂交到靶标起始密码子周围的序列,阻断内含子分支点序列,靶向剪接位点,包围内含子和/或外显子序列,或靶向调节序列如外显子剪接增强子。空间阻滞剂可基于先前确定或预测的内含子-外显子边界和基因结构进行设计,并且可产生一组不同的反义寡核苷酸用于阻断同一位点。BLAST分析可以针对每个ASO来执行,以尽量减少脱靶杂交。

[0115] 空间阻断剂可以通过利用识别和降解异常mRNA的内源性细胞监视途径实现mRNA的减少。一种此类途径是无义介导的mRNA降解(NMD),其调节基因表达并防止从mRNAs产生潜在的有毒蛋白质。提前终止密码子(PTC)被引入并破坏开放读码框时,前体mRNA加工中的缺陷可以导致蛋白质丧失的功能。这种含有PTC的mRNA可以是NMD的底物,其中涉及翻译中核糖体和外显子连接复合物(包括基本NMD因子UPF1)的组件之间的通信,通过核酸内切酶

和核酸外切酶活性降解RNA。ASO可以被合理设计来通过引导靶mRNA至NMD途径而造成靶mRNA的减少。这可以通过设计空间阻断剂的序列来与特定编码外显子、内含子-外显子连接或前体mRNA正确加工所需的其它序列互补、引入外显子跳跃、移码和/或引入PTC。

[0116] 在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是空间阻断剂,例如包含与表2-8中任一所提供的任意核碱基序列具有至少70%(例如,70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%)序列同一性的核碱基序列的寡核苷酸。在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是包括表2-8中任一所提供任意核碱基序列的空间阻断剂。在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸由表2-8中任一所提供任意核碱基序列的空间阻断剂组成。如下面实施例中详述,空间阻断剂设计为靶向: Tau组成型外显子(例如,外显子1、4、5、7、9、11、12、13),包围MAPT起始密码子的序列,剪接受体和供体,剪接分支点,多聚嘧啶足迹相关序列,或剪接增强子或抑制剂序列。瞄准起始密码子和外显子1将有可能阻止翻译起始。干扰剪接和/或诱导外显子跳跃的ASO会造成移码和/或引入下游提前终止密码子,导致降低MAPT mRNA和/或Tau蛋白。

[0117] 化学修饰可被掺入空间阻断剂以改善其稳定性、功效和/或细胞摄取。空间阻断剂可以在各核苷酸位置或在某些选定的位置具有化学修饰。例如,掺入糖环的2'-修饰(如2'-O-甲氧基乙基,MOE),纳入锁核酸(LNA)和/或骨架修饰(如硫代磷酸酯)可以减少核酸酶降解和/或增加反义寡核苷酸的结合亲和性。除了糖和/或骨架修饰,空间阻断剂可以用完全不同于DNA或RNA的寡聚物制成。肽核酸(PNAs)是寡核苷酸模拟物,其核碱基通过酰胺键连接。因为酰胺骨架是不带电荷的,结合的特征在于高关联度和高亲和力(见Bentin T, Biochemistry.1996;35:8863-8869;Smulevitch SV, Nat Biotech.1996;14:1700-1704)。磷酰二胺吗啉代寡聚物(通常称为PMO或“吗啉代”)是另一种不带电荷的DNA类似物。PMOs不以PNA结合的特征性高亲和力与互补靶标结合,但已被证明是在细胞内的有效药剂(Summerton J, Antisense Nucleic Acid Drug Dev.1997;7:187-195;Corey DR, Genome Biol.2001;2:REVIEWS1015)。

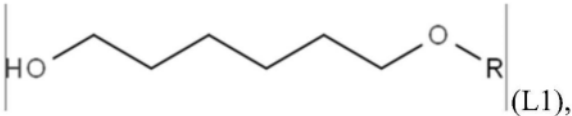
[0118] 在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是包含2'-修饰核苷酸的空间阻断剂。2'-修饰可选自2'-氟代,2'-脱氧-2'-氟代,2'-O-甲基,2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE),2'-O-氨基丙基(2'-O-AP),2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE),2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP),2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)和2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)。在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是在每个核苷酸亚基具有2'-O-MOE修饰的空间阻断剂。

[0119] 在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是具有核苷间磷酸二酯或硫代磷酸酯键的空间阻滞剂。

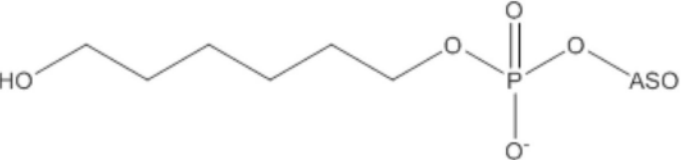
[0120] 在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是空间阻断剂,其包含阻碍RNA酶H结合的骨架修饰。这类空间阻断剂可包括经修饰的核苷间键,例如,甲基磷酸酯键、甲基硫代磷酸酯键、磷酰吗啉键,磷酰哌嗪键或亚磷酰胺键。在一些实施方案中,核苷间键每隔一个可以包含修饰的磷酸酯,其具有2'低级烷基部分(例如,C1-C4,直链或支链的,饱和或不饱和的烷基,如甲基、乙基、乙烯基、丙基、1-丙烯基、2-丙烯基和异丙基)或其组合。在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是空间阻断剂,其包括在美国

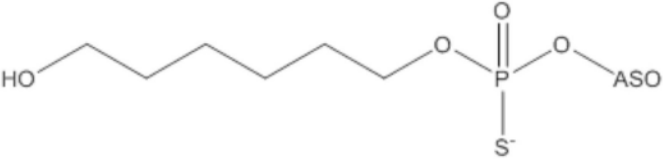
专利5,149,797号中描述的一个或多个经修饰的核苷间键。

[0121] 在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸包括3'端C6接头,具有

如下结构:  (L1), 其经由磷酸桥连接到寡核苷酸的3'

端,其中R=P(O)(O<sup>-</sup>)-O-寡核苷酸(对于磷酸二酯核苷间键)或R=P(S)(O<sup>-</sup>)-O-寡核苷酸(对于硫代磷酸酯为核苷间键)。因此,靶向MAPT的带磷酸二酯核苷间键的空间阻断剂可以具有以下结

构:  以及靶向MAPT的带硫代磷酸酯核苷

间键的空间阻断剂可以具有以下结构: 。

[0122] 间隔体

[0123] 包含DNA连续段的反义寡核苷酸可募集细胞核酸内切酶H至靶RNA:DNA异质双链并切割RNA:DNA双链中的靶RNA。间隔体是嵌合反义化合物。嵌合反义化合物通常含有至少一个改性区域以提供:增加的对核酸酶降解的抗性,增加的细胞摄取,增加的对靶核酸的结合亲和力,和/或增加的抑制活性,并且具有所含核苷酸在化学上不同于第一区域中核苷酸的第二区域。

[0124] 间隔体具有中央间隔片段,其由连续的2'-脱氧核糖核苷酸序列组成,位于两个翼区段之间,翼区段由5'和3'端修饰的核苷酸组成。间隔片段用作核酸内切酶RNA酶H裂解的底物,同时带修饰核苷酸的翼区段提供增强的对其他核酸酶降解的抗性。翼-间隔-翼片段可以被描述为“XYZ”,其中“X”代表5'翼的长度,“Y”表示间隔的长度,且“Z”表示3'翼的长度。“X”和“Z”可包括均一的、不同的或交替的糖部分。

[0125] 在一些实施方案中,间隔体中央的间隔片段由至少五个(例如,5、6、7、8、9、10、11、12个)连续的2'-脱氧核糖核苷酸组成;且5'和3'翼区段包含一个或多个2'-修饰的核苷酸。已经报道了包含多达四个连续2'-脱氧核糖核苷酸的序列段的嵌合寡核苷酸不激活RNA酶H,参见美国专利9,157,081号。在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是间隔体,其包含至少7(例如,7、8、9、10、11、12)个连续2'-脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是间隔体,其包含10个连续的2'-脱氧核糖核苷酸。2'-修饰可选自2'-氟代,2'-脱氧-2'-氟代,2'-O-甲基,2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE),2'-O-氨基丙基(2'-O-AP),2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE),2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP),2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)和2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)。

[0126] 在一些实施方案中,靶向MAPT的间隔体是5-10-5间隔体,其长度是20个核苷,其中中央间隔片段包括十个2'-脱氧核苷,侧接5'和3'翼区段,每个翼区段包含各自具有2'修饰的5个核苷。其他合适的间隔体包括但不限于:5-9-5间隔体、5-8-5间隔体、4-8-6间隔体、6-

8-4间隔体或5-7-6间隔体。

[0127] 在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是间隔体,例如包含与表9-15和17中任一个所提供任意核碱基序列具有至少70% (例如,70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 序列同一性的核碱基序列的寡核苷酸。在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是包括表9-15和17中任一个所提供任意核碱基序列的间隔体。在一些实施方案中,本文所提供靶向MAPT的反义寡核苷酸是由表9-15和17中任一个所提供任意核碱基序列组成的间隔体。如下文实施例详述,所述间隔体被设计为靶向MAPT转录物的起始密码子周围的序列、外显子1或3'非翻译区(UTR)。在一些实施方案中,间隔体被设计为靶向3'UTR。

[0128] 在一些实施方案中,本文提供的靶向MAPT的反义寡核苷酸是5-10-5间隔体,其包含表9-15和17中任一个提供的任意核碱基序列,其中第一至第五核苷酸各自包含2'-O-MOE修饰的核苷,其中第六至第十五核苷酸各自包含2'-脱氧核苷,并且其中第十六至第二十核苷酸各自包含2'-O-MOE修饰的核苷。

[0129] 反义寡核苷酸靶向的MAPT基因组序列

[0130] 在一些实施方案中,反义寡核苷酸被设计为靶向MAPT基因组序列(GenBank登录号NG\_007398.1;SEQID NO:304)的特定区域或相应Tau mRNA或转录物的区域(SEQ ID NO:306)。所述MAPT内含子和外显子序列和分支点是根据ENSEMBL基因组数据库网站使用转录物:MAPT-203ENST00000344290所确定。人MAPT基因的外显子、内含子和内含子/外显子接点的筛选揭示了通过靶向MAPT基因或转录物中一些区域的反义寡核苷酸是比靶向其它区域更有效的降低Tau表达。例如,表1列出了MAPT基因或转录物中可被反义寡核苷酸靶向的一些优选区域的序列。

[0131] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸包含如下核苷碱基序列:其与SEQ ID NO:487-506中所提供的任意序列有至少12个连续核碱基(例如,12、13、14、15、16、17或18个连续的核碱基)互补,具有1、2或3个错配。在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸包含如下核苷碱基序列:其与SEQ ID NO:487-506中所提供的任意序列有至少12个连续核碱基(例如,12、13、14、15、16、17或18个连续的核碱基)100%互补。

[0132] 表1:选定由Tau反义寡核苷酸靶向的MAPT基因组、mRNA或前体mRNA的序列。

|        | 选定由 Tau ASO 靶向的 MAPT 基因组(反义链) | SEQ ID NO | 位置            | 对应的由 Tau ASO 靶向的 MAPT mRNA 或前体 mRNA 序列     |
|--------|-------------------------------|-----------|---------------|--------------------------------------------|
| [0133] | ACGCTGGCCTGAAAGGTTAGTGGAC     | 292       | 内含子/外显子 1 连接部 | GUCCACUAACCUUUCAGGCCAGCGU (SEQ ID NO: 503) |
|        | AAAAGCCAAGGTAAGCTGACGATGC     | 293       | 内含子/外显子 5 连接部 | GCAUCGUCAGCUUACCUUGGCUUUU (SEQ ID NO: 504) |
|        | TTTTATATTTTATCAGCTCGCATGG     | 294       | 内含子/外显子 5     | CCAUGCGAGCUGAUAAAAUAUAAAA (SEQ ID NO: 505) |

[0134]

|                                    |     |                           |                                                     |
|------------------------------------|-----|---------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                    |     | 连接部                       |                                                     |
| ACCCACAAGCTGACCTTCCG               | 295 | 外显子 13                    | CGGAAGGUCAGCUUGUGGGU (SEQ ID NO: 487)               |
| ACCAGCTGAAGAAGCAGGCATTG<br>GAGACAC | 296 | 外显子 4                     | GUGUCUCCAAUGCCUGCUUCU<br>UCAGCUGGU (SEQ ID NO: 488) |
| CTCTCATCTCCAGGTGCAAATAGT<br>C      | 297 | 内含子/<br>外显子<br>11 连接<br>部 | GACUAUUUGCACCUGGAGAUG<br>AGAG (SEQ ID NO: 506)      |
| ATAGTCTACAAACCAGTTGA               | 298 | 外显子 11                    | UCAACUGGUUUGUAGACUAU<br>(SEQ ID NO: 489)            |
| ATTAGGCAACATCCATCATA               | 299 | 外显子 11                    | UAUGAUGGAUGUUGCCUAAU<br>(SEQ ID NO: 490)            |
| GAACCAGGATGGCTGAGCCC               | 300 | 外显子 1                     | GGGCUCAGCCAUCUGGUUC<br>(SEQ ID NO: 491)             |
| CGTCCCTGGCGGAGGAAA                 | 301 | 外显子 12                    | UUUCCUCCGCCAGGGACG (SEQ<br>ID NO: 492)              |
| TGGTCAGTAAAAGCAAAGAC               | 302 | 外显子 5                     | GUCUUUGCUUUUACUGACCA<br>(SEQ ID NO: 493)            |
| CTGGAAGCGATGACAAAAAA               | 303 | 外显子 5                     | UUUUUUGUCAUCGCUUCCAG<br>(SEQ ID NO: 494)            |
| CCTTGCTCAGGTCAACTGGT               | 479 | 外显子 12                    | ACCAGUUGACCUGAGCAAGG<br>(SEQ ID NO: 495)            |
| GGTTGACATCGTCTGCCTGT               | 480 | 3' UTR                    | ACAGGCAGACGAUGUCAACC<br>(SEQ ID NO: 496)            |
| GTCCCACTCTTGTGCCTGGA               | 481 | 3' UTR                    | UCCAGGCACAAGAGUGGGAC<br>(SEQ ID NO: 497)            |
| GACATCGTCTGCCTGTGGCT               | 482 | 3' UTR                    | AGCCACAGGCAGACGAUGUC<br>(SEQ ID NO: 498)            |
| CCCACTCTTGTGCCTGGACT               | 483 | 3' UTR                    | AGUCCAGGCACAAGAGUGGG<br>(SEQ ID NO: 499)            |
| GTCCAGGTCTGCAAAGTGG                | 484 | 3' UTR                    | CCACUUUGCAGACCUGGGAC<br>(SEQ ID NO: 500)            |
| GTCTGCCTGTGGCTCCACGA               | 485 | 3' UTR                    | UCGUGGAGCCACAGGCAGAC<br>(SEQ ID NO: 501)            |
| AGTCACTCTGGTGAATCCAA               | 486 | 3' UTR                    | UUGGAUUCACCAGAGUGACU<br>(SEQ ID NO: 502)            |

[0135] 反义寡核苷酸偶联物

[0136] 反义寡核苷酸与另一个部分偶联能提高该反义寡核苷酸的活性、细胞摄取和/或组织分布。例如,反义寡核苷酸可共价连接一个或多个诊断化合物、报道基团、交联剂、赋予核酸酶抗性的部分、亲脂性分子、胆固醇、脂质、凝集素、接头、类固醇、乌发酵、番麻皂素、薯蓣皂素、萜烯、三萜、知母皂苷元、无羁萜、表木栓醇衍生的石胆酸、维生素、生物素、碳水化合物、葡聚糖、染料、支链淀粉、壳多糖、脱乙酰壳多糖、合成的碳水化合物、低聚乳酸酯15聚体、天然聚合物、低或中等分子量的聚合物、菊糖、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子、肽、聚胺、肽模拟物,转铁蛋白、香豆素、吩嗪、叶酸、菲啉、葱醌、吡啶、荧光素和/或罗丹明。

[0137] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸连接接头分子。在一些实施方案中,

本文提供的反义寡核苷酸连接脂质或胆固醇。在一些实施方案中,所述反义寡核苷酸连接中性脂质体(NL)或脂质纳米颗粒(LNP)。LNP是基于阳离子脂质的自组装系统,其可包含例如中性脂质(脂质体基质);阳离子脂质(用于寡核苷酸加载);胆固醇(用于稳定脂质体);和PEG-脂质(用于稳定配方、电荷屏蔽和延长血流中的循环)。中性脂质体(NL)是基于非阳离子脂质的颗粒。

[0138] 在一些实施方案中,本文提供的反义寡核苷酸连接脂肪酸,例如 $\omega$ -3脂肪酸或 $\omega$ -6脂肪酸。合适的 $\omega$ -3脂肪酸包括例如 $\alpha$ -亚麻酸(ALA),二十二碳六烯酸(DHA),二十碳五烯酸(EPA),二十二碳五烯酸(DPA),二十碳四烯酸(ETA),二十碳三烯酸(ETE),二十碳五烯酸(EPA),十六碳三烯酸(HTA),二十一碳五烯酸(HPA),十八碳四烯酸(SDA),二十四碳五烯酸和二十四碳六烯酸。

[0139] 测试反义寡核苷酸活性

[0140] 可以在体外或体内测试反义寡核苷酸的活性。对于体外测试,可以通过转染或电穿孔将ASO引入培养的细胞中。处理一段时间后,可以确定受ASO处理细胞中的MAPT(Tau)表达水平,并与未处理对照细胞中的MAPT(Tau)表达水平进行比较。

[0141] MAPT表达水平可以通过任何合适的方法确定,例如,通过定量MAPT mRNA水平,通过测量MAPT mRNA逆转录所产生cDNA的量,或通过测定Tau蛋白的量。这些方法可以逐个样品进行,也可以改进以作高通量分析。

[0142] MAPT mRNA水平可以通过特异性杂交MAPT转录物片段的探针来检测和定量,例如通过Northern印迹分析。MAPT mRNA水平也可以通过聚合酶链式反应(PCR)检测和定量,使用识别MAPT转录物的一对引物。PCR的一般程序在MacPherson等人的PCR:A Practical Approach中有教导(IRL出版社,牛津大学出版社(1991))。然而,用于每个应用反应的PCR条件是凭经验确定的。许多参数影响反应的成功,例如:退火温度和时间、延伸时间、 $Mg^{2+}$ 和/或ATP浓度、pH,以及引物、模板和/或脱氧核糖核苷酸的相对浓度。扩增后,所得DNA片段可以通过琼脂糖凝胶电泳检测,然后用溴化乙锭染色和紫外线照射进行观察。

[0143] 在一些实施方案中,MAPT mRNA水平可采用任何市售实时PCR系统由定量实时PCR检测并定量,该方法通过在扩增步骤同时纳入可检测的染料或报告物来监测靶核酸的扩增。

[0144] 或者,可标记直接加至原始核酸样品(例如,mRNA、多聚A、mRNA、cDNA等)或在扩增完成后加至扩增产物。连接标记的手段为本领域技术人员熟知,并包括如,切口平移或末端标记(例如,用带标记RNA),通过核酸的激酶处理和后续连接(接合)核酸接头使样品核酸与标记(例如,发色团)相连。

[0145] 适用于本发明的可检测标记包括可通过光谱、光化学、生物化学、免疫化学、电学、光学或化学手段检测的任何组合物。本发明中的可用标记物包括,用于带标记链霉亲和素染色的生物素,磁性珠(例如,DYNA珠™)、荧光染料(例如,荧光素、德克萨斯红、罗丹明、绿色荧光蛋白等)、放射性标记物(例如, $^3H$ 、 $^{125}I$ 、 $^{35}S$ 、 $^{14}C$ 或 $^{32}P$ )、酶(例如,辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶和ELISA中常用的其它酶)和比色标记物,例如胶体金或有色玻璃或塑料(例如,聚苯乙烯、聚丙烯、乳胶等)珠。教导使用这类标记的专利包括美国专利号3,817,837;3,850,752;3,939,350;3,996,345;4,277,437;4,275,149和4,366,241。

[0146] 标记的检测是本领域技术人员熟知的。因此,例如,可以使用摄影胶片或闪烁计数

器检测放射性标记,可以使用光检测器检测发射的光来检测荧光标记。酶标记通常通过向酶提供底物并检测酶作用于底物产生的反应产物来检测,并且比色标记是通过简单地使发色标记显现来检测。关于标记核酸和检测标记的杂交核酸的方法的详细综述参见 *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology*, Vol.24: *Hybridization with Nucleic Acid Probes*, P.Tijssen 编著, Elsevier, N.Y. (1993)。

[0147] 还可以通过使用本领域已知的方法测量 Tau 蛋白水平来评估反义寡核苷酸的活性。例如, Tau 蛋白水平可以通过蛋白质印迹分析(免疫印迹), 酶联免疫吸附测定(ELISA), 免疫组织化学, 免疫测定, 免疫沉淀, 免疫荧光测定, 免疫细胞化学, 荧光激活细胞分选(FACS), 放射免疫测定, 免疫放射测定, 高效液相色谱法(HPLC), 质谱法, 共聚焦显微镜, 酶测定法或表面等离子共振(SPR) 进行定量。

[0148] 反义寡核苷酸的体内活性也可以在动物模型中进行测试。可在正常动物或实验疾病的动物模型中进行测试。反义寡核苷酸可以配制入药学上可接受的稀释剂, 并通过合适的给药途径递送。经过一段时间的处理, 可以收集组织样品, 例如, 脑组织、脑脊髓液(CSF)、脊髓, 且 Tau 的表达水平可使用上述任意方法来测量。可以进行组织学分析, 以评估大脑结构和/或存在神经原纤维缠结。也可监测和评价被处理动物的表型改变如改善认知或移动性。

[0149] 寡核苷酸的合成和表征

[0150] 单链寡核苷酸可以使用本领域中已知的任何核酸的聚合方法来合成, 例如,

[0151] 采用以下方法固相合成, 亚磷酰胺法(S.L.Beaucage and R.P.Iyer, 1993, 49, 6123; S.L.Beaucage and R.P.Iyer, *Tetrahedron*, 1992, 48, 2223), H-磷酸酯, 磷酸三酯化学或酶促合成。

[0152] 自动化商业合成器可以被使用, 例如, BioAutomation(欧文, 德克萨斯州) 或 Applied Biosystems(加利福尼亚州福斯特城) 的合成仪。在一些实施方案中, 使用标准的固相亚磷酰胺化学产生单链寡核苷酸, 如描述于 *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, Beaucage, S.L. 等编著, (EDRS), John Wiley&Sons, Inc., New York, NY, USA。硫代磷酸酯键的引入可以使用硫化试剂, 例如苯乙酰二硫化物或 DDTT(((二甲基氨基-亚甲基)氨基)-3H-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮)。众所周知使用类似技术和可商购的改性酰胺和可控孔度玻璃(CPG) 的产品, 如生物素、荧光素、吡啶或补骨脂素改性的亚酰胺和/或 CPG 来合成带修饰寡核苷酸, 或荧光标记, 生物素或其它偶联的寡核苷酸。

[0153] 起始材料和各合成步骤产物的质量控制对于使最终产品中杂质水平最低至关重要。然而, 考虑到每个偶联的合成步骤数量和偶联的数量, 杂质的存在是不可避免的。可用纯化方法将不需要的杂质排除出最后的寡核苷酸产品。单链寡核苷酸的常用纯化技术包括反相离子对高效液相色谱法(RP-IP-HPLC), 毛细管凝胶电泳(CGE), 阴离子交换 HPLC (AX-HPLC) 和尺寸排阻色谱法(SEC)。

[0154] 纯化后, 寡核苷酸可以通过质谱法进行分析, 并在 260nm 波长通过分光光度法定量。

[0155] 治疗用途和治疗方法

[0156] 本文提供了通过向受试者施用治疗有效量的任何本文所述反义寡核苷酸来降低受试者(例如, 人) 中 Tau 蛋白表达水平的方法。在一些实施方案中, 反义寡核苷酸可通过鞘

内、颅内、鼻内、静脉内、口服或皮下途径施用给受试者。在一些实施方案中,这类方法还包括鉴定和选择患有或易患Tau相关疾病的受试者。

[0157] 本文提供的反义寡核苷酸或其药物组合物可用于治疗或预防受试者中的Tau相关疾病。在一些实施方案中,本发明提供如本文所述的反义寡核苷酸或其药物组合物用于治疗或预防患者中的Tau蛋白相关疾病。在进一步的实施方案中,本发明提供了使用本文所述反义寡核苷酸在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防患者中Tau相关疾病。

[0158] 所述Tau相关疾病包括但不限于:阿尔茨海默氏病(AD),肌萎缩性侧索硬化症/帕金森-痴呆复合征(ALS-PDC),嗜银颗粒性痴呆(AGD),英国型淀粉样血管病,脑淀粉样血管病,慢性创伤性脑病(CTE),皮质基底变性(CBD),克雅氏病(CJD),拳击员痴呆症,弥漫性神经原纤维缠结钙化,唐氏综合征,Dravet综合征,癫痫症,额颞叶痴呆(FTD),17号染色体相关的额颞叶痴呆合并帕金森综合征(FTDP-17),额颞叶变性,神经节胶质瘤,神经节细胞瘤,格斯特曼综合征,哈勒沃登-施帕茨病,亨廷顿氏病,包涵体肌炎,铅性脑病,Lytico-Bodig疾病,脑膜血管瘤病,多系统萎缩症,肌强直性营养不良,尼曼-皮克病C型(NP-C),伴神经原纤维缠结的非关岛运动神经元疾病,皮克氏病(PiD),脑炎后帕金森综合征,朊病毒蛋白脑淀粉样血管病,进行性皮质下神经胶质增生,进行性核上麻痹(PSP),亚急性硬化性全脑炎,仅缠结型痴呆,显性缠结痴呆,多发梗塞性痴呆,缺血性中风和结节性硬化症。

[0159] 联合治疗

[0160] 以上描述的各种寡核苷酸可以与其它治疗伴侣组合使用。因此,本文描述的治疗Tau相关疾病的方法可以进一步包括施用第二药剂给需要治疗的受试者。例如,靶向微管相关蛋白Tau(MAPT)的反义寡核苷酸可以与特异性结合Tau蛋白的抗体和/或靶向淀粉样蛋白 $\beta$ (A $\beta$ )的试剂(例如结合A $\beta$ 的抗体或 $\beta$ -分泌酶(BACE)抑制剂)组合使用。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸与特异性结合Tau蛋白的抗体组合使用。在一些实施方案中,靶向MAPT的反义寡核苷酸与BACE抑制剂组合使用。

[0161] 术语“组合”是指在一个剂量单位形式的固定组合,或如下联合给药:本发明的化合物和组合伴侣(例如如下面解释的另一种药物,也被称为“治疗剂”或“共活性剂”)可以在同一时间独立地或在时间间隔内分别地施用,尤其是当这些时间间隔使得组合能显示出合作(例如协同)作用。那些单一组分可包装在试剂盒中或分开包装。一个或两个组件(例如,粉末或液体)可在给药前重溶或稀释至期望剂量。本文所用“共同施用”或“组合施用”或类似术语意在涵盖所选择的组合伴侣施用于有需要的单个个体(例如患者),并且意欲包括治疗方案,其中药剂不必须通过相同施用途径或在同一时间施用。如本文所用的术语“药物组合”是指一种产品,通过混合或组合多于一种治疗剂得到,并且包括这些治疗剂的固定和非固定组合。术语“固定组合”是指这些治疗剂,例如,本发明的寡核苷酸和组合伴侣,以单一实体或剂量的形式同时都被施用给患者。术语“非固定组合”是指这些治疗剂,例如,本发明的寡核苷酸和组合伴侣,作为分开的实体向患者同时、并行或没有具体时间限制的顺序进行施用,其中此类施用在患者体内提供治疗有效水平的两种化合物。后者还适用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种治疗剂的施用。

[0162] 本文所用的术语“药物组合”是指用于组合施用的单剂量单位形式固定组合或者非固定组合或成套部件,其中两种或多种治疗剂可以独立地同时或在施用的时间间隔内分开施用,特别是在这些时间间隔使得组合能显示出合作(例如协同)作用。

[0163] 术语“联合治疗”是指两种或多种治疗剂的给药以治疗本公开中描述的治疗性病症或障碍。此类给药涵盖这些治疗剂以基本上同时的方式共同给药,例如在具有活性成分的固定比率的单个胶囊内。或者,此类给药包括针对各活性成分在多个或在不同的容器(例如,片剂、胶囊剂、粉剂和液体)中共同给药。粉末或液体可在给药前重溶或稀释至期望剂量。另外,此类施用还包括以顺序方式使用每种类型的治疗剂,无论是在大约相同的时间或在不同的时间。无论哪种情况,治疗方案都将提供药物组合在治疗本文所述的病症或障碍中的有益效果。

[0164] 样品制备

[0165] 组织样品可以从反义寡核苷酸治疗的受试者中获得,使用任何本领域中已知的方法,例如通过活检或手术。例如,包含脑脊液样品可以通过腰椎穿刺来获得,其中连接于注射器的微细针插入到在腰区椎管并产生真空,使得脑脊液可以通过针被吸入并收集入注射器。CT成像、超声或内窥镜可以用于指导这类程序。

[0166] 可将样品快速冷冻并储存在-80℃下供以后使用。样品也可以是用固定剂,如甲醛、多聚甲醛或乙酸/乙醇固定。RNA或蛋白质可以提取自新鲜、冷冻或固定的样品以用于分析。

[0167] 药物组合物,剂量和给药

[0168] 本文还提供了组合物,例如药物组合物,其包含本文提供的一种或多种反义寡核苷酸。药物组合物通常包含药学上可接受的载体。本文所用语言“药学上可接受的载体”包括与药物施用相容的盐水、溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂和类似物。药物组合物通常配制与预期的给药途径相容。给药途径的实例包括鞘内、颅内、鼻内、静脉内、口服或皮下给药。

[0169] 在一些实施方案中,本文描述的反义寡核苷酸可以偶联有能够穿越血脑屏障的抗体(例如,结合运铁蛋白受体的抗体、胰岛素、瘦素或胰岛素样生长因子1抗体)并被静脉内递送(埃弗斯等人,Advanced Drug Delivery Reviews 87(2015):90-103)。

[0170] 配制合适的药物组合物的方法是本领域已知的,参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy.第21版,2005;以及Drugs and the Pharmaceutical Sciences:a Series of Textbooks and Monographs丛书(Dekker,NY)。

[0171] 例如,用于肠胃外、皮内、鞘内或皮下应用的溶液或悬浮液可包括以下组分:无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂如苄醇或对羟基苯甲酸酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如乙二胺四乙酸;缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和渗透压调节剂如氯化钠或右旋糖。pH可以用酸或碱,如盐酸或氢氧化钠调节。肠胃外制剂可封装在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

[0172] 适于注射使用的药物组合物可包括无菌水溶液(水溶性时)或分散液和无菌粉末,用于无菌注射溶液或分散体的临时制备。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor ELTM(BASF,Parsippany,NJ)或磷酸缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的并且应当是易注射性的程度的流体。它应该是在生产和贮存条件下是稳定的,必须防止微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质,其包含例如,水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物。适当的流动性

可得以保持,例如,通过使用包衣如卵磷脂,在分散体的情况下通过维持所需的颗粒大小,以及通过使用表面活性剂。微生物作用的预防可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂来实现,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在许多情况下,优选在组合物中包括等渗剂,例如糖、多元醇如甘露醇、山梨醇、氯化钠。注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中包含延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来实现。

[0173] 无菌可注射溶液的制备可以通过将所需量的活性化合物与上文所列成分之一或其组合一同纳入适当的溶剂,如需要,随后过滤灭菌。

[0174] 通常,分散剂是通过将活性化合物掺入无菌载体来制备,该载体含有基本分散介质和来自上文列举那些的所需其他成分。用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况中,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,其产生活性成分加上来自其先前无菌过滤溶液的任何额外所需成分的粉末。

[0175] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用的载体。对于口服治疗性给药的目的,活性化合物可以与赋形剂混合并以片剂、锭剂或胶囊,例如明胶胶囊的形式使用。口服组合物也可以使用流体载体制备用作漱口水。药学相容的结合剂和/或佐剂材料可以被包含作为组合物的一部分。所述片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有以下成分或类似性质的化合物:粘合剂如微晶纤维素、黄蓍树胶或明胶;赋形剂如淀粉或乳糖,崩解剂如藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0176] 对于吸入给药,所述化合物可以以气溶胶喷雾的形式递送自含有合适推进剂(例如气体如二氧化碳)的加压容器或分配器,或递送自喷雾器。这样的方法包括美国专利6,468,798号描述的那些。如本文所描述的治疗性化合物的全身施用也可以通过经粘膜或透皮手段。对于经粘膜或透皮给药,制剂中使用适于待透过屏障的渗透剂。这样的渗透剂在本领域中通常是已知的,并且包括,例如,用于经粘膜施用的去污剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。粘膜给药可通过使用鼻喷剂或栓剂来实现。对于经皮给药,活性化合物配制在本领域一般知晓的软膏、油膏、凝胶或乳剂中。

[0177] 在一个实施方案中,治疗化合物的配制带有保护所述治疗性化合物免于从身体快速消除的载体,如控释制剂,包括植入物和微囊化递送系统。

[0178] 药物组合物可以与施用说明一起包括在容器、包装或分配器中。

[0179] 在非限制性的示例中,含有至少一种药物活性剂的药物组合物被配制为液体(例如,热固性液体),作为固体的组分(例如,粉末或可生物降解的生物相容的聚合物(例如,阳离子可生物降解的生物相容的聚合物)),或作为凝胶(例如,可生物降解的生物相容的聚合物)的组分。在一些实施方案中,包含至少一种药剂的至少一种组合物配制为选自藻酸盐凝胶(例如,藻酸钠),基于纤维素的凝胶(例如,羧甲基纤维素或羧乙基纤维素),或基于壳聚糖的凝胶(例如,壳聚糖甘油磷酸)的凝胶。附加的,可用于配制本文所述任何药物组合物的药物洗脱聚合物的非限制性例子包括:角叉菜胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、与聚乙烯醇组合的葡聚糖、与聚丙烯酸组合的葡聚糖、聚半乳糖醛酸、半乳糖醛酸多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、罗望子胶、黄原胶、纤维素胶、瓜尔豆胶(羧甲基瓜尔胶)、果胶、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、N-异丙基聚丙烯酰胺、聚氧乙烯、聚氧丙烯、普朗尼克酸(pluronic acid)、聚乳酸、环糊精(cyclodextrin,cycloamylose)、节肢弹性蛋白(resilin)、聚丁二烯、N-(2-羟丙基)甲基

丙烯酸胺 (HP MA) 共聚物、马来酸酐-烷基乙烯基醚、聚缩酚胺、聚羟基丁酸酯、聚己内酯、聚二恶烷酮、聚乙二醇、聚有机磷腈、聚原酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乳酸-共-羟基乙酸 (PLGA)、聚酸酐、聚胺、聚N-乙烯基己内酰胺和结冷胶。

[0180] 在一些实施方案中,反义寡核苷酸向靶组织的递送可以通过载体介导的递送来增强,包括但不限于:阳离子脂质体、环糊精、卟啉衍生物、支链枝状聚合物、聚乙烯亚胺聚合物、纳米颗粒和微球(Dass CR.J Pharm Pharmacol 2002;54(1):3-27)。

[0181] “有效量”是足以实现有益或期望结果的量。例如,治疗量是实现所期望治疗效果的量。这个量可以相同或不同于预防有效量,后者是防止疾病或疾病症状的发作所必需的量。有效量可以在一次或多次给药、应用或剂量中施用。治疗性化合物的治疗有效量(即,有效剂量)取决于所选择的治疗化合物。该组合物的施用可以从每天一次或多次至每周一次或多次;包括隔日一次。本领域技术人员会理解,某些因素可能影响有效治疗受试者所需的剂量和时间,包括但不限于受试者的疾病或病症的严重程度、先前的治疗、总体健康和/或年龄,和存在的其它疾病。此外,用治疗有效量的本文中描述的治疗性化合物来治疗受试者可以包括单一治疗或一系列治疗。

[0182] 治疗性化合物的剂量、毒性和治疗效果可通过标准药理学方法在细胞培养或实验动物中确定,例如测定LD<sub>50</sub>(致死50%群体的剂量)和ED<sub>50</sub>(在50%群体的治疗有效剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,它可以表示为比率LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>。优选表现出高治疗指数的化合物。虽然可使用表现出毒副作用的化合物,应当小心设计递送系统将这样的化合物靶向受影响的组织位点,以便最小化对未感染细胞的潜在损害,从而降低副作用。

[0183] 从细胞培养测定和动物研究获得的数据可用于为人类中的应用配制一定范围的剂量。这类化合物的剂量优选在某个循环浓度范围内,其包括毒性很少或没有毒性的ED<sub>50</sub>。该剂量可根据所采用的剂型和利用的给药途径在此范围内变化。对于在本发明方法中使用的任何化合物,治疗有效剂量最初可以从细胞培养测定来估计。剂量可以在动物模型中配制以达到循环血浆浓度范围,其包括在细胞培养中测定的IC<sub>50</sub>(即,测试化合物达到半最大症状抑制的浓度)。这样的信息可用于更准确地确定在人类中有用的剂量。可以测量血浆中的水平,例如通过高效液相色谱法。

[0184] 在一些实施方案中,本文描述的反义寡核苷酸溶解于无菌水、盐水(例如,磷酸缓冲盐水)或脑脊液(CSF)用于给药。在一些实施方案中,本文描述的反义寡核苷酸鞘内给药,例如,通过在L3或L4的盘空间推注或通过使用鞘内泵输注。

[0185] 在一些实施方案中,约0.001-1000mg的(例如,约0.1-800毫克、约1-600毫克、约10-500mg、约50-450mg、约80-300mg、约100-200毫克)的本文描述的反义寡核苷酸施用于有需要的受试者。

[0186] 药盒

[0187] 还提供药盒,其包括一种或多种上述描述的反义寡核苷酸和使用说明。使用说明可以包括用于Tau蛋白相关疾病的诊断或治疗的指令。本文提供的药盒可根据本文所述任何方法使用。本领域技术人员会知道本文提供的药盒的其他合适用途,并能够使用该药盒用于这些用途。本文所提供药盒还可以包括一个邮件(例如,邮资已付的信封或邮寄包),其可以用于返回样本以进行分析,例如,到实验室。所述药盒可以包括用于样品的一个或多个容器,或样品可以是在标准的血液采集管瓶中。该药盒还可以包括以下一或多项:知情同意

书、测试申请表和关于如何在本文所述方法中使用所述药盒的指令。本文还包括用于使用此类药盒的方法。一或多个钟表格(例如,测试申请表)和保持样品的容器可以被编码,例如,带有条码,用于识别提供样品的受试者。

[0188] 本领域技术人员会认识到许多类似或等同于本文描述的方法和材料,它们可用于实施本发明。实际上,本发明不以任何方式受限于所描述的方法和材料。

## 实施例

[0189] 本发明进一步描述于下面的实施例,其不限制权利要求中描述的本发明的范围。

[0190] 实施例1:一般材料与方法

[0191] 反义寡核苷酸的合成和纯化

[0192] 在本发明中描述的带修饰反义寡核苷酸使采用标准亚磷酰胺化学制备,用Mermadel92合成仪(BioAutomation)用于体外使用以及用Mermade 12(BioAutomation)用于体内用途。亚磷酰胺以0.15M浓度(Mermadel92上为0.08M)溶解在乙腈中;偶联是由乙腈中5-乙基硫代四唑的0.5M(Mermadel92上为0.25M)溶液活化亚磷酰胺而造成。偶联时间一般在3-4分钟之间。通过使用苯乙二硫的0.2M溶液用时5分钟来硫化。通过在吡啶(20%)/水(9.5%)/四氢呋喃(70.5%)中0.02M的碘溶液用时2分钟得到氧化。封端采用标准封端试剂得到。寡核苷酸生长链进行脱三苯甲基用于通过甲苯中的3%二氯乙酸进行的下一个偶联。该序列完成后,支持物结合的化合物被裂解并通过液体的氢氧化铵在65℃下脱保护2小时。将得到的粗溶液直接用HPLC(AKTA Explorer)纯化。将纯化的级分通过质谱分析,并根据在260nm处的消光系数通过UV定量。所出级分脱盐并冷冻干燥至干。

[0193] 反义寡核苷酸的体外测试

[0194] 所述反义寡核苷酸在多种细胞系中体外测试,包括但不限于:人细胞系如Huh7细胞、HeLa细胞和SH-SY5Y细胞,以及COS1绿猴细胞系。细胞从商业供应商(例如,美国典型培养物保藏中心(ATCC),马纳萨斯,VA)获得,并根据供应商的指示培养。

[0195] 反义寡核苷酸还衍生自人胚胎干细胞(hESC)的人神经元中测试,细胞获自WiCell研究所公司,其位于美国威斯康星州麦迪逊。hESC通过神经元谱系特异性转录因子神经元素-2(NGN2)的强制表达转化成功能性神经元细胞。NGN2构建体通过使用慢病毒递送的rtTA组成型表达和通过tet0启动子驱动的外源蛋白的四环素诱导型表达递送入hESC。样品均符合由美国国家科学院医学全国委员会研究所公布的人类胚胎干细胞研究指南(Guidelines for human Embryonic Stem Cell Research established by the National Council Institute of Medicine of the National Academies,“NAS指南)和Office人类研究保护,卫生和人类服务部(Department of Health and Human Services,“DHHS”)保护人类受试者条例(regulations for the protection of human subjects,45CFR Part1Q)。

[0196] 当培养中细胞达到约60%-80%汇合度时,所述反义寡核苷酸通过转染或核转染引入培养细胞中。对于转染,反义寡核苷酸与OptiFect™转染试剂(Life Tech目录号12579-017)在适当的细胞培养基中混合,以达到所需的反义寡核苷酸浓度且OptiFect™浓度范围为每100nM反义寡核苷酸2至12微克/毫升。对于核转染,反义寡核苷酸被引入到神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞,用Amaya公司的Nucleofector-II装置(Lonza,Walkersville,MD)。为了测试ASO功效,核转染在96孔板中进行。Nucleofector溶液SF是基于初步实验后高生存力和有

效转染而选择的。在核转染当天,60-80%汇合的培养物被胰蛋白酶处理,并把细胞接种入各孔。hESC衍生人神经元的处理是通过将1或10 $\mu$ M反义寡核苷酸加入培养基以通过被动摄入来摄取。

[0197] 反义寡核苷酸处理后24-72小时后收集细胞,分离该时间的Tau mRNA或蛋白质,使用本领域中已知的方法测定,如本文所述。一般来说,当处理以多次重复进行,将数据表示为所述重复处理的平均值。反义寡核苷酸所用浓度视细胞系变化。用于特定细胞系的最佳反义寡核苷酸浓度的确定方法在本领域是公知的。当用OptiFect转染时,反义寡核苷酸通常使用的浓度范围为1~1000nm;而在用核转染时浓度范围为25nM至20,000纳米。

[0198] MAPT (Tau) mRNA水平的定量通过定量实时PCR使用ViiA7实时PCR系统 (Life Technologies) 根据制造商的说明完成。实时PCR之前,分离的RNA进行逆转录反应,产生互补DNA (cDNA),然后将其用作实时PCR扩增的底物。逆转录和实时PCR反应在相同的样品孔中顺序执行。用FASTLANE细胞多重试剂盒 (Qiagen目录号216513) 裂解孔内的细胞,mRNA逆转录成cDNA直接从培养的细胞进行而无需中RNA纯化。然后将cDNA使用定量实时PCR进行Tau蛋白表达分析。实时PCR测定的Tau mRNA水平利用细胞内表达水平恒定的管家基因的表达水平来归一化,管家基因例如甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、人TATA盒结合蛋白 (TBP) 或人黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶 (HPRT1)。

[0199] 为实时定量RT-PCR进行TaqMan基因表达测定,按QuantiTect多重RT-PCR试剂盒 (Qiagen目录号204643) 中所描述的方案采用双重RT-PCR反应。使用的Taqman探针特异性针对人MAPT (LifeTech AssayID#Hs00902194\_m1:FAM-MGB)、人GAPDH (LifeTech AssayID#Hs02758991\_g1:VIC-MGB)、人TBP (LifeTech Cat#4326322E) 或人HPRT1 (LifeTech Cat#4333768T)。样品按双重RT-PCR的推荐循环条件在ViiA7实时PCR系统 (Life Technologies 公司) 上运行。控制所有数据的cDNA输入量,且Tau mRNA水平对内源性参比基因的水平作归一化。Tau蛋白和对照基因在具有相似高PCR效率的相同反应中进行扩增,得以通过  $\Delta\Delta CT$  方法来相对定量。结果呈现为Tau mRNA相对于PBS所处理对照细胞的剩余百分数。

[0200] 反义寡核苷酸的体内测试

[0201] 针对MAPT的反义寡核苷酸在体内通过经由脑心室内 (ICV) 给药递送ASO到小鼠的脑脊髓液 (CSF) 来进行测试。小鼠用5%异氟醚麻醉后,其异氟烷在氧气/氮氧中的含量降低到1.5-2%以维持整个手术过程。用恒温加热消隐和直肠探头使直肠温度保持在 $36.9\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 。麻醉小鼠置于立体定位仪并且头部皮肤剃毛并用聚维酮碘溶液 (Betadine) 消毒。切口之前,给予小鼠丁丙诺啡 (Temgesic, 0.03mg/kg, 1ml/kg, 皮下)。此后,造切口暴露颅骨为注射确定脑部坐标。注射 (总体积2 $\mu$ l) 通过使用10 $\mu$ l Hamilton注射器和带微泵 (哈佛仪器) 28G针进入所有动物右侧脑室以下坐标:AP=+0.5mm;ML=+1.0mm;DV=-2.5mm。流速为1 $\mu$ l/min,且在输注后针头留在原处1分钟后再撤回。合上皮肤,允许小鼠在单笼恢复之后返回家笼。最初48小时期间每日两次给予补充剂量的丁丙诺啡 (Temgesic, 0.03mg/kg, 1ml/kg, 皮下)。

[0202] 动物由实验室/动物技师每日监测。监测动物和伤口恢复的一般状况,并每天测量体重。在终点时,将动物用戊巴比妥钠 (60mg/kg Mebunat, Orion Pharma, 芬兰) 深度麻醉。小鼠进行小脑延髓池穿刺并收集CSF (每只小鼠3-5 $\mu$ L)。此后,将小鼠进行心脏穿刺收集血液样品。约0.4-0.5毫升血液收集到500 $\mu$ L的塑料薰衣草K2EDTA抗凝管,并在4 $^{\circ}\text{C}$ 下以2000g

离心10分钟,血浆等分。此后小鼠断头处死,收集脑并解剖成不同的脑区域,例如皮层、海马区和小脑。此外,还收集脊髓。

[0203] 实施例2:通过18聚体2'-O-MOE立体阻断剂抑制Huh7细胞中的人类Tau表达

[0204] 反义寡核苷酸空间阻断剂设计为靶向人类Tau组成型外显子(存在于所有同种型的恒定外显子)的内含子-外显子接点。反义寡核苷酸空间位阻断剂被设计成诱导外显子跳跃,无论是通过杂交至内含子分支点序列、直接靶向剪接位点、包围内含子和外显子序列、外显子剪接增强子位点。靶向MAPT的空间阻断剂最初设计成长度为18个核苷且在所有核苷具有2'-O-(2-甲氧基乙基)(2'-O-MOE)修饰,其通过空间位阻作用且不激活RNA酶H或RISC。全部核苷间键是磷酸二酯键。对带有磷酸二酯骨架的18聚体均一修饰2'-MOE的ASO进行无偏筛选。对各吗啉寡核苷酸序列进行BLAST分析以避免脱靶杂交。

[0205] 将靶向Tau的18聚体2'-O-MOE立体阻断剂在体外测试其对Tau mRNA的抑制活性。Huh7细胞以每孔10,000个细胞的密度接种,并使用OptiFect试剂(LifeTech目录号12579-017)转染25nM所述反义寡核苷酸。48小时处理期后,使用FASTLANE细胞多重试剂盒(Qiagen目录号216513)直接从培养的细胞制备cDNA。Tau mRNA水平测定通过定量实时PCR在双重RT-PCR反应中使用特异性Taqman探针进行,探针针对人MAPT(LifeTech AssayID# Hs00902194\_m1:FAM-MGB)和人TBP(TATA盒结合蛋白)内源对照(LifeTech Cat#4326322E)。控制所有数据均的cDNA输入量控制,且Tau mRNA水平对内源性参比基因TBP的水平作归一化。Tau蛋白和TBP对照基因在具有相似高PCR效率的相同反应中进行扩增,得以通过 $\Delta\Delta CT$ 方法来相对定量。结果呈现为Tau mRNA相对于PBS所处理对照细胞的剩余百分数。表2示出那些18聚体2'-O-MOE空间阻断剂在Huh7细胞中的活性。

[0206] 表2:18聚体2'-O-MOE空间阻断剂在Huh7细胞中对Tau mRNA的抑制。

| [0207] | SEQ ID NO | ASO 序列 <sup>1</sup> | % 剩余 mRNA <sup>2</sup> |
|--------|-----------|---------------------|------------------------|
|        | 1         | GTCCACTAACCTTTCAGG  | 19.5                   |
|        | 2         | GCATCGTCAGCTTACCTT  | 27.7                   |
|        | 3         | TATTTGCACCTGGAGATG  | 38.4                   |

[0208]

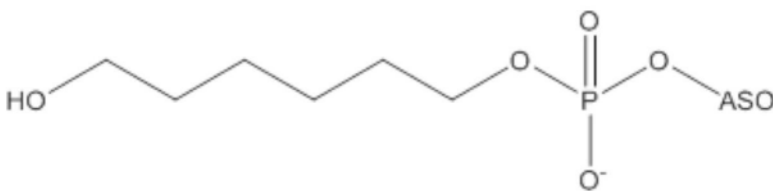
|    |                    |       |
|----|--------------------|-------|
| 4  | GACTATTTGCACCTGGAG | 40.8  |
| 5  | CATGCGAGCTGATAAAAT | 40.9  |
| 6  | ACCATGCGAGCTGATAAA | 41.3  |
| 7  | CCATGCGAGCTGATAAAA | 43.3  |
| 8  | CGTCAGCTTACCTTGGCT | 44.1  |
| 9  | TGACCATGCGAGCTGATA | 47.4  |
| 10 | ATGCGAGCTGATAAAATA | 52.1  |
| 11 | TTTGCACCTGGAGATGAG | 52.3  |
| 12 | TTGCACCTGGAGATGAGA | 52.4  |
| 13 | ATTTGCACCTGGAGATGA | 61.9  |
| 14 | TCCACTAACCTTTCAGGC | 68.2  |
| 15 | GGTTTCAATCTGCAAGAA | 68.8  |
| 16 | CCACTAACCTTTCAGGCC | 71.3  |
| 17 | CACTAACCTTTCAGGCCA | 72.9  |
| 18 | ACTAACCTTTCAGGCCAG | 76.7  |
| 19 | GCTCAGCCATCCTGGTTC | 77.3  |
| 20 | GTTTCAATCTGCAAGAAG | 80.4  |
| 21 | AGTTCACCTGGGGAAAGA | 85.8  |
| 22 | TTGGAGGTTACCTGGGA  | 85.9  |
| 23 | GGCTACCTGGTTTATGAT | 88.8  |
| 24 | AAAGTTCACCTGGGGAAA | 92.1  |
| 25 | GTTCACTGACCTTGGGTC | 96.8  |
| 26 | CAAAGTTCACCTGGGGAA | 98.4  |
| 27 | CAGCTTACCTTGGCTTTT | 99.8  |
| 28 | GGGCTACCTGGTTTATGA | 101.6 |
| 29 | TCTTCAGCTGGTGTATGT | 103.4 |
| 30 | TTCAAAGTTCACCTGGGG | 103.4 |
| 31 | CCCTTTACCTTTTTATTT | 104.7 |
| 32 | TGCTTCTTCAGCTGGTGT | 106.1 |
| 33 | TCAGCTTACCTTGGCTTT | 106.7 |
| 34 | CTGCTTCTTCAGCTGGTG | 107.9 |
| 35 | GGCCACCTCCTAGAACAC | 108.4 |
| 36 | TCTTACCAGAGCTGGGTG | 108.8 |
| 37 | AAGTTCACCTGGGGAAAG | 109.4 |
| 38 | GTCAGCTTACCTTGGCTT | 109.5 |
| 39 | GGGGCCTGATCACAACC  | 109.7 |
| 40 | AGGTTACCTGGGAAGGA  | 110.2 |
| 41 | GCTTACCTTGGCTTTTTT | 111.4 |
| 42 | TCAAAGTTCACCTGGGGA | 111.7 |
| 43 | CCACTCTACCTTCCCGC  | 112.8 |
| 44 | CCCCCTTACCTTTTTAT  | 113   |
| 45 | GAGGTTCACCTGGGAAGG | 113.3 |
| 46 | GTTACCTGGGAAGGAAG  | 113.6 |
| 47 | CACCTCCTAGAACAAC   | 114.1 |
| 48 | ACTCTACCTTCCCGCCT  | 114.5 |
| 49 | TTCAATCTGCAAGAAGAG | 114.6 |
| 50 | ACTGACCTTGGGTCACGT | 114.7 |

[0209]

|    |                     |       |
|----|---------------------|-------|
| 51 | TTTCAATCTGCAAGAAGA  | 115.1 |
| 52 | TTCTTACCAGAGCTGGGT  | 115.5 |
| 53 | CAGGGCTACCTGGTTTAT  | 116.1 |
| 54 | GGGCCTGATCACAAACCC  | 116.5 |
| 55 | AGGGCTACCTGGTTTATG  | 117.2 |
| 56 | CCACCTCCTAGAACACAA  | 117.6 |
| 57 | CACTGACCTTGGGTCACG  | 118.4 |
| 58 | CCCCTTTACCTTTTTATT  | 118.4 |
| 59 | TTCACCTGACCTTGGGTCA | 118.6 |
| 60 | GGCCTGATCACAAACCCT  | 119.6 |
| 61 | CACTCTCACCTTCCCGCC  | 119.7 |
| 62 | CCTGGCCACCTCCTAGAA  | 120.4 |
| 63 | CCTTTACCTTTTTATTTC  | 120.6 |
| 64 | TCACCTGACCTTGGGTCAC | 121.7 |
| 65 | GCCTGATCACAAACCCTG  | 122   |
| 66 | CTTTACCTTTTTATTTC   | 122.5 |
| 67 | TTCTTCAGCTGGTGTATG  | 124   |
| 68 | GCCACCTCCTAGAACACA  | 126.5 |
| 69 | TCTCACCTTCCCGCCTCC  | 127.4 |
| 70 | CTTCTTACCAGAGCTGGG  | 129.8 |
| 71 | TTCTTCTTACCAGAGCTG  | 131.2 |
| 72 | ATCAGCCCCCTGTAAATG  | 131.3 |
| 73 | GCTTCTTCAGCTGGTGTAT | 133.9 |
| 74 | ACAGGGCTACCTGGTTTA  | 134.3 |
| 75 | CTCAGCCATCCTGGTTCA  | 134.4 |
| 76 | CAGCCCCCTGTAAATGAA  | 136.4 |
| 77 | GGGCTCAGCCATCCTGGT  | 137.9 |
| 78 | TCTTCTTACCAGAGCTGG  | 139   |
| 79 | CTCTCACCTTCCCGCCTC  | 143.1 |
| 80 | TCAGCCCCCTGTAAATGA  | 145.9 |
| 81 | CTTCTTCAGCTGGTGTAT  | 148   |
| 82 | GGTTCACCTGGGAAGGAA  | 153.5 |
| 83 | CATCAGCCCCCTGTAAAT  | 156.4 |
| 84 | ACCATCAGCCCCCTGTAA  | 157.5 |

[0210] 1. 每个核苷酸具有2'-O-甲氧基乙基 (2'-O-MOE) 修饰; 且核苷间键是磷酸二酯。每个寡核苷酸具有通过磷酸桥连接到ASO的3'末端的接头 (LI), 并具有以下结构:

[0211]



[0212] 2: % 剩余mRNA是单剂25nM Tau ASO处理48小时的Huh7细胞中的Tau mRNA的水平与用PBS所处理的对照Huh7细胞的Tau mRNA水平相比。例如, 19.5% 剩余mRNA意味着SEQ ID NO:1的ASO在降低Tau mRNA水平中具有80.5%的活性。

[0213] 实施例3: 由18聚体2'-O-MOE空间阻断剂在SH-SY5Y中抑制人Tau表达

[0214] 选择实施例2中显著降低Tau表达的空间阻断剂并在人神经母瘤SH-SY5Y细胞中测

试。培养的SH-SY5Y细胞被核转染1000nM的选定反义寡核苷酸。在约24小时的处理期后,使用FASTLANE细胞多重试剂盒(Qiagen目录号216513)从培养的细胞直接制备cDNA。Tau mRNA水平测定通过定量实时PCR在双重RT-PCR反应中使用特异性Taqman探针进行,探针针对人MAPT (LifeTech AssayID#Hs00902194\_m1:FAM-MGB) 和人GAPDH (LifeTech AssayID#Hs02758991\_g1:VIC-MGB)。控制所有数据的cDNA输入量控制,且Tau mRNA水平对内源性参比基因GAPDH的水平作归一化。Tau蛋白和GAPDH对照基因在具有相似高PCR效率的相同反应中进行扩增,得以通过 $\Delta\Delta CT$ 方法来相对定量。结果呈现为Tau mRNA相对于PBS所处理对照细胞的剩余百分数。表3示出那些18聚体2'-O-MOE空间阻断剂在SH-SY5Y细胞中的活性。

[0215] 表3:18聚体2'-O-MOE空间阻断剂在SH-SY5Y细胞中对Tau mRNA的抑制。

| ASO SEQ ID NO | % 剩余mRNA <sup>3</sup> |
|---------------|-----------------------|
| 6             | 5.74                  |
| 7             | 6.90                  |
| 9             | 8.63                  |
| 2             | 9.26                  |
| 5             | 9.64                  |
| 4             | 14.01                 |
| 8             | 14.24                 |
| 10            | 15.75                 |
| 12            | 26.14                 |
| 3             | 29.40                 |
| 11            | 34.34                 |
| 1             | 37.95                 |

[0217] 3: % 剩余mRNA是单剂1000nM Tau ASO处理24小时的SH-SY5Y细胞中的Tau mRNA的水平与用PBS所处理的对照细胞的Tau mRNA水平相比。

[0218] 表现出显著Tau mRNA体外抑制的空间位阻断剂以不同的剂量进行试验。培养的SH-SY5Y细胞被核转染以0.125nM、0.25nM、0.5nM、1000nM、2,000nM、4,000nM和8,000nM的某个选定的反义寡核苷酸。约24小时的处理期后,直接制备cDNA并通过上述定量实时PCR测定Tau mRNA水平。半数最大抑制浓度(IC<sub>50</sub>)是通过构建剂量-响应曲线并检查不同浓度反义寡核苷酸对降低Tau mRNA的作用来确定。IC<sub>50</sub>值通过确定所述化合物抑制一半的最大生物反应所需的浓度来计算,并可用作反义寡核苷酸的效力的量度。表4示出所选18聚体2'-O-MOE空间阻断剂的IC值。

[0219] 表4:所选18聚体2'-O-MOE空间阻断剂的IC<sub>50</sub>。

| ASO SEQ ID NO | IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------------|-----------------------|
| 7             | 65                    |
| 5             | 88                    |
| 6             | 103                   |
| 2             | 200                   |
| 4             | 288                   |
| 10            | 290                   |

|    |     |
|----|-----|
| 12 | 430 |
| 3  | 490 |
| 11 | 560 |
| 1  | 590 |

[0221] 实施例4:由12-25聚体2'-0-MOE空间阻断剂在SH-SY5Y中抑制人Tau表达

[0222] 选出在实施例2和3中显著降低Tau表达的空间阻断剂,并制成长12至25个核苷的不同长度。在SH-SY5Y细胞中测试这些12-25聚体2'-0-MOE空间阻断剂。培养的SH-SY5Y细胞被核转染2,000nM的选定反义寡核苷酸。约24小时的处理期后,直接制备cDNA并如上所述测定Tau mRNA水平。表5示出12-25聚体2'-0-MOE空间阻断剂在SH-SY5Y细胞中的活性。

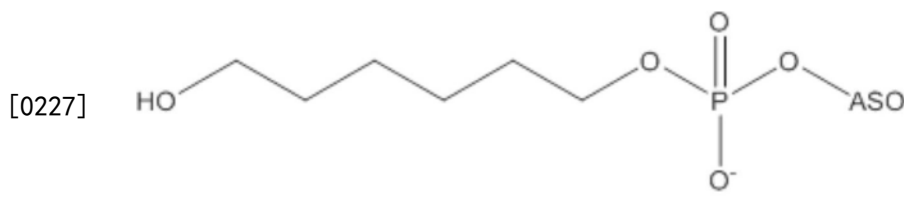
[0223] 表5:12-25聚体2'-0-MOE空间阻断剂在SH-SY5Y细胞中对Tau mRNA的抑制。

| SEQ ID NO | ASO 序列 <sup>4</sup>                                                                                                                                     | % 剩余 mRNA <sup>5</sup> | ASO 长度 | 靶向的 Tau 外显子 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------|-------------|
| 85        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> CAGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGTGT <sup>m</sup> C | 61.7                   | 25     | 1           |
| 86        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> CAGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGTGT                | 61.6                   | 24     | 1           |
| 87        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> CAGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGTG                 | 74.7                   | 23     | 1           |
| 88        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> CAGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGT                  | 49.2                   | 22     | 1           |
| 89        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> CAGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CG                   | 60.2                   | 21     | 1           |
| 90        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> CAGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C                    | 60.6                   | 20     | 1           |
| 91        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> CAGG <sup>m</sup> C                                   | 67.8                   | 19     | 1           |
| 92        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> CAGG                                                  | 61.6                   | 18     | 1           |
| 93        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> CAG                                                   | 58.7                   | 17     | 1           |
| 94        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> CA                                                    | 65.4                   | 16     | 1           |
| 95        | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT <sup>m</sup> C                                                     | 64.2                   | 15     | 1           |

[0225]

|     |                                                                                                                             |      |    |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|----|
| 96  | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT                                        | 72.5 | 14 | 1  |
| 97  | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT                                         | 75.3 | 13 | 1  |
| 98  | GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT                                          | 87.1 | 12 | 1  |
| 99  | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTGG <sup>m</sup> CTTTT | 35.4 | 25 | 5  |
| 100 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTGG <sup>m</sup> CTTT  | 35.3 | 24 | 5  |
| 101 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTGG <sup>m</sup> CTT   | 37.8 | 23 | 5  |
| 102 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTGG <sup>m</sup> CT    | 38.7 | 22 | 5  |
| 103 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTGG <sup>m</sup> C     | 50.2 | 21 | 5  |
| 104 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTGG                    | 49.5 | 20 | 5  |
| 105 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTG                     | 42.2 | 19 | 5  |
| 106 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT                      | 25.2 | 18 | 5  |
| 107 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT                       | 15.0 | 17 | 5  |
| 108 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C                        | 10.6 | 16 | 5  |
| 109 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C                                       | 14.4 | 15 | 5  |
| 110 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA                                                      | 11.9 | 14 | 5  |
| 111 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTT                                                       | 19.6 | 13 | 5  |
| 112 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CT                                                        | 33.8 | 12 | 5  |
| 113 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGAGATGAGAG                                           | 39.7 | 25 | 11 |
| 114 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGAGATGAGA                                            | 41.1 | 24 | 11 |
| 115 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGAGATGAG                                             | 45.7 | 23 | 11 |
| 116 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGAGATGA                                              | 54.2 | 22 | 11 |
| 117 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGAGATG                                               | 53.2 | 21 | 11 |
| 118 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGAGAT                                                | 63.6 | 20 | 11 |
| 119 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGAGA                                                 | 50.6 | 19 | 11 |
| 120 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGAG                                                  | 51.0 | 18 | 11 |
| 121 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGA                                                   | 38.4 | 17 | 11 |
| 122 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGG                                                    | 41.2 | 16 | 11 |
| 123 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG                                                     | 45.6 | 15 | 11 |
| 124 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT                                                      | 46.8 | 14 | 11 |
| 125 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C                                                       | 47.5 | 13 | 11 |
| 126 | GA <sup>m</sup> CTATTTG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C                                                                      | 56.2 | 12 | 11 |
| 127 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAAAATATAAAA                                           | 20.0 | 25 | 5  |
| 128 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAAAATATAAA                                            | 14.7 | 24 | 5  |
| 129 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAAAATATAA                                             | 24.9 | 23 | 5  |
| 130 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAAAATATA                                              | 20.3 | 22 | 5  |
| 131 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAAAATAT                                               | 24.3 | 21 | 5  |
| 132 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAAAATA                                                | 27.2 | 20 | 5  |
| 133 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAAAAT                                                 | 23.7 | 19 | 5  |
| 134 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAAAA                                                  | 24.0 | 18 | 5  |
| 135 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAAA                                                   | 19.8 | 17 | 5  |
| 136 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAA                                                    | 17.9 | 16 | 5  |
| 137 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATA                                                      | 23.9 | 15 | 5  |
| 138 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGAT                                                       | 87.6 | 14 | 5  |
| 139 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGA                                                        | 24.6 | 13 | 5  |
| 140 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTG                                                         | 23.1 | 12 | 5  |

[0226] 4. 每个核苷酸具有2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)修饰;且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。核苷间键是磷酸二酯。每个寡核苷酸具有通过磷酸桥连接到ASO的3'末端的接头(LI),并具有以下结构:



[0228] 5: %剩余mRNA是单剂2000nM Tau ASO处理24小时的SH-SY5Y细胞中的Tau mRNA水平与用PBS所处理的对照细胞的Tau mRNA水平相比。

[0229] 如上所述测定具有磷酸二酯核苷间键的所选12-25聚体2'-O-MOE空间阻断剂的IC<sub>50</sub>值,并示于表6。

[0230] 合成了许多具有硫代磷酸酯核苷间键的12-25聚体2'-O-MOE空间阻断剂,并且这些阻断剂中一些的IC<sub>50</sub>值示于表7。

[0231] 表6:所选具有磷酸二酯核苷间键的12-25聚体2'-O-MOE空间阻断剂的IC<sub>50</sub>。

[0232]

| ASO SEQ ID NO | IC <sub>50</sub> (nM) | ASO长度 |
|---------------|-----------------------|-------|
| 103           | 2728                  | 21    |
| 105           | 860                   | 19    |
| 106           | 1793                  | 18    |
| 107           | 838                   | 17    |
| 108           | 791                   | 16    |
| 109           | 512                   | 15    |
| 110           | 728                   | 14    |
| 131           | 682                   | 21    |
| 133           | 1074                  | 19    |
| 134           | 1482                  | 18    |
| 135           | 574                   | 17    |
| 136           | 544                   | 16    |
| 137           | 555                   | 15    |
| 138           | 1153                  | 14    |
| 117           | 25610                 | 21    |
| 120           | 4702                  | 18    |
| 121           | 1002                  | 17    |
| 122           | 1851                  | 16    |
| 123           | 1870                  | 15    |
| 124           | 2970                  | 14    |

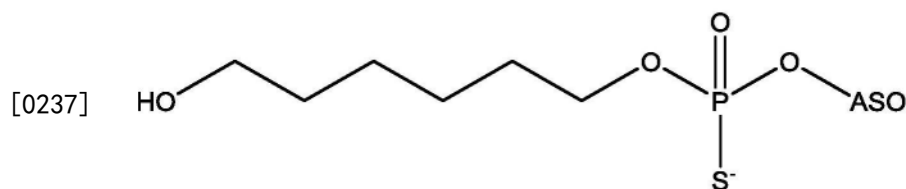
[0233] 表7:所选具有硫代磷酸酯核苷间键的12-25聚体2'-O-MOE空间阻断剂的IC<sub>50</sub>。

[0234]

| SEQ ID NO | ASO 序列 <sup>5</sup>                                                                                  | IC <sub>50</sub> (nM) | ASO 长度 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|
| 108       | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C | 193                   | 16     |
| 111       | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTT                                | 353                   | 13     |
| 109       | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C                | 426                   | 15     |

|        |     |                                                                                                       |      |    |
|--------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|
| [0235] | 107 | G <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT | 579  | 17 |
|        | 140 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTG                                   | 877  | 12 |
|        | 139 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGA                                  | 930  | 13 |
|        | 135 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAA                              | 1201 | 17 |
|        | 134 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATG <sup>m</sup> CGAG <sup>m</sup> CTGATAAAA                             | 1398 | 18 |

[0236] 5. 每个核苷酸具有2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)修饰;且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。核苷间键是硫代磷酸酯。每个寡核苷酸具有通过磷酸桥连接到ASO的3'末端的接头(LI),并具有以下结构:



[0238] 实施例5:由17聚体2'-O-MOE空间阻断剂在SH-SY5Y中抑制人Tau表达

[0239] 设计长度为17个核苷的2'-O-MOE空间阻断剂来靶向人Tau组成型外显子。在SH-SY5Y细胞中测试那些17聚体2'-O-MOE空间阻断剂。培养的SH-SY5Y细胞被核转染2,000nM的选定反义寡核苷酸。约24小时的处理期后,直接制备cDNA并如上所述测定Tau mRNA水平。表8示出17聚体2'-O-MOE空间阻断剂在SH-SY5Y细胞中的活性。

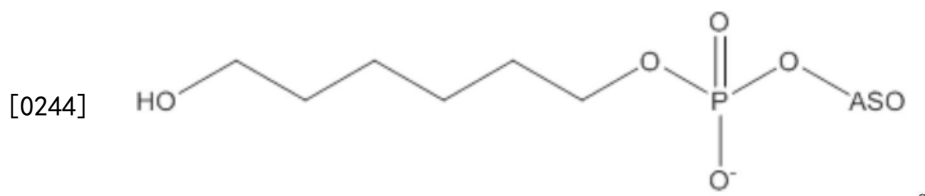
[0240] 表8:17聚体MOE空间阻断剂在SH-SY5Y细胞中对Tau mRNA的抑制。

| SEQ ID NO | ASO 序列 <sup>6</sup>                                                                                                              | % 剩余 mRNA <sup>7</sup> | 靶向的 Tau 外显子 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|
|           |                                                                                                                                  |                        |             |
| 141       | AG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGTT <sup>m</sup> CAAA                                          | 131.7                  | 1           |
| 142       | <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGTTCAA                                           | 173.6                  | 1           |
| 143       | T <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGTT <sup>m</sup> CA                            | 148.3                  | 1           |
| 144       | <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGTT <sup>m</sup> C               | 127.7                  | 1           |
| 145       | GG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGTGT <sup>m</sup> CA                            | 115.9                  | 1           |
| 146       | G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGTGT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C              | 103.6                  | 1           |
| 147       | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGTGT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C | 96.5                   | 1           |
| 148       | <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGTGT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C | 121.9                  | 1           |
| 149       | GT <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAATG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CTT                            | 125.7                  | 4           |
| 150       | TGT <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAATG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CT                            | 120.5                  | 4           |
| 151       | GTGT <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAATG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C                            | 43.5                   | 4           |
| 152       | GGTGT <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAATG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG                                          | 114.1                  | 4           |
| 153       | T <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CGTGA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CT                            | 105.1                  | 4           |
| 154       | <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CGTGA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTT                             | 109.1                  | 4           |
| 155       | A <sup>m</sup> CGTGA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C                            | 114.6                  | 4           |
| 156       | <sup>m</sup> CGAAG <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CTGGT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CG                                           | 135.5                  | 4           |
| 157       | TTTG <sup>m</sup> CTTTTA <sup>m</sup> CTGA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA                                                        | 18.9                   | 5           |
| 158       | <sup>m</sup> CTTTG <sup>m</sup> CTTTTA <sup>m</sup> CTGA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C                                           | 6.8                    | 5           |
| 159       | T <sup>m</sup> CTTTG <sup>m</sup> CTTTTA <sup>m</sup> CTGA <sup>m</sup> C                                                        | 14.2                   | 5           |

[0242]

|     |                                                                                                                     |       |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|
| 160 | GT <sup>m</sup> CTTTG <sup>m</sup> CTTTTA <sup>m</sup> CTGA                                                         | 68.2  | 5  |
| 161 | TTTTTGT <sup>m</sup> CATCG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C                                                          | 18.5  | 5  |
| 162 | TTTTTGT <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C                             | 20.0  | 5  |
| 163 | TTTTGT <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA                             | 24.4  | 5  |
| 164 | TTTGT <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG                             | 30.5  | 5  |
| 165 | AT <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CGTTTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> C                             | 110.1 | 7  |
| 166 | GAT <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CGTTTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAT                                           | 111.2 | 7  |
| 167 | <sup>m</sup> CGAT <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CGTTTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA                              | 108.4 | 7  |
| 168 | G <sup>m</sup> CGAT <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CGTTTTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C                             | 131.1 | 7  |
| 169 | TGGGTGGTGT <sup>m</sup> CTTTGGA                                                                                     | 104.6 | 7  |
| 170 | GGGTGGTGT <sup>m</sup> CTTTGGAG                                                                                     | 101.6 | 7  |
| 171 | GGTGGTGT <sup>m</sup> CTTTGGAG <sup>m</sup> C                                                                       | 105.3 | 7  |
| 172 | GTGGTGT <sup>m</sup> CTTTGGAG <sup>m</sup> CG                                                                       | 107.4 | 7  |
| 173 | AT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGATTTTGGAG                                           | 130.3 | 9  |
| 174 | GAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGATTTTGGAG                                          | 117.8 | 9  |
| 175 | <sup>m</sup> CGAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGATTTTGG                              | 99.7  | 9  |
| 176 | G <sup>m</sup> CGAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGATTTTG                             | 116.1 | 9  |
| 177 | G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGG <sup>m</sup> CTGGTG <sup>m</sup> CT | 129.8 | 9  |
| 178 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGG <sup>m</sup> CTGGTG <sup>m</sup> CTT  | 135.7 | 9  |
| 179 | <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGG <sup>m</sup> CTGGTG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C  | 133.8 | 9  |
| 180 | T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGG <sup>m</sup> CTGGTG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CA               | 153.5 | 9  |
| 181 | A <sup>m</sup> CTGGTTTGTAGA <sup>m</sup> CTAT                                                                       | 32.6  | 11 |
| 182 | AA <sup>m</sup> CTGGTTTGTAGA <sup>m</sup> CTA                                                                       | 51.5  | 11 |
| 183 | <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> CTGGTTTGTAGA <sup>m</sup> CT                                                          | 29.4  | 11 |
| 184 | T <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> CTGGTTTGTAGA <sup>m</sup> C                                                         | 28.2  | 11 |
| 185 | TATGATGGATGTTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT                                                                       | 41.7  | 11 |
| 186 | ATGATGGATGTTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTA                                                                       | 46.4  | 11 |
| 187 | TGATGGATGTTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAA                                                                       | 40.9  | 11 |
| 188 | GATGGATGTTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAAT                                                                       | 53.6  | 11 |
| 189 | TTTTA <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> C               | 130.4 | 12 |
| 190 | ATTTTA <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGG                             | 111.2 | 12 |
| 191 | GATTTTA <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG                             | 119.6 | 12 |
| 192 | AGATTTTA <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT                             | 123.1 | 12 |
| 193 | ATTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGGGA               | 78.0  | 12 |
| 194 | TTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGGGA <sup>m</sup> C | 76.1  | 12 |
| 195 | TT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGGGA <sup>m</sup> CG | 71.5  | 12 |
| 196 | T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGGGA <sup>m</sup> CGT | 89.0  | 12 |
| 197 | AAGGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTGTGGG                                                                        | 62.1  | 13 |
| 198 | GAAGGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTGTGGG                                                                       | 49.9  | 13 |
| 199 | GGAAGGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTGTGG                                                                       | 59.3  | 13 |
| 200 | <sup>m</sup> CGGAAGGT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTTGTG                                                          | 51.9  | 13 |
| 201 | A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CTTGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGGG               | 116.5 | 13 |
| 202 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CTTGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGGGA                | 106.1 | 13 |
| 203 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CTTGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGGGAG                              | 105.3 | 13 |
| 204 | <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CTTGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGGGAGG                                            | 133.6 | 13 |

[0243] 6. 每个核苷酸具有2'-O-MOE修饰;且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。核苷间键是磷酸二酯。每个寡核苷酸具有通过磷酸桥连接到AS0的3'末端的接头(LI),并具有以下结构:



[0245] 7:10:5MOE ASO处理24小时的SH-SY5Y细胞中的Tau mRNA水平与用PBS所处理的对照细胞的Tau mRNA水平相比。

[0246] 实施例6:由5-10-5间隔体抑制Huh7细胞中的人类Tau表达

[0247] 反义寡核苷酸序列设计成与最短的Tau同种型(转录变体4,mRNA (GenBank登录号:NM\_016841.4))互补。对各寡核苷酸序列进行BLAST分析以避免脱靶杂交。新设计的带修饰嵌合反义寡核苷酸设计为长度是20个核苷的5-10-5间隔体,其中中央间隙片段包括十个2'-脱氧核苷,在5'方向和3'方向上侧接翼区段,每个翼区段包含各自具有2'-O-MOE核糖修饰的5个核苷。每个间隔体的全部核苷间键是硫代磷酸酯(P=S)键。

[0248] 体外测试靶向Tau的间隔体对人Tau mRNA表达的抑制。Huh7细胞以每孔10,000个细胞的密度接种,并使用OptiFect试剂(LifeTech目录号12579-017)转染25nM所述反义寡核苷酸。48小时处理期后,使用FASTLANE细胞多重试剂盒(Qiagen目录号216513)直接从培养的细胞制备cDNA。Tau mRNA水平测定通过定量实时PCR在双重RT-PCR反应中使用特异性Taqman探针进行,探针针对人MAPT(LifeTech AssayID#Hs00902194\_m1:FAM-MGB)和人TBP(TATA盒结合蛋白)内源对照(LifeTech Cat#4326322E)。控制所有数据的cDNA输入量控制,且Tau mRNA水平对内源性参比基因TBP的水平作归一化。Tau蛋白和TBP对照基因在具有相似高PCR效率的相同反应中进行扩增,得以通过 $\Delta\Delta CT$ 方法来相对定量。结果呈现为Tau mRNA相对于PBS所处理对照细胞的剩余百分数。表9示出间隔体在Huh7细胞中的活性。

[0249] 表9:5-10-5MOE间隔体在Huh7细胞中抑制Tau mRNA

| SEQ ID NO | ASO 序列 <sup>8</sup>            | % 剩余 mRNA <sup>9</sup> |
|-----------|--------------------------------|------------------------|
| 205       | C*C*G*T*A*CGTCCCAGCGT*G*A*T*C* | 22.5                   |
| 206       | G*G*C*T*C*AGCCATCCTGG*T*T*C*A* | 26.4                   |
| 207       | C*C*C*G*T*ACGTCCCAGCG*T*G*A*T* | 29                     |
| 208       | G*G*T*T*G*ACATCGTCTGC*C*T*G*T* | 29.1                   |

[0251]

|     |                                 |      |
|-----|---------------------------------|------|
| 209 | G*G*G*C*T*CAGCCATCCTG*G*T*T*C*  | 30.1 |
| 210 | G*G*C*C*A*GCGTCCGTGTC*A*C*C*C*  | 32.8 |
| 211 | G*G*C*T*C*TCCCAGCGGCA*A*G*G*A*  | 32.8 |
| 212 | C*C*C*T*C*TTGGTCTTGGT*G*C*A*T*  | 33.2 |
| 213 | C*G*G*G*A*CCTGCCTCCCA*G*A*C*C*  | 33.6 |
| 214 | G*C*T*G*G*TCTCTGTTGGG*T*C*C*C*  | 34.5 |
| 215 | G*G*G*C*T*CTCTCCATGTC*A*A*C*A*  | 34.6 |
| 216 | G*G*T*C*T*CTGTTGGGTCC*C*A*G*G*  | 34.9 |
| 217 | G*G*G*A*C*CTGCCTCCAG*A*C*C*C*   | 35.2 |
| 218 | C*C*C*A*A*CCCGTACGTCC*C*A*G*C*  | 37.4 |
| 219 | G*C*T*T*C*GTCTTCCAGGC*T*G*G*G*  | 39   |
| 220 | C*C*G*T*G*TCACCCCTCTTG*G*T*C*T* | 40.8 |
| 221 | C*T*T*G*G*CTCTCCCAGCG*G*C*A*A*  | 40.8 |
| 222 | C*G*G*C*C*TCCTTAGCTGC*T*A*G*A*  | 41.7 |
| 223 | C*A*G*C*G*TCCGTGTCACC*C*T*C*T*  | 42.8 |
| 224 | G*C*T*C*A*GCCATCCTGGT*T*C*A*A*  | 42.9 |
| 225 | C*C*T*G*G*ACTTTGCCTTC*C*C*T*T*  | 43.5 |
| 226 | G*T*C*C*C*ACTCTTGTCCTT*G*G*A*   | 44.1 |
| 227 | A*C*C*T*G*GCCACCTCCTG*G*T*T*T*  | 45   |
| 228 | T*T*G*G*C*TTTGGCGTTCT*C*G*C*G*  | 45.1 |
| 229 | C*G*C*T*T*CCAGTCCCGTC*T*T*T*G*  | 46.4 |
| 230 | G*G*T*G*A*TCACCTCTGCC*C*T*C*G*  | 46.4 |
| 231 | G*G*T*A*C*CTCCTGCAACC*A*A*C*C*  | 47.7 |
| 232 | C*A*C*G*T*GGCTTCCTCTC*C*C*A*C*  | 49.4 |
| 233 | G*C*G*T*C*CGTGTCACCCCT*C*T*T*G* | 50.6 |
| 234 | C*A*C*C*C*TCTTGGTCTTG*G*T*G*C*  | 52.3 |
| 235 | G*T*C*C*C*AGCGTGATCTT*C*C*A*T*  | 52.5 |
| 236 | G*C*C*A*G*CACTGATCACC*C*T*A*A*  | 53.1 |
| 237 | T*G*G*T*C*TCTGTTGGGTC*C*C*A*G*  | 53.6 |
| 238 | C*C*G*C*C*TCCCGGCTGGT*G*C*T*T*  | 55.6 |
| 239 | G*G*C*C*A*CACGAGTCCCA*G*T*G*T*  | 58.2 |
| 240 | G*T*C*C*C*TCAGGGTTGCC*T*T*T*A*  | 58.5 |
| 241 | G*G*A*C*C*ACTGCCACCTT*C*T*T*G*  | 58.8 |
| 242 | C*A*C*C*T*GGCCACCTCCT*G*G*T*T*  | 58.9 |
| 243 | C*C*C*G*C*CTCCCGGCTGG*T*G*C*T*  | 59.7 |
| 244 | G*G*T*G*C*CTTGCCCTTCC*A*T*C*C*  | 60.3 |
| 245 | C*C*C*G*T*CACTCACAC*A*A*G*G*    | 61.1 |
| 246 | C*C*C*A*A*TCCCTGCTGTG*G*T*C*G*  | 61.4 |
| 247 | G*G*G*T*C*CCACTCTTGTC*C*C*T*G*  | 62.9 |
| 248 | G*C*T*T*C*CAGTCCCGTCT*T*T*G*C*  | 63   |
| 249 | C*C*C*T*T*CTCCACAGGC*T*G*C*C*   | 63.1 |
| 250 | C*T*G*G*T*GCCACCACTGA*C*A*A*C*  | 63.2 |
| 251 | G*C*C*A*C*TGCCTCTGTGA*C*A*C*C*  | 63.3 |
| 252 | G*T*G*C*C*ACCACTGACAA*C*C*A*A*  | 63.5 |
| 253 | C*T*T*G*C*CCTTCCATCCT*G*G*T*G*  | 63.7 |
| 254 | G*C*C*T*G*GACTTTGCCTT*C*C*C*T*  | 64.3 |
| 255 | G*C*C*T*C*TAACCTCCGTGG*C*T*G*C* | 65.1 |

[0252]

|     |                                             |       |
|-----|---------------------------------------------|-------|
| 256 | G*A*T*C*C*CAGAGCCTTCC*G*T*A*T*              | 66.3  |
| 257 | C*A*T*C*C*TCGCGCCGCAA*G*C*C*A*              | 66.7  |
| 258 | G*C*C*T*C*CCGCTGGTGC*T*T*C*A*               | 66.8  |
| 259 | G*T*G*C*C*TGGACTTTGCC*T*T*C*C*              | 67.1  |
| 260 | C*T*G*C*C*ACTGCCTCTGT*G*A*C*A*              | 69.7  |
| 261 | C*C*T*G*G*CCACCTCCTGG*T*T*T*A*              | 70.3  |
| 262 | G*G*G*T*G*CCTTGCCCTTC*C*A*T*C*              | 71.1  |
| 263 | C*C*A*C*T*CCCACCTTCTTG*T*G*C*T*             | 71.8  |
| 264 | G*T*G*C*T*TCAGGCCTTCG*T*C*A*C*              | 74.6  |
| 265 | C*T*G* <sup>m</sup> C*C*AGCTTGCTTC*T*C*T*T* | 75.9  |
| 266 | C*T*C*C*C*GGCTGGTGCTT*C*A*G*G*              | 76.2  |
| 267 | C*G*C*C*T*CCCGGCTGGTG*C*T*T*C*              | 78    |
| 268 | C*T*G*G*C*CACCTCCTGGT*T*T*A*T*              | 78.7  |
| 269 | G*G*C*C*A*CCTCCTGGTTT*A*T*G*A*              | 79.1  |
| 270 | C*C*A*T*C*CTGGTGCCACC*A*C*T*G*              | 82.9  |
| 271 | C*C*T*G*C*CAGCTTGCTT*C*T*C*T*               | 83.7  |
| 272 | A*A*T*C*C*CTGCTGTGGTC*G*C*A*G*              | 83.7  |
| 273 | G*C*C*A*A*C*CACTGACAACC*A*A*G*A*            | 84.1  |
| 274 | C*T*T*G*T*CGGCCATGAT*A*T*A*G*               | 87.7  |
| 275 | T*A*A*G*C*AGTGGGTTCCTC*T*A*G*T*             | 88    |
| 276 | C*C*T*C*C*CGGCTGGTGCT*T*C*A*G*              | 88.8  |
| 277 | C*T*C*C*T*GCCAGCTTGCC*T*T*C*T*              | 92.2  |
| 278 | C*T*T*C*T*CCTCCGGCCAC*T*A*G*T*              | 93.6  |
| 279 | C*T*C*C*T*CCGGCCACTAG*T*G*G*G*              | 94.2  |
| 280 | C*C*T*T*C*TCCTCCGGCCA*C*T*A*G*              | 94.9  |
| 281 | G*A*G*C*C*TTCTCCTCCGG*C*C*A*C*              | 105.7 |
| 282 | G*C*C*T*T*CTCCTCCGGCC*A*C*T*A*              | 112.5 |
| 283 | C*C*T*T*A*CCTGCTAGCTG*G*C*G*T*              | 128.7 |

[0253] 8.带\*的核苷酸具有2'-O-MOE修饰;没有\*的核苷酸是2'-脱氧核苷。核苷间键是硫代磷酸酯。

[0254] 9:%剩余mRNA是单剂25nM Tau ASO处理48小时的Huh7细胞中的Tau mRNA的水平与用PBS所处理的对照Huh7细胞的Tau mRNA水平相比。

[0255] 实施例7:由5-10-5间隔体抑制SH-SY5Y细胞中的人类Tau表达

[0256] 选择实施例6中显著降低Tau表达的间隔体并在SH-SY5Y细胞中测试。培养的SH-SY5Y细胞被核转染2,000nM反义寡核苷酸。在约24小时的处理期后,使用FASTLANE细胞多重试剂盒(Qiagen目录号216513)从培养的细胞直接制备cDNA。Tau mRNA水平测定通过定量实时PCR在双重RT-PCR反应中使用特异性Taqman探针进行,探针针对人MAPT(LifeTech AssayID#Hs00902194\_m1:FAM-MGB)和人GAPDH(LifeTech AssayID#Hs02758991\_g1:VIC-MGB)。控制所有数据的cDNA输入量,且Tau mRNA水平对内源性参比基因GAPDH的水平作归一化。Tau蛋白和GAPDH对照基因在具有相似高PCR效率的相同反应中进行扩增,得以通过 $\Delta\Delta$ CT方法来相对定量。结果呈现为Tau mRNA相对于PBS所处理对照细胞的剩余百分数。表10示出5-10-5间隔体在SH-SY5Y细胞中的活性。如上所述在SH-SY5Y细胞中测定具有5-甲基胞嘧啶的所选5-10-5间隔体的IC50值,并示于表11。

[0257] 表10:5-10-5间隔体在SH-SY5Y细胞中抑制Tau mRNA

|        |               |                        |
|--------|---------------|------------------------|
| [0258] | ASO SEQ ID NO | % 剩余mRNA <sup>10</sup> |
|        | 204           | 3.0                    |
|        | 205           | 7.6                    |
|        | 202           | 10.7                   |
|        | 203           | 15.3                   |
|        | 208           | 19.2                   |
|        | 207           | 24.6                   |
|        | 209           | 34.3                   |
|        | 210           | 46.9                   |
|        | 206           | 51.4                   |
|        | 211           | 62.1                   |
|        | 201           | 83.2                   |

[0259] 10: % 剩余mRNA是单剂2000nM Tau ASO处理24小时的SH-SY5Y细胞中的Tau mRNA水平与用PBS所处理的对照细胞的Tau mRNA水平相比。

[0260] 表11: 所选带5-甲基胞嘧啶的5-10-5间隔体在SH-SY5Y细胞中的IC<sub>50</sub>

|        |           |                                                                                                                                  |                       |
|--------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| [0261] | SEQ ID NO | ASO序列 <sup>11</sup>                                                                                                              | IC <sub>50</sub> (nM) |
|        | 284       | <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*G*T*A* <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CGT*G*A*T* <sup>m</sup> C*   | 331                   |
|        | 285       | G*G*T*T*G*A <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*T*G*T*                             | 170                   |
|        | 286       | G*G*G* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG*G*T*T* <sup>m</sup> C* | 268                   |
|        | 287       | G*G* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CGG <sup>m</sup> CA*A*G*G*A*               | 78                    |
|        | 288       | <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> C*TTGGT <sup>m</sup> CTTGGT*G* <sup>m</sup> C*A*T*                | 366                   |
|        | 289       | G* <sup>m</sup> C*T*G*G*T <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTGTTGGG*T* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*               | 133                   |
|        | 290       | G*T* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTTGTC <sup>m</sup> C*T*G*G*A*                | 458                   |
|        | 291       | G*G*G* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CATGT <sup>m</sup> C*A*A* <sup>m</sup> C*A* | 118                   |

[0262] 11. 带\*的核苷酸具有2'-O-MOE修饰; 没有\*的核苷酸是2'-脱氧核苷; 且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。核苷间键是硫代磷酸酯。

[0263] 实施例8: 靶向MAPT的反义寡核苷酸的表征

[0264] 靶向MAPT的反义寡核苷酸通过使用Thermo Scientific的高通量液相色谱-质谱(LC-MS)仪器来表征。使用该方法来确认反义寡核苷酸(ASO)的预期质量, 并提供有关样品纯度和存在的主要组件的识别信息。例如, 包含SEQ ID NO: 284的反义寡核苷酸具有图1A中所示的结构和式C230H321N720120P19S19。因此, 具有SEQ ID NO: 284的ASO的预期分子量为约7212.3Da。图1B显示具有SEQ ID NO: 284的ASO由LC-MS测得的峰质量为7214.3Da。图1C显示了包含SEQ ID NO: 284的ASO的LC-MS去卷积峰报告。

[0265] 具有SEQ ID NO: 285的反义寡核苷酸具有式C230N690124P19S19H318, 预期分子量为7231.11Da。图1D显示具有SEQ ID NO: 285的ASO由LC-MS测得的峰质量为7232.5Da。图1E显示了包含SEQ ID NO: 285的ASO的LC-MS去卷积峰报告。

[0266] 实施例9: 靶向MAPT的间隔体的体内测试

[0267] 人Tau (hTau) 转基因小鼠的产生

[0268] 含有人Tau基因MAPT的BAC载体 (pBACe3.6) 从Life Technologies的人基因组文库

获得。对预测包含MAPT基因所有调控区的三个载体进行了筛选。人基因组DNA进行标准PCR来测试每个外显子的存在,跨越人Tau基因内含子和调节区的引物也被用来确定所述克隆的序列。与人DNA的比较显示,一个克隆(RP11 669E14)就Tau基因的所有部分而言是完整的。此BAC载体用于产生hTau BAC转基因小鼠。将纯化的DNA注射到C57BL/6小鼠的受精胚胎。首建幼仔尾部DNA用限制酶消化,并与外显子特异性探针杂交,使用类似消化的人DNA作为对照来测试转基因的完整性。繁育阳性首建幼鼠。产生几个hTau BAC转基因系,有一系显示人类MAPT mRNA和蛋白表达(图2A-2C)。该系表达人脑所见的所有六个人脑转录物和蛋白同种型(图2A-2C)。杂合子hTau BAC转基因小鼠携带一个拷贝转基因,且RNA和人Tau表达水平与内源鼠Tau表达相当。

[0269] 由反义寡核苷酸体内敲减人Tau

[0270] 在体内测试选出的反义寡核苷酸。向5只hTau BAC转基因小鼠的各组通过脑室内(ICV)推注给予1、10、50、200或400微克所选反义寡核苷酸,或者不处理以作为一组对照小鼠。所有程序在异氟烷麻醉下并按照IACUC规定执行。对于ICV推注,反义寡核苷酸注射进hTau BAC转基因小鼠的右侧脑室。注射含有100ug/ul寡核苷酸的2或4ulPBS溶液。组织收集于寡核苷酸施用后立即、1小时、4小时、24小时、2周、4周、12周或24个周。从海马区或皮质提取RNA并通过实时PCR分析检查人Tau mRNA的表达。如上所述测定人Tau mRNA水平。结果计算为与未处理小鼠对照相比用GAPDH水平归一化的人Tau mRNA表达的抑制百分数。从海马区或皮质提取蛋白并通过ELISA检查人Tau蛋白表达水平并用总蛋白水平归一化。

[0271] 具有SEQ ID NO:284或SEQ ID No:285的5-10-5间隔体的的体内活性使用上文所述方法进行测试。如表12所示,两种反义寡核苷酸都在单次ICV注射反义寡核苷酸之后2周显著抑制皮质和海马区中的人Tau mRNA表达。对于具有SEQ ID NO:285的间隔体,人Tau mRNA的敲减在皮质和海马区中均为约65%。对于具有SEQ ID NO:284的间隔体,人Tau mRNA的敲减在皮质和海马区中均为约42%。对于2周ASO处理后的Tau蛋白水平,具有SEQ ID No:285的间隔体使皮质中Tau蛋白表达敲减约50%;而具有SEQ ID No:284的间隔体使皮质中Tau蛋白表达敲减约36%。2周ASO处理后海马区的Tau蛋白水平未观察到显著减少。

[0272] 表12:由5-10-5MOE间隔体在体内抑制Tau mRNA和蛋白表达

| ASO SEQ<br>ID NO | ASO 处理 2 周后的%剩<br>余 Tau mRNA <sup>12</sup> |       | ASO 处理 2 周后的%<br>剩余 Tau 蛋白 <sup>13</sup> |      |
|------------------|--------------------------------------------|-------|------------------------------------------|------|
|                  | 皮质                                         | 海马区   | 皮质                                       | 海马区  |
| 285              | 35.26                                      | 33.55 | 50.8                                     | 91.1 |
| 284              | 58.8                                       | 56.77 | 64                                       | 100  |

[0274] 12:%剩余Tau mRNA是hTau BAC转基因小鼠单次ICV注射所指ASO后两周所指脑组织中的Tau mRNA水平,与未用ASO处理的对照hTau BAC转基因小鼠相应脑组织中的Tau mRNA水平比较得到。

[0275] 13:%剩余Tau蛋白是hTau BAC转基因小鼠单次ICV注射所指ASO后两周所指脑组织中的Tau蛋白水平,与未用ASO处理的对照hTau BAC转基因小鼠相应脑组织中的Tau蛋白水平比较得到。

[0276] 还测试单次ICV注射间隔体后4周的mRNA和蛋白水平。具有SEQ ID NO:285的反义寡核苷酸显著抑制脑中的人Tau mRNA(图2D)和蛋白表达(图2E)。对于具有SEQ ID NO:285

的间隔体,在皮质和海马区的人Tau mRNA敲减均为约60% (图2D和未显示数据)。蛋白质印迹分析表明,具有SEQ ID NO:285的间隔体使海马区中人Tau蛋白水平在处理4周后敲减大约50% (图2E)。

[0277] 为了检测反义寡核苷酸在hTau BAC转基因小鼠脑中的脑分布,使用双洋地黄毒苷(DIG)标记的锁核酸(LNA<sup>TM</sup>, EXIQON)探针进行原位杂交实验。互补于靶反义寡核苷酸的双DIG LNA探针杂交过夜。然后使用绵羊抗DIG碱性磷酸酶偶联的抗体(Roche Diagnostics公司,目录号11093274910)和偶联碱性磷酸酶底物5-溴-4-氯-3-吲哚磷酸(BCIP)的硝基蓝四唑的比色反应来检测探针。图3显示一个代表性实验中SEQ ID NO:285的反义寡核苷酸的脑分布,显示ASO从心室到小鼠c脑实质的初始扩散且分布信号在24小时至2周之间没有变化。(图3)。该反义寡核苷酸在大脑中是稳定的,即使在4周后(数据未示出)。

[0278] 观察到hTau BAC转基因小鼠中SEQ ID NO:285的反义寡核苷酸对人Tau mRNA (图4A)和蛋白(图4B)表达的剂量依赖性抑制(图4A和4B)。

[0279] 在hTau BAC转基因小鼠中单次ICV注射200ug SEQ ID NO:285的反义寡核苷酸后人Tau的mRNA (图5A)和蛋白质(图5B)的表达水平的时程显示SEQ ID NO:285的反义寡核苷酸持续抑制Tau mRNA和蛋白表达长达12周(图5A和5B)。

[0280] 实施例10:由具有5-甲基胞嘧啶的其它5-10-5间隔体抑制Huh7和SH-SY5Y细胞中的人类Tau表达

[0281] 如上所述测试靶向Tau的具有5-甲基胞嘧啶的其它5-10-5间隔体序列抑制体外Huh7和SH-SY5Y细胞中的人类Tau表达。结果呈现为Tau mRNA相对于PBS所处理对照细胞的剩余百分数。表13示出5-10-5间隔体的其它所筛选序列在Huh7和SH-SY5Y细胞中的活性。

[0282] 表13:5-10-5MOE间隔体在Huh7和SH-SY5Y细胞中抑制Tau mRNA

[0283]

| SEQ ID NO | ASO 序列 <sup>14</sup>                                                                                                                                                                                                                                   | SHSY5Y 细胞中%剩余 mRNA <sup>15</sup> | Huh7 细胞中%剩余 mRNA <sup>16</sup> |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 307       | G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGA <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> *                                                           | 66.8                             | 34.7                           |
| 308       | T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> G <sup>m</sup> A <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> *                             | 57.7                             | 41.1                           |
| 309       | G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> TG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CAGGTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> *                                                          | 60.4                             | 42.7                           |
| 310       | T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> T <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> CTGGTT <sup>m</sup> G <sup>m</sup> T <sup>m</sup> A <sup>m</sup> G <sup>m</sup> *                                                           | 30.5                             | 37.3                           |
| 311       | T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> AGGT <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> *                                                          | 42.6                             | 35.5                           |
| 312       | T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> CAGGT <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> G <sup>m</sup> T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> *                                                          | 44.9                             | 44.7                           |
| 313       | C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAGGT <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> T <sup>m</sup> *                             | 10.3                             | 20.9                           |
| 314       | C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> CTA <sup>m</sup> CATGGA <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> *                                            | 67.7                             | 51.3                           |
| 315       | T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CTA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> A <sup>m</sup> *                              | 76.7                             | 95.1                           |
| 316       | C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> *                | 68.2                             | 77.6                           |
| 317       | C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CTA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> * | 50.4                             | 72.3                           |
| 318       | C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> A <sup>m</sup> A <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTTGTTG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> *                                                          | 33.6                             | 54.4                           |
| 319       | T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> A <sup>m</sup> A <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTTGTTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> *                                            | 28.5                             | 44.5                           |
| 320       | T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CGAA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> A <sup>m</sup> *                              | 24.2                             | 55.1                           |
| 321       | G <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CGAA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> *                | 22.9                             | 51.6                           |
| 322       | T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CGAA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> * | 25.4                             | 62.4                           |
| 323       | C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> G <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CGAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> * | 31.1                             | 49.2                           |
| 324       | C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> T <sup>m</sup> GG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CGAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> *               | 34.8                             | 56.7                           |
| 325       | G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> T <sup>m</sup> G <sup>m</sup> TGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CGA <sup>m</sup> A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> *               | 31.4                             | 51.3                           |

[0284]

|     |                                                                                                                                                                                                 |      |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| 326 | T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*GTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CG*A*A <sup>m</sup> C*A*                                                                   | 24.2 | 50.2 |
| 327 | <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*TGTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C*G*A*A <sup>m</sup> C*                                                      | 18.9 | 56.7 |
| 328 | T <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C*G*A*A*                                                                    | 25.0 | 43.7 |
| 329 | G*T <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*G*A*                                                                   | 10.1 | 35.5 |
| 330 | <sup>m</sup> C*G*T <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*G*                                                      | 12.6 | 37.9 |
| 331 | T <sup>m</sup> C*G*T <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*                                                      | 9.1  | 44.6 |
| 332 | A*T <sup>m</sup> C*G*T <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*                                                                    | 18.8 | 55.4 |
| 333 | <sup>m</sup> C*A*T <sup>m</sup> C*G*T <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*                                                       | 17.1 | 62.3 |
| 334 | A <sup>m</sup> C*A*T <sup>m</sup> C*GT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTG <sup>m</sup> G <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*                                                       | 14.3 | 57.7 |
| 335 | G*A <sup>m</sup> C*A*T <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGT <sup>m</sup> G*G <sup>m</sup> C*T*                                                                    | 11.7 | 33.5 |
| 336 | T*G*A <sup>m</sup> C*A*T <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> T*G*G <sup>m</sup> C*                                                                   | 15.2 | 38.4 |
| 337 | T*T*G*A <sup>m</sup> C*AT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT*G*T*G*G*                                                                                             | 26.2 | 43.3 |
| 338 | G*T*T*G*A <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*T*G*                                                                                             | 18.0 | 44.5 |
| 285 | G*G*T*T*G*A <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*T*                                                                                             | 17.2 | 42.7 |
| 339 | A*G*G*T*T*GA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*                                                                                              | 23.4 | 48.9 |
| 340 | A*A*G*G*T*GA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CT*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*                                                                                               | 17.2 | 38.6 |
| 341 | <sup>m</sup> C*A*A*G*G*TTGA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*                                                                                 | 25.7 | 47.4 |
| 342 | A <sup>m</sup> C*A*A*G*GTTGA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C*                                                                                               | 24.3 | 43.0 |
| 343 | <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*A*A*GGTTGA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CG <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C*T*G*                                                                                  | 28.9 | 52.9 |
| 344 | A <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*A*AGGTTGA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> C*G*T <sup>m</sup> C*T*                                                                                               | 23.0 | 51.4 |
| 345 | <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*AAGGTTGA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> C*G*T <sup>m</sup> C*                                                                                   | 33.5 | 78.2 |
| 346 | T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CAAGGTTGA <sup>m</sup> CA*T <sup>m</sup> C*G*T*                                                                                                | 44.4 | 60.4 |
| 347 | <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CAAGGTTGA <sup>m</sup> C*A*T <sup>m</sup> C*G*                                                                                  | 35.4 | 67.6 |
| 348 | A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAAGGTTGA <sup>m</sup> C*A*T <sup>m</sup> C*                                                                                    | 61.9 | 66.1 |
| 349 | <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CAAGGTTG*A <sup>m</sup> C*A*T*                                                                                  | 67.3 | 72.0 |
| 350 | A <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CAAGGTT*G*A <sup>m</sup> C*A*                                                                                   | 64.0 | 72.7 |
| 351 | <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CAAGGT*T*G*A <sup>m</sup> C*                                                                    | 46.3 | 64.8 |
| 352 | T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CAAGG*T*T*G*A*                                                                                 | 55.9 | 73.2 |
| 353 | G*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CAAG*G*T*T*G*                                                                                | 31.9 | 53.3 |
| 354 | <sup>m</sup> C*G*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CAA*G*G*T*T*                                                                    | 29.1 | 57.6 |
| 355 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*G*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CA*A*G*G*T*                                                      | 33.5 | 57.7 |
| 356 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*G*T <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C*A*A*G*                           | 33.3 | 70.1 |
| 357 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CAGG <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C* | 40.3 | 65.4 |
| 358 | <sup>m</sup> C*A*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> AGGT <sup>m</sup> CAGT <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> T <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C*T*                                                        | 43.5 | 61.8 |
| 359 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CAGAA <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C*A*A*T*A*                                                                    | 30.7 | 71.0 |
| 360 | T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CAGAA <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C*A*A*T*                                                                    | 30.7 | 77.6 |
| 361 | T*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CAGAA <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*A*A*                                                                   | 29.7 | 66.5 |
| 362 | G*T*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*AA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CAGAA <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*A*                                                     | 22.9 | 72.7 |
| 363 | A*G*T*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*AA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CAGA*A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*                                                                   | 47.6 | 66.5 |
| 364 | <sup>m</sup> C*A*G*T*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CAG*A*A <sup>m</sup> C*T*                                                                   | 63.6 | 70.0 |
| 365 | G <sup>m</sup> C*A*G*T*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CA*G*A*A <sup>m</sup> C*                                                                  | 28.6 | 47.6 |
| 366 | G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*AGGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CAAA*G*T*G*G*                                                                                               | 18.1 | 41.7 |
| 367 | A*A*G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CA*A*A*G*T*                                                                                              | 48.5 | 68.1 |
| 368 | A*A*A*G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C*A*A*A*G*                                                                                             | 53.0 | 73.7 |
| 369 | G*G <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*AAGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> CA*A*A*G*A*                                                                                              | 43.7 | 80.9 |
| 370 | A*G*G <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CAAGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTA <sup>m</sup> C*A*A*A*G*                                                                                              | 41.8 | 76.8 |
| 371 | T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAGTATGGA*G*T*A*G*                                                                                                | 35.8 | 67.9 |

[0285]

|     |                                                                                                                                                          |      |      |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| 372 | T*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAGTATGG*A*G*T*A*                                                        | 35.7 | 58.3 |
| 373 | T*T*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAGTATG*G*A*G*T*                                                       | 33.9 | 65.5 |
| 374 | A*T*T*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAGTAT*G*G*A*G*                                                      | 51.1 | 54.0 |
| 375 | A*A*T*T*T <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAGTA*T*G*G*A*                                                      | 86.4 | 67.7 |
| 376 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*T*A*ATTT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C*A*G*T*A*                           | 35.6 | 72.8 |
| 377 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*T*AATTT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C*A*G*T*               | 32.4 | 60.4 |
| 378 | T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*TAATTT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*A*G*               | 26.7 | 71.7 |
| 379 | T*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*TAATTT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*A*                 | 20.4 | 73.9 |
| 380 | <sup>m</sup> C*T*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAATTT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*     | 28.1 | 86.4 |
| 381 | A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*T*TG TG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGA <sup>m</sup> C*T*T*T*G*                                                      | 32.4 | 44.6 |
| 382 | <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*TTG TG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGA <sup>m</sup> C*T*T*T*                                          | 33.4 | 58.2 |
| 383 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*TTG TG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGA <sup>m</sup> C*T*T*                             | 26.8 | 68.5 |
| 384 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*TTG TG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG*G*A <sup>m</sup> C*T*              | 16.5 | 43.4 |
| 385 | T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTG TG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT*G*G*A <sup>m</sup> C*                | 10.6 | 38.9 |
| 386 | G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTG TG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*G*A*                            | 23.0 | 37.4 |
| 387 | G*G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTG TG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*G*                             | 31.0 | 36.9 |
| 388 | G*G*G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTG TG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*                             | 45.9 | 47.5 |
| 389 | G*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> C*T*G*T*                             | 42.8 | 81.7 |
| 390 | A*G*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C*T*G*               | 28.1 | 51.0 |
| 391 | <sup>m</sup> C*A*G*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C*T* | 49.1 | 85.8 |
| 392 | G <sup>m</sup> C*A*G*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> T <sup>m</sup> C* | 34.4 | 65.8 |
| 393 | A*G <sup>m</sup> C*A*G*TG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> T*              | 40.5 | 72.6 |
| 394 | T*G*A*G <sup>m</sup> C*AGTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*                            | 91.8 | 57.9 |
| 395 | G <sup>m</sup> C*A*T*G*G <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTG*G*G*A <sup>m</sup> C*                                         | 38.5 | 60.3 |
| 396 | A*G <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CAGAA <sup>m</sup> C*A*G*A*                                          | 80.8 | 78.5 |
| 397 | T*A*T*A*T*GTT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*G*                                                       | 89.9 | 63.2 |
| 398 | G*T*A*T*A*TGTT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*                                                       | 55.2 | 64.3 |
| 399 | T*G*T*A*T*ATGTT <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*                                                        | 59.9 | 74.6 |
| 400 | G <sup>m</sup> C*A*G*G*G <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CTAT*G*T*A*T*                                                                    | 58.3 | 73.2 |
| 401 | G*G <sup>m</sup> C*A*G*GG <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CTA*T*G*T*A*                                                                    | 61.5 | 74.5 |
| 402 | G*G*G <sup>m</sup> C*A*GGG <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CT*A*T*G*T*                                                                    | 48.1 | 68.0 |
| 403 | T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> CTGGTGAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> A*G <sup>m</sup> C*                              | 21.9 | 54.5 |
| 404 | G*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> CTGGTGAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> A*G*                                           | 13.8 | 61.3 |
| 405 | A*G*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTGGTGAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> A*                                            | 15.1 | 55.2 |
| 406 | T*A*G*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTGGTGAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> A*                                          | 36.7 | 70.9 |
| 407 | A*T*A*G*T <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTGGTGAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> A*                                         | 42.4 | 76.6 |
| 408 | <sup>m</sup> C*A*T*A*G*T <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTGGTGAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> A*                          | 57.0 | 77.2 |
| 409 | T <sup>m</sup> C*A*T*A*GT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTGGTGAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> A*                         | 45.8 | 65.5 |
| 410 | <sup>m</sup> C*T*G*G*T <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTGGTGAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> A*                                            | 37.2 | 60.5 |
| 411 | A*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*GTG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CAGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*T <sup>m</sup> C*                             | 31.2 | 66.6 |
| 412 | A*A*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*GTG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CAGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*T*                                          | 41.2 | 73.5 |
| 413 | <sup>m</sup> C*T*A*A*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> G*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*                | 38.7 | 65.1 |
| 414 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*A*A*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> G*G <sup>m</sup> C*                | 31.9 | 64.8 |
| 415 | T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*A*AT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C*A*G*G*                           | 45.9 | 73.6 |
| 416 | G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*AAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTG <sup>m</sup> CTT <sup>m</sup> C*A*G*                            | 50.0 | 80.9 |
| 417 | A*G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> TAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTG <sup>m</sup> C*T*T <sup>m</sup> C*A*                             | 51.9 | 77.1 |
| 418 | <sup>m</sup> C*A*G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTG <sup>m</sup> C*T*T <sup>m</sup> C*                              | 53.2 | 68.4 |
| 419 | T <sup>m</sup> C*A*G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTG <sup>m</sup> C*T*T*                                           | 58.9 | 78.3 |

[0286]

|     |                                                                                                                                                          |      |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 420 | T*T <sup>m</sup> C*A*G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG*T*G <sup>m</sup> C*T*                                         | 51.1 | 72.9  |
| 421 | <sup>m</sup> C*T*T <sup>m</sup> C*A*GT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT*G*T*G <sup>m</sup> C*                            | 49.4 | 69.1  |
| 422 | G <sup>m</sup> C*T*T <sup>m</sup> C*AGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*T*G*                                         | 39.5 | 56.8  |
| 423 | G*G*A*G*T*TGTAAG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*T*T*G*                                                                   | 61.8 | 66.4  |
| 424 | G <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*T*GGT <sup>m</sup> CAAGG <sup>m</sup> CTT*T*G*G*G*                                                                     | 33.8 | 49.8  |
| 425 | T*G <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*TGGT <sup>m</sup> CAAGG <sup>m</sup> CT*T*T*G*G*                                                                     | 37.9 | 55.5  |
| 426 | G*T*G <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> CTGGT <sup>m</sup> CAAGG <sup>m</sup> C*T*T*T*G*                                                                     | 48.0 | 74.1  |
| 427 | G*G*T*G <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> CTGGT <sup>m</sup> CAAGG <sup>m</sup> C*T*T*T*                                                                     | 51.4 | 68.7  |
| 428 | T*G*A*G*G*TG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTGGT <sup>m</sup> CA*A*G*G <sup>m</sup> C*                                                                    | 38.0 | 72.9  |
| 429 | T*T*T <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> CATGG <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CAG*A*T*G*G*                                                                     | 87.5 | 84.7  |
| 430 | T*G <sup>m</sup> C*T*G*AGTTT <sup>m</sup> CTTTAG*G <sup>m</sup> C*A*G*                                                                                   | 61.8 | 94.7  |
| 431 | <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C*T*GAGTTT <sup>m</sup> CTTTA*G*G <sup>m</sup> C*A*                                                                      | 51.5 | 61.1  |
| 432 | G <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C*TGAGTTT <sup>m</sup> CTTT*A*G*G <sup>m</sup> C*                                                                      | 46.5 | 94.4  |
| 433 | G*G <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> CTGAGTTT <sup>m</sup> CTT*T*A*G*G*                                                                                   | 61.8 | 80.4  |
| 434 | A*G*G <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> CTGAGTTT <sup>m</sup> CT*T*T*A*G*                                                                                  | 68.1 | 74.7  |
| 435 | G*A*G*G <sup>m</sup> C*TG <sup>m</sup> CTGAGTTT <sup>m</sup> C*T*T*T*A*                                                                                  | 52.3 | 83.7  |
| 436 | T*G*A*G*G <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CTGAGTTT <sup>m</sup> C*T*T*T*                                                                                   | 62.3 | 71.5  |
| 437 | <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*AAGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAG*G*G*T*T*                            | 43.3 | 74.6  |
| 438 | A <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAAGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CA*G*G*G*T*                            | 53.4 | 78.8  |
| 439 | T*A <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAAGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C*A*G*G*G*                           | 34.5 | 74.9  |
| 440 | <sup>m</sup> C*T*A <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAAGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C*A*G*G*              | 35.4 | 73.6  |
| 441 | T <sup>m</sup> C*T*A <sup>m</sup> C*TG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAAGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*A*G*              | 65.7 | 84.0  |
| 442 | T*T <sup>m</sup> C*T*A <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAAGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*A*               | 47.9 | 93.1  |
| 443 | T*T*T <sup>m</sup> C*T*A <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAAGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> C*               | 53.6 | 85.3  |
| 444 | A*T*T*T <sup>m</sup> C*TA <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAAGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*                             | 72.4 | 100.6 |
| 445 | G*A*T*T*T <sup>m</sup> CTA <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAAG*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*                             | 68.6 | 79.7  |
| 446 | G*G*A*T*T*T <sup>m</sup> CTA <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAA*G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*                                         | 72.1 | 88.6  |
| 447 | T*G*G*A*T*T <sup>m</sup> CTA <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA*A*G*T <sup>m</sup> C*                                                       | 65.7 | 79.7  |
| 448 | <sup>m</sup> C*T*G*G*A*T <sup>m</sup> CTA <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*A*G*T*                                                        | 51.0 | 68.6  |
| 449 | A*T <sup>m</sup> C*T*T*AGG <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*A*G*A*                                                       | 43.6 | 74.1  |
| 450 | T*G*A*T <sup>m</sup> C*TTAGG <sup>m</sup> CTGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*A*                                          | 38.8 | 70.0  |
| 451 | T*T*T*A*T <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> CT*G*A*T <sup>m</sup> C*                                         | 51.0 | 76.2  |
| 452 | A*T*T*T*A*T <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C*T*G*A*T*                                                     | 55.2 | 77.7  |
| 453 | A*A*T*T*T*AT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C*T*G*A*                                                      | 68.1 | 71.1  |
| 454 | T*A*T*A*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAT <sup>m</sup> CTAG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*               | 60.1 | 88.2  |
| 455 | G*T*A*T*A*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAT <sup>m</sup> CTAG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*             | 64.2 | 85.2  |
| 456 | A*G*T*A*T*AT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTAT <sup>m</sup> CTAG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*                           | 62.8 | 86.2  |
| 457 | A*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAAGGG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CT*A*A <sup>m</sup> C*T* | 83.3 | 90.7  |
| 458 | G <sup>m</sup> C*A*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAGATGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAT*A*T*T <sup>m</sup> C*                            | 50.9 | 87.2  |
| 459 | G*G <sup>m</sup> C*T*T*AGGA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGA*A*A*G*A*                                                      | 59.8 | 71.1  |
| 460 | G*G <sup>m</sup> C*A*T*GATTGTGGG <sup>m</sup> CT*T*A*G*G*                                                                                                | 32.3 | 51.6  |
| 461 | A*G*G <sup>m</sup> C*A*TGATTGTGGG <sup>m</sup> C*T*T*A*G*                                                                                                | 31.0 | 60.2  |
| 462 | G*T*A*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTTT <sup>m</sup> CAAAG <sup>m</sup> C*T*G*A*                                         | 50.2 | 63.6  |
| 463 | G*G*T*A*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTTT <sup>m</sup> CAAA*G <sup>m</sup> C*T*G*                                        | 27.1 | 51.9  |
| 464 | G*G*G*T*A*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTTT <sup>m</sup> CAA*A*G <sup>m</sup> C*T*                                       | 45.6 | 64.5  |
| 465 | A*G*G*G*T*AA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTTT <sup>m</sup> CA*A*A*G <sup>m</sup> C*                                                      | 60.3 | 61.5  |
| 466 | <sup>m</sup> C*A*G*G*G*TAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTTT <sup>m</sup> C*A*A*A*G*                                                      | 59.2 | 82.8  |
| 467 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*G*G*GTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTTT <sup>m</sup> C*A*A*A*                                          | 48.5 | 57.9  |

|        |     |                                                                                                                                  |      |      |
|--------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| [0287] | 468 | <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A*G*GGTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTTT*T* <sup>m</sup> C*A*A*  | 37.8 | 70.2 |
|        | 469 | G* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A*GGGTAA <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTT*T* <sup>m</sup> C*A*   | 31.9 | 58.2 |
|        | 470 | T*G* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> C*AA <sup>m</sup> CATGG <sup>m</sup> CAAA* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> C*A*               | 42.1 | 70.5 |
|        | 471 | T* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*T*G* <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> CATGG <sup>m</sup> C*A*A*A* <sup>m</sup> C* | 45.2 | 77.7 |
|        | 472 | G*T* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*T*G* <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> CATGG* <sup>m</sup> C*A*A*A*              | 42.9 | 64.0 |

[0288] 14.带\*的核苷酸具有2'-O-MOE修饰;没有\*的核苷酸是2'-脱氧核苷;且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。核苷间键是硫代磷酸酯。

[0289] 15.%剩余mRNA是单剂2000nM Tau ASO处理24小时的SH-SY5Y细胞中的Tau mRNA水平与用PBS所处理的对照细胞的Tau mRNA水平相比。

[0290] 16.%剩余mRNA是单剂25nM Tau ASO处理48小时的Huh7细胞中的Tau mRNA的水平与用PBS所处理的对照细胞的Tau mRNA水平相比。

[0291] 选择表13中显著降低Tau表达的间隔体并在SH-SY5Y细胞中测试。如上所述测定具有5-甲基胞嘧啶的所选5-10-5间隔体的IC50值,并示于表14。

[0292] 表14:所选带5-甲基胞嘧啶的5-10-5间隔体在SH-SY5Y细胞中的IC50

| SEQ ID NO | ASO 序列 <sup>17</sup>                                                                                                                                          | IC50 (nM) |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|           |                                                                                                                                                               |           |
| 313       | <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*T*T*G* <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAGGT <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> C*T*G*G*T*                                             | 1115      |
| 327       | <sup>m</sup> C*T*G* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*TGTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CA <sup>m</sup> C*G*A*A* <sup>m</sup> C*                 | 844       |
| 329       | G*T* <sup>m</sup> C*T*G* <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A* <sup>m</sup> C*G*A*                              | 481       |
| 330       | <sup>m</sup> C*G*T* <sup>m</sup> C*T*G* <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A* <sup>m</sup> C*G*                | 555       |
| 331       | T* <sup>m</sup> C*G*T* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> CT* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A* <sup>m</sup> C* | 818       |
| 332       | A*T* <sup>m</sup> C*G*T* <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A*                              | 918       |
| 333       | <sup>m</sup> C*A*T* <sup>m</sup> C*G*T* <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*                | 981       |
| 334       | A* <sup>m</sup> C*A*T* <sup>m</sup> C*G*T* <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTG*G* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> C*                            | 608       |
| 335       | G*A* <sup>m</sup> C*A*T* <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGT*G*G* <sup>m</sup> C*T*                                            | 414       |
| 336       | T*G*A* <sup>m</sup> C*A*T* <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGT*G*G* <sup>m</sup> C*                                            | 393       |
| 338       | G*T*T*G*A* <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*T*G*                                                          | 588       |
| 340       | A*A*G*G*T*GAT <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CT*G* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*T*                                                          | 496       |
| 366       | G*T* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*AGGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CAAA*G*T*G*G*                                                          | 793       |
| 384       | <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> CTTGTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG*G*A* <sup>m</sup> C*T*                | 810       |
| 385       | T* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A* <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTTGTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CT*G*G*A* <sup>m</sup> C*                | 954       |
| 404       | G*T* <sup>m</sup> C*A* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> CTGGTGAAT <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A*A*G*                                                         | 12035     |
| 405       | A*G*T* <sup>m</sup> C*A* <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTGGTGAAT* <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A*A*                                                          | 743       |
| 381       | A* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> C*T* <sup>m</sup> TGTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGGA <sup>m</sup> C*T*T*T*G*                                            | 2737      |

[0294] 17.带\*的核苷酸具有2'-O-MOE修饰;没有\*的核苷酸是2'-脱氧核苷;且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。核苷间键是硫代磷酸酯。

[0295] 实施例11:具有5-甲基胞嘧啶的反义寡核苷酸抑制猴和人Tau表达

[0296] 选择显著下降Tau mRNA表达的一些间隔体并在COS1绿猴细胞中测试。结果呈现为Tau mRNA相对于PBS所处理对照细胞的剩余百分数。表15示出5-10-5间隔体在COS1细胞中的活性。

[0297] 表15:5-10-5MOE间隔体在Cos1细胞中抑制绿猴Tau mRNA

| SEQ ID NO  | ASO 序列 <sup>18</sup>                                                                                                                                    | % 剩余 Tau mRNA <sup>19</sup> |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 285        | G*G*T*T*G*A <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*T*                                                     | 39                          |
| 284        | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*G*T*A <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CGT*G*A*T <sup>m</sup> C*              | 61                          |
| 473        | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*G*T*A <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CAG <sup>m</sup> CG*T*G*A*T*            | 62                          |
| 474        | G*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*G <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CGTGT <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C* | 64                          |
| [0298] 386 | G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTTGTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*G*A*                          | 53                          |
| 335        | G*A <sup>m</sup> C*A*T <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGT*G*G <sup>m</sup> C*T*                                         | 39                          |
| 384        | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*T <sup>m</sup> CTTGTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTG*G*A <sup>m</sup> C*T*              | 51                          |
| 313        | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*T*G <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CAGGT <sup>m</sup> CAA <sup>m</sup> C*T*G*G*T*                                         | 37                          |
| 366        | G*T <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C* <sup>m</sup> C*AGGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> CAAA*G*T*G*G*                                                      | 35                          |
| 329        | G*T <sup>m</sup> C*T*G <sup>m</sup> C <sup>m</sup> CTGTGG <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> C*G*A*                           | 34                          |
| 405        | A*G*T <sup>m</sup> C*A <sup>m</sup> CT <sup>m</sup> CTGGTGAAT <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*A*                                                        | 37                          |

[0299] 18.带\*的核苷酸具有2'-O-MOE修饰;没有\*的核苷酸是2'-脱氧核苷;且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。核苷间键是硫代磷酸酯。

[0300] 19.%剩余mRNA是单剂2000nM Tau ASO处理24小时的Cos1细胞中的Tau mRNA水平与用PBS所处理的对照细胞的Tau mRNA水平相比。

[0301] 选择显著减少Tau mRNA表达的一些反义寡核苷酸并在人胚胎干细胞(hESC)衍生神经元中测试。结果呈现为Tau mRNA相对于PBS所处理对照细胞的剩余百分数。表16示出反义寡核苷酸在人神经元中的活性。

[0302] 表16:所选Tau ASO抑制hESC衍生神经元的人Tau表达

| SEQ ID NO  | ASO 序列 <sup>20</sup>                                                                                             | % 剩余 mRNA <sup>21</sup> |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 285        | G*G*T*T*G*A <sup>m</sup> CAT <sup>m</sup> CGT <sup>m</sup> CTG <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T*G*T*              | 9.8                     |
| [0303] 475 | <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*A*T*G <sup>m</sup> C*G*A*G <sup>m</sup> C*T*G*A*T*A*A*A*                           | 20.9                    |
| 476        | G <sup>m</sup> C*A*T <sup>m</sup> C*G*T <sup>m</sup> C*A*G <sup>m</sup> C*T*T*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*T* | 40.0                    |
| 477        | <sup>m</sup> C*T*T*T*G <sup>m</sup> C*T*T*T*T*A <sup>m</sup> C*T*G*A <sup>m</sup> C <sup>m</sup> C*              | 16.2                    |
| 478        | T <sup>m</sup> C*A*A <sup>m</sup> C*T*G*G*T*T*T*G*T*A*G*A <sup>m</sup> C*                                        | 34.9                    |

[0304] 20.带\*的核苷酸具有2'-O-MOE修饰;没有\*的核苷酸是2'-脱氧核苷;且<sup>m</sup>C表示5-甲基胞嘧啶。核苷间键是硫代磷酸酯。

[0305] 21.%剩余mRNA是单剂10μM Tau ASO处理10-14天的hESC衍生神经元中的Tau mRNA水平与用PBS所处理的对照细胞的Tau mRNA水平相比。

[0306] 实施例12:靶向MAPT的间隔体的体内测试

[0307] 使用实施例9中描述的方法测试所选5-10-5间隔体的体内活性。如表17所示,一些反义寡核苷酸抑制显著皮质和海马区的人Tau mRNA和蛋白表达。

[0308] 表17:由5-10-5MOE间隔体在体内抑制Tau mRNA和蛋白表达

[0309]

| SEQ<br>ID NO | 剂量<br>(ug) | 处理时长<br>(周) | ASO 处理后的%剩余<br>Tau mRNA <sup>22</sup> |     | ASO 处理后的%剩余<br>Tau 蛋白 <sup>23</sup> |     |
|--------------|------------|-------------|---------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
|              |            |             | 皮质                                    | 海马区 | 皮质                                  | 海马区 |
| 284          | 200        | 4           | 56                                    | 61  | 98                                  | 82  |
| 473          | 200        | 4           | 76                                    | 44  | 73                                  | 69  |
| 474          | 200        | 4           | 48                                    | 26  | 73                                  | 66  |
| 386          | 200        | 4           | 50                                    | 48  | 69                                  | 68  |
| 335          | 50         | 4           | N/T <sup>24</sup>                     | 76  | N/T                                 | 103 |
| 384          | 50         | 4           | N/T                                   | 65  | N/T                                 | 111 |
| 313          | 50         | 4           | N/T                                   | 98  | N/T                                 | 144 |

[0310] 22: %剩余Tau mRNA是hTau B AC转基因小鼠单次ICV注射所指ASO后4周所指脑组织中的Tau mRNA水平,与未用ASO处理的对照hTau BAC转基因小鼠相应脑组织中的Tau mRNA水平比较得到。

[0311] 23: %剩余Tau蛋白是hTau BAC转基因小鼠单次ICV注射所指ASO后4周所指脑组织中的Tau蛋白水平,与未用ASO处理的对照hTau BAC转基因小鼠相应脑组织中的Tau蛋白水平比较得到。

[0312] 24: N/T表示未测。

[0313] 除非另有说明,本文所用的科技术语的含义与熟悉本发明所属领域的技术人员通常所理解的相同。

[0314] 除非另有说明,没有具体详细描述的所有方法、步骤、技术和操作可以和已经以本身已知的方式被执行,正如本领域技术人员能明了的。例如,再次参考本文提及的标准手册和公知背景技术以及本文引用的其它参考文献。除非另有说明,在此引用的每个参考文献通过引用全文纳入。

[0315] 对本发明的主张是非限制性的,并且在下面提供。

[0316] 尽管已经在本文中详细公开具体的方面和权利要求书,这仅用于说明的目的通过举例的方式做出,并且不旨在限制所附权利要求的范围,或任何相应的后续申请的权利要求主题的范围。特别是,发明人预期可以对本公开进行各种替换、变更和修改而不脱离由权利要求书限定的本公开的精神和范围。核酸起始材料、感兴趣克隆或库类型的选择被认为对于知晓此处所描述各方面的普通技术人员而言是常规的。其他方面、优点和修改认为是在以下权利要求的范围之内。本领域技术人员会了解或能够确定仅采用常规实验即可获得本文所述的本发明具体方面的许多等同形式。这类等同形式应包含在下列权利要求的范围内。在此后提交的相应申请中权利要求范围内的重新起草可能是由于不同国家专利法的限制,而不应该被解释为放弃权利要求的主题。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 诺华股份有限公司
- [0003] <120> 降低Tau表达的组合物和方法
- [0004] <130> PAT057142-WO-PCT
- [0005] <140>
- [0006] <141>
- [0007] <150> 62/270,165
- [0008] <151> 2015-12-21
- [0009] <160> 506
- [0010] <170> PatentIn 3.5版
- [0011] <210> 1
- [0012] <211> 18
- [0013] <212> DNA
- [0014] <213> 人工序列
- [0015] <220>
- [0016] <221> 来源
- [0017] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"
- [0018] <400> 1
- [0019] gtccactaac ctttcagg 18
- [0020] <210> 2
- [0021] <211> 18
- [0022] <212> DNA
- [0023] <213> 人工序列
- [0024] <220>
- [0025] <221> 来源
- [0026] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"
- [0027] <400> 2
- [0028] gcatcgctcag cttacctt 18
- [0029] <210> 3
- [0030] <211> 18
- [0031] <212> DNA
- [0032] <213> 人工序列
- [0033] <220>
- [0034] <221> 来源
- [0035] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"
- [0036] <400> 3
- [0037] tatttgcacc tggagatg 18
- [0038] <210> 4
- [0039] <211> 18
- [0040] <212> DNA
- [0041] <213> 人工序列

---

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [0042] | <220>                     |
| [0043] | <221> 来源                  |
| [0044] | <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸" |
| [0045] | <400> 4                   |
| [0046] | gactattttgc acctggag 18   |
| [0047] | <210> 5                   |
| [0048] | <211> 18                  |
| [0049] | <212> DNA                 |
| [0050] | <213> 人工序列                |
| [0051] | <220>                     |
| [0052] | <221> 来源                  |
| [0053] | <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸" |
| [0054] | <400> 5                   |
| [0055] | catgcgagct gataaaat 18    |
| [0056] | <210> 6                   |
| [0057] | <211> 18                  |
| [0058] | <212> DNA                 |
| [0059] | <213> 人工序列                |
| [0060] | <220>                     |
| [0061] | <221> 来源                  |
| [0062] | <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸" |
| [0063] | <400> 6                   |
| [0064] | accatgcgag ctgataaa 18    |
| [0065] | <210> 7                   |
| [0066] | <211> 18                  |
| [0067] | <212> DNA                 |
| [0068] | <213> 人工序列                |
| [0069] | <220>                     |
| [0070] | <221> 来源                  |
| [0071] | <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸" |
| [0072] | <400> 7                   |
| [0073] | ccatgcgagc tgataaaa 18    |
| [0074] | <210> 8                   |
| [0075] | <211> 18                  |
| [0076] | <212> DNA                 |
| [0077] | <213> 人工序列                |
| [0078] | <220>                     |
| [0079] | <221> 来源                  |
| [0080] | <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸" |
| [0081] | <400> 8                   |
| [0082] | cgtcagctta ccttggt 18     |
| [0083] | <210> 9                   |

[0084] <211> 18  
[0085] <212> DNA  
[0086] <213> 人工序列  
[0087] <220>  
[0088] <221> 来源  
[0089] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0090] <400> 9  
[0091] tgaccatgcg agctgata 18  
[0092] <210> 10  
[0093] <211> 18  
[0094] <212> DNA  
[0095] <213> 人工序列  
[0096] <220>  
[0097] <221> 来源  
[0098] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0099] <400> 10  
[0100] atgcgagctg ataaaata 18  
[0101] <210> 11  
[0102] <211> 18  
[0103] <212> DNA  
[0104] <213> 人工序列  
[0105] <220>  
[0106] <221> 来源  
[0107] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0108] <400> 11  
[0109] tttgcacctg gagatgag 18  
[0110] <210> 12  
[0111] <211> 18  
[0112] <212> DNA  
[0113] <213> 人工序列  
[0114] <220>  
[0115] <221> 来源  
[0116] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0117] <400> 12  
[0118] ttgcacctgg agatgaga 18  
[0119] <210> 13  
[0120] <211> 18  
[0121] <212> DNA  
[0122] <213> 人工序列  
[0123] <220>  
[0124] <221> 来源  
[0125] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"

[0126] <400> 13  
[0127] atttgcacct ggagatga 18  
[0128] <210> 14  
[0129] <211> 18  
[0130] <212> DNA  
[0131] <213> 人工序列  
[0132] <220>  
[0133] <221> 来源  
[0134] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0135] <400> 14  
[0136] tccactaacc tttcaggc 18  
[0137] <210> 15  
[0138] <211> 18  
[0139] <212> DNA  
[0140] <213> 人工序列  
[0141] <220>  
[0142] <221> 来源  
[0143] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0144] <400> 15  
[0145] ggtttcaatc tgcaagaa 18  
[0146] <210> 16  
[0147] <211> 18  
[0148] <212> DNA  
[0149] <213> 人工序列  
[0150] <220>  
[0151] <221> 来源  
[0152] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0153] <400> 16  
[0154] ccactaacct ttcaggcc 18  
[0155] <210> 17  
[0156] <211> 18  
[0157] <212> DNA  
[0158] <213> 人工序列  
[0159] <220>  
[0160] <221> 来源  
[0161] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0162] <400> 17  
[0163] cactaacctt tcaggcca 18  
[0164] <210> 18  
[0165] <211> 18  
[0166] <212> DNA  
[0167] <213> 人工序列

[0168] <220>  
[0169] <221> 来源  
[0170] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0171] <400> 18  
[0172] actaaccttt caggccag 18  
[0173] <210> 19  
[0174] <211> 18  
[0175] <212> DNA  
[0176] <213> 人工序列  
[0177] <220>  
[0178] <221> 来源  
[0179] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0180] <400> 19  
[0181] gctcagccat cctgggtc 18  
[0182] <210> 20  
[0183] <211> 18  
[0184] <212> DNA  
[0185] <213> 人工序列  
[0186] <220>  
[0187] <221> 来源  
[0188] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0189] <400> 20  
[0190] gtttcaatct gcaagaag 18  
[0191] <210> 21  
[0192] <211> 18  
[0193] <212> DNA  
[0194] <213> 人工序列  
[0195] <220>  
[0196] <221> 来源  
[0197] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0198] <400> 21  
[0199] agttcacctg gggaaaga 18  
[0200] <210> 22  
[0201] <211> 18  
[0202] <212> DNA  
[0203] <213> 人工序列  
[0204] <220>  
[0205] <221> 来源  
[0206] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0207] <400> 22  
[0208] ttggaggttc acctggga 18  
[0209] <210> 23

[0210] <211> 18  
[0211] <212> DNA  
[0212] <213> 人工序列  
[0213] <220>  
[0214] <221> 来源  
[0215] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0216] <400> 23  
[0217] ggctacctgg tttatgat 18  
[0218] <210> 24  
[0219] <211> 18  
[0220] <212> DNA  
[0221] <213> 人工序列  
[0222] <220>  
[0223] <221> 来源  
[0224] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0225] <400> 24  
[0226] aaagttcacc tggggaaa 18  
[0227] <210> 25  
[0228] <211> 18  
[0229] <212> DNA  
[0230] <213> 人工序列  
[0231] <220>  
[0232] <221> 来源  
[0233] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0234] <400> 25  
[0235] gttcactgac cttgggtc 18  
[0236] <210> 26  
[0237] <211> 18  
[0238] <212> DNA  
[0239] <213> 人工序列  
[0240] <220>  
[0241] <221> 来源  
[0242] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0243] <400> 26  
[0244] caaagttcac ctggggaa 18  
[0245] <210> 27  
[0246] <211> 18  
[0247] <212> DNA  
[0248] <213> 人工序列  
[0249] <220>  
[0250] <221> 来源  
[0251] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[0252] <400> 27  
[0253] cagcttacct tggtttt 18  
[0254] <210> 28  
[0255] <211> 18  
[0256] <212> DNA  
[0257] <213> 人工序列  
[0258] <220>  
[0259] <221> 来源  
[0260] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0261] <400> 28  
[0262] gggctacctg gtttatga 18  
[0263] <210> 29  
[0264] <211> 18  
[0265] <212> DNA  
[0266] <213> 人工序列  
[0267] <220>  
[0268] <221> 来源  
[0269] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0270] <400> 29  
[0271] tcttcagctg gtgtatgt 18  
[0272] <210> 30  
[0273] <211> 18  
[0274] <212> DNA  
[0275] <213> 人工序列  
[0276] <220>  
[0277] <221> 来源  
[0278] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0279] <400> 30  
[0280] ttcaaagttc acctgggg 18  
[0281] <210> 31  
[0282] <211> 18  
[0283] <212> DNA  
[0284] <213> 人工序列  
[0285] <220>  
[0286] <221> 来源  
[0287] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0288] <400> 31  
[0289] ccctttacct ttttat 18  
[0290] <210> 32  
[0291] <211> 18  
[0292] <212> DNA  
[0293] <213> 人工序列

[0294] <220>  
[0295] <221> 来源  
[0296] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0297] <400> 32  
[0298] tgcttcttca gctggtgt 18  
[0299] <210> 33  
[0300] <211> 18  
[0301] <212> DNA  
[0302] <213> 人工序列  
[0303] <220>  
[0304] <221> 来源  
[0305] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0306] <400> 33  
[0307] tcagcttacc ttggcttt 18  
[0308] <210> 34  
[0309] <211> 18  
[0310] <212> DNA  
[0311] <213> 人工序列  
[0312] <220>  
[0313] <221> 来源  
[0314] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0315] <400> 34  
[0316] ctgcttcttc agctggtg 18  
[0317] <210> 35  
[0318] <211> 18  
[0319] <212> DNA  
[0320] <213> 人工序列  
[0321] <220>  
[0322] <221> 来源  
[0323] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0324] <400> 35  
[0325] ggccacctcc tagaacac 18  
[0326] <210> 36  
[0327] <211> 18  
[0328] <212> DNA  
[0329] <213> 人工序列  
[0330] <220>  
[0331] <221> 来源  
[0332] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0333] <400> 36  
[0334] tcttaccaga gctgggtg 18  
[0335] <210> 37

[0336] <211> 18  
[0337] <212> DNA  
[0338] <213> 人工序列  
[0339] <220>  
[0340] <221> 来源  
[0341] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0342] <400> 37  
[0343] aagttcacct ggggaaag 18  
[0344] <210> 38  
[0345] <211> 18  
[0346] <212> DNA  
[0347] <213> 人工序列  
[0348] <220>  
[0349] <221> 来源  
[0350] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0351] <400> 38  
[0352] gtcagcttac cttggctt 18  
[0353] <210> 39  
[0354] <211> 18  
[0355] <212> DNA  
[0356] <213> 人工序列  
[0357] <220>  
[0358] <221> 来源  
[0359] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0360] <400> 39  
[0361] ggggcctgat cacaaacc 18  
[0362] <210> 40  
[0363] <211> 18  
[0364] <212> DNA  
[0365] <213> 人工序列  
[0366] <220>  
[0367] <221> 来源  
[0368] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0369] <400> 40  
[0370] aggttcacct gggaagga 18  
[0371] <210> 41  
[0372] <211> 18  
[0373] <212> DNA  
[0374] <213> 人工序列  
[0375] <220>  
[0376] <221> 来源  
[0377] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[0378] <400> 41  
[0379] gcttaccttg gctttttt 18  
[0380] <210> 42  
[0381] <211> 18  
[0382] <212> DNA  
[0383] <213> 人工序列  
[0384] <220>  
[0385] <221> 来源  
[0386] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0387] <400> 42  
[0388] tcaaagttca cctgggga 18  
[0389] <210> 43  
[0390] <211> 18  
[0391] <212> DNA  
[0392] <213> 人工序列  
[0393] <220>  
[0394] <221> 来源  
[0395] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0396] <400> 43  
[0397] ccactctcac cttcccg 18  
[0398] <210> 44  
[0399] <211> 18  
[0400] <212> DNA  
[0401] <213> 人工序列  
[0402] <220>  
[0403] <221> 来源  
[0404] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0405] <400> 44  
[0406] ccccttttac ctttttat 18  
[0407] <210> 45  
[0408] <211> 18  
[0409] <212> DNA  
[0410] <213> 人工序列  
[0411] <220>  
[0412] <221> 来源  
[0413] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0414] <400> 45  
[0415] gaggttcacc tgggaagg 18  
[0416] <210> 46  
[0417] <211> 18  
[0418] <212> DNA  
[0419] <213> 人工序列

[0420] <220>  
[0421] <221> 来源  
[0422] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0423] <400> 46  
[0424] gttcacctgg gaaggaag 18  
[0425] <210> 47  
[0426] <211> 18  
[0427] <212> DNA  
[0428] <213> 人工序列  
[0429] <220>  
[0430] <221> 来源  
[0431] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0432] <400> 47  
[0433] cacctcctag aacacaac 18  
[0434] <210> 48  
[0435] <211> 18  
[0436] <212> DNA  
[0437] <213> 人工序列  
[0438] <220>  
[0439] <221> 来源  
[0440] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0441] <400> 48  
[0442] actctcacct tcccgcct 18  
[0443] <210> 49  
[0444] <211> 18  
[0445] <212> DNA  
[0446] <213> 人工序列  
[0447] <220>  
[0448] <221> 来源  
[0449] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0450] <400> 49  
[0451] ttcaatctgc aagaagag 18  
[0452] <210> 50  
[0453] <211> 18  
[0454] <212> DNA  
[0455] <213> 人工序列  
[0456] <220>  
[0457] <221> 来源  
[0458] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0459] <400> 50  
[0460] actgaccttg ggtcacgt 18  
[0461] <210> 51

[0462] <211> 18  
[0463] <212> DNA  
[0464] <213> 人工序列  
[0465] <220>  
[0466] <221> 来源  
[0467] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0468] <400> 51  
[0469] tttcaatctg caagaaga 18  
[0470] <210> 52  
[0471] <211> 18  
[0472] <212> DNA  
[0473] <213> 人工序列  
[0474] <220>  
[0475] <221> 来源  
[0476] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0477] <400> 52  
[0478] ttcttaccag agctgggt 18  
[0479] <210> 53  
[0480] <211> 18  
[0481] <212> DNA  
[0482] <213> 人工序列  
[0483] <220>  
[0484] <221> 来源  
[0485] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0486] <400> 53  
[0487] cagggtacc tggtttat 18  
[0488] <210> 54  
[0489] <211> 18  
[0490] <212> DNA  
[0491] <213> 人工序列  
[0492] <220>  
[0493] <221> 来源  
[0494] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0495] <400> 54  
[0496] gggcctgatc acaaacc 18  
[0497] <210> 55  
[0498] <211> 18  
[0499] <212> DNA  
[0500] <213> 人工序列  
[0501] <220>  
[0502] <221> 来源  
[0503] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[0504] <400> 55  
[0505] agggctacct ggtttatg 18  
[0506] <210> 56  
[0507] <211> 18  
[0508] <212> DNA  
[0509] <213> 人工序列  
[0510] <220>  
[0511] <221> 来源  
[0512] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0513] <400> 56  
[0514] ccacctccta gaacacaa 18  
[0515] <210> 57  
[0516] <211> 18  
[0517] <212> DNA  
[0518] <213> 人工序列  
[0519] <220>  
[0520] <221> 来源  
[0521] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0522] <400> 57  
[0523] cactgacctt gggtcacg 18  
[0524] <210> 58  
[0525] <211> 18  
[0526] <212> DNA  
[0527] <213> 人工序列  
[0528] <220>  
[0529] <221> 来源  
[0530] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0531] <400> 58  
[0532] cccctttacc tttttatt 18  
[0533] <210> 59  
[0534] <211> 18  
[0535] <212> DNA  
[0536] <213> 人工序列  
[0537] <220>  
[0538] <221> 来源  
[0539] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0540] <400> 59  
[0541] ttactgacc ttgggtca 18  
[0542] <210> 60  
[0543] <211> 18  
[0544] <212> DNA  
[0545] <213> 人工序列

[0546] <220>  
[0547] <221> 来源  
[0548] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0549] <400> 60  
[0550] ggccgtgatca caaacct 18  
[0551] <210> 61  
[0552] <211> 18  
[0553] <212> DNA  
[0554] <213> 人工序列  
[0555] <220>  
[0556] <221> 来源  
[0557] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0558] <400> 61  
[0559] cactctcacc ttcccgcc 18  
[0560] <210> 62  
[0561] <211> 18  
[0562] <212> DNA  
[0563] <213> 人工序列  
[0564] <220>  
[0565] <221> 来源  
[0566] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0567] <400> 62  
[0568] cctggccacc tcctagaa 18  
[0569] <210> 63  
[0570] <211> 18  
[0571] <212> DNA  
[0572] <213> 人工序列  
[0573] <220>  
[0574] <221> 来源  
[0575] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0576] <400> 63  
[0577] cctttacctt tttatttc 18  
[0578] <210> 64  
[0579] <211> 18  
[0580] <212> DNA  
[0581] <213> 人工序列  
[0582] <220>  
[0583] <221> 来源  
[0584] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0585] <400> 64  
[0586] tcactgacct tgggtcac 18  
[0587] <210> 65

[0588] <211> 18  
[0589] <212> DNA  
[0590] <213> 人工序列  
[0591] <220>  
[0592] <221> 来源  
[0593] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0594] <400> 65  
[0595] gcctgatcac aaaccctg 18  
[0596] <210> 66  
[0597] <211> 18  
[0598] <212> DNA  
[0599] <213> 人工序列  
[0600] <220>  
[0601] <221> 来源  
[0602] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0603] <400> 66  
[0604] ctttaccttt ttatttcc 18  
[0605] <210> 67  
[0606] <211> 18  
[0607] <212> DNA  
[0608] <213> 人工序列  
[0609] <220>  
[0610] <221> 来源  
[0611] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0612] <400> 67  
[0613] ttcttcagct ggtgtatg 18  
[0614] <210> 68  
[0615] <211> 18  
[0616] <212> DNA  
[0617] <213> 人工序列  
[0618] <220>  
[0619] <221> 来源  
[0620] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0621] <400> 68  
[0622] gccacctcct agaacaca 18  
[0623] <210> 69  
[0624] <211> 18  
[0625] <212> DNA  
[0626] <213> 人工序列  
[0627] <220>  
[0628] <221> 来源  
[0629] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[0630] <400> 69  
[0631] tctcaccttc ccgcctcc 18  
[0632] <210> 70  
[0633] <211> 18  
[0634] <212> DNA  
[0635] <213> 人工序列  
[0636] <220>  
[0637] <221> 来源  
[0638] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0639] <400> 70  
[0640] cttcttacca gagctggg 18  
[0641] <210> 71  
[0642] <211> 18  
[0643] <212> DNA  
[0644] <213> 人工序列  
[0645] <220>  
[0646] <221> 来源  
[0647] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0648] <400> 71  
[0649] ttcttcttac cagagctg 18  
[0650] <210> 72  
[0651] <211> 18  
[0652] <212> DNA  
[0653] <213> 人工序列  
[0654] <220>  
[0655] <221> 来源  
[0656] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0657] <400> 72  
[0658] atcagccccc tgtaaattg 18  
[0659] <210> 73  
[0660] <211> 18  
[0661] <212> DNA  
[0662] <213> 人工序列  
[0663] <220>  
[0664] <221> 来源  
[0665] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0666] <400> 73  
[0667] gcttcttcag ctggtgta 18  
[0668] <210> 74  
[0669] <211> 18  
[0670] <212> DNA  
[0671] <213> 人工序列

[0672] <220>  
[0673] <221> 来源  
[0674] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0675] <400> 74  
[0676] acagggtctac ctggttta 18  
[0677] <210> 75  
[0678] <211> 18  
[0679] <212> DNA  
[0680] <213> 人工序列  
[0681] <220>  
[0682] <221> 来源  
[0683] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0684] <400> 75  
[0685] ctcagccatc ctggttca 18  
[0686] <210> 76  
[0687] <211> 18  
[0688] <212> DNA  
[0689] <213> 人工序列  
[0690] <220>  
[0691] <221> 来源  
[0692] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0693] <400> 76  
[0694] cagccccctg taaatgaa 18  
[0695] <210> 77  
[0696] <211> 18  
[0697] <212> DNA  
[0698] <213> 人工序列  
[0699] <220>  
[0700] <221> 来源  
[0701] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0702] <400> 77  
[0703] gggctcagcc atcctggt 18  
[0704] <210> 78  
[0705] <211> 18  
[0706] <212> DNA  
[0707] <213> 人工序列  
[0708] <220>  
[0709] <221> 来源  
[0710] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0711] <400> 78  
[0712] tcttcttacc agagctgg 18  
[0713] <210> 79

[0714] <211> 18  
[0715] <212> DNA  
[0716] <213> 人工序列  
[0717] <220>  
[0718] <221> 来源  
[0719] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0720] <400> 79  
[0721] ctctcacctt cccgcctc 18  
[0722] <210> 80  
[0723] <211> 18  
[0724] <212> DNA  
[0725] <213> 人工序列  
[0726] <220>  
[0727] <221> 来源  
[0728] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0729] <400> 80  
[0730] tcagccccct gtaaata 18  
[0731] <210> 81  
[0732] <211> 18  
[0733] <212> DNA  
[0734] <213> 人工序列  
[0735] <220>  
[0736] <221> 来源  
[0737] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0738] <400> 81  
[0739] cttcttcagc tgggttat 18  
[0740] <210> 82  
[0741] <211> 18  
[0742] <212> DNA  
[0743] <213> 人工序列  
[0744] <220>  
[0745] <221> 来源  
[0746] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0747] <400> 82  
[0748] gggtcacctg ggaaggaa 18  
[0749] <210> 83  
[0750] <211> 18  
[0751] <212> DNA  
[0752] <213> 人工序列  
[0753] <220>  
[0754] <221> 来源  
[0755] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[0756] <400> 83  
[0757] catcagcccc ctgtaa 18  
[0758] <210> 84  
[0759] <211> 18  
[0760] <212> DNA  
[0761] <213> 人工序列  
[0762] <220>  
[0763] <221> 来源  
[0764] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0765] <400> 84  
[0766] accatcagcc ccctgtaa 18  
[0767] <210> 85  
[0768] <211> 25  
[0769] <212> DNA  
[0770] <213> 人工序列  
[0771] <220>  
[0772] <221> 来源  
[0773] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0774] <400> 85  
[0775] gtccactaac ctttcaggcc gtgtc 25  
[0776] <210> 86  
[0777] <211> 24  
[0778] <212> DNA  
[0779] <213> 人工序列  
[0780] <220>  
[0781] <221> 来源  
[0782] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0783] <400> 86  
[0784] gtccactaac ctttcaggcc gtgt 24  
[0785] <210> 87  
[0786] <211> 23  
[0787] <212> DNA  
[0788] <213> 人工序列  
[0789] <220>  
[0790] <221> 来源  
[0791] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0792] <400> 87  
[0793] gtccactaac ctttcaggcc gtg 23  
[0794] <210> 88  
[0795] <211> 22  
[0796] <212> DNA  
[0797] <213> 人工序列

[0798] <220>  
[0799] <221> 来源  
[0800] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0801] <400> 88  
[0802] gtccactaac ctttcaggcc gt 22  
[0803] <210> 89  
[0804] <211> 21  
[0805] <212> DNA  
[0806] <213> 人工序列  
[0807] <220>  
[0808] <221> 来源  
[0809] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0810] <400> 89  
[0811] gtccactaac ctttcaggcc g 21  
[0812] <210> 90  
[0813] <211> 20  
[0814] <212> DNA  
[0815] <213> 人工序列  
[0816] <220>  
[0817] <221> 来源  
[0818] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0819] <400> 90  
[0820] gtccactaac ctttcaggcc 20  
[0821] <210> 91  
[0822] <211> 19  
[0823] <212> DNA  
[0824] <213> 人工序列  
[0825] <220>  
[0826] <221> 来源  
[0827] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0828] <400> 91  
[0829] gtccactaac ctttcaggc 19  
[0830] <210> 92  
[0831] <211> 18  
[0832] <212> DNA  
[0833] <213> 人工序列  
[0834] <220>  
[0835] <221> 来源  
[0836] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0837] <400> 92  
[0838] gtccactaac ctttcagg 18  
[0839] <210> 93

[0840] <211> 17  
[0841] <212> DNA  
[0842] <213> 人工序列  
[0843] <220>  
[0844] <221> 来源  
[0845] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0846] <400> 93  
[0847] gtccactaac ctttcag 17  
[0848] <210> 94  
[0849] <211> 16  
[0850] <212> DNA  
[0851] <213> 人工序列  
[0852] <220>  
[0853] <221> 来源  
[0854] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0855] <400> 94  
[0856] gtccactaac ctttca 16  
[0857] <210> 95  
[0858] <211> 15  
[0859] <212> DNA  
[0860] <213> 人工序列  
[0861] <220>  
[0862] <221> 来源  
[0863] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0864] <400> 95  
[0865] gtccactaac ctttc 15  
[0866] <210> 96  
[0867] <211> 14  
[0868] <212> DNA  
[0869] <213> 人工序列  
[0870] <220>  
[0871] <221> 来源  
[0872] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0873] <400> 96  
[0874] gtccactaac cttt 14  
[0875] <210> 97  
[0876] <211> 13  
[0877] <212> DNA  
[0878] <213> 人工序列  
[0879] <220>  
[0880] <221> 来源  
[0881] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[0882] <400> 97  
[0883] gtccactaac ctt 13  
[0884] <210> 98  
[0885] <211> 12  
[0886] <212> DNA  
[0887] <213> 人工序列  
[0888] <220>  
[0889] <221> 来源  
[0890] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0891] <400> 98  
[0892] gtccactaac ct 12  
[0893] <210> 99  
[0894] <211> 25  
[0895] <212> DNA  
[0896] <213> 人工序列  
[0897] <220>  
[0898] <221> 来源  
[0899] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0900] <400> 99  
[0901] gcatcgtag cttaccttg ctttt 25  
[0902] <210> 100  
[0903] <211> 24  
[0904] <212> DNA  
[0905] <213> 人工序列  
[0906] <220>  
[0907] <221> 来源  
[0908] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0909] <400> 100  
[0910] gcatcgtag cttaccttg cttt 24  
[0911] <210> 101  
[0912] <211> 23  
[0913] <212> DNA  
[0914] <213> 人工序列  
[0915] <220>  
[0916] <221> 来源  
[0917] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0918] <400> 101  
[0919] gcatcgtag cttaccttg ctt 23  
[0920] <210> 102  
[0921] <211> 22  
[0922] <212> DNA  
[0923] <213> 人工序列

[0924] <220>  
[0925] <221> 来源  
[0926] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0927] <400> 102  
[0928] gcatcgtcag cttaccttgg ct 22  
[0929] <210> 103  
[0930] <211> 21  
[0931] <212> DNA  
[0932] <213> 人工序列  
[0933] <220>  
[0934] <221> 来源  
[0935] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0936] <400> 103  
[0937] gcatcgtcag cttaccttgg c 21  
[0938] <210> 104  
[0939] <211> 20  
[0940] <212> DNA  
[0941] <213> 人工序列  
[0942] <220>  
[0943] <221> 来源  
[0944] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0945] <400> 104  
[0946] gcatcgtcag cttaccttgg 20  
[0947] <210> 105  
[0948] <211> 19  
[0949] <212> DNA  
[0950] <213> 人工序列  
[0951] <220>  
[0952] <221> 来源  
[0953] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0954] <400> 105  
[0955] gcatcgtcag cttaccttg 19  
[0956] <210> 106  
[0957] <211> 18  
[0958] <212> DNA  
[0959] <213> 人工序列  
[0960] <220>  
[0961] <221> 来源  
[0962] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[0963] <400> 106  
[0964] gcatcgtcag cttacctt 18  
[0965] <210> 107

[0966] <211> 17  
[0967] <212> DNA  
[0968] <213> 人工序列  
[0969] <220>  
[0970] <221> 来源  
[0971] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0972] <400> 107  
[0973] gcatcgtcag cttacct 17  
[0974] <210> 108  
[0975] <211> 16  
[0976] <212> DNA  
[0977] <213> 人工序列  
[0978] <220>  
[0979] <221> 来源  
[0980] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0981] <400> 108  
[0982] gcatcgtcag cttacc 16  
[0983] <210> 109  
[0984] <211> 15  
[0985] <212> DNA  
[0986] <213> 人工序列  
[0987] <220>  
[0988] <221> 来源  
[0989] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0990] <400> 109  
[0991] gcatcgtcag cttac 15  
[0992] <210> 110  
[0993] <211> 14  
[0994] <212> DNA  
[0995] <213> 人工序列  
[0996] <220>  
[0997] <221> 来源  
[0998] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[0999] <400> 110  
[1000] gcatcgtcag ctta 14  
[1001] <210> 111  
[1002] <211> 13  
[1003] <212> DNA  
[1004] <213> 人工序列  
[1005] <220>  
[1006] <221> 来源  
[1007] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

|        |                                |
|--------|--------------------------------|
| [1008] | <400> 111                      |
| [1009] | gcatcgctcag ctt 13             |
| [1010] | <210> 112                      |
| [1011] | <211> 12                       |
| [1012] | <212> DNA                      |
| [1013] | <213> 人工序列                     |
| [1014] | <220>                          |
| [1015] | <221> 来源                       |
| [1016] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”      |
| [1017] | <400> 112                      |
| [1018] | gcatcgctcag ct 12              |
| [1019] | <210> 113                      |
| [1020] | <211> 25                       |
| [1021] | <212> DNA                      |
| [1022] | <213> 人工序列                     |
| [1023] | <220>                          |
| [1024] | <221> 来源                       |
| [1025] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”      |
| [1026] | <400> 113                      |
| [1027] | gactatttgc acctggagat gagag 25 |
| [1028] | <210> 114                      |
| [1029] | <211> 24                       |
| [1030] | <212> DNA                      |
| [1031] | <213> 人工序列                     |
| [1032] | <220>                          |
| [1033] | <221> 来源                       |
| [1034] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”      |
| [1035] | <400> 114                      |
| [1036] | gactatttgc acctggagat gaga 24  |
| [1037] | <210> 115                      |
| [1038] | <211> 23                       |
| [1039] | <212> DNA                      |
| [1040] | <213> 人工序列                     |
| [1041] | <220>                          |
| [1042] | <221> 来源                       |
| [1043] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”      |
| [1044] | <400> 115                      |
| [1045] | gactatttgc acctggagat gag 23   |
| [1046] | <210> 116                      |
| [1047] | <211> 22                       |
| [1048] | <212> DNA                      |
| [1049] | <213> 人工序列                     |

[1050] <220>  
[1051] <221> 来源  
[1052] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1053] <400> 116  
[1054] gactatttgc acctggagat ga 22  
[1055] <210> 117  
[1056] <211> 21  
[1057] <212> DNA  
[1058] <213> 人工序列  
[1059] <220>  
[1060] <221> 来源  
[1061] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1062] <400> 117  
[1063] gactatttgc acctggagat g 21  
[1064] <210> 118  
[1065] <211> 20  
[1066] <212> DNA  
[1067] <213> 人工序列  
[1068] <220>  
[1069] <221> 来源  
[1070] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1071] <400> 118  
[1072] gactatttgc acctggagat 20  
[1073] <210> 119  
[1074] <211> 19  
[1075] <212> DNA  
[1076] <213> 人工序列  
[1077] <220>  
[1078] <221> 来源  
[1079] <223> /note=“Description of 人工序列: Synthetic  
[1080] oligonucleotide”  
[1081] <400> 119  
[1082] gactatttgc acctggaga 19  
[1083] <210> 120  
[1084] <211> 18  
[1085] <212> DNA  
[1086] <213> 人工序列  
[1087] <220>  
[1088] <221> 来源  
[1089] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1090] <400> 120  
[1091] gactatttgc acctggag 18

---

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [1092] | <210> 121                 |
| [1093] | <211> 17                  |
| [1094] | <212> DNA                 |
| [1095] | <213> 人工序列                |
| [1096] | <220>                     |
| [1097] | <221> 来源                  |
| [1098] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1099] | <400> 121                 |
| [1100] | gactattttgc acctgga 17    |
| [1101] | <210> 122                 |
| [1102] | <211> 16                  |
| [1103] | <212> DNA                 |
| [1104] | <213> 人工序列                |
| [1105] | <220>                     |
| [1106] | <221> 来源                  |
| [1107] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1108] | <400> 122                 |
| [1109] | gactattttgc acctgg 16     |
| [1110] | <210> 123                 |
| [1111] | <211> 15                  |
| [1112] | <212> DNA                 |
| [1113] | <213> 人工序列                |
| [1114] | <220>                     |
| [1115] | <221> 来源                  |
| [1116] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1117] | <400> 123                 |
| [1118] | gactattttgc acctg 15      |
| [1119] | <210> 124                 |
| [1120] | <211> 14                  |
| [1121] | <212> DNA                 |
| [1122] | <213> 人工序列                |
| [1123] | <220>                     |
| [1124] | <221> 来源                  |
| [1125] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1126] | <400> 124                 |
| [1127] | gactattttgc acct 14       |
| [1128] | <210> 125                 |
| [1129] | <211> 13                  |
| [1130] | <212> DNA                 |
| [1131] | <213> 人工序列                |
| [1132] | <220>                     |
| [1133] | <221> 来源                  |

[1134] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1135] <400> 125  
[1136] gactatttgc acc 13  
[1137] <210> 126  
[1138] <211> 12  
[1139] <212> DNA  
[1140] <213> 人工序列  
[1141] <220>  
[1142] <221> 来源  
[1143] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1144] <400> 126  
[1145] gactatttgc ac 12  
[1146] <210> 127  
[1147] <211> 25  
[1148] <212> DNA  
[1149] <213> 人工序列  
[1150] <220>  
[1151] <221> 来源  
[1152] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1153] <400> 127  
[1154] ccatgcgagc tgataaaata taaaa 25  
[1155] <210> 128  
[1156] <211> 24  
[1157] <212> DNA  
[1158] <213> 人工序列  
[1159] <220>  
[1160] <221> 来源  
[1161] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1162] <400> 128  
[1163] ccatgcgagc tgataaaata taaa 24  
[1164] <210> 129  
[1165] <211> 23  
[1166] <212> DNA  
[1167] <213> 人工序列  
[1168] <220>  
[1169] <221> 来源  
[1170] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1171] <400> 129  
[1172] ccatgcgagc tgataaaata taa 23  
[1173] <210> 130  
[1174] <211> 22  
[1175] <212> DNA

[1176] <213> 人工序列  
[1177] <220>  
[1178] <221> 来源  
[1179] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1180] <400> 130  
[1181] ccatgcgagc tgataaaata ta 22  
[1182] <210> 131  
[1183] <211> 21  
[1184] <212> DNA  
[1185] <213> 人工序列  
[1186] <220>  
[1187] <221> 来源  
[1188] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1189] <400> 131  
[1190] ccatgcgagc tgataaaata t 21  
[1191] <210> 132  
[1192] <211> 20  
[1193] <212> DNA  
[1194] <213> 人工序列  
[1195] <220>  
[1196] <221> 来源  
[1197] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1198] <400> 132  
[1199] ccatgcgagc tgataaaata 20  
[1200] <210> 133  
[1201] <211> 19  
[1202] <212> DNA  
[1203] <213> 人工序列  
[1204] <220>  
[1205] <221> 来源  
[1206] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1207] <400> 133  
[1208] ccatgcgagc tgataaaat 19  
[1209] <210> 134  
[1210] <211> 18  
[1211] <212> DNA  
[1212] <213> 人工序列  
[1213] <220>  
[1214] <221> 来源  
[1215] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1216] <400> 134  
[1217] ccatgcgagc tgataaaa 18

[1218] <210> 135  
[1219] <211> 17  
[1220] <212> DNA  
[1221] <213> 人工序列  
[1222] <220>  
[1223] <221> 来源  
[1224] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1225] <400> 135  
[1226] ccatgcgagc tgataaa 17  
[1227] <210> 136  
[1228] <211> 16  
[1229] <212> DNA  
[1230] <213> 人工序列  
[1231] <220>  
[1232] <221> 来源  
[1233] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1234] <400> 136  
[1235] ccatgcgagc tgataa 16  
[1236] <210> 137  
[1237] <211> 15  
[1238] <212> DNA  
[1239] <213> 人工序列  
[1240] <220>  
[1241] <221> 来源  
[1242] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1243] <400> 137  
[1244] ccatgcgagc tgata 15  
[1245] <210> 138  
[1246] <211> 14  
[1247] <212> DNA  
[1248] <213> 人工序列  
[1249] <220>  
[1250] <221> 来源  
[1251] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1252] <400> 138  
[1253] ccatgcgagc tgat 14  
[1254] <210> 139  
[1255] <211> 13  
[1256] <212> DNA  
[1257] <213> 人工序列  
[1258] <220>  
[1259] <221> 来源

[1260] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1261] <400> 139  
[1262] ccatgcgagc tga 13  
[1263] <210> 140  
[1264] <211> 12  
[1265] <212> DNA  
[1266] <213> 人工序列  
[1267] <220>  
[1268] <221> 来源  
[1269] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1270] <400> 140  
[1271] ccatgcgagc tg 12  
[1272] <210> 141  
[1273] <211> 17  
[1274] <212> DNA  
[1275] <213> 人工序列  
[1276] <220>  
[1277] <221> 来源  
[1278] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1279] <400> 141  
[1280] agccatcctg gttcaaa 17  
[1281] <210> 142  
[1282] <211> 17  
[1283] <212> DNA  
[1284] <213> 人工序列  
[1285] <220>  
[1286] <221> 来源  
[1287] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1288] <400> 142  
[1289] cagccatcct ggttcaa 17  
[1290] <210> 143  
[1291] <211> 17  
[1292] <212> DNA  
[1293] <213> 人工序列  
[1294] <220>  
[1295] <221> 来源  
[1296] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1297] <400> 143  
[1298] tcagccatcc tggttca 17  
[1299] <210> 144  
[1300] <211> 17  
[1301] <212> DNA

- [1302] <213> 人工序列  
[1303] <220>  
[1304] <221> 来源  
[1305] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1306] <400> 144  
[1307] ctcagccatc ctggttc 17  
[1308] <210> 145  
[1309] <211> 17  
[1310] <212> DNA  
[1311] <213> 人工序列  
[1312] <220>  
[1313] <221> 来源  
[1314] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1315] <400> 145  
[1316] ggccagcgtc cgtgtca 17  
[1317] <210> 146  
[1318] <211> 17  
[1319] <212> DNA  
[1320] <213> 人工序列  
[1321] <220>  
[1322] <221> 来源  
[1323] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1324] <400> 146  
[1325] gccagcgtcc gtgtcac 17  
[1326] <210> 147  
[1327] <211> 17  
[1328] <212> DNA  
[1329] <213> 人工序列  
[1330] <220>  
[1331] <221> 来源  
[1332] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1333] <400> 147  
[1334] ccagcgtccg tgtcacc 17  
[1335] <210> 148  
[1336] <211> 17  
[1337] <212> DNA  
[1338] <213> 人工序列  
[1339] <220>  
[1340] <221> 来源  
[1341] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1342] <400> 148  
[1343] cagcgtccgt gtcacc 17

---

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [1344] | <210> 149                 |
| [1345] | <211> 17                  |
| [1346] | <212> DNA                 |
| [1347] | <213> 人工序列                |
| [1348] | <220>                     |
| [1349] | <221> 来源                  |
| [1350] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1351] | <400> 149                 |
| [1352] | gtctccaatg cctgctt 17     |
| [1353] | <210> 150                 |
| [1354] | <211> 17                  |
| [1355] | <212> DNA                 |
| [1356] | <213> 人工序列                |
| [1357] | <220>                     |
| [1358] | <221> 来源                  |
| [1359] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1360] | <400> 150                 |
| [1361] | tgtctccaat gcctgct 17     |
| [1362] | <210> 151                 |
| [1363] | <211> 17                  |
| [1364] | <212> DNA                 |
| [1365] | <213> 人工序列                |
| [1366] | <220>                     |
| [1367] | <221> 来源                  |
| [1368] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1369] | <400> 151                 |
| [1370] | gtgtctccaa tgcctgc 17     |
| [1371] | <210> 152                 |
| [1372] | <211> 17                  |
| [1373] | <212> DNA                 |
| [1374] | <213> 人工序列                |
| [1375] | <220>                     |
| [1376] | <221> 来源                  |
| [1377] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1378] | <400> 152                 |
| [1379] | ggtgtctcca atgcctg 17     |
| [1380] | <210> 153                 |
| [1381] | <211> 17                  |
| [1382] | <212> DNA                 |
| [1383] | <213> 人工序列                |
| [1384] | <220>                     |
| [1385] | <221> 来源                  |

- [1386] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [1387] <400> 153
- [1388] tcacgtgacc agcagct 17
- [1389] <210> 154
- [1390] <211> 17
- [1391] <212> DNA
- [1392] <213> 人工序列
- [1393] <220>
- [1394] <221> 来源
- [1395] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [1396] <400> 154
- [1397] cacgtgacca gcagctt 17
- [1398] <210> 155
- [1399] <211> 17
- [1400] <212> DNA
- [1401] <213> 人工序列
- [1402] <220>
- [1403] <221> 来源
- [1404] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [1405] <400> 155
- [1406] acgtgaccag cagcttc 17
- [1407] <210> 156
- [1408] <211> 17
- [1409] <212> DNA
- [1410] <213> 人工序列
- [1411] <220>
- [1412] <221> 来源
- [1413] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [1414] <400> 156
- [1415] cgaagctgct ggtcacg 17
- [1416] <210> 157
- [1417] <211> 17
- [1418] <212> DNA
- [1419] <213> 人工序列
- [1420] <220>
- [1421] <221> 来源
- [1422] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [1423] <400> 157
- [1424] tttgctttta ctgacca 17
- [1425] <210> 158
- [1426] <211> 17
- [1427] <212> DNA

[1428] <213> 人工序列  
[1429] <220>  
[1430] <221> 来源  
[1431] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1432] <400> 158  
[1433] ctttgctttt actgacc 17  
[1434] <210> 159  
[1435] <211> 17  
[1436] <212> DNA  
[1437] <213> 人工序列  
[1438] <220>  
[1439] <221> 来源  
[1440] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1441] <400> 159  
[1442] tctttgcttt tactgac 17  
[1443] <210> 160  
[1444] <211> 17  
[1445] <212> DNA  
[1446] <213> 人工序列  
[1447] <220>  
[1448] <221> 来源  
[1449] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1450] <400> 160  
[1451] gtctttgctt ttactga 17  
[1452] <210> 161  
[1453] <211> 17  
[1454] <212> DNA  
[1455] <213> 人工序列  
[1456] <220>  
[1457] <221> 来源  
[1458] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1459] <400> 161  
[1460] tttttgtca tcgcttc 17  
[1461] <210> 162  
[1462] <211> 17  
[1463] <212> DNA  
[1464] <213> 人工序列  
[1465] <220>  
[1466] <221> 来源  
[1467] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1468] <400> 162  
[1469] tttttgcat cgcttcc 17

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [1470] | <210> 163                 |
| [1471] | <211> 17                  |
| [1472] | <212> DNA                 |
| [1473] | <213> 人工序列                |
| [1474] | <220>                     |
| [1475] | <221> 来源                  |
| [1476] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1477] | <400> 163                 |
| [1478] | ttttgtcatc gcttcca 17     |
| [1479] | <210> 164                 |
| [1480] | <211> 17                  |
| [1481] | <212> DNA                 |
| [1482] | <213> 人工序列                |
| [1483] | <220>                     |
| [1484] | <221> 来源                  |
| [1485] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1486] | <400> 164                 |
| [1487] | tttgtcatcg cttccag 17     |
| [1488] | <210> 165                 |
| [1489] | <211> 17                  |
| [1490] | <212> DNA                 |
| [1491] | <213> 人工序列                |
| [1492] | <220>                     |
| [1493] | <221> 来源                  |
| [1494] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1495] | <400> 165                 |
| [1496] | atcttcgttt taccatc 17     |
| [1497] | <210> 166                 |
| [1498] | <211> 17                  |
| [1499] | <212> DNA                 |
| [1500] | <213> 人工序列                |
| [1501] | <220>                     |
| [1502] | <221> 来源                  |
| [1503] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1504] | <400> 166                 |
| [1505] | gatcttcggtt ttaccat 17    |
| [1506] | <210> 167                 |
| [1507] | <211> 17                  |
| [1508] | <212> DNA                 |
| [1509] | <213> 人工序列                |
| [1510] | <220>                     |
| [1511] | <221> 来源                  |

- [1512] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1513] <400> 167  
[1514] cgatcttcgt tttacca 17  
[1515] <210> 168  
[1516] <211> 17  
[1517] <212> DNA  
[1518] <213> 人工序列  
[1519] <220>  
[1520] <221> 来源  
[1521] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1522] <400> 168  
[1523] gcgatcttcg ttttacc 17  
[1524] <210> 169  
[1525] <211> 17  
[1526] <212> DNA  
[1527] <213> 人工序列  
[1528] <220>  
[1529] <221> 来源  
[1530] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1531] <400> 169  
[1532] tgggtggtgt ctttgga 17  
[1533] <210> 170  
[1534] <211> 17  
[1535] <212> DNA  
[1536] <213> 人工序列  
[1537] <220>  
[1538] <221> 来源  
[1539] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1540] <400> 170  
[1541] gggtggtgtc tttggag 17  
[1542] <210> 171  
[1543] <211> 17  
[1544] <212> DNA  
[1545] <213> 人工序列  
[1546] <220>  
[1547] <221> 来源  
[1548] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1549] <400> 171  
[1550] ggtggtgtct ttggagc 17  
[1551] <210> 172  
[1552] <211> 17  
[1553] <212> DNA

[1554] <213> 人工序列  
[1555] <220>  
[1556] <221> 来源  
[1557] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1558] <400> 172  
[1559] gtggtgtctt tggagcg 17  
[1560] <210> 173  
[1561] <211> 17  
[1562] <212> DNA  
[1563] <213> 人工序列  
[1564] <220>  
[1565] <221> 来源  
[1566] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1567] <400> 173  
[1568] atcccctgat tttggag 17  
[1569] <210> 174  
[1570] <211> 17  
[1571] <212> DNA  
[1572] <213> 人工序列  
[1573] <220>  
[1574] <221> 来源  
[1575] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1576] <400> 174  
[1577] gatcccctga ttttggga 17  
[1578] <210> 175  
[1579] <211> 17  
[1580] <212> DNA  
[1581] <213> 人工序列  
[1582] <220>  
[1583] <221> 来源  
[1584] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1585] <400> 175  
[1586] cgatcccctg attttgg 17  
[1587] <210> 176  
[1588] <211> 17  
[1589] <212> DNA  
[1590] <213> 人工序列  
[1591] <220>  
[1592] <221> 来源  
[1593] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1594] <400> 176  
[1595] gcgatcccct gattttg 17

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [1596] | <210> 177                 |
| [1597] | <211> 17                  |
| [1598] | <212> DNA                 |
| [1599] | <213> 人工序列                |
| [1600] | <220>                     |
| [1601] | <221> 来源                  |
| [1602] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1603] | <400> 177                 |
| [1604] | gcctcccggc tggtgct 17     |
| [1605] | <210> 178                 |
| [1606] | <211> 17                  |
| [1607] | <212> DNA                 |
| [1608] | <213> 人工序列                |
| [1609] | <220>                     |
| [1610] | <221> 来源                  |
| [1611] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1612] | <400> 178                 |
| [1613] | cctcccggct ggtgctt 17     |
| [1614] | <210> 179                 |
| [1615] | <211> 17                  |
| [1616] | <212> DNA                 |
| [1617] | <213> 人工序列                |
| [1618] | <220>                     |
| [1619] | <221> 来源                  |
| [1620] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1621] | <400> 179                 |
| [1622] | ctcccggctg gtgcttc 17     |
| [1623] | <210> 180                 |
| [1624] | <211> 17                  |
| [1625] | <212> DNA                 |
| [1626] | <213> 人工序列                |
| [1627] | <220>                     |
| [1628] | <221> 来源                  |
| [1629] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1630] | <400> 180                 |
| [1631] | tcccggctgg tgcttca 17     |
| [1632] | <210> 181                 |
| [1633] | <211> 17                  |
| [1634] | <212> DNA                 |
| [1635] | <213> 人工序列                |
| [1636] | <220>                     |
| [1637] | <221> 来源                  |

[1638] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1639] <400> 181  
[1640] actggtttgt agactat 17  
[1641] <210> 182  
[1642] <211> 17  
[1643] <212> DNA  
[1644] <213> 人工序列  
[1645] <220>  
[1646] <221> 来源  
[1647] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1648] <400> 182  
[1649] aactggtttg tagacta 17  
[1650] <210> 183  
[1651] <211> 17  
[1652] <212> DNA  
[1653] <213> 人工序列  
[1654] <220>  
[1655] <221> 来源  
[1656] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1657] <400> 183  
[1658] caactggttt gtagact 17  
[1659] <210> 184  
[1660] <211> 17  
[1661] <212> DNA  
[1662] <213> 人工序列  
[1663] <220>  
[1664] <221> 来源  
[1665] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1666] <400> 184  
[1667] tcaactggtt ttagac 17  
[1668] <210> 185  
[1669] <211> 17  
[1670] <212> DNA  
[1671] <213> 人工序列  
[1672] <220>  
[1673] <221> 来源  
[1674] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1675] <400> 185  
[1676] tatgatggat gttgcct 17  
[1677] <210> 186  
[1678] <211> 17  
[1679] <212> DNA

[1680] <213> 人工序列  
[1681] <220>  
[1682] <221> 来源  
[1683] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1684] <400> 186  
[1685] atgatggatg ttgccta 17  
[1686] <210> 187  
[1687] <211> 17  
[1688] <212> DNA  
[1689] <213> 人工序列  
[1690] <220>  
[1691] <221> 来源  
[1692] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1693] <400> 187  
[1694] tgatggatgt tgcctaa 17  
[1695] <210> 188  
[1696] <211> 17  
[1697] <212> DNA  
[1698] <213> 人工序列  
[1699] <220>  
[1700] <221> 来源  
[1701] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1702] <400> 188  
[1703] gatggatgtt gcctaata 17  
[1704] <210> 189  
[1705] <211> 17  
[1706] <212> DNA  
[1707] <213> 人工序列  
[1708] <220>  
[1709] <221> 来源  
[1710] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1711] <400> 189  
[1712] ttttacttcc acctggc 17  
[1713] <210> 190  
[1714] <211> 17  
[1715] <212> DNA  
[1716] <213> 人工序列  
[1717] <220>  
[1718] <221> 来源  
[1719] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1720] <400> 190  
[1721] attttacttc cacctgg 17

---

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [1722] | <210> 191                 |
| [1723] | <211> 17                  |
| [1724] | <212> DNA                 |
| [1725] | <213> 人工序列                |
| [1726] | <220>                     |
| [1727] | <221> 来源                  |
| [1728] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1729] | <400> 191                 |
| [1730] | gattttactt ccacctg 17     |
| [1731] | <210> 192                 |
| [1732] | <211> 17                  |
| [1733] | <212> DNA                 |
| [1734] | <213> 人工序列                |
| [1735] | <220>                     |
| [1736] | <221> 来源                  |
| [1737] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1738] | <400> 192                 |
| [1739] | agattttact tccacct 17     |
| [1740] | <210> 193                 |
| [1741] | <211> 17                  |
| [1742] | <212> DNA                 |
| [1743] | <213> 人工序列                |
| [1744] | <220>                     |
| [1745] | <221> 来源                  |
| [1746] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1747] | <400> 193                 |
| [1748] | atttcctccg ccaggga 17     |
| [1749] | <210> 194                 |
| [1750] | <211> 17                  |
| [1751] | <212> DNA                 |
| [1752] | <213> 人工序列                |
| [1753] | <220>                     |
| [1754] | <221> 来源                  |
| [1755] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1756] | <400> 194                 |
| [1757] | tttcctccgc caggga 17      |
| [1758] | <210> 195                 |
| [1759] | <211> 17                  |
| [1760] | <212> DNA                 |
| [1761] | <213> 人工序列                |
| [1762] | <220>                     |
| [1763] | <221> 来源                  |

[1764] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1765] <400> 195  
[1766] ttctctccgcc agggacg 17  
[1767] <210> 196  
[1768] <211> 17  
[1769] <212> DNA  
[1770] <213> 人工序列  
[1771] <220>  
[1772] <221> 来源  
[1773] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1774] <400> 196  
[1775] tcctccgccca gggacgt 17  
[1776] <210> 197  
[1777] <211> 17  
[1778] <212> DNA  
[1779] <213> 人工序列  
[1780] <220>  
[1781] <221> 来源  
[1782] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1783] <400> 197  
[1784] aaggtcagct tgtgggt 17  
[1785] <210> 198  
[1786] <211> 17  
[1787] <212> DNA  
[1788] <213> 人工序列  
[1789] <220>  
[1790] <221> 来源  
[1791] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1792] <400> 198  
[1793] gaaggtcagc ttgtggg 17  
[1794] <210> 199  
[1795] <211> 17  
[1796] <212> DNA  
[1797] <213> 人工序列  
[1798] <220>  
[1799] <221> 来源  
[1800] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1801] <400> 199  
[1802] ggaaggtcag cttgtgg 17  
[1803] <210> 200  
[1804] <211> 17  
[1805] <212> DNA

- [1806] <213> 人工序列  
[1807] <220>  
[1808] <221> 来源  
[1809] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1810] <400> 200  
[1811] cggaaggtca gcttgtg 17  
[1812] <210> 201  
[1813] <211> 17  
[1814] <212> DNA  
[1815] <213> 人工序列  
[1816] <220>  
[1817] <221> 来源  
[1818] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1819] <400> 201  
[1820] accctgcttg gccagg 17  
[1821] <210> 202  
[1822] <211> 17  
[1823] <212> DNA  
[1824] <213> 人工序列  
[1825] <220>  
[1826] <221> 来源  
[1827] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1828] <400> 202  
[1829] ccctgcttgg ccaggga 17  
[1830] <210> 203  
[1831] <211> 17  
[1832] <212> DNA  
[1833] <213> 人工序列  
[1834] <220>  
[1835] <221> 来源  
[1836] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1837] <400> 203  
[1838] cctgcttggc cagggag 17  
[1839] <210> 204  
[1840] <211> 17  
[1841] <212> DNA  
[1842] <213> 人工序列  
[1843] <220>  
[1844] <221> 来源  
[1845] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1846] <400> 204  
[1847] ctgcttggcc agggagg 17

---

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [1848] | <210> 205                 |
| [1849] | <211> 20                  |
| [1850] | <212> DNA                 |
| [1851] | <213> 人工序列                |
| [1852] | <220>                     |
| [1853] | <221> 来源                  |
| [1854] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1855] | <400> 205                 |
| [1856] | ccgtacgtcc cagcgtgatc 20  |
| [1857] | <210> 206                 |
| [1858] | <211> 20                  |
| [1859] | <212> DNA                 |
| [1860] | <213> 人工序列                |
| [1861] | <220>                     |
| [1862] | <221> 来源                  |
| [1863] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1864] | <400> 206                 |
| [1865] | ggctcagcca tcctggttca 20  |
| [1866] | <210> 207                 |
| [1867] | <211> 20                  |
| [1868] | <212> DNA                 |
| [1869] | <213> 人工序列                |
| [1870] | <220>                     |
| [1871] | <221> 来源                  |
| [1872] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1873] | <400> 207                 |
| [1874] | cccgtacgtc ccagcgtgat 20  |
| [1875] | <210> 208                 |
| [1876] | <211> 20                  |
| [1877] | <212> DNA                 |
| [1878] | <213> 人工序列                |
| [1879] | <220>                     |
| [1880] | <221> 来源                  |
| [1881] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1882] | <400> 208                 |
| [1883] | ggttgacatc gtctgcctgt 20  |
| [1884] | <210> 209                 |
| [1885] | <211> 20                  |
| [1886] | <212> DNA                 |
| [1887] | <213> 人工序列                |
| [1888] | <220>                     |
| [1889] | <221> 来源                  |

- [1890] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1891] <400> 209  
[1892] gggctcagcc atcctgggtc 20  
[1893] <210> 210  
[1894] <211> 20  
[1895] <212> DNA  
[1896] <213> 人工序列  
[1897] <220>  
[1898] <221> 来源  
[1899] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1900] <400> 210  
[1901] ggccagcgtc cgtgtcaccc 20  
[1902] <210> 211  
[1903] <211> 20  
[1904] <212> DNA  
[1905] <213> 人工序列  
[1906] <220>  
[1907] <221> 来源  
[1908] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1909] <400> 211  
[1910] ggctctccca gcggcaagga 20  
[1911] <210> 212  
[1912] <211> 20  
[1913] <212> DNA  
[1914] <213> 人工序列  
[1915] <220>  
[1916] <221> 来源  
[1917] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1918] <400> 212  
[1919] ccctcttggt cttggtgcat 20  
[1920] <210> 213  
[1921] <211> 20  
[1922] <212> DNA  
[1923] <213> 人工序列  
[1924] <220>  
[1925] <221> 来源  
[1926] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1927] <400> 213  
[1928] cgggacctgc ctcccagacc 20  
[1929] <210> 214  
[1930] <211> 20  
[1931] <212> DNA

- [1932] <213> 人工序列  
[1933] <220>  
[1934] <221> 来源  
[1935] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1936] <400> 214  
[1937] gctgggtctct gttgggtccc 20  
[1938] <210> 215  
[1939] <211> 20  
[1940] <212> DNA  
[1941] <213> 人工序列  
[1942] <220>  
[1943] <221> 来源  
[1944] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1945] <400> 215  
[1946] gggctctctc catgtcaaca 20  
[1947] <210> 216  
[1948] <211> 20  
[1949] <212> DNA  
[1950] <213> 人工序列  
[1951] <220>  
[1952] <221> 来源  
[1953] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1954] <400> 216  
[1955] ggtctctgtt ggggtcccagg 20  
[1956] <210> 217  
[1957] <211> 20  
[1958] <212> DNA  
[1959] <213> 人工序列  
[1960] <220>  
[1961] <221> 来源  
[1962] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1963] <400> 217  
[1964] gggacctgcc tcccagaccc 20  
[1965] <210> 218  
[1966] <211> 20  
[1967] <212> DNA  
[1968] <213> 人工序列  
[1969] <220>  
[1970] <221> 来源  
[1971] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[1972] <400> 218  
[1973] cccaaccgt acgtcccagc 20

---

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [1974] | <210> 219                 |
| [1975] | <211> 20                  |
| [1976] | <212> DNA                 |
| [1977] | <213> 人工序列                |
| [1978] | <220>                     |
| [1979] | <221> 来源                  |
| [1980] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1981] | <400> 219                 |
| [1982] | gcttcgtctt ccaggctggg 20  |
| [1983] | <210> 220                 |
| [1984] | <211> 20                  |
| [1985] | <212> DNA                 |
| [1986] | <213> 人工序列                |
| [1987] | <220>                     |
| [1988] | <221> 来源                  |
| [1989] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1990] | <400> 220                 |
| [1991] | ccgtgtcacc ctcttggtct 20  |
| [1992] | <210> 221                 |
| [1993] | <211> 20                  |
| [1994] | <212> DNA                 |
| [1995] | <213> 人工序列                |
| [1996] | <220>                     |
| [1997] | <221> 来源                  |
| [1998] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [1999] | <400> 221                 |
| [2000] | cttggctctc ccagcgcaa 20   |
| [2001] | <210> 222                 |
| [2002] | <211> 20                  |
| [2003] | <212> DNA                 |
| [2004] | <213> 人工序列                |
| [2005] | <220>                     |
| [2006] | <221> 来源                  |
| [2007] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2008] | <400> 222                 |
| [2009] | cggcctcctt agctgctaga 20  |
| [2010] | <210> 223                 |
| [2011] | <211> 20                  |
| [2012] | <212> DNA                 |
| [2013] | <213> 人工序列                |
| [2014] | <220>                     |
| [2015] | <221> 来源                  |

- [2016] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [2017] <400> 223
- [2018] cagcgtccgt gtcaccctct 20
- [2019] <210> 224
- [2020] <211> 20
- [2021] <212> DNA
- [2022] <213> 人工序列
- [2023] <220>
- [2024] <221> 来源
- [2025] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [2026] <400> 224
- [2027] gctcagccat cctggttcaa 20
- [2028] <210> 225
- [2029] <211> 20
- [2030] <212> DNA
- [2031] <213> 人工序列
- [2032] <220>
- [2033] <221> 来源
- [2034] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [2035] <400> 225
- [2036] cctggacttt gccttccctt 20
- [2037] <210> 226
- [2038] <211> 20
- [2039] <212> DNA
- [2040] <213> 人工序列
- [2041] <220>
- [2042] <221> 来源
- [2043] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [2044] <400> 226
- [2045] gtcccactct tgtgcctgga 20
- [2046] <210> 227
- [2047] <211> 20
- [2048] <212> DNA
- [2049] <213> 人工序列
- [2050] <220>
- [2051] <221> 来源
- [2052] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [2053] <400> 227
- [2054] acctggccac ctctggttt 20
- [2055] <210> 228
- [2056] <211> 20
- [2057] <212> DNA

[2058] <213> 人工序列  
[2059] <220>  
[2060] <221> 来源  
[2061] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2062] <400> 228  
[2063] ttggcttttg cgttctcgcg 20  
[2064] <210> 229  
[2065] <211> 20  
[2066] <212> DNA  
[2067] <213> 人工序列  
[2068] <220>  
[2069] <221> 来源  
[2070] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2071] <400> 229  
[2072] cgcttccagt cccgtctttg 20  
[2073] <210> 230  
[2074] <211> 20  
[2075] <212> DNA  
[2076] <213> 人工序列  
[2077] <220>  
[2078] <221> 来源  
[2079] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2080] <400> 230  
[2081] ggtgatcacc tctgccctcg 20  
[2082] <210> 231  
[2083] <211> 20  
[2084] <212> DNA  
[2085] <213> 人工序列  
[2086] <220>  
[2087] <221> 来源  
[2088] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2089] <400> 231  
[2090] ggtacctcct gcaaccaacc 20  
[2091] <210> 232  
[2092] <211> 20  
[2093] <212> DNA  
[2094] <213> 人工序列  
[2095] <220>  
[2096] <221> 来源  
[2097] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2098] <400> 232  
[2099] cacgtggett cctctccac 20

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [2100] | <210> 233                 |
| [2101] | <211> 20                  |
| [2102] | <212> DNA                 |
| [2103] | <213> 人工序列                |
| [2104] | <220>                     |
| [2105] | <221> 来源                  |
| [2106] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2107] | <400> 233                 |
| [2108] | gcgtccgtgt caccctcttg 20  |
| [2109] | <210> 234                 |
| [2110] | <211> 20                  |
| [2111] | <212> DNA                 |
| [2112] | <213> 人工序列                |
| [2113] | <220>                     |
| [2114] | <221> 来源                  |
| [2115] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2116] | <400> 234                 |
| [2117] | caccctcttg gtcttggtgc 20  |
| [2118] | <210> 235                 |
| [2119] | <211> 20                  |
| [2120] | <212> DNA                 |
| [2121] | <213> 人工序列                |
| [2122] | <220>                     |
| [2123] | <221> 来源                  |
| [2124] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2125] | <400> 235                 |
| [2126] | gtcccagcgt gatcttccat 20  |
| [2127] | <210> 236                 |
| [2128] | <211> 20                  |
| [2129] | <212> DNA                 |
| [2130] | <213> 人工序列                |
| [2131] | <220>                     |
| [2132] | <221> 来源                  |
| [2133] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2134] | <400> 236                 |
| [2135] | gccagcactg atcaccctaa 20  |
| [2136] | <210> 237                 |
| [2137] | <211> 20                  |
| [2138] | <212> DNA                 |
| [2139] | <213> 人工序列                |
| [2140] | <220>                     |
| [2141] | <221> 来源                  |

- [2142] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2143] <400> 237  
[2144] tggctctctgt tgggtcccag 20  
[2145] <210> 238  
[2146] <211> 20  
[2147] <212> DNA  
[2148] <213> 人工序列  
[2149] <220>  
[2150] <221> 来源  
[2151] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2152] <400> 238  
[2153] ccgcctcccg gctggtgctt 20  
[2154] <210> 239  
[2155] <211> 20  
[2156] <212> DNA  
[2157] <213> 人工序列  
[2158] <220>  
[2159] <221> 来源  
[2160] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2161] <400> 239  
[2162] ggccacacga gtcccagtg 20  
[2163] <210> 240  
[2164] <211> 20  
[2165] <212> DNA  
[2166] <213> 人工序列  
[2167] <220>  
[2168] <221> 来源  
[2169] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2170] <400> 240  
[2171] gtccctcagg gttgccttta 20  
[2172] <210> 241  
[2173] <211> 20  
[2174] <212> DNA  
[2175] <213> 人工序列  
[2176] <220>  
[2177] <221> 来源  
[2178] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2179] <400> 241  
[2180] ggaccactgc caccttcttg 20  
[2181] <210> 242  
[2182] <211> 20  
[2183] <212> DNA

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [2184] | <213> 人工序列                |
| [2185] | <220>                     |
| [2186] | <221> 来源                  |
| [2187] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2188] | <400> 242                 |
| [2189] | cacctggcca cctcctggtt 20  |
| [2190] | <210> 243                 |
| [2191] | <211> 20                  |
| [2192] | <212> DNA                 |
| [2193] | <213> 人工序列                |
| [2194] | <220>                     |
| [2195] | <221> 来源                  |
| [2196] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2197] | <400> 243                 |
| [2198] | cccgctccc ggctggtgct 20   |
| [2199] | <210> 244                 |
| [2200] | <211> 20                  |
| [2201] | <212> DNA                 |
| [2202] | <213> 人工序列                |
| [2203] | <220>                     |
| [2204] | <221> 来源                  |
| [2205] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2206] | <400> 244                 |
| [2207] | ggtgccttgc cttccatcc 20   |
| [2208] | <210> 245                 |
| [2209] | <211> 20                  |
| [2210] | <212> DNA                 |
| [2211] | <213> 人工序列                |
| [2212] | <220>                     |
| [2213] | <221> 来源                  |
| [2214] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2215] | <400> 245                 |
| [2216] | cccgtcacac tcacacaagg 20  |
| [2217] | <210> 246                 |
| [2218] | <211> 20                  |
| [2219] | <212> DNA                 |
| [2220] | <213> 人工序列                |
| [2221] | <220>                     |
| [2222] | <221> 来源                  |
| [2223] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2224] | <400> 246                 |
| [2225] | cccaatccct gctgtggtcg 20  |

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [2226] | <210> 247                 |
| [2227] | <211> 20                  |
| [2228] | <212> DNA                 |
| [2229] | <213> 人工序列                |
| [2230] | <220>                     |
| [2231] | <221> 来源                  |
| [2232] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2233] | <400> 247                 |
| [2234] | gggtcccact cttgtgcctg 20  |
| [2235] | <210> 248                 |
| [2236] | <211> 20                  |
| [2237] | <212> DNA                 |
| [2238] | <213> 人工序列                |
| [2239] | <220>                     |
| [2240] | <221> 来源                  |
| [2241] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2242] | <400> 248                 |
| [2243] | gcttccagtc ccgtctttgc 20  |
| [2244] | <210> 249                 |
| [2245] | <211> 20                  |
| [2246] | <212> DNA                 |
| [2247] | <213> 人工序列                |
| [2248] | <220>                     |
| [2249] | <221> 来源                  |
| [2250] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2251] | <400> 249                 |
| [2252] | cccttctccc acaggctgcc 20  |
| [2253] | <210> 250                 |
| [2254] | <211> 20                  |
| [2255] | <212> DNA                 |
| [2256] | <213> 人工序列                |
| [2257] | <220>                     |
| [2258] | <221> 来源                  |
| [2259] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2260] | <400> 250                 |
| [2261] | ctggtgccac cactgacaac 20  |
| [2262] | <210> 251                 |
| [2263] | <211> 20                  |
| [2264] | <212> DNA                 |
| [2265] | <213> 人工序列                |
| [2266] | <220>                     |
| [2267] | <221> 来源                  |

[2268] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2269] <400> 251  
[2270] gccactgcct ctgtgacacc 20  
[2271] <210> 252  
[2272] <211> 20  
[2273] <212> DNA  
[2274] <213> 人工序列  
[2275] <220>  
[2276] <221> 来源  
[2277] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2278] <400> 252  
[2279] gtgccaccac tgacaaccaa 20  
[2280] <210> 253  
[2281] <211> 20  
[2282] <212> DNA  
[2283] <213> 人工序列  
[2284] <220>  
[2285] <221> 来源  
[2286] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2287] <400> 253  
[2288] cttgcccttc catcctggtg 20  
[2289] <210> 254  
[2290] <211> 20  
[2291] <212> DNA  
[2292] <213> 人工序列  
[2293] <220>  
[2294] <221> 来源  
[2295] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2296] <400> 254  
[2297] gcctggactt tgccttcct 20  
[2298] <210> 255  
[2299] <211> 20  
[2300] <212> DNA  
[2301] <213> 人工序列  
[2302] <220>  
[2303] <221> 来源  
[2304] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2305] <400> 255  
[2306] gcctctaact ccgtggtgc 20  
[2307] <210> 256  
[2308] <211> 20  
[2309] <212> DNA

- [2310] <213> 人工序列  
[2311] <220>  
[2312] <221> 来源  
[2313] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2314] <400> 256  
[2315] gatcccagag ccttccgtat 20  
[2316] <210> 257  
[2317] <211> 20  
[2318] <212> DNA  
[2319] <213> 人工序列  
[2320] <220>  
[2321] <221> 来源  
[2322] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2323] <400> 257  
[2324] catcctcgcg ccgcaagcca 20  
[2325] <210> 258  
[2326] <211> 20  
[2327] <212> DNA  
[2328] <213> 人工序列  
[2329] <220>  
[2330] <221> 来源  
[2331] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2332] <400> 258  
[2333] gcctcccggc tgggtgcttca 20  
[2334] <210> 259  
[2335] <211> 20  
[2336] <212> DNA  
[2337] <213> 人工序列  
[2338] <220>  
[2339] <221> 来源  
[2340] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2341] <400> 259  
[2342] gtgcctggac tttgccttcc 20  
[2343] <210> 260  
[2344] <211> 20  
[2345] <212> DNA  
[2346] <213> 人工序列  
[2347] <220>  
[2348] <221> 来源  
[2349] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2350] <400> 260  
[2351] ctgccactgc ctctgtgaca 20

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [2352] | <210> 261                 |
| [2353] | <211> 20                  |
| [2354] | <212> DNA                 |
| [2355] | <213> 人工序列                |
| [2356] | <220>                     |
| [2357] | <221> 来源                  |
| [2358] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2359] | <400> 261                 |
| [2360] | cctggccacc tcctggttta 20  |
| [2361] | <210> 262                 |
| [2362] | <211> 20                  |
| [2363] | <212> DNA                 |
| [2364] | <213> 人工序列                |
| [2365] | <220>                     |
| [2366] | <221> 来源                  |
| [2367] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2368] | <400> 262                 |
| [2369] | gggtgccttg cccttccatc 20  |
| [2370] | <210> 263                 |
| [2371] | <211> 20                  |
| [2372] | <212> DNA                 |
| [2373] | <213> 人工序列                |
| [2374] | <220>                     |
| [2375] | <221> 来源                  |
| [2376] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2377] | <400> 263                 |
| [2378] | ccactccac ttcttgtgct 20   |
| [2379] | <210> 264                 |
| [2380] | <211> 20                  |
| [2381] | <212> DNA                 |
| [2382] | <213> 人工序列                |
| [2383] | <220>                     |
| [2384] | <221> 来源                  |
| [2385] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2386] | <400> 264                 |
| [2387] | gtgcttcagg ccttcgtcac 20  |
| [2388] | <210> 265                 |
| [2389] | <211> 20                  |
| [2390] | <212> DNA                 |
| [2391] | <213> 人工序列                |
| [2392] | <220>                     |
| [2393] | <221> 来源                  |

- [2394] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [2395] <400> 265
- [2396] ctgccagctt gccttctctt 20
- [2397] <210> 266
- [2398] <211> 20
- [2399] <212> DNA
- [2400] <213> 人工序列
- [2401] <220>
- [2402] <221> 来源
- [2403] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [2404] <400> 266
- [2405] ctcccggctg gtgcttcagg 20
- [2406] <210> 267
- [2407] <211> 20
- [2408] <212> DNA
- [2409] <213> 人工序列
- [2410] <220>
- [2411] <221> 来源
- [2412] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [2413] <400> 267
- [2414] cgctcccgg ctggtgcttc 20
- [2415] <210> 268
- [2416] <211> 20
- [2417] <212> DNA
- [2418] <213> 人工序列
- [2419] <220>
- [2420] <221> 来源
- [2421] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [2422] <400> 268
- [2423] ctggccacct cctggtttat 20
- [2424] <210> 269
- [2425] <211> 20
- [2426] <212> DNA
- [2427] <213> 人工序列
- [2428] <220>
- [2429] <221> 来源
- [2430] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”
- [2431] <400> 269
- [2432] ggccacctcc tggtttatga 20
- [2433] <210> 270
- [2434] <211> 20
- [2435] <212> DNA

[2436] <213> 人工序列  
[2437] <220>  
[2438] <221> 来源  
[2439] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2440] <400> 270  
[2441] ccatacctggt gccaccactg 20  
[2442] <210> 271  
[2443] <211> 20  
[2444] <212> DNA  
[2445] <213> 人工序列  
[2446] <220>  
[2447] <221> 来源  
[2448] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2449] <400> 271  
[2450] cctgccagct tgccttctct 20  
[2451] <210> 272  
[2452] <211> 20  
[2453] <212> DNA  
[2454] <213> 人工序列  
[2455] <220>  
[2456] <221> 来源  
[2457] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2458] <400> 272  
[2459] aatccctgct gtggtcgcag 20  
[2460] <210> 273  
[2461] <211> 20  
[2462] <212> DNA  
[2463] <213> 人工序列  
[2464] <220>  
[2465] <221> 来源  
[2466] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2467] <400> 273  
[2468] gccaccactg acaaccaaga 20  
[2469] <210> 274  
[2470] <211> 19  
[2471] <212> DNA  
[2472] <213> 人工序列  
[2473] <220>  
[2474] <221> 来源  
[2475] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2476] <400> 274  
[2477] cttgtcggcc atgatatag 19

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [2478] | <210> 275                 |
| [2479] | <211> 20                  |
| [2480] | <212> DNA                 |
| [2481] | <213> 人工序列                |
| [2482] | <220>                     |
| [2483] | <221> 来源                  |
| [2484] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2485] | <400> 275                 |
| [2486] | taagcagtgg gttctctagt 20  |
| [2487] | <210> 276                 |
| [2488] | <211> 20                  |
| [2489] | <212> DNA                 |
| [2490] | <213> 人工序列                |
| [2491] | <220>                     |
| [2492] | <221> 来源                  |
| [2493] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2494] | <400> 276                 |
| [2495] | cctcccggtt ggtgcttcag 20  |
| [2496] | <210> 277                 |
| [2497] | <211> 20                  |
| [2498] | <212> DNA                 |
| [2499] | <213> 人工序列                |
| [2500] | <220>                     |
| [2501] | <221> 来源                  |
| [2502] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2503] | <400> 277                 |
| [2504] | ctcctgccag cttgccttct 20  |
| [2505] | <210> 278                 |
| [2506] | <211> 20                  |
| [2507] | <212> DNA                 |
| [2508] | <213> 人工序列                |
| [2509] | <220>                     |
| [2510] | <221> 来源                  |
| [2511] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [2512] | <400> 278                 |
| [2513] | cttctcctcc ggccactagt 20  |
| [2514] | <210> 279                 |
| [2515] | <211> 20                  |
| [2516] | <212> DNA                 |
| [2517] | <213> 人工序列                |
| [2518] | <220>                     |
| [2519] | <221> 来源                  |

[2520] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2521] <400> 279  
[2522] ctctctccggc cactagtggg 20  
[2523] <210> 280  
[2524] <211> 20  
[2525] <212> DNA  
[2526] <213> 人工序列  
[2527] <220>  
[2528] <221> 来源  
[2529] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2530] <400> 280  
[2531] ccttctctctc cggccactag 20  
[2532] <210> 281  
[2533] <211> 20  
[2534] <212> DNA  
[2535] <213> 人工序列  
[2536] <220>  
[2537] <221> 来源  
[2538] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2539] <400> 281  
[2540] gagccttctc ctccggccac 20  
[2541] <210> 282  
[2542] <211> 20  
[2543] <212> DNA  
[2544] <213> 人工序列  
[2545] <220>  
[2546] <221> 来源  
[2547] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2548] <400> 282  
[2549] gccttctcct ccggccacta 20  
[2550] <210> 283  
[2551] <211> 20  
[2552] <212> DNA  
[2553] <213> 人工序列  
[2554] <220>  
[2555] <221> 来源  
[2556] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2557] <400> 283  
[2558] ccttacctgc tagctggcgt 20  
[2559] <210> 284  
[2560] <211> 20  
[2561] <212> DNA

- [2562] <213> 人工序列  
[2563] <220>  
[2564] <221> 来源  
[2565] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2566] <400> 284  
[2567] ccgtacgtcc cagcgtgatc 20  
[2568] <210> 285  
[2569] <211> 20  
[2570] <212> DNA  
[2571] <213> 人工序列  
[2572] <220>  
[2573] <221> 来源  
[2574] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2575] <220>  
[2576] <221> 带修饰碱基  
[2577] <222> (1) .. (5)  
[2578] <223> 2' -O-MOE修饰的核苷酸  
[2579] <220>  
[2580] <221> 带修饰碱基  
[2581] <222> (7) .. (7)  
[2582] <223> 5-甲基胞嘧啶  
[2583] <220>  
[2584] <221> 带修饰碱基  
[2585] <222> (10) .. (10)  
[2586] <223> 5-甲基胞嘧啶  
[2587] <220>  
[2588] <221> 带修饰碱基  
[2589] <222> (13) .. (13)  
[2590] <223> 5-甲基胞嘧啶  
[2591] <220>  
[2592] <221> 带修饰碱基  
[2593] <222> (16) .. (17)  
[2594] <223> 5-甲基胞嘧啶  
[2595] <220>  
[2596] <221> 带修饰碱基  
[2597] <222> (16) .. (20)  
[2598] <223> 2' -O-MOE修饰的核苷酸  
[2599] <400> 285  
[2600] ggttgacatc gtctgcctgt 20  
[2601] <210> 286  
[2602] <211> 20  
[2603] <212> DNA

[2604] <213> 人工序列  
[2605] <220>  
[2606] <221> 来源  
[2607] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2608] <400> 286  
[2609] gggctcagcc atcctggttc 20  
[2610] <210> 287  
[2611] <211> 20  
[2612] <212> DNA  
[2613] <213> 人工序列  
[2614] <220>  
[2615] <221> 来源  
[2616] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2617] <400> 287  
[2618] ggctctccca gcggcaagga 20  
[2619] <210> 288  
[2620] <211> 20  
[2621] <212> DNA  
[2622] <213> 人工序列  
[2623] <220>  
[2624] <221> 来源  
[2625] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2626] <400> 288  
[2627] ccctcttggt cttggtgcat 20  
[2628] <210> 289  
[2629] <211> 20  
[2630] <212> DNA  
[2631] <213> 人工序列  
[2632] <220>  
[2633] <221> 来源  
[2634] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2635] <400> 289  
[2636] gctggtctct gttgggtccc 20  
[2637] <210> 290  
[2638] <211> 20  
[2639] <212> DNA  
[2640] <213> 人工序列  
[2641] <220>  
[2642] <221> 来源  
[2643] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2644] <400> 290  
[2645] gtcccactct tgtgcctgga 20

- [2646] <210> 291  
[2647] <211> 20  
[2648] <212> DNA  
[2649] <213> 人工序列  
[2650] <220>  
[2651] <221> 来源  
[2652] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2653] <400> 291  
[2654] gggctctctc catgtcaaca 20  
[2655] <210> 292  
[2656] <211> 25  
[2657] <212> DNA  
[2658] <213> 人工序列  
[2659] <220>  
[2660] <221> 来源  
[2661] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2662] <400> 292  
[2663] acgctggcct gaaaggttag tggac 25  
[2664] <210> 293  
[2665] <211> 25  
[2666] <212> DNA  
[2667] <213> 人工序列  
[2668] <220>  
[2669] <221> 来源  
[2670] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2671] <400> 293  
[2672] aaaagccaag gtaagctgac gatgc 25  
[2673] <210> 294  
[2674] <211> 25  
[2675] <212> DNA  
[2676] <213> 人工序列  
[2677] <220>  
[2678] <221> 来源  
[2679] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2680] <400> 294  
[2681] ttttatattt tatcagctcg catgg 25  
[2682] <210> 295  
[2683] <211> 20  
[2684] <212> DNA  
[2685] <213> 人工序列  
[2686] <220>  
[2687] <221> 来源

- [2688] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2689] <400> 295  
[2690] acccacaagc tgaccttcg 20  
[2691] <210> 296  
[2692] <211> 30  
[2693] <212> DNA  
[2694] <213> 人工序列  
[2695] <220>  
[2696] <221> 来源  
[2697] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2698] <400> 296  
[2699] accagctgaa gaagcaggca ttggagacac 30  
[2700] <210> 297  
[2701] <211> 25  
[2702] <212> DNA  
[2703] <213> 人工序列  
[2704] <220>  
[2705] <221> 来源  
[2706] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2707] <400> 297  
[2708] ctctcatctc caggtgcaaa tagtc 25  
[2709] <210> 298  
[2710] <211> 20  
[2711] <212> DNA  
[2712] <213> 人工序列  
[2713] <220>  
[2714] <221> 来源  
[2715] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2716] <400> 298  
[2717] atagtctaca aaccagttga 20  
[2718] <210> 299  
[2719] <211> 20  
[2720] <212> DNA  
[2721] <213> 人工序列  
[2722] <220>  
[2723] <221> 来源  
[2724] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[2725] <400> 299  
[2726] attaggcaac atccatcata 20  
[2727] <210> 300  
[2728] <211> 20  
[2729] <212> DNA

[2730] <213> 人工序列  
 [2731] <220>  
 [2732] <221> 来源  
 [2733] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
 [2734] <400> 300  
 [2735] gaaccaggat ggctgagccc 20  
 [2736] <210> 301  
 [2737] <211> 18  
 [2738] <212> DNA  
 [2739] <213> 人工序列  
 [2740] <220>  
 [2741] <221> 来源  
 [2742] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
 [2743] <400> 301  
 [2744] cgtccctggc ggaggaaa 18  
 [2745] <210> 302  
 [2746] <211> 20  
 [2747] <212> DNA  
 [2748] <213> 人工序列  
 [2749] <220>  
 [2750] <221> 来源  
 [2751] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
 [2752] <400> 302  
 [2753] tggtcagtaa aagcaaagac 20  
 [2754] <210> 303  
 [2755] <211> 20  
 [2756] <212> DNA  
 [2757] <213> 人工序列  
 [2758] <220>  
 [2759] <221> 来源  
 [2760] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
 [2761] <400> 303  
 [2762] ctggaagcga tgacaaaaaa 20  
 [2763] <210> 304  
 [2764] <211> 140924  
 [2765] <212> DNA  
 [2766] <213> 智人 (Homo sapiens)  
 [2767] <400> 304  
 [2768] gggattacag gcgtgagcca ccacaccag cccagaatgt ttattagaat gcacaattaa 60  
 [2769] taccagaggc agtggggaag gaaggactga gcagaggagg aagttgagtt gtgattcaac 120  
 [2770] ccaacaactg cctggctggc atggggagct ctggagttaa atagggccat cagactttcc 180  
 [2771] cagtgtgggg ccaacatgac tgggtcttta taccceccacc tctgtcagtc actcaacgtg 240

|        |                                                                   |      |
|--------|-------------------------------------------------------------------|------|
| [2772] | gtctccctgc aacaaggtga ctcttgacgc cgagacaatc cctgaaggga cagaggctga | 300  |
| [2773] | agcctgtctg ccaacagcac tcccagtggc tggaacaagt ctttccctat aggggaatct | 360  |
| [2774] | gggcggcaca cctccatctc catgtccatc acatacgata tcacagacat ttaaatatct | 420  |
| [2775] | tgataactgt acataagagt ttcttttata atcttataga tcttatttta tgcatttgaa | 480  |
| [2776] | aatatctctc tgagacaggg cttttatcat attgccatag ggtgccacga tataaaaaag | 540  |
| [2777] | gttaaatact ctctgattca gaagtatcca atgatgactt ctctctcatg catttaattg | 600  |
| [2778] | aaaatctggg ttttctcctt ctctgctagt tctctacctc tctccccacc tcccacatca | 660  |
| [2779] | tagcctattc acatatgtct gaatctcatg atagacaagt tcaggttctt ttcccaggtt | 720  |
| [2780] | ctttttacca catcccccca ccccacata aaaagtatat atggcacagc ctaggttcca  | 780  |
| [2781] | cccaaatcct ttctctctt cttcctgggc ccacaactct cctacataca ttggtatacc  | 840  |
| [2782] | ttgcgcttag ggatggccat gtgactaagt tctaacagtg gaacatgac agatgccact  | 900  |
| [2783] | tccagcctct aagacagcca gtgtgtttcc tccataagct ctttctctc ctcccaactg  | 960  |
| [2784] | gagactctaa atgatgaccc tgcctcaagc aagcaaaaa caagtcctc aggggtgggtg  | 1020 |
| [2785] | taggctgcaa atggaaggag cttgagtccc aaacctcca cggagaaggc tggctacaa   | 1080 |
| [2786] | cctggatcac tcaccaaga ctgctcgaag agttggtttg aaccattgtg ttttggggtc  | 1140 |
| [2787] | tatttattac aacagtttag cttgctttgt gaatagattt agtggcagag cctccaaatt | 1200 |
| [2788] | ctatagatac attgatctca gtcttaaccg catctggaac accattaaat aaaggaattg | 1260 |
| [2789] | caaaccaga gaaggtaatg aatttgtcta aggtcataca agatggctag gatcaggacc  | 1320 |
| [2790] | caactctcca gttttcttct ttctctgcta ttctgcctc tgtgatccta cataagtggg  | 1380 |
| [2791] | catgattgta taacatatgc ggccatgaga tttctcttct agcaagagaa agggacagga | 1440 |
| [2792] | agaaagagag ggaatgcatt ttcttggcct gaattagtgt gagccattag ttacctacat | 1500 |
| [2793] | tgactaaatt atctggaatg aacattcaac tctacatcac atatatgtaa aatgacagat | 1560 |
| [2794] | ctgcttaaga ttgtttctag catacgttat ttcaatttag gcaaatgtga ccattcagt  | 1620 |
| [2795] | tgaggggacc atactgtcat taggtccctg tcagttctca attatactgt tatcttagag | 1680 |
| [2796] | ggggaaaaat gtgaaatttg aatgtagacg agtgttgatt tgactgctac agttttatct | 1740 |
| [2797] | acgtatagaa ataaaaaat gtgtagcaaa agcattatta caaagatgat aatgaaataa  | 1800 |
| [2798] | ctagtattta taatagtata atagtatagt atttataata gtatgatagt ttaatgacta | 1860 |
| [2799] | tttgtcagat gttgtgtaag aaactttata cacacacaca cacacacctc atttaattcc | 1920 |
| [2800] | tgtatcaatc aggatacagg acgctgtggt aacaactcct caaatctcgg tggcttgca  | 1980 |
| [2801] | aacaaatgct tatttctttt ttttttttga caccaagtct tgctctgtaa caggctggag | 2040 |
| [2802] | tgcaatgggt caatctcggc tcaactgcgc ctctgcctcc tgggttcaag cgattctcct | 2100 |
| [2803] | gcctcagctc ctgagtagc tgggaacaca ggcacgcgcc accacatctg gctaattttt  | 2160 |
| [2804] | gtgatttttag tagagatggg atttcacat gttgctcagg ctggccttga actcctgacc | 2220 |
| [2805] | tcaagcgatc caccacctc agcctcccaa agtgcctgga ttacaggcat gagccactgc  | 2280 |
| [2806] | gcccagcccc aaatgtttat ttcttgccta tgtgacatgt acttctcga gtttttctt   | 2340 |
| [2807] | cctgagatct aagctgaagg aacagctctc tggagccacg ccattctggt ggcggaaagg | 2400 |
| [2808] | aagagtaaaa gtggtagaac cttgcaatgc tcttgaagcg cctatttgga atgtctacat | 2460 |
| [2809] | catgtaaatg gtaatggaca agtatgtata atccccacac caaaaaagg ggacactatt  | 2520 |
| [2810] | ggggacaata accacatttc aatgctgcaa gacgatatt gactgcaccc ctttccact   | 2580 |
| [2811] | ttcagaaaga agaagagtaa ttttgcgtga ctcttcttag agactggaaa tgtcccttc  | 2640 |
| [2812] | agttggggtg attaggaag gctttggtga aatttgagct agagtttgaa ggtaggtag   | 2700 |
| [2813] | actactggtg ggtgaagaaa gaacaaggac cttttaggc aaaggaaaac ctccagaatta | 2760 |

|        |             |            |            |             |             |             |      |
|--------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| [2814] | cagaggtgga  | aaaagagttc | tagtcaagcc | acttcagctg  | gctacagagt  | aggtgggaaa  | 2820 |
| [2815] | gaaaatggga  | ggacaagggc | tcagatgatg | gggggttggg  | gcattggggg  | gacacttgaa  | 2880 |
| [2816] | agctaaacta  | aggggttgaa | cttaatttag | gaggcagtta  | gaagctttta  | catatttttg  | 2940 |
| [2817] | agcaagagag  | tgacataatt | aaaatgatct | gggccaggtg  | tggtggctca  | cacctgtaat  | 3000 |
| [2818] | cccagcactt  | tgggaggtg  | aggagcttgg | gtcacctgag  | gtcaggagat  | cgagaccagc  | 3060 |
| [2819] | ctggccaaca  | tggtgaaatc | ccgtcctact | aaaaatacaa  | aaattagccg  | ggagtgggtg  | 3120 |
| [2820] | catatgcctg  | taatcccagt | agctgggagg | ctgagacagg  | aaaatcgctt  | gaacccggga  | 3180 |
| [2821] | aacaggttgc  | agtgaagcca | gatcgtgcca | ctgcactcca  | gcctgggcaa  | cagagcgaga  | 3240 |
| [2822] | ctccatctca  | aaaaaaca   | acaaacacac | acaaaaaacc  | aaaaataaat  | aaataaaatg  | 3300 |
| [2823] | atcacttctg  | aatactgata | taactagggg | ttgcaggggtg | ggctgatata  | gggagaaact  | 3360 |
| [2824] | ggagagcaag  | gagatcacta | aggtccctac | atgtccagaa  | ccaagataga  | ggtcttgaac  | 3420 |
| [2825] | taggatgggtg | gcagtttaga | caacaacaac | aaaaagtcaa  | ttccaggctg  | agtgcagtgg  | 3480 |
| [2826] | ctcatgcttg  | taatcccaac | gctttgggag | gctgaggtgg  | gagttagaaa  | gcagcctggg  | 3540 |
| [2827] | caacactgca  | agacctctc  | tctaaaaaaa | aaaaaaaaaa  | aaagttagcc  | aggtgtgggtg | 3600 |
| [2828] | gtgcccacct  | gtagtcccag | caactcagaa | ggctgaggtg  | ggaagattgc  | ttgagcccca  | 3660 |
| [2829] | ggagttcaag  | cttgccgtga | gctacgattg | tgccactgca  | ctccagcctg  | agcaagacct  | 3720 |
| [2830] | tgtctccaaa  | aaaaggtcaa | ttccactgac | ttttctaagg  | tgtacaccat  | caaggggcag  | 3780 |
| [2831] | ctccatctcc  | aggccattgg | ctcatgagac | attctgtagt  | cagaaggcta  | gggcagattg  | 3840 |
| [2832] | ctttgagcaa  | gcccccatgg | tggttctcac | tcctacttct  | ttgggtatat  | gcccctctgt  | 3900 |
| [2833] | ttaaaaataa  | agttaatatg | catttaaaaa | aaaaaaggag  | aaaaaggtca  | gttccagaaa  | 3960 |
| [2834] | ctgtgtgaat  | aaagcatttt | acttgctttt | tctattaatc  | tataacatat  | gttgatTTTT  | 4020 |
| [2835] | taaaaagaat  | ataagagcta | tgcaaattgg | agcttcaaga  | caacttccca  | tctccctagg  | 4080 |
| [2836] | aggagatggc  | tgccctaaac | ccccctacat | agaaatcctc  | ccactgcttg  | ggcttaaact  | 4140 |
| [2837] | tgatgttggg  | gaaatgaaaa | atccaagcta | aggccgaagc  | ctggggcctg  | ggcgaccagc  | 4200 |
| [2838] | agaatgagga  | ccactgggtc | gtttcaggct | gaggtgcgtc  | ttccagggga  | caatctctag  | 4260 |
| [2839] | ctggccctta  | aacattcaga | cttcaagctc | tattttacagc | ataaaggtgt  | ttcaaaagac  | 4320 |
| [2840] | gtgatacaaa  | taactgcaaa | tgctctgcga | tgtgttaagc  | actgtttgaa  | attcgtctaa  | 4380 |
| [2841] | tttaagattt  | ttttttctga | cgtaacggtt | agattcacgt  | ttcttttttt  | ttaagtacag  | 4440 |
| [2842] | ttctactgta  | ttgtaactga | gttagcttgc | tttaagccga  | tttgtttaagg | aaaggattca  | 4500 |
| [2843] | ccttggtcag  | taacaaaaaa | ggtgggaaaa | aagcaaggag  | aaaggaagca  | gcctggggga  | 4560 |
| [2844] | aagagacctt  | agccaggggg | gcggtttcgg | gactacgaag  | ggtcggggcg  | gacggactcg  | 4620 |
| [2845] | agggccggcc  | acgtggaagg | ccgctcagga | cttctgtagg  | agaggacacc  | gcccaggct   | 4680 |
| [2846] | gactgaaagt  | aaagggcagc | ggacccagcg | gcggagccac  | tggccttgcc  | ccgaccccg   | 4740 |
| [2847] | atggcccgaa  | ggaggacacc | cacccccaca | acgacacaaa  | gactccaact  | acaggaggtg  | 4800 |
| [2848] | gagaaagcgc  | gtgcgccacg | gaacgcgcgt | gcgcgctgcg  | gtcagcgccg  | cggcctgagg  | 4860 |
| [2849] | cgtagcggga  | gggggaccgc | gaaagggcag | cgccgagagg  | aacgagccgg  | gagacgccgg  | 4920 |
| [2850] | acggccgagc  | ggcagggcgc | tcgcgcgcgc | ccactagtgg  | ccggaggaga  | aggctcccg   | 4980 |
| [2851] | ggaggccgcg  | ctgcccgcgc | cctcccctgg | ggaggtcgcg  | gttcccgcgtg | ctcgcgcctg  | 5040 |
| [2852] | cgccgcccgc  | cgccctcagg | aacgcgcctt | cttcgcgggc  | gcgcgccctc  | gcagtcaccg  | 5100 |
| [2853] | ccaccaccca  | gctccggcac | caacagcagc | gccgctgcca  | ccgcccacct  | tctgccgcgg  | 5160 |
| [2854] | ccaccacagc  | caccttctcc | tcctccgctg | tcctctcccg  | tcctcgcttc  | tgctgactat  | 5220 |
| [2855] | caggtaagcg  | ccgcggctcc | gaaatctgcc | tcgcgctccg  | cctctgtgca  | cccctgcgcc  | 5280 |

|        |                                                                    |      |
|--------|--------------------------------------------------------------------|------|
| [2856] | gccgccccctc gccctccctc tccgcagact ggggcttcgt gcgccgggca tcggtcgggg | 5340 |
| [2857] | ccaccgcagg gccctccct gcctccctg ctgggggct ggggccagg cgccctggaa      | 5400 |
| [2858] | agggacctga gcaaggatg cagcagcg tgagtgcgc cgtgtgtgtg tgctggagg       | 5460 |
| [2859] | tcttcaccac cagattcgc cagacccag gtggaggctg tgccggcagg gtggggcgcg    | 5520 |
| [2860] | gcggcggtga cttgggggag ggggctgcc ttactctcg actgcagcct ttgcccga      | 5580 |
| [2861] | tgggcgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg gaggggtccg  | 5640 |
| [2862] | ataacgaccc ccgaaaccga atctgaaatc cgtgtccct gccgtgttc gccatcagct    | 5700 |
| [2863] | ctaagaaaga cgtggatcgg gttctagaaa agatgactcc ctgcacgccc ctccctgcac  | 5760 |
| [2864] | ctcccagca gtgattccga caggccctc actgccctg attttaggcg ggggccggcc     | 5820 |
| [2865] | ccctccctt ttctccttc agaaaccgt aggggacatt tgggggctgg gagaaatcga     | 5880 |
| [2866] | ggagatggg aggggtccac gcgctgtcac tttagttgcc cttccccctg cgcacgctg    | 5940 |
| [2867] | gcacagagac gcgagcagc ccgtgcctga gaacagtgc cggtacccac tgtgcacgt     | 6000 |
| [2868] | cgcaaaggca gggttcacct ggcctggcga tgtggacgga ctggcgcc gctggtcccc    | 6060 |
| [2869] | gttcgcgggc acgcacagcc gcagccagc acggatgggc gcggggctgc aggtgcatct   | 6120 |
| [2870] | cggggcgat ttctttctca gcgctcgag cgcaggcgcc ccggcgtgtg cgctccctgc    | 6180 |
| [2871] | cggaggcggc gggctggcg gcaggctcg cccctcactg cggcagtggg tgtggacct     | 6240 |
| [2872] | ggtgggcgag gaaggggag gatagctgt gcctcctccc actccgccc ccagcccccc     | 6300 |
| [2873] | ttttttccc ctcggaacg cgaggtgcca tctttttcg gcgtgtcacg tctttacgt      | 6360 |
| [2874] | gccatgcaa accgggtggc cgggctcat aggacaggc ggggcctggc attaaaggga     | 6420 |
| [2875] | gggggacaat cagcgtgaa atcttggcgt tttgctgtg cgggcgtgag cactgggggc    | 6480 |
| [2876] | gttcgcccag cacttcttc gggggtctt tgctttgtct gtagaggta cgtgatctgc     | 6540 |
| [2877] | gctcccagcc ctggtttctg gcttttattc tgagggtgt cagtcaacct cccccctacg   | 6600 |
| [2878] | cccatgcgcc tctcttctt ttttcgctc tcatctcga gccattgtt ggatctcgag      | 6660 |
| [2879] | gcttctggg ttcgatgaac tcgagtcaac ccccgaccc ccggcacgca tggaacgggc    | 6720 |
| [2880] | gtgaccgcgc gcagcctcgt ctggagtct gccggcgcc ggaagcttct gaagggatgg    | 6780 |
| [2881] | gattcgagtc tccgtgcgc ctgcggcgcc cggcagagg atctcgccc tccctacacc     | 6840 |
| [2882] | ccaagtgtcc tgaggccac gccacaccag gttgccagc gagggacgt ggctacccat     | 6900 |
| [2883] | ccggggatgg gtggggagcc ctggcgggc ctctccgct ttacgccctg ttgcttcgcc    | 6960 |
| [2884] | tggccggaga atgtaggaa ggggcataag gttactgtg cttcgccac acccatcttt     | 7020 |
| [2885] | ctgagccac tggactgggc gcagagggg gattgccatg gaaaccacag gtgtccggag    | 7080 |
| [2886] | agggatctt ggggctggcc tcacccttc cctgcggaga ttggggaccc tggggtagg     | 7140 |
| [2887] | ggagccgcgc ccagtcggcc tcctggagga cacgggagga agccccgaac cccgcgcct   | 7200 |
| [2888] | gaggtgttt ctgattggcc cctggaggcc gcagacagc agataggcgg ccctgggtgt    | 7260 |
| [2889] | atatttatta atattatgtc cgtactgatt aatattatt atcttaaata aatttcaccc   | 7320 |
| [2890] | gtgtccaagt tcaccgcgc cccaaaacc agtctgggc ggcagggga actcctggcc      | 7380 |
| [2891] | aacgaatcca tgcctcgccc tcctgtgatg aacctgtac gcacggttt ctggttaatt    | 7440 |
| [2892] | ctatcgctga aaactggtgc gggggcgca cttctgagac ggaagagcat ctaggagctg   | 7500 |
| [2893] | aatcctccac gcgggtcgcc caggttgatc tgaatttctg gggaatggct tggtgcccc   | 7560 |
| [2894] | ccgggacca ggccgacct cttgacggt ggcgtagagg gctggagcct gggtagctgc     | 7620 |
| [2895] | aggctcctcg catggctggg cccgccgca ggggttcag agcggtcag ggatcgattc     | 7680 |
| [2896] | aagcatcgtc tctcctccct cgccccaga cagagctgg cgcggggttc cccttcaga     | 7740 |
| [2897] | tggagcgagg gtctcgggt ggccccgaa aaggggagcc cgcggccag gctacgtatt     | 7800 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [2898] | gccatctcgc gagcagagat gtcacctcct gcctttggag gaaagggagc ccggtgggga  | 7860  |
| [2899] | tgagcgcat tagcccaatg ctgggaacaa agcgcactcc gcgcttctgc gatttcgctc   | 7920  |
| [2900] | cattttgaaa tgtgttggcg ctttgggtgg ggcgtgcgg tgggcaaggc cgggggcgct   | 7980  |
| [2901] | gttaatggag gaacctcagg gggacggtcc ttcgtaggaa actctatcct ggctctgcgc  | 8040  |
| [2902] | gcgctttaag gaaatggctt ccctccagga cctcgaggga tgcagctttt gcgcggatga  | 8100  |
| [2903] | cgggtggggtg ctgaaccagc cgggtgcgct ctggaaatgt ctgggcacgg atcctggggc | 8160  |
| [2904] | catcgacgac tcctcccat tcccagcagg cgggagctct tacattccga gcgagtgacc   | 8220  |
| [2905] | cctctcacc cttggcgctc acacacctgt aactccaaac ctccgtctca gaatgggtcca  | 8280  |
| [2906] | ggctggaagg gatgatgggg gctccgacag cgactgccta gctcaccct ctgcgtgctc   | 8340  |
| [2907] | aggctccagg ctcagcagga ccaattttag tttatctga tccccctcg ccccttaact    | 8400  |
| [2908] | gacccatcct acaggagaca gggaaatgtc tttctaccg cggttgattc tggggtgtca   | 8460  |
| [2909] | ttttgtgtt tgtgatggt gcttatattt actgtataag cattgtattt actgtataag    | 8520  |
| [2910] | cattgtatta taattactgt ataagctgt tatatttact gtataagcat ctccaaatcc   | 8580  |
| [2911] | tcctctacg taaacaaatt aatggataaa cagataagtg tatccctgc cccaccctc     | 8640  |
| [2912] | gctacgcagg tccggagtga ctcttgaagc tcatacttc cttggccaag tttgcttctc   | 8700  |
| [2913] | taacagatgt ttatatagca ataacctggc ttggctcttg ggttcacctt tggacgattt  | 8760  |
| [2914] | ggggaagggg cttgttggct ttgctgggt ttggatgagt gacagtccat gactgttctc   | 8820  |
| [2915] | gctggaaggg cgtgactttt aagtgtttc taatatcagg cattgtctct cgcacaggaa   | 8880  |
| [2916] | caaaagaaat ggatactgcc cataaattgt tagaaaactt agaatcgctt tgattgagga  | 8940  |
| [2917] | aaggtagat ttattccggt tggaaaaagt ggcctttcta ttaaactgc ctttgacctc    | 9000  |
| [2918] | tcatgccctt ggaggtcgg gccagcctgg agatgggata agattgtggt tttcttctg    | 9060  |
| [2919] | cctttttaac atctgtgtt acagtccatt tgttgaaaat ttaaagaaac tgttttattc   | 9120  |
| [2920] | cactttccct cagcatttat gtgtgtggt tcagtagctc tgtggctata tgtacgaaca   | 9180  |
| [2921] | cgtgttattt ttccaattgg acatgtgata attttccaac tggacctgc cttctattga   | 9240  |
| [2922] | tgtatttatt tagcatcttc cttactccct cttgaaaaa gaatcactca aaaacaaata   | 9300  |
| [2923] | aaaacagccg taggggccta atacagtgt agacatacaa gaggtattcg gtccatacca   | 9360  |
| [2924] | aatggatttt atccatgaag gataaatggg gaaatacagt gggaagcagg tgggaaactg  | 9420  |
| [2925] | cgtttgactc tgctcttcc tccaccacca ctttctcat caccgtgttc agagaccccc    | 9480  |
| [2926] | aaagccccct cacactccca gaaacacccc cctggccact cctaactgc catgccagg    | 9540  |
| [2927] | agttagggtc ttccactagt gacatggagc tggcgtttg ggggcacctc agcaggtgac   | 9600  |
| [2928] | gggaagagaa gacccagcc tcaccagctg ggctgcagca gggagaggag tcctcatgtt   | 9660  |
| [2929] | ccagcaggga ctctcagctg ttttctgta aaaccatggt tctcaactgg gggccactga   | 9720  |
| [2930] | gatgtctaga gagatgtttt tgttttcaca actcggggag ggtgctactg acatcttggt  | 9780  |
| [2931] | ggtagaggcc aggaatgctg ttaaaccatc tacaaggaag gcacaggaca gtctctaca   | 9840  |
| [2932] | tcaaaatatg acccagtcct aatgtcacca ctgctggggt tgacactggc actgctatct  | 9900  |
| [2933] | taattacatt cattgagtgt cttttaggag gccctattct aagtgcctgc taagattatc  | 9960  |
| [2934] | tcatttaatc ctcaaacac ttccgctatg tagcaggtgc tgttattatc tccgtgatgg   | 10020 |
| [2935] | ggaaactgaa gcacagagag ggttagtaac ttgctaaagg tcacagagcc agtgggtggt  | 10080 |
| [2936] | ggagctggtt gcctgacact agttccctcc cctctcagcc acatgtgggt ttacttgcc   | 10140 |
| [2937] | attgtggact agtctgggaa cccagatatg atctataaca ttgaccagat agaattattga | 10200 |
| [2938] | ttccaaaacc actgtctcac aaatgaattt ttacaagagt ctgtaatcgg agcatgacct  | 10260 |
| [2939] | agaataaggt tagggagatg tggagttaaa gctctcaatt tcttatctgg ccccgacaca  | 10320 |

|        |                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------|
| [2940] | gagagcaagg catttcactc tacattggtg ctctgtttat aaaacaaaga gcaaatatct 10380 |
| [2941] | cttcctaagg tccttaaacc tcttcccca atccagggtt tctggactgc tctgccatat 10440  |
| [2942] | gacggggcag ctggtttgat tgaccaggg aaggctggaa atcaagactg ggggatcaag 10500  |
| [2943] | acgtagattc agtgtggcca aggtcaagtc tctgaggtt aggacatca gatccccagc 10560   |
| [2944] | ttaggttctg tacctcgga aggtgaaagc gttggcgccc actgatgagg cctgctctga 10620  |
| [2945] | gattgtgggt gtgggttgag ttgggtgggc ataggcaagt cctcttgtaa gaatcttttg 10680 |
| [2946] | gcaaagatgg gcctgggagg cttttctcac ttctggggc ccaggctttg caataagtat 10740  |
| [2947] | tccattatac tgtgttacct tggggctacc tgagaatcct ctgtctcgcc cctgttgcc 10800  |
| [2948] | tgccaaagag tttgctgtcc aagaattcct ttctgtctc caggtgccat gctcctgcca 10860  |
| [2949] | cctctgccag gttccctgcc tgcccagatg gctcccaact gagtgtgagg aggaatttga 10920 |
| [2950] | gacaggtttt gagctttctg ggttctccag ttaggaaact ttctgtaagc atgcagatag 10980 |
| [2951] | aatgggcttc agcaaaatac aaactcgaac aacttccatg tatagtccct taattttctt 11040 |
| [2952] | tgcttttttc atatttcac aggtccatg ctgagccca tcagggaccc gatagaaatc 11100    |
| [2953] | caaacaccat gtcagcgagt cccaagaaa tgcattttgt gccaaggcta ttcaaggaag 11160  |
| [2954] | gtttgggagc agctcaaggg cagacactgt taccctccc caggccccca gtgcagggca 11220  |
| [2955] | gtgttctgca tgtggaggca gtttggccta atggttaagg aggtaggctc tgatcgggcc 11280 |
| [2956] | tcctgggcac aaatcccagc tcctgtctca ctgtgagacc taagccatat tgtttagctg 11340 |
| [2957] | cttgagagat ttttgtcat ccacaacttg gagtatgatg gtacctgtct cacgggttgc 11400  |
| [2958] | catggggctc acacaagcta acccggtact cactagggcc aagcacatag taactgtctc 11460 |
| [2959] | gtaaattgca tcatcgcggt gtctctgtgg atgagtgtt gtgattggtt gaatgaccag 11520  |
| [2960] | agggtcttaa agatcctggt gatggaatca gttgtacaga taaattgtta cactgagtag 11580 |
| [2961] | ggatcaagat aggaaaagtc ggcaactacc cagctcccct gcaccaaact gggcagaagt 11640 |
| [2962] | ggatcctctg aaaattgcac acacccatgt ttaaattgac acacagaact cttgccacag 11700 |
| [2963] | gcaagcgag atttgtcatc tgctgtccct gcctcatctt cttcctgaaa tccactccat 11760  |
| [2964] | gccaggaata aactgcatgc tctccaccag cccaaactga cctgccttcc cgccagccat 11820 |
| [2965] | ccggggcagg gtgacctggc ttagtacatc gggttcagag atctttccag tttactcgtt 11880 |
| [2966] | gaataaaaag tgagggtga tcgagaaagt aatggcagtc aggaaggcg aaggaggtaa 11940   |
| [2967] | agaagagatt ttacaaatga agtaattcaa cagagtgtg acattggtta actggcaaac 12000  |
| [2968] | agatttcagg gtggttggt gagagtagag tagaaaagga ttaaataaag caaacttgtg 12060  |
| [2969] | gtgtactgaa tcttaggaat tccatgtatc caataagtat agtcatttat gaattaataa 12120 |
| [2970] | attcgcccta agaagcctt ttatcgctta aatcaagact aagtaacaat atatcagttt 12180  |
| [2971] | taaaaagtca ttatatcaga aaatcattta aatgatacac atagatttcc aagattttac 12240 |
| [2972] | tttaaccgaa actatataaa tgtgaatttg ttacccatc ttttgacaca gggctcaggt 12300  |
| [2973] | cttctcttggt tgtctggatc agccagttga aatttcttgt ctgttttgcc tatgccat 12360  |
| [2974] | taataatgca ctgtctgggt cctccgattt cagtttgat tttgggttta cattgtggag 12420  |
| [2975] | tcatctgaat gcagaatcct tcagggattt tactttttt ttttttttc atgggtctta 12480   |
| [2976] | ccatcccatt tgatagtaaa tattactcac ctttatgaag tctttccaaa acattcaact 12540 |
| [2977] | aaatttctt aaaatcattg aatgatttga agagcttatt cctcagcact tttactccat 12600  |
| [2978] | cagcttgca cttatttttt aatctttttt tgagacggag tctcgtctta tcgccaggc 12660   |
| [2979] | ttaagtgcaa tggcgcatc ttggctcact gcgacctcca cctcctgggt tcaagcaatt 12720  |
| [2980] | ccgctcagc ctccgcgta gccgggacta caggtaacaca ccataatgct cggctgattt 12780  |
| [2981] | ttgtattttt gtagggatgg ggtatcgcca tgttgccag gctggtccc aacttctgac 12840   |

|        |             |            |             |             |             |             |       |
|--------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| [2982] | ccaagtgate  | caccacac   | ggcctcccaa  | agtgtctggga | ttacaggtgt  | gagccaccgc  | 12900 |
| [2983] | gcccggccag  | cttgcac    | atcttaggata | tgtgattatt  | atagcaagtc  | tggtgtacat  | 12960 |
| [2984] | acaagat     | gaatggg    | acatgac     | tagtaagtgc  | ttggctgtga  | taagaggcag  | 13020 |
| [2985] | tcctgactgc  | agatcagg   | gtgtggac    | cagccttgca  | tgtttacaga  | ccttcac     | 13080 |
| [2986] | ttattcttac  | agggtatcag | aagaacac    | actggggaaa  | cttataa     | agtaaaaggt  | 13140 |
| [2987] | gggcattctc  | ccgcccac   | ttctgtctgt  | ctgccaggac  | tagcacagca  | ctttgaagtc  | 13200 |
| [2988] | attcacatag  | aatcccaact | taagagggt   | aaatctcct   | caacagactg  | aaaataagtt  | 13260 |
| [2989] | taaattccct  | ttgctatatt | aactccctg   | aggaaagagt  | cttagatcaa  | tgtccaacac  | 13320 |
| [2990] | taaaaacagt  | tttaaatcag | caagtggaa   | ttaaatctga  | agcaattgat  | aataatgttt  | 13380 |
| [2991] | cattcattcc  | tctcctttg  | ccccgtccac  | cctactgcta  | aatccaggca  | tcaaagagaa  | 13440 |
| [2992] | gaggacata   | attatctcta | gtcccagctg  | ctggttttcc  | ttccagccta  | tggtccagtt  | 13500 |
| [2993] | ttctgtttta  | ctgagaaggc | tggtgatgtt  | atcttgggat  | ctaagtctgc  | agtttcacca  | 13560 |
| [2994] | caaaaagtc   | agggatgcac | tttcatgctt  | gtgtcctcct  | ccctgggata  | gcaaggatat  | 13620 |
| [2995] | tagaagacc   | ctggctctgt | aattgcttgt  | catgtgtctt  | acagacgcca  | cagaatgcc   | 13680 |
| [2996] | agaacgaagt  | gctgggaagg | acaattcat   | ggaaccgtg   | gacggtgtc   | ctccccacg   | 13740 |
| [2997] | gtaaaggaca  | gtcctcctc  | ctgaattgga  | gccagcgtc   | taaatcatgt  | gtcaacagag  | 13800 |
| [2998] | ttgtcctgga  | tcggatccag | ttctgccatt  | gatttgcagg  | tcatttcagt  | ggtacctgtt  | 13860 |
| [2999] | tccagtgtgt  | cttaattgaa | cagtggcacc  | aaactattgt  | cttgccctcat | ccccctccca  | 13920 |
| [3000] | tggtcctgtcc | ccaaaaaaga | gacttcttgg  | gtaattaatc  | agggaacat   | caggcagtct  | 13980 |
| [3001] | gggcgcggtg  | gtcacgcct  | gtaatcccag  | cactttggga  | ggccgaggcg  | ggcagatcat  | 14040 |
| [3002] | gaggttagga  | gattgagacc | atcctggctt  | tgtgaaaccc  | cgtctctact  | aaaaatacaa  | 14100 |
| [3003] | aaaattagcc  | gggcgtggtg | gcgggcgcct  | gtagtcccag  | ctactcgaga  | ggctgaggca  | 14160 |
| [3004] | ggggaatggc  | gtgaacccgg | gaggtggagg  | ttgcagtgg   | ccgagatgc   | accactgcac  | 14220 |
| [3005] | tctagcctgg  | gcgacagagc | tagacttctt  | ctcaaaaaaa  | aaaaaaaaaa  | ggaatctctt  | 14280 |
| [3006] | tggttttata  | tatttttttt | tatatatata  | atatatatata | aaatataata  | tatatattta  | 14340 |
| [3007] | tataatataa  | tataataata | tattatata   | tatatatttt  | tatatattat  | atattatata  | 14400 |
| [3008] | tattatata   | tatatattta | tatattata   | tattatata   | atttatata   | tatatattta  | 14460 |
| [3009] | tatatattat  | atatttatat | ataatata    | ttatatatta  | tatatattat  | atttatatt   | 14520 |
| [3010] | atatattttat | atatattata | tattatata   | atttatatt   | atatattttat | atattatata  | 14580 |
| [3011] | tttatatata  | ttatatatta | tatattata   | atttatata   | tatatattta  | tatattatata | 14640 |
| [3012] | atatttatat  | atattatata | ttatatatta  | tatatgtata  | tatttatata  | gttatatatt  | 14700 |
| [3013] | atatatattt  | atatatataa | tatattgtat  | atattatata  | tctaataat   | tatatattat  | 14760 |
| [3014] | atatatatata | tatatataa  | tatatattat  | atattatata  | tatttttata  | tataataat   | 14820 |
| [3015] | gtataatata  | taatatata  | aaaaacatat  | ataatata    | ttatatatta  | tatatattat  | 14880 |
| [3016] | atatatatata | tatatattaa | atatatttta  | tatatattat  | atatattata  | tatatataat  | 14940 |
| [3017] | atattttata  | tatatattat | atatatacac  | atatatatat  | ataaatgagg  | ccaggctcgg  | 15000 |
| [3018] | tggtcacac   | ttgtaatccc | agcactgtg   | gaggatcact  | tgaagccagg  | agtctgagac  | 15060 |
| [3019] | tagcctgggc  | aacaaaacaa | gatcctgtct  | ctacaaaagg  | aaactgtaaa  | aattagctgg  | 15120 |
| [3020] | gcatgatggc  | atgtgtctgt | agccctagct  | acttgggagg  | ccgaagcagg  | aggatcgctt  | 15180 |
| [3021] | gagcccagga  | gttcaaggct | acagtggagct | atgattgtcc  | catagcactc  | cagcctgggt  | 15240 |
| [3022] | aacacagcaa  | ggccctgtct | ctaaactttt  | ttttttta    | tctattttata | tttacatgta  | 15300 |
| [3023] | tttaaatgtg  | aatattcact | acctatttgt  | tgcatgcctg  | cattttttat  | actgggcttg  | 15360 |

|        |            |            |            |             |             |             |            |       |
|--------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------|
| [3024] | ccaaaaaccc | gaacagcttt | ctactttgac | aatgtatcag  | aattttaa    | atc         | agcaatatgt | 15420 |
| [3025] | taataagcca | agcaaaagtt | atatatgcaa | ataaaactgt  | tgtctataac  | ctcctgttac  | 15480      |       |
| [3026] | actggggcac | agcaaaagtc | atgggttagt | cgcattgtgaa | cctgtccctt  | tcatagctgc  | 15540      |       |
| [3027] | tcattgccag | gaaacatcag | gaatagccat | ttggaagagt  | catcagccct  | cccaccatcc  | 15600      |       |
| [3028] | gttttctgtc | ttgtcttttc | cctatgagca | ggggaaatc   | cacgctggcc  | ccaatcccca  | 15660      |       |
| [3029] | gtgcagcggc | tcagcctctg | cctctgctgc | tggtcccat   | gaggccagct  | tagaaacgga  | 15720      |       |
| [3030] | ggattttgca | gaacatccct | aaatccgctt | gaataatgaa  | gtgatcattc  | ataaactcac  | 15780      |       |
| [3031] | ctgaacctta | ttaaaacctt | tttaatat   | ttcctggata  | atcctatagg  | gataacttgc  | 15840      |       |
| [3032] | ctcctgggct | tctctccacc | gggttcagtt | cttcctttag  | tggtgaagtt  | cctcccttct  | 15900      |       |
| [3033] | tagcatctca | actgtgcctg | agaaaaggcc | agtggcggct  | gcactctgtt  | ccctgtggag  | 15960      |       |
| [3034] | tgtaataaaa | gactgaataa | attgaaataa | atccctttca  | atgtcattaa  | gtgctataaa  | 16020      |       |
| [3035] | taatcatgaa | ccaatgttcg | atggctgatg | agaaatgcaa  | gaaaaaattt  | ttaatcagta  | 16080      |       |
| [3036] | ggattcataa | gttgacaatc | tgggccaagt | taaaaaaaat  | aaaaataaaa  | agacttttaa  | 16140      |       |
| [3037] | aaagatctta | tcgtttgtta | ccagtaagac | tgaattccag  | aagcaagcta  | ctccctcatt  | 16200      |       |
| [3038] | tgtgggcccc | tgttatcact | ggctgcttag | ggttgcccaag | ccctgaattc  | atttgtcaac  | 16260      |       |
| [3039] | taagagattt | ttggccaaga | ttaagatttc | ccatgcctcc  | atatttccat  | ctgagaaatg  | 16320      |       |
| [3040] | gagattatac | tgtcttcccc | ctcagaatgg | atgataatgt  | ggtctctctt  | ctgttcgcat  | 16380      |       |
| [3041] | agtcatagaa | ctgaaataaa | acaacttaag | agaattcctt  | tgagcttctc  | agaagtgtctg | 16440      |       |
| [3042] | cagggctggg | ggatgcctcc | caggagccgc | agtcagggtgc | tgatctgaag  | tctttggtgg  | 16500      |       |
| [3043] | gctgacttta | gcctgacctg | aaatagtata | gctgctgcca  | cctggctccc  | ttagcgtcag  | 16560      |       |
| [3044] | tcagacggtg | cagctggttc | ctaggggtga | gggctgagcc  | agcagggtcc  | gtgcccagga  | 16620      |       |
| [3045] | gggatgcatg | ggtggccaca | gccagcctg  | cactgatctt  | gtctgtcccc  | ttcttttgaa  | 16680      |       |
| [3046] | ggaaggagcc | caaaccagg  | gtgcaagaca | gtgggtgggg  | gtgccttgag  | catgacctca  | 16740      |       |
| [3047] | agtgatttcc | agccccctgc | agtgtgact  | tctctgggga  | agggtgaggga | cttccttctg  | 16800      |       |
| [3048] | ggctcaagtc | acgacccttg | gatggaattt | cctgggagct  | tttctgtttt  | ttctggagtt  | 16860      |       |
| [3049] | ttcagttttt | tcctaaccag | acagggactt | ggtacagaat  | ctcatattct  | aattatgcct  | 16920      |       |
| [3050] | aggagcagcc | tctccccacc | actcacagtg | tttagcatgt  | gacaggaatc  | gattaaggca  | 16980      |       |
| [3051] | tgagtgatta | aattaaagcc | aggcattgac | ttggatggtg  | taatattctg  | acatctgttt  | 17040      |       |
| [3052] | ggtgtcaaag | gcacggggca | ggcgctgtaa | ttgaactgct  | tgcacctggc  | atttgaattg  | 17100      |       |
| [3053] | agccagagcg | gggctaaagt | cagtttgcct | tcacctgta   | aatggagggt  | ttctccggag  | 17160      |       |
| [3054] | cgtggatggg | gggaggtatt | tcagggtgta | tgcataaccc  | ccacctgac   | aatggcccat  | 17220      |       |
| [3055] | ctcttctcca | gcgtggccag | gtttgagtgc | cagtccctgg  | tgtccagtgg  | cccatagcc   | 17280      |       |
| [3056] | ttgcgtttta | gtaaaatgct | gccccatta  | ccacctggtc  | tgtgcacttc  | ggctactgga  | 17340      |       |
| [3057] | atttgccatc | ttccagtccc | gaatgtggca | agccatggag  | ccttaagctc  | ttctccctcc  | 17400      |       |
| [3058] | acatcctgga | acagaccgc  | cagtttcttc | caggcattgc  | ctcagtttgc  | ccctctgttt  | 17460      |       |
| [3059] | ccagtacac  | tctcaccagc | gataaaatga | tttttagacct | tatcatctca  | ccctcggatc  | 17520      |       |
| [3060] | cttatggaaa | caataatgag | ttgttccctg | tttcaattcc  | aaaattcata  | tccaatccgt  | 17580      |       |
| [3061] | tttgcatgcc | attgccaaat | tcctcccaga | gcaaccccg   | cacctgccct  | ggccctctcc  | 17640      |       |
| [3062] | aagtgtggtc | ctgccatggg | catgcctgc  | taagccaagc  | tggcctcgag  | ctgcctgccc  | 17700      |       |
| [3063] | gggtccccac | accttggtc  | acctccctgc | ccagtccgc   | ctcctgccag  | cctgcctgt   | 17760      |       |
| [3064] | ggctccttca | tagatgccgt | gctctttctg | cccctgtctc  | acccatggca  | gccttgcccc  | 17820      |       |
| [3065] | tctctccctg | ccccacccc  | tatttaaatt | gacctgacct  | tcctcagtgt  | ccatcttccc  | 17880      |       |

|        |             |             |             |             |            |             |       |
|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------|
| [3066] | cgaagctttc  | cccagccttg  | gcactcaagg  | tccagaggct  | acgcgtttcc | tctcacctgt  | 17940 |
| [3067] | ggcagcgccg  | tgctccccag  | tgccctcacag | tttccttctt  | gcccccgctt | cctgtgtagg  | 18000 |
| [3068] | actcatctgc  | ccacaggttg  | cacgtcctgt  | gagggcaagg  | actgtgtctt | atgtgacttt  | 18060 |
| [3069] | ccttctccag  | tcacagagct  | gggcacatag  | atagctcaaa  | accctcttta | ttaacacagt  | 18120 |
| [3070] | tggatgttga  | gaaatcaaac  | aggccaatgt  | caaatgagct  | ctccttattt | aaatcaagtc  | 18180 |
| [3071] | agttctccac  | ctcctagcac  | tcagttccag  | tactctatat  | acatggaaat | aataaaaaac  | 18240 |
| [3072] | acatttcctt  | tgaaacattc  | tataatcggt  | cctttgccct  | acttcagacc | aacttaacgc  | 18300 |
| [3073] | actccccatt  | ggtccaaatg  | agttttgcta  | tacgaagatg  | ctgataataa | tagcagcagt  | 18360 |
| [3074] | ggattattct  | gctaaaacca  | ttgcctcggt  | aatcctcagt  | cccaggtggg | ggattattat  | 18420 |
| [3075] | cctcattttg  | cagagaagca  | aactgagact  | cagagatttc  | acagctgggg | agggagccag  | 18480 |
| [3076] | ctcatccctc  | tgteccaggc  | caagctctct  | cccgttgcc   | ttcctgctc  | tgcaacctca  | 18540 |
| [3077] | gagcatcccc  | catctgggtc  | tactgcctgt  | gctagtcgtg  | caggagccaa | aagacacgtc  | 18600 |
| [3078] | tttagtgcta  | aggactggag  | aagccatgcc  | ctccagcctc  | tgtgaatggg | tcatatgtaa  | 18660 |
| [3079] | catgagcctg  | gagaaattat  | ttgaaaccaa  | aggcaagcct  | ctaaaccagg | ctgctgcttc  | 18720 |
| [3080] | atggcgccgg  | tgacggcaga  | accaaattta  | gtgctgtggg  | caggtccaca | cttatcaaat  | 18780 |
| [3081] | agagaagctc  | atTTTTcttc  | cggtcacat   | caagcatgaa  | aaatgttcac | acataccccc  | 18840 |
| [3082] | cacacacaca  | tgctttccgg  | aggggtccat  | gtggctagag  | gctggaagat | gtggatgaga  | 18900 |
| [3083] | ggagcctggc  | aggtaaagcc  | agggaaagatg | acattcagct  | tcccagacag | catctacagg  | 18960 |
| [3084] | gagaaattta  | attaaaagtg  | gggcgggttc  | cctgagcaag  | gcagacaaag | tcagccctct  | 19020 |
| [3085] | actgttaaga  | aaaagggtca  | cagtgaaggg  | ggaggtgagg  | agactgagtc | tgtatTTTT   | 19080 |
| [3086] | agtctgttgg  | gctacactac  | ctgatccccc  | ttcctcaaaa  | atccacttta | ctttccccat  | 19140 |
| [3087] | gtctacacca  | atgtgtttca  | cactctggga  | ccaggaaaag  | ggggagtgat | ggggaacaga  | 19200 |
| [3088] | gaagggagga  | gctcacacag  | ctgaggctgg  | ggttatgcat  | atcgaattac | ttagaatttg  | 19260 |
| [3089] | caacctcaca  | gggtactttc  | atggcgttga  | aatacacttc  | ccacagccac | cctccctcta  | 19320 |
| [3090] | actaaaagca  | agagtcattt  | ctcagttctg  | gtcttgccctc | ccacgttctc | ctccacattt  | 19380 |
| [3091] | aagaaaatcc  | accagctaca  | aagtgaagat  | accatatgtg  | atatcccacc | ctagtttctg  | 19440 |
| [3092] | ttttatcagg  | gtttggagca  | ggtggagcag  | gcagagggat  | catttcagcc | tataaattgt  | 19500 |
| [3093] | attaaggggtg | agtactgagt  | cattcttcaa  | gaaaagtttt  | agaagcatcc | aaaactgaag  | 19560 |
| [3094] | ggtggagcca  | cctggagaca  | gtatcatcag  | tcttgcccc   | gagcatggcc | tgcataggcc  | 19620 |
| [3095] | cccatggatc  | ccagcgggag  | ctgcagagtg  | cgggcacctt  | ggcacacagc | cctgagtga   | 19680 |
| [3096] | aaattaggag  | ctgggcagag  | ggcatctctc  | tgctgccatt  | gggcagccca | gggcacactg  | 19740 |
| [3097] | gtcatagcct  | tagaccacga  | acaccctgtg  | cccgggggac  | agatgcaacc | agtgtgccct  | 19800 |
| [3098] | gggctgcccc  | atggcaacag  | agagatcgac  | acctggaccc  | catgtcacgg | ggactccact  | 19860 |
| [3099] | actaaggctc  | ctaagactgc  | caccttccag  | tgggataagc  | cctgcctcct | actgggcccc  | 19920 |
| [3100] | caatgtgcag  | agaacacttg  | ggactacctg  | gctttctgga  | tacacaaata | ttgatccaat  | 19980 |
| [3101] | ctggactaat  | tagaagggtca | gtcccaataa  | caaatcgaa   | tcagctgggc | gtgatggctc  | 20040 |
| [3102] | actcctataa  | tcccagcact  | ttgggaggct  | gaggtgggca  | gatcatttga | agccagaagt  | 20100 |
| [3103] | tcaagaccag  | cctgggcaac  | atagcaaaac  | cctgtctcta  | ctaaaaatac | aaataattag  | 20160 |
| [3104] | gctgggtgtg  | gtggctcatg  | cctgtaatcc  | caacagtttg  | ggaggctgag | gcagggtggtc | 20220 |
| [3105] | acctgaggtc  | aggagtttga  | gaccagcctg  | gccaacaggg  | tgaaacccc  | tgtctactaa  | 20280 |
| [3106] | aaacataaaa  | attagccaag  | catgatggca  | tgtgcctata  | atcctggcta | ctaggagggc  | 20340 |
| [3107] | tgagacagga  | gagaatcgct  | tgaatccagg  | aggtggttgc  | agtgagctga | gatggtgcca  | 20400 |

|        |            |            |            |            |            |             |       |
|--------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------|
| [3108] | ctgcactcca | gcctggttga | cagagcaaga | ctctgtctca | aaaaaaaaa  | aaaaaaaaa   | 20460 |
| [3109] | aaaagccatg | cctggtggag | cactacgtgt | aatctcagct | atttgggagg | ctgaggcacg  | 20520 |
| [3110] | agaatcactt | gaacctggga | ggcagtgggt | gcagtgcgct | gagatcgcg  | cactgcactc  | 20580 |
| [3111] | cagcctgggc | gacagagtga | gtgagactcc | atttcaaaaa | aataataaat | ctgagtcact  | 20640 |
| [3112] | ttaatatgtg | tatttggatg | tcaacctcta | ggtgtttgag | acaggagagt | gatattgggg  | 20700 |
| [3113] | cactggaaac | acacaggcac | ggggtgtcct | cacacttggg | tagcccacac | gatgtgattt  | 20760 |
| [3114] | cagggtgctg | ggaggtcccc | ccactcccca | aattactaac | aagtggatag | tactttacag  | 20820 |
| [3115] | tttatatgat | ctcatttgat | tcttaacatg | agcctgtgag | tgaaaaattc | cttccctctt  | 20880 |
| [3116] | tctacagatt | aggacgttga | gattcaggga | ggttcagagg | gattcaggga | agtcaagtgg  | 20940 |
| [3117] | cacctggagt | cccgtggcta | atttgaggcc | ggtaggggat | tcgaaccag  | gatttgtgct  | 21000 |
| [3118] | tcttatgcct | gggtctctgc | tccctggggc | atggtcttcc | ccctagcttt | cccattcact  | 21060 |
| [3119] | gctttagcct | agggttccta | ccctttatta | aactgccagt | gcctcactgc | ttttctcccc  | 21120 |
| [3120] | caaagacaaa | aaaaaagtgt | ttttgctttt | gttttgtttt | tcatgggcag | agacctggaa  | 21180 |
| [3121] | tttcagcttg | agaatttgtg | ccatatgata | aataaatcaa | cagatggctt | tttcttaaa   | 21240 |
| [3122] | aaaaaaaaa  | aaaaaaacta | agatgtatth | gcagtgcagg | ataatttcta | ccaaaaagt   | 21300 |
| [3123] | ctcaccacac | tgtagtcatg | ggggcaggag | gcagccgcgg | gtgaaggagg | aaatcttgga  | 21360 |
| [3124] | gtccaggcag | ccccctctg  | ggctgaactg | gggagctggg | ggtgctgcca | gccctgccag  | 21420 |
| [3125] | gttctcctag | gaggcggcag | ctcatatggc | tgtgggagga | ggcagaggga | gcctcatatg  | 21480 |
| [3126] | caccacatt  | tccaggatc  | tagaagacag | aaggaggaaa | accacatca  | tgtaaagca   | 21540 |
| [3127] | gacagttagg | taacacatcc | tgtaatacaa | gttatthttt | ccacatctaa | aggctaaaa   | 21600 |
| [3128] | tagttgttag | aatttaaaga | taattggtaa | atgagtttct | atccttctag | tttccatca   | 21660 |
| [3129] | aatggaatca | tgctgccttc | acatcactag | tgcccgttat | ttgtgtttaa | tttccacaat  | 21720 |
| [3130] | gttgtcta   | tccactcttt | gggtctcccc | agggatccag | cctccctcac | tcgcccacg   | 21780 |
| [3131] | caggagatg  | ctttattcat | ctttgtgtct | tctgtgccgg | gcatagcgca | tgccacagaa  | 21840 |
| [3132] | taagcactca | gtaattgatt | cacgagtga  | taaatggatg | agtgggtgag | ttcaatattg  | 21900 |
| [3133] | actacaaaa  | ccctaaggcc | acactggtga | gtggctgcgc | ctgtagtccc | agctgctggg  | 21960 |
| [3134] | gaatctgagg | caggaggatc | tcttgagccc | aggagtthga | aactagcctg | ggcgatatag  | 22020 |
| [3135] | cgagaacctg | tctcaaatga | caaaaacagg | gccaggtgca | gtggctcacg | cctggaatcc  | 22080 |
| [3136] | cagcacttta | ggaggccaag | atgggaggat | cacttgaggc | caggagtccg | agaccagcct  | 22140 |
| [3137] | gggcaacata | gggagaccct | gtctctacaa | aaaattthtt | aaaaattagc | tgggcatggc  | 22200 |
| [3138] | ggtgtgcgct | tgtagtccca | gctactcagg | aggctgaggc | aggaggatca | cttgagccca  | 22260 |
| [3139] | ggaaattgag | gctgcagcga | gccatgatgg | caccactgca | ctgcagcctg | ggcgctcagaa | 22320 |
| [3140] | cgagacctgc | tctcaaaaa  | acaaacaaac | aacaaaaaaa | aaggctthtt | taaagagact  | 22380 |
| [3141] | tgagaacaga | aagggaacaa | gatacataac | ttatatattt | atttgttcat | ctttccacct  | 22440 |
| [3142] | tcctggaggg | tgaggggaa  | caggtctgta | tttgagttt  | tgaatgctaa | aagtgggaat  | 22500 |
| [3143] | acatgtactg | tttgccatga | tctgttcaaa | agthaagcca | aatgccttag | attctcctga  | 22560 |
| [3144] | aaactggaat | gccactgtaa | actataagcc | ccacttcaaa | gataaaagat | cttgatgaac  | 22620 |
| [3145] | agggtctggg | ctgtggactg | ggcctctccc | caccacacaa | ggaagggtgg | tgccagttga  | 22680 |
| [3146] | aggaatca   | cttaaatcct | tgctgtctcc | taataagggt | tggtcccagg | tagggctgtc  | 22740 |
| [3147] | agaattagca | aattaaaaca | caggcatct  | gtgaaaatta | gaatttcaga | taacaacaaa  | 22800 |
| [3148] | taattggcat | aggctgcata | atgtccctca | aagatatcag | gtcctaattc | ccagaacctg  | 22860 |
| [3149] | taaatgtgat | cttatttga  | aaagggtct  | ttgtagatgt | ggttaatta  | aggattttga  | 22920 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [3150] | gatgggggga ttatcctgta ttatctaggt aggtcctaaa tgcagtcaca ctcatccttg  | 22980 |
| [3151] | taagaggaag gaagagagag atggaaaaca cagaagagaa gacaatgtgg tgatggaggc  | 23040 |
| [3152] | agagattgga gtgaggtggc cacaagccaa ggactgctgg cagctaccag cagccagaaa  | 23100 |
| [3153] | agtccaggaa ccaattctct cttggagctc cagagggagt gtggccctgc tgacacctta  | 23160 |
| [3154] | gcttcaacct agtgatcctg attttggact ttggccttca gaagtgtgag ggaatgaata  | 23220 |
| [3155] | tctgttgttt taagccacca agtttatggt catttcctac agcagccaca ggaatcaaaa  | 23280 |
| [3156] | acagtaagta tgtcccatgc aatgtttgtg acacacacca aaaatattac ttgttgttca  | 23340 |
| [3157] | cctgaaattc aaatttaact ggggtctcctg tattttattt ggccaacctt gttcccaggc | 23400 |
| [3158] | ccaaagaaag aggcttttga aatttgcaag aaagctgggt ggagctgtca gaaagtggac  | 23460 |
| [3159] | tttgtaaaca cagtaccacc gaaccaattt gaactgtact acctctagac aaaagagagg  | 23520 |
| [3160] | gcagtcagac agttgttcgt gatttcttct ttcaacagtc atttgagcac ttactacaaa  | 23580 |
| [3161] | acagaagcta tgtgtaaggg tggaggcggt agctgttaat caggacctcc aggctaagtt  | 23640 |
| [3162] | tctgtattag tccgttttca cgctgctgat aaagacatac ccgagactgg ggaatttaca  | 23700 |
| [3163] | aaagaaagag gtttaattgg acttacagtt ccaagtggct ggggaagcct cacaatcatg  | 23760 |
| [3164] | gcagaaggca aggaggagca agccacatct tacatggatg gcagcagaca gacagggaga  | 23820 |
| [3165] | gagagcttgt gcaggggaac tctctttttt aaaaccatca gatctcgta gacttattca   | 23880 |
| [3166] | ctatcaagag aacagcacag aaaagacctg ccccatgat tcagttactt cccaccagat   | 23940 |
| [3167] | ccctcccaca acatgtggga attcaagatg agatttgta ccatatcagt taccaaccct   | 24000 |
| [3168] | tccagataaa tcacgtgaaa tatcgccatt aacagagtga gctcaggtgg ttcttcagt   | 24060 |
| [3169] | catttctgat acctgaacct tccctgggaa ttacacagac catcaggctc tccaccctt   | 24120 |
| [3170] | gatagcagga tagcagggcc caggttctgc aggaggagat gttaccacag gcctgaaagg  | 24180 |
| [3171] | gagggagggg cagatgctac aggaagatgc tggctctgga ttcgctggag gagctttcaa  | 24240 |
| [3172] | gggaagtaga tacacactgt ctccatcatt tcatgtccat cacactctaa aatgctttgg  | 24300 |
| [3173] | acaagaagca aatgttaaag acaaatgtgg cccattttcc tgtacaaaga gggctgctcc  | 24360 |
| [3174] | catgccaggc tattggcact ggtgggcacg aggttctct gctgccctgg ccgggggggt   | 24420 |
| [3175] | ctctcactca ccattggctc tctgacacct ggagagacca ccacccttgg gctttcatga  | 24480 |
| [3176] | tgctcacaga atccacactg ttggagcttt aaggagcctg gatcaactgg aacaggcagg  | 24540 |
| [3177] | gagtactagg acagcccagc attgccccaa aatatccagg cctgataaaa gagaaaaaca  | 24600 |
| [3178] | ggtagctcac aggaaaagga taaaaaaagg aggagggatt taacatgaaa aggtgcttga  | 24660 |
| [3179] | tctccctcat aataaaaaga ctgctgattc catccaggca agtgacagaa aaaaaaatt   | 24720 |
| [3180] | taatttaaaa agactgctga taaaaccaca gcgagacact gctgctcagg gatctgagg   | 24780 |
| [3181] | tgtgggcagc caggctgccg cgcatcatgg gtcggagagg aagaccacac ccctggagca  | 24840 |
| [3182] | gagggcggct gatctgtcag atgccctttg acagcacctc agcttccaag aattaacct   | 24900 |
| [3183] | ttctatgtga gcagaggcat ccatgggggg acacactggg gaatcatctg ttatgtagaa  | 24960 |
| [3184] | gtctggaaaa catcaggatg gaactggtga aataagtgtg gcctctgacg gaatggagcg  | 25020 |
| [3185] | gtccgtctgc actgctgcgg gtgcccctca gatcctgtgg gtcagtgaga aaagcagtga  | 25080 |
| [3186] | ggaacaaggc aggtactgtg tactgtctc tgctgcaag gaaggccagc gcatgcaaca    | 25140 |
| [3187] | gagtccacac agacatagcc taactctgga aggaagaatg agaatgcagt ttcagtgggtg | 25200 |
| [3188] | gcctctggtg gggagaaact ggggtgaagg agatgtcatt tccatttctc tactattaat  | 25260 |
| [3189] | tttgtattac catgcttaaa tgttactttt tacctttttt ttttttttg agacagggtc   | 25320 |
| [3190] | tctctctgtt gcccaggcag gagtgcagtg gtacaatcat ggttcactgc agcctgaacc  | 25380 |
| [3191] | tcccaggctc aagcaatcct cccacctcag cctcctgagt agctgggact ataggcacgc  | 25440 |

|        |                                                                   |       |
|--------|-------------------------------------------------------------------|-------|
| [3192] | ataccaccgt gccagctat ttttttaaat caagatggag tttttctatg ttgcccaggc  | 25500 |
| [3193] | tggtctcaag ctctggact caagcaatcc tcctgcctca gcctcccaaa gggctgagat  | 25560 |
| [3194] | taaaacgtga gtcaccctgc ccagccaatt gctttttaaa aaagattaaa tgcattgata | 25620 |
| [3195] | cgctcaggca tcagcacact tggaaggat gaaaatatcc ggaagaaggg ttctttttaaa | 25680 |
| [3196] | aggctcctca agtgatgctg gcaggcatga cgaatgtccc tggtcacaaa agctctgac  | 25740 |
| [3197] | tggcctaacc ctgtcatgtt agagactgga gtgcgtgtgt gtgcgcgcaa agtgtggggg | 25800 |
| [3198] | gatgggggtg agtgtgtgtg gtgtgtaagc atgagtgtgt atgtgtgtgg tgtgggggtg | 25860 |
| [3199] | tgtgctgtgt gagcgtgtgt gagtctgtgt gtgtagtgtg tgtgtgaagt atgtggtgtg | 25920 |
| [3200] | tatgtgtgac gtgagggtgt tgtggtgtgt gagggtgtgt tggtgtgtgc atgagcatgt | 25980 |
| [3201] | gtgtgggcat gtgatgtgtg tgtggtgtgt aagcatgtgt gagtgtgtat gtttgagcat | 26040 |
| [3202] | gtgtggtgtg ttgtgatatg tgtgtggtgt gtgagcatgt gtgtgtgatg tgtctgtgtg | 26100 |
| [3203] | tggtgtgtgt gagcatgtgt gttgtgtgtg tggtgcatgt gtgtggcgtg tgagcgtgtg | 26160 |
| [3204] | tgtgcattgt gtctgtgagc atgtgtgagt gtgtgtgtgt tcagcatata taaggcatgt | 26220 |
| [3205] | aactgaacac agcactttag agggctctcc tggagtcaga gggggtgggt aggaggagaa | 26280 |
| [3206] | gggagggtgg ctagtgtgct gaagtatcta ctcttgtca tagtctgtga caaccagac   | 26340 |
| [3207] | tagcccatga gccaccctgt tcctgcatt tccaatgaga cctcggtgga catgttccct  | 26400 |
| [3208] | gaggtgaggc tgactgatgt catttgacga tcttgatgcc aaatcctttt atatcaaaaa | 26460 |
| [3209] | caaccagaac actctctttt ctcttagtgc ttccaccag atgaccacat ttcactctcc  | 26520 |
| [3210] | cagccactct gggccagggt gcaactgtgt tttgaaagg aggtctcccc tggagtaact  | 26580 |
| [3211] | tccgtgggag gattcacacc ctgcccacag tcctgtccca gtcagccac catggtggtc  | 26640 |
| [3212] | tccggttcc ccagaattcc cgcttttcag ctcatccca cattcccga gggactgaga    | 26700 |
| [3213] | gcgcagcccc agggccctgc tctttggggg ccgtctctac acccagagaa gcagcaaggc | 26760 |
| [3214] | attcctaggt ttctctttca gatgcagaac ttcagtgttc agagatgttc ccactgttc  | 26820 |
| [3215] | tgagagggtc cagttcagct ttaatgactg cgctgttcg tgtgctctgc agaggcgagg  | 26880 |
| [3216] | tgcccagcgg tggtgactg cagttttcct gacgtggagc ccgagcctgc cccgctgttt  | 26940 |
| [3217] | attaattaag gatcactctg cttgcagaac cctgaactcc ccagaactgt gaggtgggag | 27000 |
| [3218] | aaccccgaga ggccacctgg cccacttcc cactgtctgc ccaaaccccc tctctgcctt  | 27060 |
| [3219] | cctgacagtc accccaactc ccagtgtacc ccatcaacca tctgacaagg ggactgagag | 27120 |
| [3220] | ggaagagaaa ggaggggccc aaagaggaag gtaaaactgt cgggaacagc ccccaaatgt | 27180 |
| [3221] | gtgacagcct tcagtggagt tgcccacttt cctttttctc ctccctgcag gacctccctt | 27240 |
| [3222] | ctccccagtc ctcccactt tctgaggtta cattgagaaa agtctgcaga gaggtgccag  | 27300 |
| [3223] | catcacaagg tgtaaggac cacgagtttg gcattttaac agatgccaga gccacttgag  | 27360 |
| [3224] | aatgtggta actaagccca gagaggata gttaacctcc ccagagtcac acagcagggt   | 27420 |
| [3225] | catggcaaag ctggactagc acaggtgtcc ttcccctgca gatcccttc tgtgccccac  | 27480 |
| [3226] | atcacctccc tccagtgtct gggccacctg gagatgggcc ctgagactca cccggccaga | 27540 |
| [3227] | ggtgccatct catgggagag gtctggccag gaagcatcga tatttgagat cccaagaaat | 27600 |
| [3228] | gaagacttgg cctgtcagat gacagacttc ggtcatggga acacgtgac tgttttacac  | 27660 |
| [3229] | atgcgtcccc tcagcagcag ctttccagaa cattcccact ttcttctgta gtgagaagaa | 27720 |
| [3230] | ctctttccct gcagcctcct gcccaactcc tcttccagtg tctttgcttc agtgtctttg | 27780 |
| [3231] | ataaaccatt ctgctttgca gagtgcgagc tctgccttgc agggttcgca tctgcctgtg | 27840 |
| [3232] | ctgagtaacc aacgctaagg tcgagtgttc ggtcacctct cataagagct agggttgtct | 27900 |
| [3233] | catgctgatg actaggactt gccctcaagg agaaaaataa atcaaaaaca aagcaaaaac | 27960 |

|        |                                                                   |       |
|--------|-------------------------------------------------------------------|-------|
| [3234] | agcaaacatg catctcttaa agaaggctct gagtccaggt aaatttcctt ccactgaagc | 28020 |
| [3235] | agccaggctg aattcgaatt atctttgccc ctgcttaaaa actaatgcaa attttcctag | 28080 |
| [3236] | agaatatcca ctaattcctg gagggggcat gggcattcct gatgcccatg agaggacat  | 28140 |
| [3237] | ttgctcttcc ctcatgatgc taaataacag aagcgacatt tgttgctgga aagtatcagt | 28200 |
| [3238] | gaagttaata aggtttttct tgcccagggt gagggaacag ttcccaatga caaatgctgt | 28260 |
| [3239] | atgggaaggg gctgtagaac tgccagcccc tttggtccat ccgtaaagtg aactctgtgg | 28320 |
| [3240] | atcctggagg attccagcgt cttttttttt ttttcttttt ttttaagaca gaggccttgc | 28380 |
| [3241] | gtcaccagg ctggagtga gtggcacgat ctcatgtcac tgcaacctcc gcctcccg     | 28440 |
| [3242] | ttcaagcgat tctcatgtct cggcctccc agcagcaaga ctacaggcgc gcaccacat   | 28500 |
| [3243] | gcccactaa tttttgtatt attagtagag acgggggttt cactctgttg gccaggctgg  | 28560 |
| [3244] | tctcaaactc ctgacctcag gtgatccacc cgcctcagcc tcccaaagtg ctgggattac | 28620 |
| [3245] | aggcatgagc caccatgccc agccagcacc ttccattttt ctgtctgctt tggecctttc | 28680 |
| [3246] | ctctctcact gtcttctttt tccatttcca aagtcagtc atctcactat tagcaca     | 28740 |
| [3247] | actgctagag cgcttgcat tggtcacatc tccctgcacc tggctggtct gttcttgcc   | 28800 |
| [3248] | actgaagcgt ttccccagc tgttgcttta atcattttat tgttattatg cttacttaa   | 28860 |
| [3249] | gaaatggata tgagatgcat ttacctgtct ctctcagca ctctgcagag ccagtaagat  | 28920 |
| [3250] | gtggtgaaa gggcccaggc tttggaggag ggctggctgg ggttgatct tggctgccc    | 28980 |
| [3251] | ctactagctg tgtgacctg ggtaagtagc tggacctctc tgagcctggt tcggaatcat  | 29040 |
| [3252] | agcacctctc tttcagggtc gctgtaagga atagcagtg tgtgtataaa gcagagcgca  | 29100 |
| [3253] | cagccagcaa ctggccccta gccacactgc tgagcaccta ctgtgataag ctgccattgt | 29160 |
| [3254] | ggtgtgtgaa gcaaaggga aacatgcctg ctgtagtgag ctctctgtag ggcaggtgt   | 29220 |
| [3255] | agaaccagag gtgggttcca aggttataaa gggactctta gtgtattagt ctgttctcac | 29280 |
| [3256] | attactataa agacctacct gagactggat catttataaa gaaaagaggt ttaattggct | 29340 |
| [3257] | cacattggct ggggtcggtg gctcacgcct gtaatccag cattttggga ggccaaggcc  | 29400 |
| [3258] | ggcggatcac ttgaggtcag gaatttgaga ccagcctggc caacatggtg aaacctgtc  | 29460 |
| [3259] | tcttctaaaa taaaatacaa aaattagctg gccatggtgg tgtgcgcctg gaatcccagc | 29520 |
| [3260] | tactcaggag gctgaggtgg aagaattgct tgagcccggg aggtggaggt tgcagtgagc | 29580 |
| [3261] | caagatcgcc ccactgcact ctacgtggg cagcagactg agactctgtc tcaataaaaa  | 29640 |
| [3262] | aaaaaaaaa gaaaagaaaa agaattgcaa gaaataaatt attgtttatg agctatatgg  | 29700 |
| [3263] | tctgtgttac cttgttgtgg gactgggagt cttggcgtct cctgaccct gcctgttgc   | 29760 |
| [3264] | gcagaccgc tcagccctgc ctgctcccta cctgcctccc ctgcgcctct cctgcctcca  | 29820 |
| [3265] | ccgggcccc tgggtcctct ctagagacag tcctcctggg accgattgtg ttctcactta  | 29880 |
| [3266] | cacgaggcat ccaggactac agataaccag aggaaggggc gcccccccg cctgcctcc   | 29940 |
| [3267] | tccttggeat cctcacgtg cagaggtcag agcctcatcc cagcccccta cctgcctcca  | 30000 |
| [3268] | ctctgtggag aaccgtggc agttcgccag gccgatcca cgaacggcct tgtggaagat   | 30060 |
| [3269] | ggtgagctca caccagagc tggctccgat gaccctgtct cttttacatg tttctacct   | 30120 |
| [3270] | ccctcccta cttccccca ctgctggcg cagagtggag gcagatgagg tttaaagctc    | 30180 |
| [3271] | agaagggett aaacgggttg gggcgagtg gctcatgcct gtaatccgg cactttggga   | 30240 |
| [3272] | ggcaaaggca gaggatcact tgagcccagg agttcgagac caacctgagc aacatagtga | 30300 |
| [3273] | gaccgcgtct ctacaaaaa taaaataaat aaaattagct ttgcagggtg gcagtcacct  | 30360 |
| [3274] | gcagtcctg ctactcagaa ggctgaggtg ggagatcgc ttgtgcccag gaggttgagg   | 30420 |
| [3275] | ctgcagtgag ctatgtggc accacagcac tccagcctga gtaacagaat gagatcctgt  | 30480 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [3276] | ctcaaaacaa acaaacaaac aaacaaaaga aggcttaaag ggggctccag gtgggcttgg  | 30540 |
| [3277] | cagcacaag ctatgaagtt ctatcttaga cacaagttct gttactgggc ctttgcaggc   | 30600 |
| [3278] | tggcctgggt acctggctgc catagacagg gaaccttcca gatgagctgc aggcgtggag  | 30660 |
| [3279] | cacaggagcc aggggtgctct tcctgggctc tgtccacagg cagaacgtac acagtctttg | 30720 |
| [3280] | tacacgtccg gcggctctgg tgcctatttt tgtttgtgtt tttcttttgt ttggggggat  | 30780 |
| [3281] | ggatttgggt tcccccgagc cctctgtcct cctgtcacct ggctgggtgt cggaatgtt   | 30840 |
| [3282] | gaccagctgc ctggctggag ttggcagtgg ctaaggctgt gacagctaac atgttcttga  | 30900 |
| [3283] | gtcctctcat ttcttcacca taatgccctg ttgagtttgc agatactgtc tctgttttta  | 30960 |
| [3284] | tctcccgagg aaactgaggc tcagagtggc taggccacct tcccatggtc cctcagctca  | 31020 |
| [3285] | tgagggccac acagggcatt gcgggtggcct tctcctcagc cttgacctc cgccccagc   | 31080 |
| [3286] | attgctgcct caaggggtct cctctgtctga gccgtgcacc ttctgcctgg cagctccaac | 31140 |
| [3287] | tctgtggtg tgttcagtgg ctcagcactg ccccttgacc ctccctggcc ttctgcggat   | 31200 |
| [3288] | gccagactgg agcactctga caaggtctgg ggtggttgta tgggtcctgt gacctctata  | 31260 |
| [3289] | cacctcccag tgcctgggaa tcctgcagat acacctcct tagccgtccc taaccataga   | 31320 |
| [3290] | ggacatttct gaggtccccg agagagtggg gcaccttgc aggatccaac tgctggggcc   | 31380 |
| [3291] | aggaaggata gcagcagcat gaggggttcc attagccaca aactcacggc atggaacctt  | 31440 |
| [3292] | caccacctc gccctcctc tgcctgttag cacctggcac gccgtgtata cttactgatt    | 31500 |
| [3293] | attacatttt aatggcaaat tatagtggca aacgtatgca tctttgcaca attgttgtac  | 31560 |
| [3294] | agcatgatga acaagtcatt aatagtaaag aataaatgtg aaagtgagaa aaatctgact  | 31620 |
| [3295] | gccaaagttt ttactccttc cttccctccc cagactttta aatgaaagtt tagggataat  | 31680 |
| [3296] | cccttagttg tctgtctagt aggacttga attaaaagaa ttgggccaag aacacttcta   | 31740 |
| [3297] | cgcttctcct tttaggtttg ggtgtaaatt cggggtattt ctactgatg aaagcctggt   | 31800 |
| [3298] | gcagggcaga ccgtgggaag ctttcatttc cggaatggac catcaacatc ctttgagaa   | 31860 |
| [3299] | gaattctctt ctccagacct agacctgtg tcctggcacc cattgggcaa gtgggtccta   | 31920 |
| [3300] | gaagacaaac ctggtcagag cctggaggct gcttagcatt cccacgcac attagcagct   | 31980 |
| [3301] | cggagagctc aggaagccgc agccccctct tgcctcacca gcctggatca ggacagcatc  | 32040 |
| [3302] | ccctggaaga cacacagggc ctggcctctg attaccagc ctggaggga agctcaatcg    | 32100 |
| [3303] | agcatcatgt caccgggtgc ccccatgcag ggtggcactg gtgagacccc caagccaatg  | 32160 |
| [3304] | ataccacctc acaggagtgc aggccattg tggccagatc atcttgactt ttcaagataa   | 32220 |
| [3305] | atcagaaatc gtatttccat gagatatccc tatttgcaag tgatggtgac taaattagaa  | 32280 |
| [3306] | gtttttgaat attgtaacat gtctgtaggc tgtttgtctg gtttaaacct tatctggagg  | 32340 |
| [3307] | aattcaagct agacttcagg aataacttct tgaggcaagg attttgagac cttaggga    | 32400 |
| [3308] | gaaggacgtc ttgggggtat tctgactgtt gtctccttg aagggaagaa cagagaacta   | 32460 |
| [3309] | gaagactgcc cttagcgaag ttcaaagcac ctaagcccgg gacctcagc aagtgttctt   | 32520 |
| [3310] | gagtcacaga ttctccctga ggcgcctctt tctggctcca tagaatggct gattctgtaa  | 32580 |
| [3311] | ctcggtagt ttgctttttt ttttctctc atcaccagg ctggagtgc gtgaagctgg      | 32640 |
| [3312] | agtgccgtgg agcgatcact gcaacctctg tctcccagg tcaagcaatt ctcttctc     | 32700 |
| [3313] | agctcccaa gtagctggga ttacaagcat gcagaccac acctggctaa tttttgtgtt    | 32760 |
| [3314] | tttaatagag acggcccgaa gtgctaggat tacaggcatg agccaccgc gccagccata   | 32820 |
| [3315] | actctgtgac tcttgttaca aaggccttat attttgctct ttgagggtgg ttttggtttg  | 32880 |
| [3316] | atgcctgttg gttgccatct tttaactagg gatgttttat caaaatgcc agccaaagt    | 32940 |
| [3317] | tccaaacaaa ttatacctta aagtttgaat atgtctggca cttctaattc aatgcctgtt  | 33000 |

|        |                                                                      |       |
|--------|----------------------------------------------------------------------|-------|
| [3318] | gtgccaggca ctgggctgct gaggaactga gtccccgtccc tgcaggctag ctagagaaca   | 33060 |
| [3319] | cacacacaca cacacacaca cacacacaca gagtgggtctt acaagtcagt tttatatattct | 33120 |
| [3320] | acctatatgc aataaaggta ttattatgtt gaggtgcctt gatataaaaa tttttcttaa    | 33180 |
| [3321] | aggagaggat gcctaaaaca ggcattacct gaaacctcct ctctccagca ttggttgtct    | 33240 |
| [3322] | tctgtcatga ctgagggttt tctactgagaa tgggatggaa atgtgggtcta aagatagggc  | 33300 |
| [3323] | caatgttggg actggatccc ctctgggaag tcagaccagg ctagggcagg tccttgaagc    | 33360 |
| [3324] | catcaggaaa agcctctgga gccagaaaca aaacaaaaaa aaaatgggtg taactaaact    | 33420 |
| [3325] | cagtctcaaa tcctgaatag gactcaagtc aagcaaaata attaaaggag ttagcaaagg    | 33480 |
| [3326] | gcaagtcaga gagaccgagc aacaccaatg tcttccggga gccctgtggc gagtgcaga     | 33540 |
| [3327] | gcctggactc tggagtagaa ctcatcttgt gtcttcttct gccactcgtt agctgggtga    | 33600 |
| [3328] | ccttgagcca agccccctaa cctcttgga cctatgttct tatctctaag taggggctgg     | 33660 |
| [3329] | taatatcttc ccccttgagg aatgccctct aaggggtgtt gtgaagattc ggtaagggtg    | 33720 |
| [3330] | caggggtagg actcctggcc agaaacaggc acataataaa tgctaagtct ctcttctct     | 33780 |
| [3331] | ccacctgctg gatgctgtag atactaagga tttcgatgtg aatgagacaa aaccctgcc     | 33840 |
| [3332] | ttccaggagc ctttgagaat cagagaacta gacccatttc cagaacaagg ggatgcaggg    | 33900 |
| [3333] | tctggataaa gttttggga tcaatagagc agagggtcc cagaggatcc catagggttg      | 33960 |
| [3334] | actcctaact caaggcatg agacaacccc caggaagggc accctggaag gggtcggct      | 34020 |
| [3335] | gtccctgatt tacttgggg cactggggga atgcccggag ccatccagcc ctgagggtc      | 34080 |
| [3336] | tgtgtgattc tgggttcctc ccataaaaga taatcagatt ctttcacgtt aatgtctttc    | 34140 |
| [3337] | tccacctcat tgcacatcat gcagctattc attgactcag caagtatcag ctttgcattc    | 34200 |
| [3338] | gaccttgcc taccacttt agcttttagt aatagctccc ttcttgaata atacaaccag      | 34260 |
| [3339] | tggggaaca gaacctact cttacctctg ggaggcttat ttgctttgag aacatatgtc      | 34320 |
| [3340] | ctgcagtttt gttcatatgg cagtgaagtt tcgtgcacac actctagagc caggcagcct    | 34380 |
| [3341] | gggttcaaag cgcagctctg ccaggctcta actgcatgaa tttgggcaag tcgtcaacc     | 34440 |
| [3342] | tctccatgcc tgagtttct catctgtaag attggagcaa tggtaatacc tgctttttag     | 34500 |
| [3343] | ggttgagaag agaattaaat gaattaagat gggtaaagt cttagagtgg agctttgcaa     | 34560 |
| [3344] | gtagtaagt ctatgtaagt gttcgattta aaatgaaaga cccttaaata cattctttgt     | 34620 |
| [3345] | tcatttcaca agcccttcat ttcacaacct tacatttcac aaccaagtc tgtctccct      | 34680 |
| [3346] | ggaatccagc cataactctg ctcaacagtg tgagacaggc cccagcagag ctgcacgaag    | 34740 |
| [3347] | aggagagaag gcagcccccc agactcccaa cccctgtcc aagatggcaa aaccagaaca     | 34800 |
| [3348] | cagcctctgt accaccccag caggtattca gaatctgcaa tctccaaagc ccacttcaat    | 34860 |
| [3349] | tgtaaatgta gagccacgtg cgctttaagt cacctgtcac tctggaggct cttttgtc      | 34920 |
| [3350] | gttcctcacc attagcaggg atgacaggga gtgcaggagt gcggtcgact cccagatatt    | 34980 |
| [3351] | ggagagcgt gggctagctg cccattctcc cgccctccac tctctttgc tgtccagcca      | 35040 |
| [3352] | tcacttgctc tttgaaggca aacaaaacag aaaacagtgc caaaagtatg ggaagaaagc    | 35100 |
| [3353] | cagcttctcc cctggggtgc ctgtgatgcc atgcccaccc tccctgacca cgcagccct     | 35160 |
| [3354] | gtggaccctc agggcccca gccccattt ccatcacatg cgtacacca tgtgtgtcca       | 35220 |
| [3355] | tagccgcca tctcagtcaa taaggctgct cctgcccact tggaatagt gtgacaacca      | 35280 |
| [3356] | ggagtggctt atgggaacta tccaatggc ctgacagcat gtccgctgca aaccgctgag     | 35340 |
| [3357] | gtaggacact gccctcatgt ctagctgac agcaaggagc gcagttgctt tcttaggtaa     | 35400 |
| [3358] | cattgctgct gtgtcctggc cattgctggg ggggtggcact taatctacac cagatttttc   | 35460 |
| [3359] | cctcctgtat cttccaagct gcttggatct tgggtgtgaa ttaggttgga ctttgtcttg    | 35520 |

|        |            |             |            |             |             |            |       |
|--------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------|
| [3360] | tggggaaggg | aggactatag  | accctcaacg | taagcaatgg  | tcagactatt  | ctaagaaaac | 35580 |
| [3361] | tcgccgaatt | aaagcatgag  | gtaaatttag | ttctgacttc  | tgtccacccc  | actgccactg | 35640 |
| [3362] | tcccttttta | tcccatgata  | ccttgctttt | cttttctctc  | tctctcccta  | tctcttgtgt | 35700 |
| [3363] | ttgacgcatg | ataggaattc  | agaaatata  | gtttgtggat  | ttgtttattc  | acgtagcaaa | 35760 |
| [3364] | ccatttcttg | agtgctacc   | atgggccagg | tagaatgggc  | ggccccgggc  | tgcagtgggt | 35820 |
| [3365] | tcttcagccc | ctctccagg   | tttacctgt  | gcaagacggt  | ttgtgatggg  | tcctcccatc | 35880 |
| [3366] | gaggaccaca | ctcttctt    | tctgtgcccc | ttggctctca  | gtctctgacc  | ccacttcaaa | 35940 |
| [3367] | ggcagcattc | actcaggga   | gtctccatac | aagtctagtc  | agagtaaaag  | tttgacaaa  | 36000 |
| [3368] | ttgccaggaa | gcagctgtc   | agtatgcata | aacagcctt   | aaaatattac  | tactctttga | 36060 |
| [3369] | cccagaattt | cacttctagg  | aatctgtcct | aaggaagtag  | tcacatgcaa  | aagatttatg | 36120 |
| [3370] | taccaagatg | ttcatcaaag  | tgttgtttta | taacagggaag | tctcagaagc  | tggataaata | 36180 |
| [3371] | tccaacctct | ggaaatggtt  | agatagaata | gtatgtagcc  | attagaaaat  | tatgtctatg | 36240 |
| [3372] | gggtttaaaa | tgtcatggga  | aaacacttct | gacataaaag  | agcatgagaa  | ctgtatat   | 36300 |
| [3373] | agcataatct | taactatgtt  | ttagaatgca | caggaaaaaa  | atgtacaaac  | atattcatag | 36360 |
| [3374] | tgatgtctct | ggtggttaga  | ttatgatcag | taagtacttc  | tgtctcttca  | tattttcctg | 36420 |
| [3375] | tatttgataa | tacatgcata  | tgttgttttt | aaaataagaa  | aaattttaag  | tttaaaattg | 36480 |
| [3376] | gagctgaaaa | gtgttttttag | gtcaggcgag | gtggctcaca  | cctgtaatag  | caccactttg | 36540 |
| [3377] | ggaggtgag  | gcagtcagat  | cacttgagcc | caggagtctg  | agaccagcct  | ggccaacatg | 36600 |
| [3378] | gtgaaacccc | atctctacta  | aaaataaaaa | aattagccat  | gtgtggtggc  | acacatctgt | 36660 |
| [3379] | aatcccagct | acttgggagg  | ctgaggcatg | agaattgctt  | gaaccagga   | ggtggagggt | 36720 |
| [3380] | gcagtgagcc | aagatcgtgc  | cactgcactc | tagtctgggc  | aacagagtaa  | gactctatgt | 36780 |
| [3381] | caaagaaaaa | aaaaaaagaa  | aagccttttt | aaacagtagc  | agacataact  | atataatcct | 36840 |
| [3382] | tactaagctg | tcggtcaa    | ttttatttat | atattttatt  | tattcattta  | ttatttttag | 36900 |
| [3383] | acagggtctc | actctgttgc  | ccaggctgga | gtacagtggc  | gtgatcatgg  | ctctcttcaa | 36960 |
| [3384] | acttgacctc | ccgggtcaa   | gtgatcctcc | catcttagcc  | tccaagtag   | atgggaccac | 37020 |
| [3385] | aggtgcatac | caccacacct  | ggctaatttt | ttttattttt  | tattttttaga | gatgggtgtt | 37080 |
| [3386] | actatgttgc | ccaggctagt  | ctcaaactcc | tgggctcaag  | ctatcctccc  | acctcgccct | 37140 |
| [3387] | cccgaagtgc | tggggttacc  | agcatgagcc | actgtacca   | gccctcaa    | ttttaaaa   | 37200 |
| [3388] | ctataagaga | cattattgga  | caattagaga | aattcacata  | tggacttata  | atagtatcag | 37260 |
| [3389] | agtgtgtggt | gtgatggttc  | tggaggaat  | ggactttttc  | tttgagaca   | ggcttttcta | 37320 |
| [3390] | tgccaccct  | tttatcttgc  | taacttatca | tcatccaggt  | tccagcagaa  | acattacttc | 37380 |
| [3391] | ccccaggaaa | tttcttaagg  | gtgcagtatc | atgatgtctg  | cagcaaattc  | tcaaatagct | 37440 |
| [3392] | caggaaaaaa | gtacgtgtgt  | ggtatgagtg | tgtgtatgta  | tgtgtgtata  | tatatacaca | 37500 |
| [3393] | tatatacaca | tatatacaca  | tatatgtgta | tatatacaca  | tatatgtgta  | tatatacaca | 37560 |
| [3394] | cacacataca | catatatata  | cacacacaca | tacatacatg  | tatttttata  | taattatata | 37620 |
| [3395] | tgcagagagt | gcaaatgttg  | ccaagttaa  | gattggtgag  | tctaggtgaa  | gggaatatgg | 37680 |
| [3396] | tatttattgt | attatttgtg  | caacttttct | taagtttgaa  | aattttcaaa  | acaaaaaatt | 37740 |
| [3397] | ggaggaagaa | ggcatgccag  | tctaccccaa | gccctccatt  | ggaatgctga  | aaatctaaac | 37800 |
| [3398] | aatgtgattt | ggcaatttca  | tttcttttct | gttgtgggcc  | agtagtcctt  | agatgttggg | 37860 |
| [3399] | gaagggggta | gtcgtgagg   | tgtggttgac | ttaggatgga  | agaagcagaa  | gtcaagactc | 37920 |
| [3400] | ccagggtcaa | agtggtttgc  | tctgctgacc | caagtgtggg  | aggcccagag  | tcagcgtttc | 37980 |
| [3401] | aggtgtgcta | attcagcatg  | gttctattca | cggccaaagt  | ccaccctggg  | cacctctctg | 38040 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [3402] | gcagcaatct tgggtgactc tactaaggcc aggccctccat gaccctatgt ctggatccca | 38100 |
| [3403] | tatctccacc tctcccactg tctcaggaac ggtgcttagc tttttctttt ccctctcctg  | 38160 |
| [3404] | tcttctttgc cagcatgtag aaagtttaaa taattcccct ctttacaaca aaacaaaaca  | 38220 |
| [3405] | tacccccctc agtcaaccac cctagctctc ttctcctttt cccagccaga tttttttaaa  | 38280 |
| [3406] | agcatcctag gccaggcgcg gtgactcacg cctgtaattc cagcactttg ggaggccaag  | 38340 |
| [3407] | gtgggtggat cacaaggta gtagatcgag accatcctgg ctaacatggt gaaaccccat   | 38400 |
| [3408] | ctctactaaa aatacaaaaa agtagccggg agtgggtggca ggtgcctgta gtcccagcta | 38460 |
| [3409] | ctcgggaggc tgaggcagga gaatggcgtg aacctggtag gcggagggtg cagttagccg  | 38520 |
| [3410] | agatggcgcc actgcactcc agcctgggtg acagagttag actccgtctc agggaaaaaa  | 38580 |
| [3411] | aaaaaaaaa aaaaaaaagc atcctcagca ctttggcaac tccatctcct cccaacatgt   | 38640 |
| [3412] | ccctgttact ggaatccagc caggactcag ccccgatctt tctactctaa ccagttgtct  | 38700 |
| [3413] | cagttaacaa ggacaggttt atgtgcagc gacaaacaag atcccaaatt cttgtggctt   | 38760 |
| [3414] | cacacatctg gcaccacctc atcttccagc cttaggagtc atcttttagt tccttgaaaa  | 38820 |
| [3415] | ctctttacag ttttctgttg gggccttgtc atatactatt cccctggaat gttctttcct  | 38880 |
| [3416] | atccccctcc tttcaccttg ctaacttgtg cccatccttc aggtctcagc agaaacatca  | 38940 |
| [3417] | cttccttggg gaagttttct ccaacaccca cactacacag gtgtcccatc tacactccta  | 39000 |
| [3418] | tgactttgtg gtacttgtct cacttcattt tccactgcct tccccacaag gcacctgcac  | 39060 |
| [3419] | aagggcaagg accgtaccac tgtacctatg tcaactattg ctgtgggtcac ctgcactctg | 39120 |
| [3420] | gctgcctacc ttaactacac attagaatca cctgaggagc ttttaaagcc acaatgcaag  | 39180 |
| [3421] | actccaccct aggccaattg gatccaaatc cctggggttag ggccagacat cagtggagtt | 39240 |
| [3422] | atatatacat atatatattt tgtttgtttg tttgtttgtt ttttgagaca gagttttgct  | 39300 |
| [3423] | ctgtcaccca ggctggagtg cagtggcgcg atcttggctc actgcaagct ccgcctctcg  | 39360 |
| [3424] | ggttcacacc attctcctgc ctcagcctcc tgagtggctg gaactacaag tgctcgccac  | 39420 |
| [3425] | cacgcccagc taattttttt gtgttttttag tagagatggg gtttcaccgt gttagccagg | 39480 |
| [3426] | atggtctcga tctcctgacc tcatgatctg cctgcctcat cagcctccca gagtgctggg  | 39540 |
| [3427] | attacaggca tgagccactg caccgggcca tcagtggata tattttttaa gcaactgcaga | 39600 |
| [3428] | gaattctgtt gcatcagctt gagaaccact gatctgcctt gtgcttcaca tttaaaactt  | 39660 |
| [3429] | ttttttaatg aataaataaa ccccaaaaaa ttaatctccc taagcctccc tagaagatag  | 39720 |
| [3430] | gatggtagg atattttcct aggtaaaaat atgttaattt catatttcat gaaatttcat   | 39780 |
| [3431] | gtttcatttc aatcaagctc tgtcatacac cttacatggg gcaagcccag tgcttgggca  | 39840 |
| [3432] | gggtgtaatt atactcatta cacaggcaag gaaaagtcac attaggtgat ggagcacaaa  | 39900 |
| [3433] | taggcagtta atggtttcag ggctagttag gatatgtttg tctttcaatt gcaagtaata  | 39960 |
| [3434] | gaagcccaaa gaaattggtt atttatataa tataattgat tggttcccaa atttgaaaaa  | 40020 |
| [3435] | ttcaggaata gaccagctt aggtacagct ggatccagtc actcaaaca tgtcacaaag    | 40080 |
| [3436] | aaccctttga caggaatgta tcctgtgttg actctacttt gctctgagta gtctttcccc  | 40140 |
| [3437] | aggtgatgat aaaaatggtc atcatcgcca ggcttgtgtc ctgttttagta ggaatataca | 40200 |
| [3438] | agaagagctc agtaaatgct ggccccacca ctaagcaaaa acaaaacttt tgttgttgtt  | 40260 |
| [3439] | attgttgttt taaataacag cttagacctt tcttctttcc ttgttattct ctttcactctg | 40320 |
| [3440] | taatccagtt ttctacttct gaagtataga atgttctgat gatttattct tcattaccca  | 40380 |
| [3441] | caactgcac atgtttattt aaaaatgccg ggattgcctg gccgttgtgt gctgttaacc   | 40440 |
| [3442] | tttgtttgct gttagtggat ccctgaagtt caggctccca ggggagcaga taatgggtat  | 40500 |
| [3443] | ccagttcctg caatatccac cctctggcaa gccaaagtcc ttcttgggta aggttttgcc  | 40560 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [3444] | tacctgcatt cctaggggaag tttctgggcc tgaccaccaa gccagctctg agaaggggtg | 40620 |
| [3445] | cataagcccc accatgcttt ggctctgtcc ctatagaata ttttatgttg ttactgaaaa  | 40680 |
| [3446] | ctaaaggaag atgggtgcgg tggctcatgc ctgtaatccc agcacttttg gaggccaaga  | 40740 |
| [3447] | cagattgatc actcgatgcc aggagttaa gaccagcctg gccaacatgg tgaaaccttg   | 40800 |
| [3448] | tctctacaaa aacaaaacaa aacaaaaatt agccgggtat ggtggcatgc acctgtggta  | 40860 |
| [3449] | ccagctactc aagaggctga ggcacaagaa tctcttgaac ctgggaggta gaggttgtag  | 40920 |
| [3450] | tgagccgaga tcgactact gcattccagc ctgggtgaca gagcaagatt ctgtctccaa   | 40980 |
| [3451] | aaaaaaaaa aaaaagaaaa ggaaagctaa aggagagaga ctaaaatgat atcaggttcc   | 41040 |
| [3452] | tggagaacaa acagacatga ttttgcttca tggcaggaca gccggaagaa gtgggattat  | 41100 |
| [3453] | atcctcacat tacaataag aaaactgaga ctcagaatgg ttaagtcact tgtcccaggc   | 41160 |
| [3454] | cacacagcca gtaaattaca gaaacagaat ttgaacccaa atcttccagc tccaaagctt  | 41220 |
| [3455] | gtgttctttt cactacctcc tgcttaattt ttttaattct aagattagac ctttcatcta  | 41280 |
| [3456] | tccatgacac ctgcctgtca tcccctgaaa aaaggtgaac gccgttcaga aatttttcta  | 41340 |
| [3457] | gcctgagctc actcccagtt cacttatitt tgctttgtca tggctgcccc gtccccactt  | 41400 |
| [3458] | gtagaccagg aataggtcat ggctgcgggg actacacgct gtcgctgtg caagggccgg   | 41460 |
| [3459] | cctctgtttc cggggtgtag tgggggccag acctgccagg agcaccatct tctgtgggtc  | 41520 |
| [3460] | ctgcctggat gtcacatccc ggccccaaaga agtcactgca aaccttcgta ttattgagct | 41580 |
| [3461] | tcacatccta gaatttctg tcaactgtgc tgctgcatga agttgtcctg agagaaacgg   | 41640 |
| [3462] | gcattgtcat taacaggga attgatgtgc tgggggaaaa gtcacctca ttctcttgca    | 41700 |
| [3463] | gatctatggg tgattgagac tggctgatgt tgaaggggtt tctcagccat cgtgtgccat  | 41760 |
| [3464] | gttatggaac agtgggtgtag ccagccattt gacaccagc gctgacctt gtttaacaac   | 41820 |
| [3465] | ctcacctata tatgacaaaa tgattgtcag aaataatcgt gtaatgaaat gactgtaata  | 41880 |
| [3466] | atggccagaa aagaaacgca gatagtaaaa tgtttctctt gttgaactct gtacatataa  | 41940 |
| [3467] | ttgcaccagg atttttttca aataaaaagt aaatattata ctacaaaaaa gggaaaaagc  | 42000 |
| [3468] | acaagcattt attaaatagc tttctatata tttctgagtt ttgatcctt gattgcagac   | 42060 |
| [3469] | tgatgtaata ttttatgtaa atcattgctt ggttactaag tgaactttaa gaaaagttag  | 42120 |
| [3470] | acgtctgcag aagttgcccc taatttagca gctactgtat tgtaccattg atgtacggct  | 42180 |
| [3471] | ttattttctt gattaattat ttaaacaata taattcaciaa ttttaaaata ataaatttcc | 42240 |
| [3472] | acttaaaatg gtatttaaac tcagcaaaat atatcatcta tgagtaaaat ttgtatttac  | 42300 |
| [3473] | caagcaaaaa tattacagtt tgtggttcac atgctgtctc actgttttaa attttaata   | 42360 |
| [3474] | caaaaactcc aagtaggctg ggtgtggtgg ctcacacctg taatcccagt actttgggag  | 42420 |
| [3475] | gctgaggcag gcataatcgt tgagttcagg agttcaagat ttgcctgggc aacatagtag  | 42480 |
| [3476] | gatcctgtct ctactgaaaa caattagctg ggtgtggtgg cacatgctg cggctccagc   | 42540 |
| [3477] | tactcaggag gctgagatag gaggatcact tgaaccctgg gggacagagg ttgcagttag  | 42600 |
| [3478] | gcaagattgc accactgcac tccagcctgg gtgacagatt gagaccctgt ctcaaaaaaa  | 42660 |
| [3479] | gaaaaaaaaa aaagaaacac aaaaactcca ggtggtcgca cagaatgaca ggactgaagt  | 42720 |
| [3480] | aacttagctc caatttctgt cttcataatc actgtcctac cattgtctgt gcttagaatc  | 42780 |
| [3481] | tacttgctta atgcaggaa atgtgttctc acagagatgg aaatgcaaa tggcgccaga    | 42840 |
| [3482] | agcaagctgg aaattctgaa ccattaagaa tttactctct gccaggcacg gtggctcacg  | 42900 |
| [3483] | cctgtaatcc caggactttg ggaggctgag gcaggcagat catctgaggt caggagtcca  | 42960 |
| [3484] | agaccagcct ggccaacatg gtgaaacttc atctctacaa aaatacaaaa attagccagg  | 43020 |
| [3485] | catgatggtg ggtgcctgta atcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga gaatcgcttg  | 43080 |

|        |             |             |            |            |            |             |       |
|--------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------|
| [3486] | cacctgagag  | gtggagggtg  | cagtgagccg | agatctatct | gcaccattgc | acttcagcct  | 43140 |
| [3487] | gggagacaga  | gtaagactcc  | atctcaaaaa | aaaaaaaaaa | aaaaaagaac | ttactctcaa  | 43200 |
| [3488] | aataaatacg  | tgtggctgac  | tccacatatg | gtagggccaa | ctgtataact | agaagttctc  | 43260 |
| [3489] | caaataactt  | ctgtggagaa  | aaaaaagttt | attaaagggt | aactttttta | aagtgctaac  | 43320 |
| [3490] | tagaacctta  | ctaactactga | gatcgcacca | attgtttata | acttagacag | ggccgggtgc  | 43380 |
| [3491] | agtggctcat  | gcctataatc  | ccaacacttt | gggaggccga | ggcagggtga | tcacttgatg  | 43440 |
| [3492] | tcaggagtgc  | gagaccagcc  | taaccaacat | gatgaaaccc | catctctact | aaaaatacaa  | 43500 |
| [3493] | aaattagcca  | ggcacgggtg  | tacacgctg  | taatcccagc | tactggggag | ggtgaggcag  | 43560 |
| [3494] | gagaatctct  | tgaaccagg   | aggcggagat | tgcagtgggc | caagatcgca | ccattgcact  | 43620 |
| [3495] | ctagccccag  | caacaagagt  | gaaactctgt | ttcaaacaaa | caaacaaaaa | aaaaaacctc  | 43680 |
| [3496] | ttggaccagg  | aaaatatattt | ttaagggagg | agtattttat | cactggcatt | gtttaggatt  | 43740 |
| [3497] | gcaggcacat  | gatgctaata  | aaaagcagac | taactattag | ttggttttat | tactgttttt  | 43800 |
| [3498] | gaactctctc  | tctccctttt  | tttttttttt | gagacagagt | ctctctctct | gtcaccagg   | 43860 |
| [3499] | ctggaatgca  | gtgactgcag  | tctcagctca | ctacatcctc | tgcctcctca | gttcaagtga  | 43920 |
| [3500] | ttctcgtgcc  | tcagcctccc  | gagtagctgg | gattacaggg | caccacacca | ggctaagttt  | 43980 |
| [3501] | ttgtattttt  | agtagaggca  | gggtttcacc | atgttgccca | ggctggtctc | aaactcctgg  | 44040 |
| [3502] | cctcaagcga  | tctgcccata  | ttgacctccc | aaagtgttgg | gattacaggc | gtgagccacc  | 44100 |
| [3503] | gtgcctagcc  | ctgtttttga  | actctctaga | gacagtccag | ccccttatta | cttgtcctga  | 44160 |
| [3504] | ggcagctgct  | cccttcacct  | ggccccccgc | atttgtttcc | ggacccttgt | cctgggtggtg | 44220 |
| [3505] | ctaaagaata  | tctctgtcga  | tcctttgggg | actggggaaa | ctgaggccca | gtgccacgcg  | 44280 |
| [3506] | atgccatttg  | ttcaggaag   | attaggtcat | ctgctaggtc | cccagtcact | tgaccttctt  | 44340 |
| [3507] | cccagacagg  | aagaagctgc  | tctgggtctc | tcagtgtccc | acgtgtcttt | gcacattgaa  | 44400 |
| [3508] | atgttttctg  | atTTTTTTTT  | TTTTTTTTTT | gctgttacat | ttacttttaa | aaaataacaa  | 44460 |
| [3509] | gcaataaaat  | gttacatttg  | agaaggttga | aatgagaatt | gatttgagtt | aaattctagc  | 44520 |
| [3510] | agatttttct  | tagaagaatg  | atatcatcat | ctccagctac | ctgcaattga | tctactctga  | 44580 |
| [3511] | attaagaaag  | agacttccat  | ttgttggtta | tattttgcac | tcttgatgtg | tttcttttaa  | 44640 |
| [3512] | ttatgggtcat | gggccagggtg | taggagctca | cacctgtaat | cccagcacct | tgggactctg  | 44700 |
| [3513] | aggaggagg   | atcactggag  | gccaggagtt | caagacctcg | tctgtacagt | aaatttttaa  | 44760 |
| [3514] | aattagccag  | gcatggtage  | attcacctgt | agtcttagct | acttgggagg | ctgagatggg  | 44820 |
| [3515] | aggattgctt  | gagccagaac  | tttgaggcta | cagtgaagta | ttttcacgcc | actgcctctt  | 44880 |
| [3516] | agcctggctg  | acagagcaag  | acctgcctca | aaaaaataag | taaaaaataa | attaaatttc  | 44940 |
| [3517] | aatcattagc  | agtcattagg  | atatttaaat | acagtatggt | gaatcaaagt | tacgcagtgtg | 45000 |
| [3518] | tgtatttttt  | tttccagaga  | gttgtttatc | atgtgggttt | taatttaact | ttaaaaaat   | 45060 |
| [3519] | gttggtgga   | cagttgcccc  | aatggtatca | tcagccattt | ggttgagaac | gtatgtcctg  | 45120 |
| [3520] | cgggtcctc   | tgtcactgga  | gttttgctag | ctgacagcca | ctggctagtt | agagactgca  | 45180 |
| [3521] | gtcagcacag  | atgcaggcgt  | ggacttgccg | acgtaacat  | gtcaatgcaa | agccatcact  | 45240 |
| [3522] | tcttaaaaa   | tctgaaccct  | gctgtctgag | atggtggtgc | agcgataga  | actctgctct  | 45300 |
| [3523] | aagaggcagt  | agctaattcc  | atgtcttctt | tgccttgac  | tagctgagtg | actttgcaca  | 45360 |
| [3524] | tggggttgc   | ctctctgttg  | ccttgctgc  | aaagtggaat | catcttttcc | ttgctagaca  | 45420 |
| [3525] | gaaggtggac  | cctggacct   | tggccttttt | gagtttcccc | cccgttctt  | agaaggacct  | 45480 |
| [3526] | ctgatcctac  | tgagttaaat  | accacgggt  | taataattgg | gaaaagcaaa | ggaagcgctt  | 45540 |
| [3527] | ctgttttaggt | aattatatgc  | atgtttttgt | ctttttctgg | ctggaaagat | atccaagcca  | 45600 |

|        |                                                                     |       |
|--------|---------------------------------------------------------------------|-------|
| [3528] | ctgggaaggt ccgtggctac ccagggtagc cctctctggg gagggctgct atatccaaga   | 45660 |
| [3529] | gcccctcatg agaatttgaa aatcgaccat ggtagggcct gctgactttt gacagctaata  | 45720 |
| [3530] | ggtgtgctga gaattgtccc tccaaagatg cttttccatt ccctcgggag agtctgggca   | 45780 |
| [3531] | gcccctactg ggggctggga tgctggctct tccctcagcc tccaccccaa ctgctctctt   | 45840 |
| [3532] | ccctctccc ctccccagcc ccctaatttc tctcacaagg ctttgttctg cagcaacctt    | 45900 |
| [3533] | tcctaatagca gtccctggcct cttcgcagct tcattacata accttccgtg gactcctggg | 45960 |
| [3534] | ccaaggatca cccagaaaag ccagtcagag gtaggcacgc agctggggtc catttactta   | 46020 |
| [3535] | ccttccccac cccctcgga ctcagagggt gtgcaggaat ttggactcca agaattaaca    | 46080 |
| [3536] | gtccaccac catcaccaga gccaaaactc aggatgcatg tgcttcatct gctgcttatt    | 46140 |
| [3537] | tccagctgag agccagtggg gccatgggtt cttagggagc cgggtccctg atgccggctc   | 46200 |
| [3538] | ctggcccaa atctctctga tccgggctct tccagaatgt cttgtctcca ccatgcctt     | 46260 |
| [3539] | tgaccaatgg tgtccctttg cctggtaatg tcccctttgc ctgatgatgg cctgtcact    | 46320 |
| [3540] | cctctcttta gcacagagga ggctgtttca tcccttcaag cctgccctcc cttcaagtct   | 46380 |
| [3541] | tagctcaagt tcacctctc cgcagagcct tctccaatct tcttgactac gtctcctctc    | 46440 |
| [3542] | agctccagca acctctgtct ctggcactga ttccttactt agctaagaga atcacagaca   | 46500 |
| [3543] | cttggggctc aggacaatct gctttctctc ttcttacctt tggccttgga ctgtgtgtac   | 46560 |
| [3544] | ctctttgtct ccaactccaa acccaacccc cagagggcag agagcatgtt gtctgtccct   | 46620 |
| [3545] | ttgtctagca tgaagccatg cgtgtggtag atcggcagag ttccataact tgtgttgacc   | 46680 |
| [3546] | gaggggtcac tttgtctga aattaccctt gtgtccttca gtatttgac agatagcttc     | 46740 |
| [3547] | ctggccagac cgaatatatc caagggcatg gccacctct gctcctgttt ccaggctcct    | 46800 |
| [3548] | ggtgggggtt agttcatgcc ttctcataa tctgccact ggctgtgtcc tcaaggtctt     | 46860 |
| [3549] | cccaactgct cagccagagt tgagaaaatg ggtcgtcca tctgtttgt gtcgttctct     | 46920 |
| [3550] | ccttctggc ccaactcct gccacaggt atccaggggc tgcctgtagc attagaggac      | 46980 |
| [3551] | atacatgac atgcgtgggc atgggacact cacgtagcct ccaagcacag catcaataat    | 47040 |
| [3552] | gcattctgtg ctttatagca tggaaagctg ctctaaactt tattacacag tggacatgtc   | 47100 |
| [3553] | tgaagcagct cccaaatcca cccctgagtg tgttggaatt ggcaagccta tcaattggga   | 47160 |
| [3554] | gtctagtttt tttgttcgtt aataatagat gcttcctgtg gcccagctt ggcaattttg    | 47220 |
| [3555] | atttaaagt atcttaactg aagagactaa tggacgggtc tgaatttgt ctttttaagc     | 47280 |
| [3556] | acaaagtatt gctcttaatt aactggattc tatcctttga gcaggcagag gccttcccc    | 47340 |
| [3557] | aaggcgctc ttaacgatec acatctggac atcttccaaa gccttcttct gtttcaggcc    | 47400 |
| [3558] | aaccgcaggt gtgttctga acaccagga ggctatgaga gccacatag cctcccaaat      | 47460 |
| [3559] | acacacagt tgcatgccc gggacataga gcagtgtgca aagtcccat ccatctctct      | 47520 |
| [3560] | ccacctggga gaggatggct cttctgtctg attcatggct caaagtggta aaggagctcc   | 47580 |
| [3561] | ccactcccc tcccagcct actcagagtc tgcaaataatg tatgcgatat gagagctcgt    | 47640 |
| [3562] | cagttagctg tcttcagtgt ggcgcacatt tgaggagtct gactcccctc cagcacaggc   | 47700 |
| [3563] | caatgtgcac tgctctccta tctttgtacc cccactgttg cactgtgcag aggttgagc    | 47760 |
| [3564] | catagaagta ccagagctgt gaaaggagag gcccctctc acctctgccc tggcttccat    | 47820 |
| [3565] | ccccactttc tctaggaagc tagtaggtgc tgacagggga gagaaggag gggaggggtc    | 47880 |
| [3566] | cagaaacagt ggctcatgcc tgcaatccta gcactttggg aggctgagc aggaggatca    | 47940 |
| [3567] | tttgaggctc ggagtttgag accagcctgg gcaatgtagc aagaccctat ctctacaaaa   | 48000 |
| [3568] | agaaaaaatg taattagctg ggtgtggtgg tgggcacctg tagtcctagc tacttgggag   | 48060 |
| [3569] | gatgaggtgg gaggattgct tgagcccaag agtttgaggt tacagtaagc tgtgattgca   | 48120 |

|        |                                                                          |
|--------|--------------------------------------------------------------------------|
| [3570] | ccactgcact ccagcctggg caacagagct gagaccctat ctcaaaaaaa gaaaaaaa 48180    |
| [3571] | aagaaaggag agagagagaa agaaaagaaa agaaaaaaa aaaagaaggg aagggaagc 48240    |
| [3572] | ccagaagagt gtggggagag gaggcggccg tcattctggg gccctcagtg tgcacaacca 48300  |
| [3573] | gataacacat gctctgtggg cttttgtacc attttgctg agcataaaga aaggaaggct 48360   |
| [3574] | gccctaataat agaaagcact ctggaggcaa acaaatctga ctccaatcct ggccctgcc 48420  |
| [3575] | ctttcccagc tgaggactta gacaagcacc ctagcctctt ggacattctc agagccatct 48480  |
| [3576] | gctgcaagtg ggtgctgcc taccacctt actgggcagg cttgggggac caagggtggt 48540    |
| [3577] | aaatggtcga gtctttcatg atgcggccac acagcagggt cgccatccag gtccatttct 48600  |
| [3578] | ttccttctt tccccaaat caagttgtca ttaaagtact agtccacatt aatgaaatca 48660    |
| [3579] | actgtattaa ttttctatgt gctgctataa taaatcatca gaaatttagt ggcttaaacc 48720  |
| [3580] | aacacaaatg tattacctta cagttctgga ggccagaagc cctccatagg tgtcactggg 48780  |
| [3581] | ctgaaatcaa ggttttgga aggttgcggt ctttctgga gggtcaggg gagaatccat 48840     |
| [3582] | tttcttctt tttccagctt ctaaagggtt catgcattcc ttggctcatg atcttctata 48900   |
| [3583] | gctatagtca gaaaaatttt ccatcaatca tcttcaaagc cagcaatggc aggatgagtc 48960  |
| [3584] | ctcacatcac cttgctctga caccagtctt ctgcctccct cttccacatg tcaggacct 49020   |
| [3585] | catgattact ttgggtcac tctgataatc tgggatgac tctctatgtt agagtcagct 49080    |
| [3586] | gactgggaac cttaattcca tctacaacc caattcctct ttgccatgta cagtacata 49140    |
| [3587] | ttcacagggt ctggggatta ggacgagcct gtctctgaaa ggctacttta catgaaaatt 49200  |
| [3588] | cattttttta attagattt tttttctc ttgagacaag gtctcactct atggttcagg 49260     |
| [3589] | ctggagtgea gtggtatgat cacagctcac tgcagcctcg acgtctctgg gctcagggtga 49320 |
| [3590] | tcctcccacc tcagcttccc tagtagctgg aactacaggg gtgagcccc atgccagct 49380    |
| [3591] | aattttttt tttttttt tttgagacag agtctcactc agtcaccag gctggtgtgc 49440      |
| [3592] | agtgggtcaa tctcagctca cagcaacctc cgcctcctgg gttcaagtga ttcttgtgcc 49500  |
| [3593] | tcagcctccc aaggagctgg gactacaggt gtgcaccacc acgcccgaact aatttttgta 49560 |
| [3594] | tttttagtaa agatggggtt tcacctgtt ggccaggctg gtctcaaact cctgatctca 49620   |
| [3595] | agtgatccac caacctcagc ctctcaaagt gctgggatta cagggtgtaag ccaacatgcc 49680 |
| [3596] | cggccccagc taattttta atattttt ttagagatg gggttttacc attttgtcta 49740      |
| [3597] | ggctggtctt gaactcctgg gctcaagcaa acctcccacc ttggtctccc aaagtgtggt 49800  |
| [3598] | gattacagca tgagccactg cactcggcct taagagaaga tttaataatt aatactttac 49860  |
| [3599] | aacaagatct ggaagagggt ggatgagtaa ctaaagagg atacaagtaa cccgggtcat 49920   |
| [3600] | atttgtaaat acccttggtc acattgaact tgatatctta tcagattttc ctaatcagct 49980  |
| [3601] | ccttagcag cagtgttga gcatcttacc tcattttgtt tttgtttt ttgcctagca 50040      |
| [3602] | catgcctgta aatcactgga ttgagggtt tagatgttg ttgtccttg gatgcttctt 50100     |
| [3603] | ataaatccat atttcatggc tcctggaaa gtgctatgca aatgataagc tgcaaggatg 50160   |
| [3604] | gaaaggaaat tgcagtgtc ctgaattgta aatgggctt tacgaggagg tttctaatta 50220    |
| [3605] | ctcgtcttt ctctgaact gaggagtga agtgtaggtg gcagatccat aacagataat 50280     |
| [3606] | catgtgtgtg atgtgacttc agcctgagcg tcgaggacca agtcacagag caggaacagc 50340  |
| [3607] | cactctccag tgtccttggg gctacgtctg aggagaacct gggatttcat atatgacctg 50400  |
| [3608] | cactggctgg ggggtctct tgacgtaac gtgtccctc gagcatgta cagattctga 50460      |
| [3609] | cattcttatg ttccttctgt ggagagacat gtacttagtg acctaaactca ctttagcata 50520 |
| [3610] | ttttgtcga tcgtttgtgt agcttaaagg aatcagataa ttacccctc cccactactt 50580    |
| [3611] | tcggaagcac aaatgcaatg ccctagaatt gtactgggga ctcaaaaaga aaagagagta 50640  |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [3612] | gtaaaatcta ttaaaggga caaagacagc ctatatacta caagctttct atttttatgg   | 50700 |
| [3613] | cagagaatgc cattttctaa gtaaacagag aactgcattt gacctgcaat atcaaagca   | 50760 |
| [3614] | tggatttgat gctttggaaa gcaactgttt tctgcgttaa tctgggtgtc ttccgtgaaa  | 50820 |
| [3615] | tgctctctg cctttggctt aaacactagc tttgtctaca gccattccat cctgaacctg   | 50880 |
| [3616] | cccaatcttg tctgaatcct ggtttcacca ctgacaagct gtgtgtcctt gggcaagtta  | 50940 |
| [3617] | cttcacctgt ctgtgcttca gagtcctcat ctgtgagttg gggaatctgg acagaatcta  | 51000 |
| [3618] | ccccataggg cgtagtgagg atgtgttgaa ttatcccaag tggctacaca gagtaagcac  | 51060 |
| [3619] | tcaaagatg tcatcgttgt catgattgct gttaccagag cctagagttc attctgatac   | 51120 |
| [3620] | tcgagctctgt ggcccatcca gcccaggtaa ggaatagttg gaggagttgg gcatgttcag | 51180 |
| [3621] | cttgaagagg agacgacagg ggatatggga tagttgaatc tgtgaagggc cccctgggat  | 51240 |
| [3622] | gaagaactgg catgttctgt gtggctccag ggcactgagc aggaccatt tgccaaagtc   | 51300 |
| [3623] | tcagggacac agtttctagc tatagacaga aaaattttct gtcactcaga ggatgaaaat  | 51360 |
| [3624] | agaatgagcc cccttaagag gtaatgagct ccctgtcatt ggaaggattc cagaagagct  | 51420 |
| [3625] | aggtaacacc tttaggtgct atcaaggggc ttttttcttt aaagtccttt ccaaaagctt  | 51480 |
| [3626] | ctgagattgc ataaacaata ggaagccatc ttggtgcttt aacacaaact ctccccagt   | 51540 |
| [3627] | atgagggttg agccaaagcc agattggcaa gcagagagga gacttgtgta caaggagttc  | 51600 |
| [3628] | ctcgagtcaa ttgcttttct cttgttctag ccagccagag ggctcctgtt ggaaaacagg  | 51660 |
| [3629] | agaccggaga ggctgaggcc tgaccaaac agcttctgca ggccagctgg gaggccacaa   | 51720 |
| [3630] | ctcctaccta cgggaaaact gaagggcac tctattttta gattagcaaa agaaaataaa   | 51780 |
| [3631] | tttaagtttg agtctccttt gcaactttta aaagacatct ttattgagat gatcattcac  | 51840 |
| [3632] | attctataaa attccccac tttgagttac aattcagtg ttttagtctt cttgatgat     | 51900 |
| [3633] | tttgatggtc ttttcttaag gctcttgaa gaccagaag cctctcagac acaggtgggt    | 51960 |
| [3634] | gtggagggcg tagcacagag gcagacttct catttctggt gtctccccct taatgactct  | 52020 |
| [3635] | cagagacccc tccttcccc tgccctggc ttctaccca ggggtgtaga gttttgcat      | 52080 |
| [3636] | tttccaagca gaacttcatt tcctctctg tgtctacact ctttgtgctt ctttcttgcc   | 52140 |
| [3637] | agctttttct cctttgccg cccttcttc cttcttccc tccctccctt cttccctct      | 52200 |
| [3638] | tccctcttct cctcttccc cccttcacc cttccccct tccccctt cctccttct        | 52260 |
| [3639] | tccttccctt cttccttctt tccttctgc cttccttctt tcctgcctt cttccttct     | 52320 |
| [3640] | gccttcttct cttccttctt tccttcttct cttccttctt ggtatgtgac taatttctgt  | 52380 |
| [3641] | ttcaggacat aaatgtgtg caggctgtt tttggtctt ctgttgata atggacattt      | 52440 |
| [3642] | ggcattgaga gaggtgctt tttctgaaat catgttcttg gggccagaa cctaggtgtg    | 52500 |
| [3643] | tgcttctgac tttgttttct tcctgatcca aattctgata tgtccattta aattgatcta  | 52560 |
| [3644] | gaccacagg gcaactgtgg acagatctc agtggacat gactctgtaa cgagagcatt     | 52620 |
| [3645] | ttgttttgtc aaaatgagaa catattattg ctttctatct gattgtaaac ataatacatg  | 52680 |
| [3646] | tttataaaac agtataatga gacaaaaatg tagacactaa taagggaaaa tctcccta    | 52740 |
| [3647] | tgtatttctt ttacacagaa aagccctgt tgggcatata tactctagtt tgtttatttg   | 52800 |
| [3648] | tttgactaca catatatgta ttcttttctt atgtataaaa attctgaaca tgcacatttc  | 52860 |
| [3649] | tgcaactact gttttcactt gatgatgcat ggacctctt agagtgtacg tttcttctt    | 52920 |
| [3650] | cttacaagc agttggctt gcccagggt caccaggaca cggttttggc tctgtcccca     | 52980 |
| [3651] | gggtgtcacg ggaccaggg atgatctcac agggctctgc atctgccctg cctggccgga   | 53040 |
| [3652] | ggctgcatcg agaggccaa ggggcaccac gtgtcgtgg tactgtcaaa caagagcctt    | 53100 |
| [3653] | cagagcctt cacagtctt cttttgctt ccagcattgc ttccccgtg gtggactctg      | 53160 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [3654] | aatctagaac tagctccagg cgcctctcca aattcagacg ggagctgggg cactattata  | 53220 |
| [3655] | atgcaaattct aggcaaagcc ctcccaatac caggatccag aatggggttg ggccctttgc | 53280 |
| [3656] | cctgaaaagc tgttttagttt gaaaatacaa acaggagaca gaaaagtttg gctaaattaa | 53340 |
| [3657] | tggataaagt tttaacgatg gtaaccatag tagggttcat cgacagccag cgatggttct  | 53400 |
| [3658] | gaacacttga catgtattaa ctcaccta atccccacattt tacagacaat gcaaaggagg  | 53460 |
| [3659] | ctctgggagg ttgagtgact tgcccaaaag tcgcacagct cctaagtga ggattcggag   | 53520 |
| [3660] | tggactccag gcagcctggc ctgactccct gcactgcgt gtgcttatct ctggccca     | 53580 |
| [3661] | tgccgccatg cagaagtgc tgggggcact ttgtctctgt cagacagaat tcggagatgt   | 53640 |
| [3662] | gtatgcttgc cctggtatgg cacttctctt tttttgagac agaattctac tctgtcacc   | 53700 |
| [3663] | tggctggagt gcagtggcat gatctcagct cactgcaacc tccgcctccc aggttcaagc  | 53760 |
| [3664] | aattcttgtg cctcagcctc ccaagtagct gggattatag atgtgcacca tcgtgcctag  | 53820 |
| [3665] | ctaaattttt gtacttttag taaagatgtt gttttgtgt gttggccaag ctgatctcga   | 53880 |
| [3666] | acttttggcc tcaagtgatc tgcctacctc agcctccca agtgctggga ttacaggcat   | 53940 |
| [3667] | gagccaccat gcctggcagt gtggcacttc ttacgtgtgt tcagcggaca ctgtttatct  | 54000 |
| [3668] | tctgtccctc caagacggtg ctgagctcag gtcgttcatt actggcagac aactgctgat  | 54060 |
| [3669] | ttccaacaga attgccatcc tcttctcccc tgcgacttcc agagtgtgac ctcagactca  | 54120 |
| [3670] | aaaattagaa gtgaaaacat cttaaaaact atcacctttt ctctctaact ctcctctccc  | 54180 |
| [3671] | ctccctgtct tccttgttgt ccccatctaa tgaactatca tggcaaaaag agccatttc   | 54240 |
| [3672] | tggctatttt ctgtggcctt tcaaaactcc acctacccca ctgctcctgg gtgcattacc  | 54300 |
| [3673] | cgaaagctga gacttcagtg cagaaagtgc caggccctct gtccccccag atgccttcc   | 54360 |
| [3674] | ttgtcttccc tgtcttggc tgtcacattg tgtgggttcc agcgttgga ggaatgagga    | 54420 |
| [3675] | acagattctc tggttctcct tttgaagttt acctcgtc caccattct gagaccttc      | 54480 |
| [3676] | cggaagtgc ccctgtttc tctcctctcc agggctgccc cagagctgcc tctcacctct    | 54540 |
| [3677] | tctgtctgc accccaccac catcagggca gaagtggga caaagcctct cctactggct    | 54600 |
| [3678] | cctgcttttc tcccttaggt ccagcctcct ctctccatc ttcaggagtc tcttctcca    | 54660 |
| [3679] | ctcacagtc atgacttcag cacctcgc atgtccagaa tatgactgt tgttcaagt       | 54720 |
| [3680] | ccacctttct catgcatttt tttctagtga caatcacagc caccctgtgg ggcaggagt   | 54780 |
| [3681] | tcatcatccc catgtttcaa atgaagaatt gcagttcaga gagggcaagt gactggccca  | 54840 |
| [3682] | gcctcaacag ctagccagtg gacccacca gggcttctga ctccagtcg ggttccctt     | 54900 |
| [3683] | ccacccaaat ccatggagg agctgagcc agaacagtg tccttcagga agacgtgaag     | 54960 |
| [3684] | ccaaagcctc cactccaaa ctcaggggcc caggagtc aggcacccat cactcaca       | 55020 |
| [3685] | ggctggatat ggtgcattcc aggagagggt ttgggggcga gtggcctctc tgtgtaccg   | 55080 |
| [3686] | tggggataga tgcgcaagtg gcatcgccac atcgtgagtc ctggcttcat gggtagctc   | 55140 |
| [3687] | caggtccaac gagaagccaa gcagggggc cttaagctc agctttgggc ccgggtcggg    | 55200 |
| [3688] | gtacagggtg gagcggcct cccagcccc tgccatgagg ccaaggcagt gcatcgttcg    | 55260 |
| [3689] | cagcgtacat tcagaaacca aagcctagga gctggttacc attccggtt acagctgat    | 55320 |
| [3690] | gaagagcagg tgcttccgag aaccacagt gctctttggc cagtgacca aggggtgcctc   | 55380 |
| [3691] | tgagaggcct cgcagacccc ggaggtgctg ctgaggcaac gccctgactg taagaaggac  | 55440 |
| [3692] | cattcactct cagagagtgg ccgtgatgt gctgcagacg tcccaccatc cctcccgact   | 55500 |
| [3693] | ctcactccca acagacttcc cactgtaaag ctgaactctc cagcaaatca cctctcgcca  | 55560 |
| [3694] | gactctctcc tactctctc tgggtccact agaggttcct cagcctctct ttgccttgg    | 55620 |
| [3695] | tttcccagct gtaaaatgga gcaaagagg cctatgtacc cacaaggtg tggttggagc    | 55680 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [3696] | gactcctcct acattagggc ctcgagtggg gcttcatgat tggttggtgg aggtctccaa  | 55740 |
| [3697] | acccacccag tgccaccgaa ggctgagact gcagatgcaa tgccacaggt gtccttcctc  | 55800 |
| [3698] | agcctgggca gctgaacatc atgtgtaaaa cggggataat aagataataa cagecccttg  | 55860 |
| [3699] | cacctatgtg gctgtgagga ttaaacaaga taaatgtgta acagtgcctg gctatagaaa  | 55920 |
| [3700] | tatttactct tgttattaag ggaagaatat gtgtggctaa aaagggatcg aagatgtaaa  | 55980 |
| [3701] | agccaatccc tccccctcta gcatatttaa gggtaatgtt gaggttggtt gtggaccatt  | 56040 |
| [3702] | tgctgcctgt tagagctgga aggtagggac cccctctcaa cagcagatgt acaaattata  | 56100 |
| [3703] | cccatggag gtcaacaaaa agacaaagct tattggctgg acatggtggc tcacacctgt   | 56160 |
| [3704] | aatcctagca ctttgggagg ccaaggcagg cggatcactt gagatcagga gttcgagacc  | 56220 |
| [3705] | agcctggcca acatggtgaa accccatccc tactaaaaat acaaaaatta gctgggcgtg  | 56280 |
| [3706] | gtggtgcaca cctgtaatcc cagctactca ggaggtgag gcaggagaat cactagaacc   | 56340 |
| [3707] | caggaggtga aggttgcagt gagccgagat cgcaccactg tactcaaacc gaggcaacag  | 56400 |
| [3708] | agggagacgc aatctcaaaa aaaagaaaaa aagacaaagc ttgttaatac cagcatattg  | 56460 |
| [3709] | ttaagggaat aaagtaggct gcagaacaac tgggtgtaata tggtgccatg tagggaaaat | 56520 |
| [3710] | tacatgtgtg cataggagag gggctctcaa gggtgtgccc taagatgtta gagggttcc   | 56580 |
| [3711] | tttgccttct tcttttataa ttttgtatct gactttttaa taaggaccat aaatcacttt  | 56640 |
| [3712] | tataaaatac attctctcca gccctacta ctcttttaa gaataagagt ggtttgccc     | 56700 |
| [3713] | agaaagacag tttttttgc tctggttttc ttgattctga catcagagga aactccttct   | 56760 |
| [3714] | catccacttg gggctctggg ttcaggggat tcatttcagg cagattaaag tggtgaccag  | 56820 |
| [3715] | gggcattcgt ggacacaggg agggacagga gcaccatcag tttgtctcac acaaccactg  | 56880 |
| [3716] | tcctctcac tgaagctgt tgctgatca aaaacagtat tgggccaggc acggtggctc     | 56940 |
| [3717] | acacctgtaa taccaccact ttgggaggt gaggtgagtg gatcacttga ggtcaggagt   | 57000 |
| [3718] | tcgagatcaa cctggccaac atggtgaaac cttgtctcta ctaaaagttc aaaaattagc  | 57060 |
| [3719] | caggcgtggt ggggtcctgt agtcccagct acttgggagg ctgaggcagg agaattgctt  | 57120 |
| [3720] | gaacccgaga ggtagaggtt gcagtggcc gagatggcac caccacactc cagcctgggc   | 57180 |
| [3721] | gaccgagggg gactctgtct taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatatat atatatatat  | 57240 |
| [3722] | atgtcaaaaa tggggtagtt tttagatcta tagtagttct aaaaacaaag gccatccaag  | 57300 |
| [3723] | catgacagat ttacaagcac tattggctat tccagtagtt acaatggagg agagaagctt  | 57360 |
| [3724] | ttagttaaaa caaacaacaa acacaacaaa ccagaaacc ttaggtcaaa accaaaattg   | 57420 |
| [3725] | tcctctcaga cacaatctgg gaattttctc atgacagtgg gcattagcca actgacatca  | 57480 |
| [3726] | gcagcaacca tccgtgtgca cacagtggca ccacctctc caaaaagca gccttcatct    | 57540 |
| [3727] | atgccctcat acaatcgttg attattctct ttggattgag gcccggaatt atttaagttt  | 57600 |
| [3728] | cttcttgcca gcatgagtct ttctttctg tatgtctctt atcttctctc ttttaatttg   | 57660 |
| [3729] | cagttctgct tgaaatctgg gtctttcatt agtagtagtt caatttggtt ccagaacatt  | 57720 |
| [3730] | ctgtggtgtg atgcaatgtg accagagctc acacttcaga gctcttcaag ggccagtctt  | 57780 |
| [3731] | actgagcacc tcccagtggc tgcctgtgtg ctgggcgcca cttgtggtgg gcaggagaga  | 57840 |
| [3732] | ggaggggaca caaaaggaga cacagtcctt tcttagaagc tcaaagttgg ggaccagctg  | 57900 |
| [3733] | ccacagaaga gtatgtttag catctgagac accaagatcc agcgtcaca ggggtgtttat  | 57960 |
| [3734] | taagcctect catctcttct ttttctttt ttttttttt tttctcagg cagtcttact     | 58020 |
| [3735] | ctgtcaccca ggctggagtg cagtggcatg atctcggctc actgcatgca accaccacct  | 58080 |
| [3736] | cccggttta agcaattctc ctgcctcagc ctccccagta gctgggatta cagggtgccc   | 58140 |
| [3737] | ccaccacacc cagctaattt ttgtgtttt agtagagaca gggtttcacc atgttggtca   | 58200 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [3738] | ggctggtctc gaactcctga cctcagatga ttcaccacc tcggcctccc agtgtgctgg   | 58260 |
| [3739] | gattacaggt gtgagccacc gcgcctggcc ttgctgttga ttcattctata gtatgtttga | 58320 |
| [3740] | cttgatgacc tccagttacc ttagacagag gttctcatct aagctccaac tttccatttc  | 58380 |
| [3741] | ctttgtcctc gtctttcccc ttaaccctc cacatttctc tcaaaatcac cccacttcta   | 58440 |
| [3742] | aaaaatactg tttatttttc ttttaaattt caaattatct atactcattg aaataaatca  | 58500 |
| [3743] | aaatagcatg gaataagcga aaaaaatgga tcccaccctt cccactccc attccctagg   | 58560 |
| [3744] | gctaaccata gttaaccatt taatgactag gtttttttgt tgttggttatt ttttatttat | 58620 |
| [3745] | ttattttgag acagagtctt actctgtcac ccaggctgga gtgcagtggg gtgatctcgg  | 58680 |
| [3746] | ctcactgcaa cctctgcctc ccaggttcaa gcattctcct gcctctgcct cctgagtagc  | 58740 |
| [3747] | tgggattaca ggtgcctgcc accacacctg gctaattttt gtacttttgg tagagacagg  | 58800 |
| [3748] | gtttctcaat gttagccagg ctggctctga actcctggcc tcaagtgatc tgcccacctt  | 58860 |
| [3749] | ggccttccaa aatactggga ttaaggtatg agccaccga cccagccctc ctgggctctt   | 58920 |
| [3750] | ttcctttagt tgcactcgtc ccccgctcct ggagtagagg gatttccgag agactgtggg  | 58980 |
| [3751] | ctccagcctt cacctaggcc caggactagg atgcctgccc taacatttat ctttatacct  | 59040 |
| [3752] | taaagcaaaa cagctggacc ataagcattc aagaacaaac tgtgaataag gagaaagttc  | 59100 |
| [3753] | tcccaggaaa caagagcttt agttatgttg ggccagccct tatattcctt agctgttacc  | 59160 |
| [3754] | agtcactgct tgatttaatc tcggctatca cttggcctga caggctctgct gctggtgcca | 59220 |
| [3755] | ggatgtctgg gttttgaagc ctggctccat tacatacttc ctgtgtgacc ttgggcaact  | 59280 |
| [3756] | tactcaacct gtctgttctt cagtttcccc agctgtatta tgtcagcata atagtttgtt  | 59340 |
| [3757] | gtgtgaatta aatgaggtaa taactggaat tgcttcaaac atggttccta tcatgagaaa  | 59400 |
| [3758] | tcctgctttc cgcctaaatg tgctggaaaa ttctgtgttg tgcagaacag gagaccagag  | 59460 |
| [3759] | caaaggaaag acagggtgca gaagccaaaa attaccttgg agaacaaagc gcatgttaag  | 59520 |
| [3760] | gttatttttg gattctaggt ttatctctgc ttggctctca gttacctaca agagatccat  | 59580 |
| [3761] | ttaggggatt tttgtttgtt tttaacgata gctttattga gatataattc atatgccata  | 59640 |
| [3762] | aaagtcactc ttttaaaatg tttccggtat attcacaagg ctgtgcagcc ttccctgtcc  | 59700 |
| [3763] | ttgattccag tctgagtttt taactgaagg gataaggagg accacgcttt cccagacca   | 59760 |
| [3764] | gaaccgcggg ccagggggcg attccgctga gtcaccgcgg gcgcctgggt cgcggcggcg  | 59820 |
| [3765] | gagcccggga ctttcccttg ctgcccccta gcgagggcgg cagcgcagcc tgagacaccc  | 59880 |
| [3766] | gccggggcgg ctccacggcc gtccgattta gactggaagc tcgggtccagg tccccagctt | 59940 |
| [3767] | gatgcgcccg cgggttagga gaccagcccg actcgagctt cccctgagcc cctggactct  | 60000 |
| [3768] | tgactccagc agggcctggg taatgaacgt cagctcccct ttcccaaagg ggttgctctg  | 60060 |
| [3769] | ttgggaaggc acccgtttga tacagtagca tagagatggg ttttagcatc aaaatatcag  | 60120 |
| [3770] | aattcaagcc ttgctctctg cttactagct gtgtgaccct aaaaaggttt ctgaacgtct  | 60180 |
| [3771] | ctgagcttca gtttctctat catttcttct caggggtggg ttgtgagcat tacagagatc  | 60240 |
| [3772] | ctctctgtga agcccctgtg agtggctcat cctgagggtt gaaataaaca tgttattaat  | 60300 |
| [3773] | aatccaaaac tggcaaggga tgttgactgg tccccctccc ttgccaagg agctttctag   | 60360 |
| [3774] | aacctgagtt atcattacca aactgtactg ctttgagtaa gaaagttaga aggaatggga  | 60420 |
| [3775] | aggatgggtg caggtggagg aaggcggatt ggtcatcacc tccttgacgc aagaaacagc  | 60480 |
| [3776] | cccagatcgt gggaaccta cagacctgct agacagacta ggagcaaaag ctggggcttt   | 60540 |
| [3777] | aagaatcccc agggaggttc tcctgagaga gtagccagtt ggattttgta agcagagatt  | 60600 |
| [3778] | tgtttgggga ggaggtgaca acgtaggag cagaggggca aagctgtcgg gaatcctgcc   | 60660 |
| [3779] | ttgagggcag ggatgtgtgt tggggggagt tgggtcactg gggctcgggt gccttgggca  | 60720 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [3780] | agtttctacc tctcagggtcc tttaccacc tagggtcgcc atcctgccc cctcacaggt   | 60780 |
| [3781] | tacagtgagc ctggatgcac tgtcatgggc aggtgcccag gaaaatggca gacatgttcc  | 60840 |
| [3782] | aaacagcacg cagcattccc cagtgatgcc cagggtcacc ttggaggtgg gcgagatgcc  | 60900 |
| [3783] | tggggtttct cgtccacccc acaacacctc aggggacagc caaagctgtc ccttcaggt   | 60960 |
| [3784] | agctgcacag aagatgtgaa ctctgtctca aagactctat tctttgggag caaaaggac   | 61020 |
| [3785] | ccagggtctc acctgcacat ccctgtccct gagggcctag gggttcttgg aggccccagc  | 61080 |
| [3786] | cttggcaaaa tgaggaagaa ggtgaagggt gtctggggcc ctgccaggt ccttccctcg   | 61140 |
| [3787] | ccacgcactc cccttctctc acacacaccc ttctccctcc acccatctc cattgttgtc   | 61200 |
| [3788] | agaaaagtca caataaaaag gtccatattg tctagttccc atacttttaa tttttaaaat  | 61260 |
| [3789] | tttatttatt tattttatta tgtatttttt gagacagagt cttaccag gctggagttc    | 61320 |
| [3790] | agtggcatga tctaggtcca ctgcaacctc tccctctctg gttcaagtga ttctcatgcc  | 61380 |
| [3791] | tcagcctccc gagtagctga gattacagat atgtgccact atgccagct aatttttcta   | 61440 |
| [3792] | tttttagtag agacggggtt tcaccatgtt ggccaggctg gtctcgaact cctggcctca  | 61500 |
| [3793] | agtgatctgc ctgcctgagc ctccggaagt gctgggattt cagggtgtgag ccaccgcact | 61560 |
| [3794] | cggctccaca cttttcactt attaaaagac tgtgtgtgtc atcaatggat gaatgaataa  | 61620 |
| [3795] | accaatgtgg actatccctc ccattaccca agaatgaag cacggagccg tgccaagatc   | 61680 |
| [3796] | tggattcaca gtgaaagaag ccagtcacca aaagccacgt gctgtgtgac ttcccttata  | 61740 |
| [3797] | cgaatatatc agaagagata catccatggt gacagaaagt agatgagcag ctggggactg  | 61800 |
| [3798] | gcgaagggga gaagggggag cagctgtcta tgagggtccag cttttcttct gggtttggtg | 61860 |
| [3799] | agaatgtttt ggaactagat agagggtgata gttgtacaac attgtgaatg tactaaatgc | 61920 |
| [3800] | cactgaatca ttcattttaa atcgtttctt acgttgcatg aatttttaagt caatcaaaaa | 61980 |
| [3801] | cagttgtttg aaaagagaaa agcctatggg tagcggcagc agtgattgga tttatgattc  | 62040 |
| [3802] | gattccatgg ctcatccctc ccctgcctca cccctcgcc ctccgacgtc ttcttctttt   | 62100 |
| [3803] | actctgaact gttatctttg ttctcatctc tctctctctc tctcaacct gcagacactt   | 62160 |
| [3804] | ttccctttct ttgtctgccc ccacctcca gatttccgtg tctccagtgt ctccctacga   | 62220 |
| [3805] | ggcatgaatt gagactggga ggggtgtgatt ctgaagaagg caccaacagt gactcagcta | 62280 |
| [3806] | gccccttccc ccaccccgcc ccccgggcct caatttagct aaaaaaccac agggacggac  | 62340 |
| [3807] | tcaggaggca atacctttcc aagggtccct aaaaaatgtc ccattttagt gtccaggttt  | 62400 |
| [3808] | cactcaactt tagtgccctc cctaaaatgt gttccttacc tcccaccca ctgcatctaa   | 62460 |
| [3809] | gtcactgcct gagaaaacag gattgaggaa aggagaaagg aagagagaga gagaggagga  | 62520 |
| [3810] | gagagagaga gagggaggaa ggctgatgga tttagaaaag aagaaaacaa gtggtctgag  | 62580 |
| [3811] | gaaaacagcc ttggtgtgtt tattttcttg tctgtgtatc gcttctcggc cttttggcta  | 62640 |
| [3812] | agatcaagtg tattttcttg tctgtgtgtc tcgcttagat tacagggtac gtgtgggtgat | 62700 |
| [3813] | gacacgtctg gtccaggctg cgtagtcacc tcaaggcat gcttattgat gtgtttttca   | 62760 |
| [3814] | attcactatc tttgcatggg agtcccaggc caagaggcac agctgcgcca tttgtctgtt  | 62820 |
| [3815] | ggtttagata tcctttatcc agttcttcca gagaaatcat cctgcccttc tggaggaggt  | 62880 |
| [3816] | gggcagcagg ggtcagagat gggagggaaa ggaaggagcc aggtccttgg ctaggatgcc  | 62940 |
| [3817] | agggtccctc gcctctcacc tggcctgggc tggaggcctc ctgctgtcct gtcactgatc  | 63000 |
| [3818] | actacccgc cccagcctcc tgagttagaa gacacaggct aaagtagagt atttcttcat   | 63060 |
| [3819] | tgaaaaaccc atacaaaata aaggttcata aaaaataaaa atttagactg ggtgctgtgg  | 63120 |
| [3820] | ctcacacctg tgatcccagc actttgggag gccaaaggcag gtggatcgct tgagccctgg | 63180 |
| [3821] | ggttcatgac cagcctgggc aacatagtga aaccccatct ctacaaaaaa tacaaaaaat  | 63240 |

|        |             |            |            |             |            |             |       |
|--------|-------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|-------|
| [3822] | tagccaggca  | tggtggtgca | tacctgtggt | cccagcttct  | cagcctatgg | acccacatag  | 63300 |
| [3823] | aatacaatgt  | cagcataaga | agggagccct | ggggtcacca  | aatggtttgg | gcggcaaaga  | 63360 |
| [3824] | acctgaaggt  | tgagagaagt | ggcttggtta | cccagctgtt  | ggatgtgaga | cctggccact  | 63420 |
| [3825] | gcttcttcca  | taccctagac | ctgcaccctg | acatctcaag  | taaaaagttg | ggggatgttt  | 63480 |
| [3826] | tatggtccag  | gatgaaggaa | gggcagttag | gggcagcgga  | gcatcacttt | gcatttctgt  | 63540 |
| [3827] | ctgcctctta  | ctggctgtgt | gacctggggc | aggtaacttc  | ccagactcct | gggaatcata  | 63600 |
| [3828] | acacctatga  | tgatgatgat | gatgatgatg | atgatgatga  | tgacacctac | ctcaaggatt  | 63660 |
| [3829] | gccctgaagg  | gtcacagaga | tgcttgcaag | gcacctgcat  | ggagcaagcg | cccccttctct | 63720 |
| [3830] | ggcaggtgct  | gggtgagcac | tacctgctgc | caggccctgg  | ggctatggca | ctgcgtgacc  | 63780 |
| [3831] | ctgcaagtcc  | tacctggcga | agctgtcggt | cttgtgtctca | gtcagtgttg | gttgtaagac  | 63840 |
| [3832] | tgagaagagt  | cacttcattt | tgctctccag | ggacatcttt  | ctgggtccta | ttttctgcct  | 63900 |
| [3833] | atgtcaagta  | gcgcctcaag | gatgctcctg | aaaatgggct  | tgtctttctt | aacatggcag  | 63960 |
| [3834] | gtaggtccca  | aagcattagc | atggggcagc | tgacctagcc  | cagccaatgc | agtgcagtga  | 64020 |
| [3835] | ctcttgcaac  | cgagtcta   | cagaaggctc | atgaacctac  | gagcatttcc | tgtccagga   | 64080 |
| [3836] | tcagggtgga  | ggctgagcct | ccctgcttag | agattcttcc  | catgcattcc | acttttttcc  | 64140 |
| [3837] | ccaaaagaaa  | atattgaccc | ttgagaggca | cacagtttat  | ttattttgca | tagtaaatag  | 64200 |
| [3838] | tagcctgtat  | tttaaggatg | agttgatttc | tgcatcagcc  | cctgtaggtc | atcagccttc  | 64260 |
| [3839] | tattggtgca  | tctgactctc | tctagccctg | cagggatggg  | ggagggggag | gggaaggagg  | 64320 |
| [3840] | gatctttatt  | ggaaaccagg | acagttagac | tcattgccct  | gtcatctgct | ctgtggtgct  | 64380 |
| [3841] | gaatgaggca  | gcccacaga  | gaaataccct | gagcgagcat  | ccccagcctc | caaaacagtg  | 64440 |
| [3842] | gcgcattgcc  | ctgagtcctg | ggaatgacct | ttgattctcc  | tgctcctgac | ttggaacca   | 64500 |
| [3843] | tggaacctc   | tagaagcagc | tgaggaaaac | ccaacatgaa  | aagcagaact | ccacactgag  | 64560 |
| [3844] | aatataggag  | gtgatcgga  | catacaatga | ttcttgctaa  | gaccgattca | cagtttttct  | 64620 |
| [3845] | tttttttcga  | tcgaagaaat | actggagaag | cctaaagaag  | gagtctaaaa | actctggcac  | 64680 |
| [3846] | gtgggcaaaa  | actgtccttg | agctaagaat | gattttcaca  | tttttaagt  | gttgaaaaat  | 64740 |
| [3847] | gaaataaaat  | aagatgatgt | tttgtgacac | atgaaagcta  | tgggaaattc | aaattctaat  | 64800 |
| [3848] | atctataaat  | agtgttttat | cagaacacag | tcattgctcat | ttatttatgc | tcgatggctg  | 64860 |
| [3849] | ctttcccgct  | acaattacgt | tgagcagtta | caacagagac  | cacgtggccc | acaaagcctt  | 64920 |
| [3850] | acaatatatta | ctatctggcc | ctttccagaa | aaaaatgtgc  | cgactcttga | ccttaacctc  | 64980 |
| [3851] | agcaatttgg  | gaggccgagg | caggcggatc | gcttgagctc  | tggagtcat  | gaccagcctg  | 65040 |
| [3852] | ggcaacatag  | taagactcca | tctctacaaa | aaatacaaaa  | cattagccag | gcatggtggt  | 65100 |
| [3853] | gcacacctgt  | ggctcctagc | actcgggaga | ctgaggtggg  | aggatcgctc | gagcccagga  | 65160 |
| [3854] | agtcgaggct  | gcagttagct | gtgatggcac | cactgcacct  | cagcctgggc | gacagagcaa  | 65220 |
| [3855] | gacctgtct   | ccaaataaat | aaataatgca | aagtaaaata  | aataaaacca | tataaaaagg  | 65280 |
| [3856] | aatcaattta  | aaattataat | gaaagctggc | cgggcatggt  | ggctcacgcc | tgtaatcca   | 65340 |
| [3857] | gcactttggg  | aggctgaggt | gggtggatca | cgaggccagg  | agatcgagac | catcttggct  | 65400 |
| [3858] | aacacggtga  | aaccccgctc | ctactaaaaa | tacaaaaaaa  | aaattagccg | ggcacagtgg  | 65460 |
| [3859] | cgggcgcctg  | tagtcccagc | tactcgggag | gctgaggcag  | gagaatgtct | tgaacccggg  | 65520 |
| [3860] | aggtggagct  | tgacgtgagc | cgagatcggt | ccacttgacg  | tccagcctgg | gcgaaagagc  | 65580 |
| [3861] | gagactccgt  | ctcaaaaaca | aaaacaaaaa | caaaaacaaa  | aaaaaattat | aatgaaagcc  | 65640 |
| [3862] | aaggggcata  | gtagaacaaa | ttttctagag | ctcattaagt  | caaatgagtc | accagttagt  | 65700 |
| [3863] | aaaacgcagt  | cacggggaag | agagggcagg | attctttgaa  | gcagcggtc  | tcctaaaaac  | 65760 |

|        |            |            |            |             |            |            |       |
|--------|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-------|
| [3864] | aaccaccct  | tgccagctg  | cctccctcc  | tgagggtgtt  | ccctttgact | gtgtgacccc | 65820 |
| [3865] | catcccctat | ttcccaaccg | tccaagccca | cctctagcat  | aatacgagct | tttaatccct | 65880 |
| [3866] | ctccctgacc | ccaacccgat | tttgaagccc | agtctagtat  | tttctcaa   | acattcttg  | 65940 |
| [3867] | gctccattcc | ttcctttcca | tcacctctgc | cttttctactg | catgcttgga | ccactgcagt | 66000 |
| [3868] | cagctcccta | tgaacagttg | ctctctaccc | atccaatcgg  | ccccgcctgc | tgctgccaaa | 66060 |
| [3869] | ttcaccgagg | gcacctctgt | ggtgctgcct | gtggacaaag  | tccaagccag | ccacctcacc | 66120 |
| [3870] | cacctacagg | tgagtgggga | gcagccagcg | tgtccagtgg  | tttaccctat | cgccacagac | 66180 |
| [3871] | ttggtgatgt | gtcgatgtgc | agagaagggg | tgttggcagc  | cacaacacaa | gcaaccccg  | 66240 |
| [3872] | cccatgtgag | atctaagatg | ggcgtgctgg | gagccacctc  | tgagaatcca | acagaaggca | 66300 |
| [3873] | gaggggagaa | cggctcacac | ggcacaaaca | ctccttccct  | tttttttttt | cttttttctt | 66360 |
| [3874] | tttgaagga  | gtctcactct | attgccagc  | caggagtga   | gtggtgcaat | ctcagctcac | 66420 |
| [3875] | tgcaacctcc | gcctcctagg | ttcaagcgat | tctccagcct  | cagcttccca | agtagctggg | 66480 |
| [3876] | attacaggta | cactccacca | tgcccggcta | atgtttgtgt  | ttttagtaga | gacggggttt | 66540 |
| [3877] | cccatgtgtg | gccaggctgg | tcttgagctc | ctgacctcag  | gtgatctgcc | tgctttggcc | 66600 |
| [3878] | tcccaaagtg | ctgggattac | aggtgtgagc | catggggcct  | agcctccttc | catttaaagt | 66660 |
| [3879] | tatgccta   | ttgccattg  | agaacgctg  | agacgcattt  | taagtggcca | gggtctactt | 66720 |
| [3880] | agagttagtg | ctcatgacca | ggcccaggtc | aagcctggct  | ggccagatgg | tgcttttgac | 66780 |
| [3881] | ctgctctgtc | tctgtgcaaa | ggaatgagct | gaaggatggg  | ggtgcagtgt | gtgggcagtg | 66840 |
| [3882] | ggctggggct | ggcaggactc | agtactaag  | ggaagagaac  | tttctcact  | accagcctgt | 66900 |
| [3883] | cttttcaggg | caccgcgggg | ggctttggga | cttggtgatg  | aacacagcac | agagagctgt | 66960 |
| [3884] | ccagcatg   | ggctccctgg | ttctcacact | tcccaggtc   | cttcagagc  | tctctccaaa | 67020 |
| [3885] | gggagctgct | ctctctagaa | cccatgaatt | tggaatatag  | gcaaccactg | cattggggac | 67080 |
| [3886] | cactgacctc | aaacatagag | accagagcaa | atggggctca  | tcacgtgaaa | ctcatctgga | 67140 |
| [3887] | actctagcag | gttcttttat | atatatatat | atatatatat  | atgttttatt | attatacttt | 67200 |
| [3888] | aagtcttagg | gtacatgtgc | acaacatgca | ggtttgttac  | atatgtatac | atgtgccatg | 67260 |
| [3889] | ttggtgtgct | gcaccatta  | attcatcatt | tacattaggt  | atatctccta | atgctatccc | 67320 |
| [3890] | tccccactcc | ccccaccca  | caacaggccc | cagtgtgtga  | tgttcccctt | cctgtgtcca | 67380 |
| [3891] | agtggtctca | ttgttcaatt | cccacctacg | agtgagaaca  | tgctgtgttt | ggtttttttg | 67440 |
| [3892] | tccttgcat  | agtttctga  | gaatgatggt | ttccagcttc  | atccatgtcc | ctacaaagga | 67500 |
| [3893] | catgaactca | tcatttttta | tggtgcata  | gtattccatg  | gtgtatatgt | gccacatttt | 67560 |
| [3894] | cttaatccag | tctatcattg | ttggacattt | gggttggttc  | caagtctttg | ctattgtgaa | 67620 |
| [3895] | tagtgccgca | ataaacatac | gtgtgcatgt | gtctttataa  | cagcatgatt | tatatctcct | 67680 |
| [3896] | tggttatata | cccagtaagt | agatggctgg | gtcaaatggt  | atctctagtt | ctagatccct | 67740 |
| [3897] | gaggaatgc  | cacactgtct | tccacaatgg | ttgaactagt  | ttacagtcct | accaacagt  | 67800 |
| [3898] | taaaagtgtt | cctatttctc | cacatcctct | ccagcagctg  | ttgtttcctg | actttttaat | 67860 |
| [3899] | gatgccatt  | ctaactggtg | tgagatgtta | tctcatgggtg | gttttgattt | gcatttctct | 67920 |
| [3900] | gatggccagt | gatgatgagc | atgttttcac | atgtctgttg  | gcgaactcta | gcagcttctt | 67980 |
| [3901] | ttcacaagtt | catggagaga | ggtttccac  | tgagggaatc  | acatctgtct | gatcaaaaga | 68040 |
| [3902] | ggcttgggaa | atggctctcc | tgttcattcc | ctgaaaacct  | ctgatggaac | cactgccact | 68100 |
| [3903] | gtggcagccc | cagcactggc | acccagcca  | tgattggtgc  | cccagccaca | tctctgtgtg | 68160 |
| [3904] | gagccccaga | gccctggtta | attaatcatc | cacgtgttga  | tgaggagagg | ccatttaca  | 68220 |
| [3905] | aaagcgacat | aaagcccagg | gagacgtggc | cgtggcaaga  | agggtgtggg | actacattcc | 68280 |

|        |             |            |             |             |             |            |       |
|--------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------|
| [3906] | gcccccaact  | gagagattca | gaaaccagaa  | aaaaatggaa  | aaacatactg  | tgctcttggg | 68340 |
| [3907] | tgggaaaact  | aaatatcatg | aagggagcaa  | tttttatagt  | tttggcctat  | aatacaattc | 68400 |
| [3908] | cagccgaaat  | cccagtggaa | ctttgagaat  | ttgcaggaaa  | aaaaaaaaatg | tctaaagtac | 68460 |
| [3909] | atctggaaga  | caaacttaca | agaaggtcaa  | ataattttga  | aaaagaaaat  | gatatctaag | 68520 |
| [3910] | cccacctaga  | gaataagact | tgagatccaa  | agctaaatca  | ggaggctcta  | gcaaaattga | 68580 |
| [3911] | cagataagca  | ggacagagtg | catggtgcat  | tcacctgggg  | aagagggcag  | attggtctac | 68640 |
| [3912] | aaataggcct  | gggtccactg | actttagctg  | ttatatattg  | ggagaaactt  | ttcaacctca | 68700 |
| [3913] | ctccatctta  | aacctaaaaa | tattccagat  | gaattaataa  | atataaaaaa  | ttagaccact | 68760 |
| [3914] | aaaaatgtag  | aagaaaatgg | atgatctttc  | tataccatag  | agcaatggaa  | taaatcacia | 68820 |
| [3915] | aggaaaacag  | atttgactat | ataaaaactta | aaccctgccc  | atcaaaaacc  | atcagaaacc | 68880 |
| [3916] | aaaataaaaag | gcaaccaact | ggagaagata  | gttgccacaa  | atatgatcaa  | gggttaattg | 68940 |
| [3917] | tattcataaa  | ttaagagccc | acacaagtca  | ttagaataag  | cactgagacc  | tgaacagaca | 69000 |
| [3918] | agcaaaaaga  | atgagagtgg | gtcggcgcgg  | cggctcatgc  | ctgtaatccc  | agcacttttg | 69060 |
| [3919] | aaggctgaag  | caggcggatc | acttgatccc  | aggagttcca  | acaccagcct  | gagcaacatg | 69120 |
| [3920] | gtgaaaccct  | gcctctacaa | aagtcataaa  | tattagccgg  | gtgtgatggc  | acacgcctgt | 69180 |
| [3921] | agtcccagct  | actcaggagg | ctgaggtggg  | tggatcactt  | gagcccggga  | ggtagagtct | 69240 |
| [3922] | gcagtgagcc  | aagatcacac | cgctgcactc  | cagctggagc  | aacagagtga  | gaccctgact | 69300 |
| [3923] | taaaagaaaa  | aaaaaaaaaa | agaggagaaa  | aatgctgata  | tcactagtaa  | ttaaaacatc | 69360 |
| [3924] | aggccaggcg  | cagtggctca | cacctttaat  | cccagcactc  | tgggaggctg  | aggcaggcag | 69420 |
| [3925] | atcacttgag  | atcaggagtt | ctagaccagc  | ttggccaaca  | tggtgaaatc  | ccgtctctac | 69480 |
| [3926] | aaaaaataca  | aaaattcgcc | aagcgtgggt  | gcacatgcct  | gtgatcccag  | ctactcggga | 69540 |
| [3927] | ggctgagaca  | ggagaattgc | ttgaacacgg  | gaggcagagg  | ttgcagtaag  | ctgagatcgt | 69600 |
| [3928] | accattccag  | tccagcctgg | gctacagagc  | gagactctgt  | cccagaaaaa  | attaaaacat | 69660 |
| [3929] | cacatatatta | aacaactcta | ggatatcatt  | taaaaaaaaca | ttaatagact  | gttttttaga | 69720 |
| [3930] | gcacttttag  | gttcacagt  | aaactgagt   | gaaggtacag  | agacttccc   | tatgttccct | 69780 |
| [3931] | gcccctccag  | tacagcctcc | cccactgcca  | acgtcctgca  | ccagagtgg   | acacttgta  | 69840 |
| [3932] | caaccaatga  | atcctcatta | acatatcatt  | atcacccaag  | ttcatagttt  | acattagtaa | 69900 |
| [3933] | aacatcatct  | ttcatctata | agcacaaaaa  | ttttttggca  | tttatttagg  | tgtatgatta | 69960 |
| [3934] | actcagtgtt  | gacaagactc | acacttcata  | cccacttgca  | ctgcactctga | gaagcaattg | 70020 |
| [3935] | gtgtctacag  | ccgtacacc  | ctcaacaagc  | ccgatcttgt  | ttgaaaagca  | attggtgatg | 70080 |
| [3936] | cttctcaaaa  | ttctatggac | aaagtcagcc  | gggcatgggt  | gctcatgcct  | gtaatcccta | 70140 |
| [3937] | aactttggga  | ggccgaggca | ggcagatcac  | ctgaggtctg  | gtgaaaccct  | gtctctacta | 70200 |
| [3938] | aaaatgcaaa  | aattaccag  | gcattggtggc | tggggcctgt  | aatcccagct  | actcgggagg | 70260 |
| [3939] | ctgaggcagg  | agaatcgctt | gaagcaagga  | ggcggagggt  | tcagtgagcc  | aagattgcac | 70320 |
| [3940] | caactgcactc | cagcctgggt | gacaagagt   | aaactccatc  | taaaaaaaaa  | aaattatgga | 70380 |
| [3941] | caaagttttt  | caaaaagata | tttaatgcaa  | ctttatttgt  | aatattggaa  | catctgaggc | 70440 |
| [3942] | catttcagt   | ctaactatta | ggggatgggt  | aggaaaatat  | ggtacatatg  | tggaaaggaa | 70500 |
| [3943] | catttggtag  | ttagtcccc  | tgatgtttac  | aaaggctttt  | agtgaccaac  | aaatgctcat | 70560 |
| [3944] | gctataatct  | tatgtgaaaa | aagcaagtag  | cataattgca  | actatatttt  | taatgcatag | 70620 |
| [3945] | aataaaaggc  | tagaaggaaa | tatcacagat  | ccttgacata  | cattcccaaa  | cctttgtaaa | 70680 |
| [3946] | tccgcggatt  | catgaaaaca | gacacatttg  | cacaagtgcc  | tgatcttttc  | tgttatacat | 70740 |
| [3947] | tcattagaag  | tcaagccctg | gtgccacaaa  | gtatctgcct  | tttcaaatgt  | gatcagaatg | 70800 |

|        |            |             |            |            |            |             |       |
|--------|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------|
| [3948] | ttctcttttg | cttcaaggcc  | atttttcacg | aagcagtggc | atttttgcct | cttcatcaga  | 70860 |
| [3949] | gtcaccgtgt | gccctggagg  | actgagaaca | gcagagccgt | tttaggatgg | gacagggcag  | 70920 |
| [3950] | ccaggaggat | tgggctcact  | ccctactgag | tgcctcactc | ccgtacagcc | cccatagagg  | 70980 |
| [3951] | aagaggggtt | caaatttatt  | cctcagccag | atggcatgtg | ccgcctgtcc | tggaatttca  | 71040 |
| [3952] | catcacttat | gatggaccaa  | aattccaaaa | gctgaatcca | tgattgtcaa | agtctggtat  | 71100 |
| [3953] | ggcaggatgt | caacagtaat  | cgtttctggg | cagagggatg | attttctctt | cccatcttgc  | 71160 |
| [3954] | tttgtataaa | tacattttct  | ataataaggt | tgtattactt | ttctcatcaa | gaaatagcaa  | 71220 |
| [3955] | agtactgttt | tactcaaaat  | atgaatagag | ccaggcatgg | tggcagctta | tgcctgtaat  | 71280 |
| [3956] | cccaacactt | tgagaggcgg  | atatgggagg | atcactttag | cccaggagt  | tgagaccagc  | 71340 |
| [3957] | ctgggcaaca | tagtgagacc  | cccgctccca | ctcccccaca | gaaaaccac  | aaagcattta  | 71400 |
| [3958] | tcctggatta | ttcacagggg  | ccaaaaaaaa | aaaaaaattc | aggcctccta | tagccatgag  | 71460 |
| [3959] | ctacgaatat | gaaaatatgc  | aaatgtgtaa | gaaaagccag | cacatccgat | ttttactttt  | 71520 |
| [3960] | actttcacac | ctctgtccac  | catgtttcaa | gagaagaaac | ttggtcattg | aaaggaatag  | 71580 |
| [3961] | atcaaataca | aagaacaaaa  | ccactgtgct | cattaaactt | cttagtggtc | acaaagcttt  | 71640 |
| [3962] | agctgcaggt | tgaatggggc  | aaccggaatt | ggctgggtca | cctgggctgc | agggagcaga  | 71700 |
| [3963] | gatcgcgaca | ctgcactcca  | gcctgggcaa | caaagcgaga | ctctatctca | aaaaaaaaaa  | 71760 |
| [3964] | agttcataaa | ttcaaagtta  | tgaattatit | ttaaaataat | aataatttac | aataaagatg  | 71820 |
| [3965] | aggacaaagt | gtgagtaaat  | ggtggtttct | atccagctct | gttgagctga | agtggcatct  | 71880 |
| [3966] | ccctgctggg | gcttttgggg  | aagaagggtg | tgtgttgctc | ttcagatccc | aagcctcatg  | 71940 |
| [3967] | cccctactgg | gccctgtggg  | gtgcttctca | gccaccagg  | agagccaccg | ttggaacaca  | 72000 |
| [3968] | cacgtggggg | acctggtggg  | tgccggtgtg | gtgaatgggg | gccacagcct | gactccagga  | 72060 |
| [3969] | agccagcaaa | ctcggagctg  | gaggagtcag | gacacccccg | atgagtcaag | agttggtttt  | 72120 |
| [3970] | gctgccagtt | gacatctgat  | tgaaccatct | cttcacttct | ccgtgcctca | ctttccttac  | 72180 |
| [3971] | cagacaggct | ctgctgatgc  | tgtccctctc | ctgttcagtc | gtgccctcac | cgtaaagag   | 72240 |
| [3972] | aaagagcaaa | ctgctgggca  | gcagcattga | tttttttaat | gaagtggaaa | gagagctggg  | 72300 |
| [3973] | aataacaagt | cgggccacc   | tcacctgcct | cacctggtgg | gtttatttgt | tttggttttt  | 72360 |
| [3974] | tttttttgtt | ttgagacaga  | gtttcacctt | gtcaccagg  | ctggagtga  | gtggtgtaat  | 72420 |
| [3975] | ctcagctcac | tgcaacctcc  | acctgccagg | ttcaattgat | tctcctgcct | cagcctcccc  | 72480 |
| [3976] | agtagctggg | attacaggca  | cctgccacat | gcctggctaa | ttattgtatt | tttagtagag  | 72540 |
| [3977] | atggggtttt | accatgttgg  | ccaggctggt | ctcgatctcc | tgacctcagg | tgatccaccc  | 72600 |
| [3978] | acctcgccct | cccaaagtgc  | tgagatcaca | ggcgtgagcc | accatgcctg | gccgtcacct  | 72660 |
| [3979] | ggtggtgttg | aatatgaact  | gctgcggtgt | tggtaaatta | agcaagcaga | tagatgtaaa  | 72720 |
| [3980] | taacgcttgg | gcaggaatat  | ggagcacggg | atgaggatgg | gcggccaact | gttagagagg  | 72780 |
| [3981] | gtagcaggga | ggctgagatc  | tgcctgccat | gaactgggag | gagaggctcc | tctctctctt  | 72840 |
| [3982] | cacccccact | ctgcccccca  | acactcctca | gaacttatcc | tctcctcttc | tttccccagg  | 72900 |
| [3983] | tgaactttga | accaggatgg  | ctgagccccg | ccaggagtgc | gaagtgatgg | aagatcacgc  | 72960 |
| [3984] | tgggacgtac | gggttggggg  | acaggaaaga | tcaggggggc | tacaccatgc | accaagacca  | 73020 |
| [3985] | agagggtgac | acggacgctg  | gcctgaaagg | ttagtggaca | gccatgcaca | gcaggccccag | 73080 |
| [3986] | atcactgcaa | gccaaagggt  | ggcggaaca  | gtttgcatcc | agaattgcaa | agaaatttta  | 73140 |
| [3987] | aatacattat | tgtcttagac  | tgtcagtaaa | gtaaagcctc | attaatttga | gtgggccaag  | 73200 |
| [3988] | ataactcaag | cagtgaagata | atggccagac | acggtggctc | acgcctgtaa | tcccagcact  | 73260 |
| [3989] | ttggaaggcc | caggcaggag  | gatcccttga | ggccaggaat | ttgagaccgg | cctgggcaac  | 73320 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [3990] | atagcaagac cccgtctcta aaataattta aaaattagcc aggtgttgtg gtgcatgtct  | 73380 |
| [3991] | atagtcctag ctactcagga tgctgaggca gaaggatcac ttgagcccag gagttcaagg  | 73440 |
| [3992] | ttgcagtaag ctgtgattat aaaactgcac tccagcctga gcaacagagc aagaccctgt  | 73500 |
| [3993] | caaaaaaaaa agaaaagaaa aaagaaagaa agaaatttac cttgagttac ccacatgagt  | 73560 |
| [3994] | gaatgtaggg acagagattt tagggcctta acaatctctc aaatacaggg tactttttga  | 73620 |
| [3995] | ggcattagcc acacctgtta gcttataaat cagtgggtatt gattagcatg taaaatatgt | 73680 |
| [3996] | gactttaaac attgcttttt atctcttact tagatcaggc ctgagtggcc tctcttttagc | 73740 |
| [3997] | aagagttggg tagccctggg attcttactg tagccacatt aataaacaac atcgacttct  | 73800 |
| [3998] | aaacattcta taataccatc ttttggccaa attgacttcg cctcttcctc tctctttcca  | 73860 |
| [3999] | aatgaaatgt gtttcatttc actgtcagac cacatgggtg gggacccac agagcacaca   | 73920 |
| [4000] | gccctccctc tgccttccca tgctggccct tcacccactg ctggagtggc aggttggttc  | 73980 |
| [4001] | aagggttggc ccaagttgtc tgaggttgtc tcaaggttgg tcgaggtgt ctccgcgtg    | 74040 |
| [4002] | ggttgtgcta caaggagccc ttctttccat ggggtgtggc ggcagtgagt gctcacagca  | 74100 |
| [4003] | acagcccaca gtgcagcccg agggcaggat ggactcagtc cctgcctcca taccatttc   | 74160 |
| [4004] | taaggaggca aaatggcaaa cactctactt ttctctttta atgctaaaaa taagaaaaca  | 74220 |
| [4005] | ccttcagacc cagggtatgg gtagtgcatg gaagccgtgg agttgtgagg tgggaagtga  | 74280 |
| [4006] | cctctgctgg atatgtctat tcaggaagat tgctggagtg ggtgggtct ctgggaggtc   | 74340 |
| [4007] | ccctgagtgt gggaagctgg gaccaccagc ttctctgcac agggagtggc catcccagct  | 74400 |
| [4008] | tggagaggtt ccaggactgg ttgggaggca cgtttcagat ttctatctgt tgaatcagcg  | 74460 |
| [4009] | aagatatagg attatgagga atttgggaat taggaaagtg ggtgcaggtg ggttgggggt  | 74520 |
| [4010] | aggtgaagga agacatgggc gtattggggg agcaggggct gctcagaggt gttccagaag  | 74580 |
| [4011] | ctctgggtga ggaggtgaga gggaccgggg aatgcagctc ggcccagcct ccctgcctga  | 74640 |
| [4012] | ggtcagccat cacgtggtga tggcaagatg gaaatgtgct ttctgactgc tccagccagt  | 74700 |
| [4013] | gctgccagat tcagctcccc agggagggca cctgagaggc tccaagccag gagatctgtt  | 74760 |
| [4014] | ttctcctttg ttttgttttt ttttgttttg ttttgtttta ttatacttta agttctaggg  | 74820 |
| [4015] | tacatgtgca caacgtgcag gtttgttaca tatgtataca tgtgccatgt tgggtgtgctg | 74880 |
| [4016] | cacccatcaa cttgtcattt acattaggta tatctcctaa tgctatccct cccccctcc   | 74940 |
| [4017] | ccccccct gttttctcct ttgaatcctt cttagaggcc ggggtgcggtg gctcacgcct   | 75000 |
| [4018] | gtaatccag cactttggga ggctgcggca ggaggattgc ttgagcccag gagttccaga   | 75060 |
| [4019] | ccagcctggg caacatagtg agacctcgtc tctacagata ataattttaa aaattatccg  | 75120 |
| [4020] | ggcatagtgg catgcaccta tagtcccagc tactcaagag gcagaggcag gaggatcact  | 75180 |
| [4021] | tgagcccagg aggcggaggt tgccgtgagc caagatccca ccactgcact ccagcctggg  | 75240 |
| [4022] | cgacagagac ccccatgtca aataataata ataataaata aatccttctc agtcccttcc  | 75300 |
| [4023] | tcactgtgtc cccctccact gaatttttcc acctcctctc ccacttcccc cactcccgt   | 75360 |
| [4024] | ttccctctcc ttctctcccc actccatctt tttctttctc tgctgtttct cgtccctccc  | 75420 |
| [4025] | tcctctccat ccacaacac tgcctaccct gtccctgccc caccctggtg ctcaggatgt   | 75480 |
| [4026] | gtgaagttag ggttggttag cccaagacc tcaacccga aggttagcct gttgaaacca    | 75540 |
| [4027] | ctttctccca gctgcccccc tggcagttgg tgctgctggg ggaaactggg attgggggcc  | 75600 |
| [4028] | agattttgcc tcttttctg acaaagagag atgaagagtt ctctcaccag gtgcctggga   | 75660 |
| [4029] | ctgggggtgt ggtgtcccag cctatcccag cgcactctgt ctgcatcatg attaatagtg  | 75720 |
| [4030] | ctgctttcag ccgggcgcgg tggctcacac ctgtaatccc agcactttgg gaggctaagg  | 75780 |
| [4031] | tgggcagatc acaaggtcag gagttcgaga ccagcctggc caacatggtg aaacctcgtc  | 75840 |

|        |                                                                      |       |
|--------|----------------------------------------------------------------------|-------|
| [4032] | tctactaaaa atacaaaaat taaccagggtg tgggtgggtggg tgcctgtagt cccagctact | 75900 |
| [4033] | tgggaggctg aggccaggaga atcacttgaa tctgggaagc agagggttga gtgagccaag   | 75960 |
| [4034] | atcgtgccac tgcactccag cctgggtgac agagcgagac tccgtcctaa aaaaaaagga    | 76020 |
| [4035] | gttttgcctc gtgcgccagg ctggagtgtg gtggcgccat ctgggtcac cgcaacctgc     | 76080 |
| [4036] | gcctcccggg tgcaagcgat tctcctgcct cagcctccca agtagctagg attacaggcg    | 76140 |
| [4037] | cctaccacca cgcccggcca gttctgttat ttttagaaga gacgggggtt caccctgttg    | 76200 |
| [4038] | gccaggctcg tctgggactc ctgacctcag gtaatccgcc cacctcagcc tcccaaagt     | 76260 |
| [4039] | ctgggattgc aggcatgagc caccgtgcc agtcaactcc ttctcaaaaa aaaaaaata      | 76320 |
| [4040] | gtgctgcttt ctctttcaag tgcctgatt tgggtgatag taaatgccac tctacttata     | 76380 |
| [4041] | agggatctac ctcaaatgc taattgggac atttttgtag cactctactg ttggcagcag     | 76440 |
| [4042] | gtgatgctca caacagcccg tgagggtgga tgacgtccgc ttcacagatg acaaggagc     | 76500 |
| [4043] | ctcatgctca gaccgtgggc tgccagagca ggtccatggc tgcagcccca catggacat     | 76560 |
| [4044] | atttccccct tgtcactctt tccaccaagc tcccttgga cttcagttat taagctctct     | 76620 |
| [4045] | tgggtggaat ccaagttaga atcacaacat gtgcctcata tggattgtgc cagtgaaaaa    | 76680 |
| [4046] | tgacattcta tttagaggca gggcagcctg gcttagagtc agtttaaaat atgtattatg    | 76740 |
| [4047] | ctgcaacaaa tgtaccatga tctgttaaga tgttcacaac aagggaactg gatgtggggt    | 76800 |
| [4048] | atactgtctg tactaacttc acaagttttc tgtaaactta aaactgttcc aaaataacaa    | 76860 |
| [4049] | gttcgtttta aattaactcc aggagaccag gtacggtagc taatgcctat aatcccagca    | 76920 |
| [4050] | cttcggaagg ctgaggcagg tggattgctt gagcccagga gtttgagaca agcctgggca    | 76980 |
| [4051] | acatggtgaa atcctgtctc taaaaaaaat cacaaaaatt agccagggtg ggtggcgcat    | 77040 |
| [4052] | tctgtagtc ccagctactt gcggggctga ggtgggagaa tcatctgagc ccaggagttt     | 77100 |
| [4053] | gaggctgcag tgagctgtga ttgtaccact gcactccaac ctgggcaaca gagcaagacc    | 77160 |
| [4054] | ctgtctcaaa aaacaaaaat gaaataaagt ccaggaaaga agtaggtttt accactctta    | 77220 |
| [4055] | ttttctgaag agaaaactaa atttaatgtg taaagtgagg acaagttcac caagttagt     | 77280 |
| [4056] | tttgagttgc ctaaaatatg tttgctaaaa ctattcaaag ctttcacata aaacatgatc    | 77340 |
| [4057] | agaagtctta tgccaaaaca tatgtgtgtg tatatatata tgcactatat atactgtata    | 77400 |
| [4058] | taaaaatgca aaatctaaat tgccaacctt ttagaaattg ctctgaaagg aaagcatttc    | 77460 |
| [4059] | aagataattt gcttacccaa agaataact tccaagaaa gcaagtaata cttaaggtgt      | 77520 |
| [4060] | tcataatcct catcaaatta attcttgcta ctgaaagctt acaaggagct gttttgatgt    | 77580 |
| [4061] | cgggtgtgac aggtttgact tggcagaagg tgtcacttta ctaacaacat tttaaataag    | 77640 |
| [4062] | tgacagaaga caagaaacta cacgttaa at gccagaacaa agagtgtcta agtggatgct   | 77700 |
| [4063] | aagagttgaa atatggctgg atacctgccc aagagagctg aaaagtagat gaaagttggt    | 77760 |
| [4064] | tacctataaa ctagtgcacc ctaatgaatt aaaagggtgt gatgagttaa cttgttatgc    | 77820 |
| [4065] | cttcagata agacatgcaa atggggcttc ttctctcttc actacttcca agggatttaa     | 77880 |
| [4066] | caaggagacc aatgcaaatg ataaggactg tagggctcaa gctggggaca gattggggaa    | 77940 |
| [4067] | agggggacca tcatgccc atagatgtcc ctgtgccctg gcagtcaagg ctgctgaaaa      | 78000 |
| [4068] | ataacaaaac ccagaagtct gcgtgatgct gcctctccat ttgtccaaag ctttcttgcg    | 78060 |
| [4069] | gcagtttgca ggcttttgca aaagctccag gaccaaggag ctatgttcat gctggaagct    | 78120 |
| [4070] | tgttcaggat tagctgttct ttgtgggatg ggtgcagcca gggccagggt tccagggaca    | 78180 |
| [4071] | gtgttttaac aaaggcatg aggtgtctga tctcacagt gaactccact tgcctttttt      | 78240 |
| [4072] | tcatcttctc attctgcttc atgcacagaa ccagcccat cctgaaactg actctaaatt     | 78300 |
| [4073] | actcccgcgc cagggtggagt gcctttctcg gagttcaaca gacgttctct gtcgccaag    | 78360 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [4074] | ggacaactcc actgaatgcc caagccacac ccaaaaccta acaagtaaaa accaaattct  | 78420 |
| [4075] | gtgtccccc atcctgggcc attcctggtt tctctactgc tgttggtgat accaccatca   | 78480 |
| [4076] | gcttgccat catgacctg gccagttcct cccacaaccc tccacagcac ccagggacct    | 78540 |
| [4077] | cacctccatt ccatccgaca cagatctcct caccacaaac cttggttttg caacagcagc  | 78600 |
| [4078] | catgagacct ttacaccctc cgcccttcat cctgtccccc actgaggccc cagagccatt  | 78660 |
| [4079] | ccttaaagca gcgcgccaca aactataacc cacaagccaa ttctggtacc cagcctgttt  | 78720 |
| [4080] | tgcacagcca gtgaactgac aatgatcttt tcatacagcc agaaaaacaa aacaaaacaa  | 78780 |
| [4081] | aaaacaacaa aaaaaaaccc caccattctg agcatgtgac ttccatgttc aagatgtctc  | 78840 |
| [4082] | atgttcagaa aggcccctgg aaaaggagga aggggagctg ggcacaaagg gagaccctct  | 78900 |
| [4083] | cagctgagct cctcccatcc agacattttc ctggacttcc tatccaatga cttcccttag  | 78960 |
| [4084] | cttcttata gccacccctg tctgccagg aggttggaag atgtggcctt ttaactgggc    | 79020 |
| [4085] | acagctctgt cctctatcat atcagggtc tgttcccaag gagggtagag agaattggaca  | 79080 |
| [4086] | ccaggtagac cctcagcagt ctgtgccaca gagggagtgt ttgcaatttc cagactaaaa  | 79140 |
| [4087] | gtcccatgt gcttgacggg gtatgtgact acaacgtgat gcttgacttt tctcatatg    | 79200 |
| [4088] | accagagcca cttgtccat ctggtacaat gtcagctatc tgctaggggc cctccaggat   | 79260 |
| [4089] | tcccagtaa ttccatatct gcataccac cattggcact aaataaaaata aaataactca   | 79320 |
| [4090] | gttctctctg gtgagcatga gcagtgtac actgggccct tcaaccaagg tgacatgata   | 79380 |
| [4091] | atgactgaaa ataactactg ccacttattg gggacgtctc atctgccagg catggtacaa  | 79440 |
| [4092] | agtgtttta ataagcattc aacaatttca tgctgacaga agccctgtga gccagtggag   | 79500 |
| [4093] | ctactactat gccattata caggggagaa aactgaggca gagagagggt aggttaattcg  | 79560 |
| [4094] | ctcagcctca cacaaccaat aggtggtgga gccaggattt gggcccatc tgctgactc    | 79620 |
| [4095] | tctagaggct ctatcttcca gtcttccaga gttgagtcta agccatgaat aggacaatta  | 79680 |
| [4096] | gacagcagag gaaaccatt cagccaccat gtgcatgaag agtaaggaat ttctgtcata   | 79740 |
| [4097] | cagaggggag tgaattcact gagctgagag ctgaggaacc attgatctga tggctgagac  | 79800 |
| [4098] | accactggga agactggaga ggcttttctg ggcattgcagt gccaggcaca ggaggagctg | 79860 |
| [4099] | aggaagatg actaagaggt actggcaaag aattcagaaa ttctgatgga agctttacat   | 79920 |
| [4100] | gttaccatca catccatcca tctatccacc catccatcca cccatatctt cctccctcca  | 79980 |
| [4101] | cccaatcatg catacatcca gtcatctata caccaccac ccacccatcc atccatccat   | 80040 |
| [4102] | ccatcccttc atccatccca tcatccatcc aattatacat acatccaatc atatatctgt  | 80100 |
| [4103] | acataatcca ttcttccctc ggttcatcca tccatccatt catccatcca tccaccatc   | 80160 |
| [4104] | ccttcttcca tcttctctat catccatcca atcatatata tgtacataat ccattcttcc  | 80220 |
| [4105] | ctcggttcat ccatccatcc attcatccat ccatccaccc atcccttctt tcatccttcc  | 80280 |
| [4106] | tatcatccat ccaatcatac atatatccaa tcatacatct gcacatcacc agctcatcca  | 80340 |
| [4107] | tctatccatt tatccatcca tcttctcttc catccatcat tcatccatca tacatacatc  | 80400 |
| [4108] | taaccataca tctctacatc attcattctt ccatcgattc atccaattat ccatcattcc  | 80460 |
| [4109] | ttcttccatc catccatta tccatttgat catacatata tcatctatac atcatccatt   | 80520 |
| [4110] | catccatcca tccatccatc cacccatata ttcatccaat caatcataca tacatcgaat  | 80580 |
| [4111] | catctacaca tcccatcc atccatccat ccattcatct atccacccat ccatccatcc    | 80640 |
| [4112] | atccatccat tcatctatcc acccatccat ccatccatcc atccatccat ccatgtaacc  | 80700 |
| [4113] | atccagtcatt atatccaatt acacatccat ccagttatac attcatacat gcatttaac  | 80760 |
| [4114] | attcaattat acatacacac atccatataa ttctacatcc aattataacct ccatccaatt | 80820 |
| [4115] | acacattcat acaccacct aataaattat taattcatat atccatccat ataattatac   | 80880 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [4116] | atcaattata catccatcta atcattcagt aattcaccca ccatccagtc atctatccaa  | 80940 |
| [4117] | taatacatc atccaatcat ccatccatcc atccacccat tcatccatcc atccgtccgt   | 81000 |
| [4118] | ccacccatca tggatgagc catgatttac cagcatggc cctgtggac agcccaggtg     | 81060 |
| [4119] | gggcagaact gaagggaagc ccagggtgc cccataaac atttgcctcc tttacatgga    | 81120 |
| [4120] | tgagaactag atccacatgt ataaatcctc atgatttgaa ggtgcttita ccaacattca  | 81180 |
| [4121] | ctcatgggat tctcccagga gctctaggag gaggcaggta gatttgaggt catctcacgc  | 81240 |
| [4122] | attttacaga tgaggaaacg gaggcctga gaggcaggc caaggccacc tgaccagaaa    | 81300 |
| [4123] | gaagtgaac tgggacttga acccagccat cttgcccctt ggtcccatgc tctctagcct   | 81360 |
| [4124] | gtaactcctg cttcctggtg gggcatctcc aggaggacc tatcggtgg ccatgggcct    | 81420 |
| [4125] | gcccctggagt cttttgctct gtgtggccat ctttctccc tcaggagagt gtgtgctccc  | 81480 |
| [4126] | agagcacagg ctgtatcttc tgagcatttt gtcccttccc agtacctagc actcagctct  | 81540 |
| [4127] | gtatacattg ggctctcaag aattctcaac cttccagagt gtaaggcctt gacctgtca   | 81600 |
| [4128] | gcccctggata ctgcatgatg cattgataag cccataaaat aaccaggga gattgactcc  | 81660 |
| [4129] | cagtggccaa agtgccacag ggaagggaca attcagccct tctaggagga ggaggagta   | 81720 |
| [4130] | gttttctcat ttctattaag gcaacaaaag ctgccttact aaggacattc ttggtggagg  | 81780 |
| [4131] | gcgtgactgt caaccactgt gatcatttgg gcctctcttg cccaggttc ccattctgaa   | 81840 |
| [4132] | aggacagttt tattgtagg acacatggct gccatttcaa atgtaactca cagcttgtcc   | 81900 |
| [4133] | atcagtcctt ggaggtcttt ctatgaaagg agcttgggtg cgtccaaaca ccaccaatg   | 81960 |
| [4134] | tccacttaga agtaagcacc gtgtctgccc tgagctgact ctttttcaa ggaagggtt    | 82020 |
| [4135] | ggatcgctga gtgtttttcc aggtgtctac ttgttgtaa ttaatagcaa tgacaaagca   | 82080 |
| [4136] | gaaggttcat gcgtagctcg gctttctggt atttgctgcc cgttgacaa tggaagataa   | 82140 |
| [4137] | acctttgcct caggtggcac cactagctgg ttaagggca ctttgtcctt tcaccagga    | 82200 |
| [4138] | gcaaacgcac atcacctgtg tcctcatctg atggccctgg tgtggggcac agtcgtgtg   | 82260 |
| [4139] | gcaggaggag aggtgggggt ggtccccttt gtgggtttgt tgcgaggccg gtgtccagct  | 82320 |
| [4140] | gtttccacag ggagcattt tcagctccac aggacactgc tcccagttc ctctgagaa     | 82380 |
| [4141] | caaaaggggg cgctggggag aggccaccgt tctgagggt cactgtatgt gttccagaat   | 82440 |
| [4142] | ctcccctgca gacccccact gaggacgat ctgaggaacc gggctctgaa acctctgatg   | 82500 |
| [4143] | ctaagagcac tccaacagcg gaaggtgggc ccccttcag acgccccctc catgcctcca   | 82560 |
| [4144] | gcctgtgctt agcctgctt tgagcctccc tcttggtgc atctgctgct cccctggt      | 82620 |
| [4145] | gagagatgtg ctactcctt cgggtctttg caggacagcg tgggtggagc tgagccttgc   | 82680 |
| [4146] | gtcgatgcct tgcttctggt tgctgagtgt gggcacctc atcccgtgtg tgctctggag   | 82740 |
| [4147] | gcagccaccc ttggacagtc ccgcgcacag ctccacaaag cccgctcca tacgattgtc   | 82800 |
| [4148] | ctcccacacc cccttcaaaa gcccctcct ctctctttct tcaggggcca gtaggtccca   | 82860 |
| [4149] | gagcagccat ttggctgagg gaaggggcag gtcagtggac atctgatctt ggttttagtat | 82920 |
| [4150] | ccttcatttt gggggctctg ggtgtggcct gggcctctgg actttggcca cgggttttgt  | 82980 |
| [4151] | tccagccctt ctctaacct gtcctttcca gacactcgc atctaggta ttagcacctc     | 83040 |
| [4152] | gcatactttc tgacatgctc ctgagctctg attttgacca tcttctcttg cttccatct   | 83100 |
| [4153] | gtgtcagtca agactgcatt tggctgtaag aaacagaaac cccaactaac tgtggcattt  | 83160 |
| [4154] | acatgaagag gtttactttt ctacataat cagatgtcta gacttgcca gcacctcaag    | 83220 |
| [4155] | ggtcattgat gctctcctgt ctttattttc tgtcatctt agtggttgga ttgttgctc    | 83280 |
| [4156] | atggttacia agtggtgct gcacttcag gcatcacatc tgcctttgaa gcaggaacaa    | 83340 |
| [4157] | gttgcaaagt aaagtggcca aaagggcct gaaactaaat gtgtcccctt aggaaagcag   | 83400 |

[4158] gagttttctt gcaagtggca atcttctgct tatgtctcat tggccagagc tgggtcttac 83460  
 [4159] ggccacccct tgctgcgagc aaggctggga cattgagcat ttgccgtcc aacctcttta 83520  
 [4160] gcagaataaa ccaaggggga agaactgtaa tagtggcttt tgagtcacta gttggcagta 83580  
 [4161] tctgcccctc tatctttcca tctccccat ggagtttcaa ggttccttcc tcagtacttc 83640  
 [4162] tttaggctct gcacgttcat ttggatcttg tgtcttgggg tgaaaaactg gcccaagtgt 83700  
 [4163] ctccccaagc atccaccttt ggattaattt ggaaaatggc tgtcaagtgc ccgcctcttg 83760  
 [4164] cttggtataa tgctacagct ttagaggacg cagcaggcat gggccttgcc gctgagggtc 83820  
 [4165] ttagcctcat gagaatatcc agatcagatt ctcttggctc ctctttagag ccagtgatgc 83880  
 [4166] aagacacttc ctgctcatct tgctgggacg gttttacaag ttgcctgcca tcttgagaaa 83940  
 [4167] gtctacaaaa cgatgccaga cctcatgcca gcttcccaag ccttgactct cagtgtctcc 84000  
 [4168] tcaacaggat tctggaagaa tctcccaaac aagtcgcaat cccctctgga ccctgtgcag 84060  
 [4169] gcatgagact caagagcatt ggctcccacc cctggtggag ggaacactgc tggggctggg 84120  
 [4170] atcttgcttg gttgctccgc ctgcacccaa gacaaccata attaaaatgt ctttcattga 84180  
 [4171] acttggaag cttcaaagc tgacaactcc ttatgtgtac ccggaaggc ctgggagtgt 84240  
 [4172] gccaggcat tgctcgggag ggacgtgat ttggaagcat ttacctgatg agagactgac 84300  
 [4173] agcagctcct ggtagccgag ctttccctcc tgctctgct gtgaagggtg acccatccaa 84360  
 [4174] cagtcaaatg cctgactctg gacaggagcg gacctattta ttgccatgca agggactctg 84420  
 [4175] cacttttgaa ttgtgggtca tgggcttggg tttaggggtt agagctggga gaagtcttgg 84480  
 [4176] aagtcaccta gagatgacac tgccattttg cagatgagga aaccgtccaa tcaaaatgga 84540  
 [4177] ccaaggactt gccc aaagcc tcacagcaaa accataggcc cccgactaa cccagagtc 84600  
 [4178] cctgtgctgt cttagaatc aaatagtgt aagcaatcat ctggttttca gtatttcttc 84660  
 [4179] ttttaaaatg cctggggcca tgcccagcag tctgtttcac tgcagcggtt acacagggtc 84720  
 [4180] gccgggcttt cctggtggat gagctggcg gttcatgagc cagaaccact cagcagcatg 84780  
 [4181] tcagtgtgct tctggggag ctggtagcag gggctccgg ccctacttca gggctgcttt 84840  
 [4182] ctggcatatg gctgatcccc tctcactcc tctccctgc attgctcctg cgcaagaagc 84900  
 [4183] aaaggtagg ggctgggtat ggctcgtcct ggcccctcta aggtgatct cggtggttcc 84960  
 [4184] tagatgtgac agcacctta gtggatgagg gagctcccgg caagcaggct gccgcgcagc 85020  
 [4185] cccacacgga gatccagaa ggaaccacag gtgagggtaa gcccagaga ccccaggca 85080  
 [4186] gtcaaggccc tgctgggtgc ccagctgac ctgtgacaga agtgaggag ctttgcgtgt 85140  
 [4187] ttatcctcct gtggggcagg aacatgggtg gattctggt cctgggaatc ttgggttgtg 85200  
 [4188] agtagctcga tgccttggtg ctgattacc tccctggctg cctgccagcc tctcagagca 85260  
 [4189] tttaggcct tctggacttc tagatgtcc tcatcttgcc tcagtacg cgctcattcc 85320  
 [4190] agagacttct ctgcagggtt ttctggggca ggtggtggca gaccgtgcc ttcttgacac 85380  
 [4191] ctgaggtcag tccacctcc tgctcagact gccagcaca gggtcacct ccaaggggtg 85440  
 [4192] gacccaaga tcacctgagc gcacagaggg tgcagatgac tggaccacac cttttggtga 85500  
 [4193] tcttaatgag gtggtcccag aggagctcag acatgcaatc tagcatccag ttctgggact 85560  
 [4194] ctgtctcctt ttcaaagcta ttcatgtaga acaggcatga cgagaatgcc ttgtcaacat 85620  
 [4195] gggatgatggg gaatcaatca gacaggcgc cgggctcaag gctgcagtca cccaagagt 85680  
 [4196] gctcagccca ccaggcccta ggaaacgcct gcacagcctg gagctcctgg agtcatttcc 85740  
 [4197] ttcatgtctt cttcactgca cttacgtaaa gatgccagcc attggtttg tgatttggag 85800  
 [4198] ggtgcccagt tgcccaacaa gaaatgcaga agaggcctag ccaggattc accagcagt 85860  
 [4199] gagagtagag aagatgtggc cagaaaagag tttcctttcc ctctaaaga tggactccc 85920

|        |             |             |             |             |             |             |       |
|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| [4200] | tgcagctact  | ggggaagcct  | gcagcattct  | ctagggctct  | gtgtgttgag  | agcagcccca  | 85980 |
| [4201] | ccctggcccc  | ttctgagtgc  | atttctgctt  | tgtgacttga  | tccgtgaagt  | cccctgagat  | 86040 |
| [4202] | gggcagaggg  | gatgtcctcg  | aagctggggc  | agagcctcat  | ccttgaacgt  | gaaggacgtt  | 86100 |
| [4203] | tgaagactgt  | ggcatgatca  | caggatgaga  | tcacaggga   | cttgagtttc  | tctcctcctc  | 86160 |
| [4204] | tcccttcaca  | gttatttcac  | tgagggaaat  | ccctccccctg | cccagaatga  | aaactctagc  | 86220 |
| [4205] | caactcttga  | cttttccatc  | actccaaagt  | agttgaaagt  | acattagtct  | ccacagtggc  | 86280 |
| [4206] | aaaacagtgt  | gcaaaaagcta | aataattaga  | acagccagtc  | ccatgtgaca  | gtcaaagctt  | 86340 |
| [4207] | ctaactccat  | tcaaagttgc  | agccattccc  | ctcgagggct  | ggcagggagg  | ggaggggtaa  | 86400 |
| [4208] | gagaaacagg  | aaggttctta  | ctgagttggt  | cctgggtgtga | gctgcgtcac  | actccctgca  | 86460 |
| [4209] | gaggtttcaa  | ggagactctc  | tctctctctg  | tctccatggg  | gaccttattt  | gaattcttct  | 86520 |
| [4210] | actcttacct  | cagcctgcca  | tctccagcta  | tctccccctg  | aagagccctt  | ctgctgcgtc  | 86580 |
| [4211] | ggattctggt  | ggccatgtca  | tctcctcggc  | cccgtgggag  | tctgaagatc  | tggtctgcagc | 86640 |
| [4212] | ctcacctctg  | aggtcctgct  | agttgccacc  | tcttaaacat  | gatctgaggc  | tcccatgcac  | 86700 |
| [4213] | tctgacctgt  | gcccacatgg  | ggcccacggg  | aaacacgctg  | gcaagcaaac  | tgtgggtgtg  | 86760 |
| [4214] | cagacggttc  | tcagggtctg  | agcacctgtc  | ctttgctctg  | cccccaaagc  | aaggccagcc  | 86820 |
| [4215] | catcttccat  | cctctagtgt  | tccttggtgg  | ggccctgacc  | acagtccacc  | aggtccctaa  | 86880 |
| [4216] | ccagagggga  | cacacaccag  | gtgtcctcaa  | tgtattgcct  | tgaaacagtt  | gtgctgggac  | 86940 |
| [4217] | tgtgatgggg  | ggtggccatg  | tagccacccc  | caccaccccc  | aagccactct  | ctccaaggaa  | 87000 |
| [4218] | atcctcctaa  | agatcccttt  | acatcctcca  | tgtggtgggg  | aggttctaga  | gttgggtgca  | 87060 |
| [4219] | tgtgtcttca  | gctactgaca  | atgcagacct  | tagttggcac  | ctcgctctgg  | cctatcctgt  | 87120 |
| [4220] | ttgctgttct  | tggcgtctca  | gtgaaactcc  | ccatgggcca  | tccagttggg  | gtgcagtgtg  | 87180 |
| [4221] | gccaccccc   | tgcaggttcc  | tgcttctgtg  | gagagcacag  | ggccctcctg  | gctcttgtaa  | 87240 |
| [4222] | aacactcccc  | atggtacaga  | gaggccagca  | gtgatgtgag  | gccaacctc   | cctccatggt  | 87300 |
| [4223] | gttcccaagc  | agctcccttt  | ctgggggtcaa | ggggtggcaa  | agacagtgca  | gcgtccaatt  | 87360 |
| [4224] | tctgactcaa  | gccgggcctg  | gctatcgag   | ctctgcactg  | tgtgtgacag  | caaggcaact  | 87420 |
| [4225] | caccagtgct  | cgtggcagtg  | accgtgtccg  | aggaagcctc  | ctcacaccct  | ctgtctcaag  | 87480 |
| [4226] | gactctggca  | tttagctgga  | cttgctgtag  | ctctgagcct  | ttctgccatt  | gccatcacct  | 87540 |
| [4227] | tgtcagaaac  | tcaggccgaa  | tctgcactca  | gagttgtgcc  | caggcagttg  | agccaacact  | 87600 |
| [4228] | tgtcagcgca  | tattgtcaca  | tgacaaggca  | ctgtcaccac  | tgggcgtcgt  | gggtagcgca  | 87660 |
| [4229] | gtgtcggtctg | gatggaccgc  | gagggtgtct  | gtgtcatgct  | agtgttagtg  | atgggagccc  | 87720 |
| [4230] | cgtgagccca  | ttgcccgcct  | tcccatgccc  | tcagcagctg  | cctggggaca  | gccaatggcc  | 87780 |
| [4231] | tgggtgtttc  | tgaggctacc  | acatggcttc  | caggaaactc  | gagaaccttt  | ctctcccttg  | 87840 |
| [4232] | cctacactct  | tcacacagge  | ctgtgctggc  | cagcgggtgg  | gatccggcat  | tcctatctta  | 87900 |
| [4233] | ggtgcagaaa  | gtgactgact  | cattgcagge  | ctgggagata  | agactgatgg  | cccagccagc  | 87960 |
| [4234] | aagatgtatg  | gatttctcag  | aggcagtgge  | ctctgtcatt  | gtcctcagga  | aatgctgggtg | 88020 |
| [4235] | attctgggtg  | cctgaggtca  | atgcatgtca  | acgtggccaa  | cttgcccttat | aaactttttt  | 88080 |
| [4236] | tctggacaat  | tgctgtcact  | gtcctgtaac  | agtgtcctgt  | tgtttatgat  | gcagaaatag  | 88140 |
| [4237] | gtgtttttta  | agcctattga  | ttttggtaact | attaatgtgg  | tcaggaaact  | tctcagctct  | 88200 |
| [4238] | tcttgttttg  | ggtgagctgt  | ggcttcctaa  | acaggaaacc  | aagacacccc  | caaaagctgc  | 88260 |
| [4239] | tcaccagcac  | tgccagcctc  | cctcttacca  | agtagcacc   | gttcaggaca  | ttctgcgaaa  | 88320 |
| [4240] | ggcatttgcc  | cagaagttgg  | gaggaaggaa  | atgtaacatt  | ttggggcacc  | taccatatgc  | 88380 |
| [4241] | caggcaccag  | gctaaacgtg  | ttcacacaaa  | ttctcttact  | aacctcacc   | atccttctac  | 88440 |

|        |                                                                      |       |
|--------|----------------------------------------------------------------------|-------|
| [4242] | aagacaaact agtatcttca tcttgggggt caagatgagg aaatggaggc tcagagaggt    | 88500 |
| [4243] | tgaatgaatg ccggtgcctg gatatgaacc ccatctgcct gactccgcaa cccaggcaaa    | 88560 |
| [4244] | gtctttcctt gaacttccca gcagccactg cttagacaca gcctccacaa ccatggctca    | 88620 |
| [4245] | gcagcaaatt gcttctctga cctcactcag cctgtgtgtc cttgttgagt gaggcattca    | 88680 |
| [4246] | ggacctggt cccaaagtgg agaaagtctt tcctactagg tcatagctac acctgcatgt     | 88740 |
| [4247] | gggtgctgtg cttttgttt agtgaacttt tatcaccagc atcctcagca atgacatttg     | 88800 |
| [4248] | cagagaagcc agagctgagg caccttggtt ttcttgggat gtgactttcc tgaatgttta    | 88860 |
| [4249] | agggaaaatg cccgaaggta cagagagctt ggtttctagt aaacaataac tgtcttgctt    | 88920 |
| [4250] | ttacccccct tcatttgctg acacatacac cagctgaaga agcaggcatt ggagacaccc    | 88980 |
| [4251] | ccagcctgga agacgaagct gctggctacg tgacccaagg tcagtgaact ggaattgcct    | 89040 |
| [4252] | gccatgactt gggggttggg gggagggaca tgggggtggc tctgccctga aaagatcatt    | 89100 |
| [4253] | tggacctgag ctctaattca caagtccagg agattttagg gagttggttc ttatcaaagg    | 89160 |
| [4254] | ttggctactc agatatagaa agagccctag tggttttttt ctaataccat ttctgggtaa    | 89220 |
| [4255] | ttcctaaggc atttagtggt ctgaaagatg ctagccttgt ccagcctggg agttgagaat    | 89280 |
| [4256] | gaatgtctaa cagaaactct aggccgggagc tgggtggctca cgcctctaact cccagcacta | 89340 |
| [4257] | tgggagaccc aggtgggcag atcacctgag gtcaggagtt tgagaccagc ctggccaaca    | 89400 |
| [4258] | tgtgaaatcc tgtctcacta caaataaaaa aattagccgg gtgtggtggt aggtgcctat    | 89460 |
| [4259] | aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg acaatcgctc gaaccagga ggtggacgtt     | 89520 |
| [4260] | gcagtgagcc gagatcgcat cattgcactc cagcctgggc aacaaaagca aaactccgtc    | 89580 |
| [4261] | tcaaaaaaaa aaaagaaact caaatatgtg tgacaggcga ttctcactgc aggtgcctt     | 89640 |
| [4262] | gtggctgac caggagcaag gccttaacca tgtcatcccc aagcgattgc ttgtaaactt     | 89700 |
| [4263] | tcttctgtgc agccttcaac cttattatg attttcttct caggaaccaa actgctgtat     | 89760 |
| [4264] | tcaagaaagg cagctttgtg taatcattta tcataaatat cttagaaaa atcctagaga     | 89820 |
| [4265] | ttcctaattt taggaaatgg gagacctatg gtactgatat aatgtgggct gggcttgttt    | 89880 |
| [4266] | tctgtcattt gctagataaa tgaacttgag agcctactgt aaaatgtgga agcttctaga    | 89940 |
| [4267] | ttgcagaagg gctggaaaga cactgttctt ttctcccag tgatgggac tgtccagtat      | 90000 |
| [4268] | ttagagctgc ctctgaggcc atctgattct aggagactct gcctcgttga ggatattttg    | 90060 |
| [4269] | aggcctaact acacattcct gccccagag aggtcacagc ctatagcagg ctgatgtttc     | 90120 |
| [4270] | tcatgtcaca tggcacagaa aggcacattt tegtctcag gctaacaaag agcttcaaaa     | 90180 |
| [4271] | actattagaa gggacagtgg ctataagaga agaacctcag tcaatgtgtg aaattaacta    | 90240 |
| [4272] | ggaacctggc tcctgtttct tttaggtcat gtttttcagc ttaggtaaaa ctagaggctt    | 90300 |
| [4273] | tgataaagca tgacctctag aaatcattgc ttttcataaa tggaagtggg tttgagtttt    | 90360 |
| [4274] | ttctactgat tgtagtgca ggtgatgtct acatgcccc agaacatatt ccatgcaaca      | 90420 |
| [4275] | aaaaaagccc aggtcacctg ctttgctggg aacttgactt ttgtgctcac tgaattttta    | 90480 |
| [4276] | gctttctgac agcagcctgg aatcatggag ggataaagta cctattagta agatggaaaa    | 90540 |
| [4277] | aggtgtttca ggttgagct gcagctgtt gagagtaagc tatgggaagg cctgtatacg      | 90600 |
| [4278] | agggtggac ttttctctg taagtgtcca gagaccaggc ctctgaaga gggcatgggg       | 90660 |
| [4279] | gcttaactta cctggactac tgtgtttaca atactcattt atcttgaact cctcctaacc    | 90720 |
| [4280] | cctgagaatt gctacattta gtatttgctg agtacttctt agcatcctag ggaatcaata    | 90780 |
| [4281] | gaacattctc ccaaccaggc tgggtgcggt ggctcatgtc tgtaatcca gcactttggg     | 90840 |
| [4282] | aggccaaggt aggcagatcc cttgaggcca ggagtgaag actagcctgg ctgacatggt     | 90900 |
| [4283] | gaaaccccg ctttactaaa aatacaaaag ttagccaggc atggtgtgtac acacctgtaa    | 90960 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [4284] | tcccagctac atgggaggag taggaggcag gagaattgct tgaacctggg aggtggaggt  | 91020 |
| [4285] | tgctgtgagc cgagatcatg ccactgcact ccagcctggg cgacagagtg agtgagactc  | 91080 |
| [4286] | tgtttaaaaa aaaaaaaaaa aaagaacatt ctctaacct ggcttcttcc tccaggggtg   | 91140 |
| [4287] | taattaatca tgtcagtttc ctcatgtata cacacacaca cactacaaa tctgttatcc   | 91200 |
| [4288] | attacttttc aaggtacatt tactatttac gtttggggtc cttgtctctt ttttaatagt  | 91260 |
| [4289] | gtttcttaaa gtcttgattt atatcagagt acagtaacat cccagtcaag agcactctag  | 91320 |
| [4290] | taagctctag gaggaaagcg acttccggaa ggcagtggag acctgtcctg ttggggcagc  | 91380 |
| [4291] | ataggggcag cccctgcctc tggtcagttc tggcgctcag gctcagggtt gcctctgggc  | 91440 |
| [4292] | tgttcttccc agagactgac aaagggtccc cataaggcac ctgcagagcc tgtgagaagc  | 91500 |
| [4293] | tgaagtcaat gttttcctga caccagtga tctgtgcagg atccattgat ttaaccacct   | 91560 |
| [4294] | gctgtgtggc atgcactgtg gtcgatgcc aagacaggaa ttggaggggc ccatgagcat   | 91620 |
| [4295] | ggccagtatc acaggctgga ggtgctgctg cgctctgacc gggcctcttg gggatgagcc  | 91680 |
| [4296] | catgtcaacc acctgcctc cgatggggtc gggccacag gttaccttg tgtgtccatg     | 91740 |
| [4297] | accacacctt cctccccgac ctcatccaaa tctctttctt ttccaagccc ctgaatcctt  | 91800 |
| [4298] | cagggtgca ggttttgttt aaagcagagc tggtagttg cataggttg tgcgttggga     | 91860 |
| [4299] | ctagatgggg ttttcaaaga gttgggagtt aaaaaacata aagggtatit attagagaa   | 91920 |
| [4300] | ccaaggagtg taattctcct gttcttaata tgcggccagg ttaatgaatg tcacgtgaat  | 91980 |
| [4301] | gaaccagaaa aaaatgaagt gtgcccttga tcagctgggt tggtagtcag caagctgtgt  | 92040 |
| [4302] | gaccagggga cagcagtggc cctgagggcc gtcactgtct gccgtgcaga gcccttcctc  | 92100 |
| [4303] | ccacgggggc ctacctacc tgtccaagg gcttgtctgt ggtcagtac ctggatagat     | 92160 |
| [4304] | ctgaatgggg cttcttttcc gaggagtctt atggcaggtc tctcagtaaa gactccattc  | 92220 |
| [4305] | ttgatgatca cacattttgg attttccaaa tctgtcagag aatgggcttg aggcgggggt  | 92280 |
| [4306] | tgtgggact agtttactg gtttcattta caaaaaggg gagcagaagt caagtatggt     | 92340 |
| [4307] | ggctcatccc tgtaatccca gaggaagag aattgcttga gccaggagt tcgagaccag    | 92400 |
| [4308] | cctgagcaac ataaggagac ccgctctcca caaaaatgaa aaataacatt ttagtcagac  | 92460 |
| [4309] | gtggtggcat gcatctgtgg tcccagctgc ttgggagggt gagatgggag ggttgtttga  | 92520 |
| [4310] | gccctggagt taaagttgca atgagctgtg attgcaccac tgcactctag cctgggtgac  | 92580 |
| [4311] | agaacgagac cctgtctcaa aaaaaaaaaa aaagaaagaa aaaaaggaaa aaaaaactc   | 92640 |
| [4312] | atgcctgtaa tcccagcact ttggggaccg gggtagggcag atcacagggt caggagatca | 92700 |
| [4313] | agactatcct agccaacatg gtgaaacccc gtttctacta aaaatacaaa aattagccag  | 92760 |
| [4314] | gtgtggtggc acgtgcctgt aatcccagtt actcgggagg ctgaggcagg agaatcgctt  | 92820 |
| [4315] | gaaccagggg gtcagagggt gcagtgagct gagatcgtgc cactgtactc cagcctgggc  | 92880 |
| [4316] | gacagagtga gactctgtct caaacaaaa aaaaggggtg gggggcgggg gcaggagaac   | 92940 |
| [4317] | agtgagaggt agggagagga aaggggattc tcgctacacc caaacagat accatctaga   | 93000 |
| [4318] | ggctagaatc tttgggaggc tcaaattccc tagaaagcag gagaagcttc tgtagccctc  | 93060 |
| [4319] | ccgcttccc agtagattaa gccaggggcg gctccagatg tgtgacatgc tctgtgccc    | 93120 |
| [4320] | accagagccc atcataggca gaggaataac acccacacca gaagggccct cggaggctac  | 93180 |
| [4321] | cacgtccaag aacctcttt acagatgagg aaactgaggc ccagagaggg gagagccacc   | 93240 |
| [4322] | tagcgagctg gtggcggcta gaccaggaga gctgtcattc caagcaagca aaggcaacga  | 93300 |
| [4323] | gacgagccca gagctgtgct cccatctctt tgtaggggg cctgggatgc cctctcagt    | 93360 |
| [4324] | tcattttgtc caggatgatg ctccctctct taagcgatta atgcgccctt gctaacctt   | 93420 |
| [4325] | tgctatcgct gcctcttcaa accagaggag ttgagagttc cgggccggca gaggaaggcg  | 93480 |

|        |                                                                    |       |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| [4326] | cctgaaaggc ccctggccaa tgagattagc gccacgtcc agcctggacc ctgcggagag   | 93540 |
| [4327] | gcctctgggg tctctgggcc gtgcctcggg gagaaagagc cagaagctcc cgtcccgtg   | 93600 |
| [4328] | accgcgagcc ttctcagca ccgtcccgtt tgcccagcgc ctctctcaac aggagccct    | 93660 |
| [4329] | caggagccct ccctggagtg gggacaaaaa ggcggggact gggccgagaa gggtcggcc   | 93720 |
| [4330] | tttccaagc ccgccaccac tgcgtatctc cacacagagc ctgaaagtgg taaggtggtc   | 93780 |
| [4331] | caggaaggct tctccgaga gccaggcccc ccaggtctga gccaccagct catgtccggc   | 93840 |
| [4332] | atgcctgggg ctccccctc gcctgagggc ccagagagg ccacacgcca accttcgggg    | 93900 |
| [4333] | acaggacctg aggacacaga gggcgggcgc cagccccctg agctgctcaa gcaccagctt  | 93960 |
| [4334] | ctaggagacc tgcaccagga ggggcccgcg ctgaaggggg cagggggcaa agagaggccg  | 94020 |
| [4335] | gggagcaagg aggaggtgga tgaagaccgc gacgtcgtg agtcctcccc ccaagactcc   | 94080 |
| [4336] | cctccctcca aggcctcccc agcccaagat gggcggcctc ccagacagc cgccagagaa   | 94140 |
| [4337] | gccaccagca tcccaggett ccagcggag ggtgccatcc cctccctgt ggatttctc     | 94200 |
| [4338] | tccaaagttt ccacagagat ccagcctca gagcccgac gggccagtgt agggcgggc     | 94260 |
| [4339] | aaagggcagg atgccccct ggagttcacg ttccacgtgg aaatcacacc caacgtgcag   | 94320 |
| [4340] | aaggagcagg cgcactcgga ggagcatttg ggaagggctg catttccagg ggcccctgga  | 94380 |
| [4341] | gaggggccag agggccggg cccctctttg ggagaggaca caaaagagc tgaccttcca    | 94440 |
| [4342] | gagccctctg aaaagcagcc tgctgctgct ccgcggggga agcccgtcag ccgggtccct  | 94500 |
| [4343] | caactcaaag gtctgtgtct tgagcttctt cgctccttcc ctggggacct ccaggcctc   | 94560 |
| [4344] | ccaggctgcg ggactgcca ctgagcttcc aggcctccc actcctgctg cttctgacgt    | 94620 |
| [4345] | tctaggacg cactaaatc gacacctggg tgcagctgct cactccctc ggctcctcc      | 94680 |
| [4346] | cgtgctcagg ctgtggcgc acgcgccct cagcttgcc cgccactctg catgtacca      | 94740 |
| [4347] | gcaccccgcc tccgtgctcc ccacctgtt tgactctctg gccacttgat ttgtccaaa    | 94800 |
| [4348] | cggcccatca gccacagga ggtttggtg gtgccttcca ccgacaggat gacgggtgcc    | 94860 |
| [4349] | ctcatgggtg ctagaactct ccaacctcc catgtaggca taagcagccc cactttgcag   | 94920 |
| [4350] | atgaggaaac ggaggctcag agaagtacag taacttgccg aaggccaatg agtagtaagt  | 94980 |
| [4351] | gacagagcca ggtttgggat ccaggtaggt tgtctctgaa agacacgcct gtctgcac    | 95040 |
| [4352] | ccacaacgcc tcccaggagg tgctggagtg tggacgccta acacagagat gtgcaggga   | 95100 |
| [4353] | cacacagcag gtgacacaca cagcatccag aggtggcca gagctcatgc tgtgcctttg   | 95160 |
| [4354] | gcccagtgcc ctgccccac cactctgcc ttgtggcagg aagacaagga gcagacaaa     | 95220 |
| [4355] | gatctccctg gtccacatgc caccacctcc ctctgcagag gacaaggga tctcatgct    | 95280 |
| [4356] | ggcattggag ggggttgagc agggcccacc ttgagccctc aggagcacga ccacagcagc  | 95340 |
| [4357] | cctgcaggga gggattggtg ggaggagagt cccaagtatc agggagagga gatttgggt   | 95400 |
| [4358] | cccacaggag acctcagagc cacaaggcga gcttgttcat aaatttggga cccttagcat  | 95460 |
| [4359] | ttcacagtta ttgcagagc ccagaaatgg atgttactga agctcacagt tgcaagcatc   | 95520 |
| [4360] | tgttaaattt ttattagatt ttacttttag ggaaaacttt gaaatgctat aaagaagcct  | 95580 |
| [4361] | gtgtttaaaa gttaagacag aggctggggg cgatggctca cgcctgtaat ctgagcactt  | 95640 |
| [4362] | tgggaggcca aggcagggtg atcatttgag gttaggagtt cgagaccagc ctggccaaca  | 95700 |
| [4363] | tggtgagacc ctgtctctac taaaattaca aaaaattagc tgggcgtggt ggcgggcacc  | 95760 |
| [4364] | tgtagtccca gctactggg aggtgaagc aggataagt cttgaacca ggaggcgag       | 95820 |
| [4365] | gttacagtga gccaatgca caccactgta ccctaagcct gggcgacaga gtgagactct   | 95880 |
| [4366] | gtctcaaaaa ataaaaataa ataaagttaa gagagaaaaa aatataatcct atatcctttg | 95940 |
| [4367] | ttaaatcca aaacagtagg ggacaaataa ctgacttgac aggttactac aatatttct    | 96000 |

|        |            |            |            |            |            |             |       |
|--------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------|
| [4368] | gaaatgatgt | tttcttgaat | actggcctac | tagaggttca | taggtgtgtt | tggattaaaa  | 96060 |
| [4369] | aagagttcca | tggcccaagt | actgggggaa | aaaaataaaa | gactaaagta | agttaaacag  | 96120 |
| [4370] | gcttttctgc | tgcaggactt | gtcagagcct | ttaatgtact | aatggccatt | gtgacctctc  | 96180 |
| [4371] | gagaaggtca | cagagtgggt | ttcccaaact | tacttgattc | tacctgctaa | catttcctgg  | 96240 |
| [4372] | aggaagtttg | ggaaatgccg | athtagcaga | ttcttttgtt | gtgccgtgga | tgggtgctggt | 96300 |
| [4373] | tgatgtgggc | aaaacaaaga | acacgtgagt | cagatccgcc | tggggctctt | actaaagtgc  | 96360 |
| [4374] | aggttcccag | gtgccacttt | aggcttacag | accagttgt  | gggtaagcc  | tgggagctct  | 96420 |
| [4375] | ttagcaggtg | attctgccac | atagtatagt | tggaaaacct | ctgggcatac | tcattgctgg  | 96480 |
| [4376] | tcctctaga  | aatccagggt | acaatagcca | atgagaagct | ccaagagacc | cagttgtcca  | 96540 |
| [4377] | tgggtagag  | ggaatgtgat | attgaaacca | aagaagaaaa | tctatgatca | gttttcagca  | 96600 |
| [4378] | gtgactgtca | agagaaggag | aagggtgagt | tagcgtgat  | gctggctgac | aggtcagcgg  | 96660 |
| [4379] | gttggtttca | ccaaggagtg | tgatgaaggc | tgatgttgtc | tgtgggaatg | tatgatggta  | 96720 |
| [4380] | actggtttgt | agctaatttg | gggaagcagt | gagaattcgt | gccctttgaa | gaccagtaag  | 96780 |
| [4381] | tggcaagaaa | cccaccaggc | ctggctcagg | gctgggctgg | gcttggtctg | tctcagagca  | 96840 |
| [4382] | gctggggctg | gtggccaaag | ccaccattag | tgaggggcag | gccctggggg | tacaaccagc  | 96900 |
| [4383] | aactagggga | caaagacaac | cctgccagcc | tctctattc  | tggaggcgtg | tgaccagaaa  | 96960 |
| [4384] | tggagatggg | ttggtcagca | taagatggcc | aggaaggtgg | aaatcaggac | tgctggcaat  | 97020 |
| [4385] | ctagccacat | gggcagggga | gccgggtggt | tccaggcagt | ttccaaggcc | aagagggtga  | 97080 |
| [4386] | gcaggcacct | cacagggaat | cagggccaag | cctggctgca | gtgtggagac | aatgcaccca  | 97140 |
| [4387] | ccccatcct  | tggatcttgc | aggaggtctg | gtcctcactg | agctaccaac | atccatggcc  | 97200 |
| [4388] | ctgaggcttt | taaaacaccc | atccatggag | tggggctggt | cccagtgggg | tgaggctgac  | 97260 |
| [4389] | cctggcagaa | acagggcagg | agcctgtggg | ttagggagac | tgcacettcc | ttagatagcc  | 97320 |
| [4390] | tccatgccat | catgtccccg | tgacagtttc | tgctgcgtcc | cctctgcatg | gtcccacct   | 97380 |
| [4391] | cggccagcct | gctgccccct | cttgccaggt | tgcgctaata | agtgacccca | gtgtgctgtg  | 97440 |
| [4392] | ttgatactaa | caatgcgagg | cctagcagat | tcaagggaaa | agagaaccaa | ctgggtttcc  | 97500 |
| [4393] | accagaccca | actaaacaaa | catggaccta | tcccagagaa | atccagcttc | accacagctg  | 97560 |
| [4394] | gctttctgtg | aacagtgaat | atggagtgtg | acaagcattc | ttattttata | ttttatcagc  | 97620 |
| [4395] | tcgcatggtc | agtaaaagca | aagacgggac | tggaagcgat | gacaaaaaag | ccaaggtaag  | 97680 |
| [4396] | ctgacgatgc | cacggagctc | tgcagctggt | caagtttaca | gagaagctgt | gctttatgtc  | 97740 |
| [4397] | tgattcattc | tcataataaa | tgtggggagt | atttgtcact | aaagtacagc | tgtcatttaa  | 97800 |
| [4398] | agtgtttgt  | attttggggc | aggcttttaa | aaagtccagc | atttattagt | tttgatactt  | 97860 |
| [4399] | accccaggga | agagcagttg | gcaggttcat | gaagtcatgc | tcctaattcc | agctttctta  | 97920 |
| [4400] | gtgtactttc | agttagaccc | tgacagtaaa | tgaagggtgt | tttgaaaacc | aaaccaggga  | 97980 |
| [4401] | cagtaaatga | aggtgtgttt | gaaaaccagc | cctaggacag | taaatgaagc | catcttctca  | 98040 |
| [4402] | ctgcataaac | tgcaccagga | tctttgccca | tccttctcag | tatttcactt | caccatttgt  | 98100 |
| [4403] | ttactgtctc | aatgactggg | gaaatgtctg | gggaaatgct | cccgtaatg  | cacagtggcg  | 98160 |
| [4404] | ttttcctgg  | aaaatcccac | catggctcta | gataagacct | atttttctta | aaggatatcta | 98220 |
| [4405] | aaatttccag | cataaattct | gtctgaaaca | cctgaatttt | aatcagtact | ggagcccggga | 98280 |
| [4406] | gggcatctcc | agttgccaca | tagctctgag | cattcagtgg | tgtgttgagg | gctgtctccc  | 98340 |
| [4407] | gaagtgcctg | cagagtcagg | gctccccagc | ctcatctagt | gaggcagtgg | aagggcctgt  | 98400 |
| [4408] | ggggatttgg | agagctggcc | tgggtctctg | aagtgatagt | gacagctgct | tgtcaatcac  | 98460 |
| [4409] | ggtgcacatt | tagtgccggg | ggcagggggc | agggaatacc | agcctcatgc | atgcatgcat  | 98520 |

|        |             |            |             |            |            |            |        |
|--------|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|--------|
| [4410] | tcatttgttc  | cttccttcat | tcattcattc  | agtacacatg | ggtacaacat | ccctgccctg | 98580  |
| [4411] | gagttgcca   | gagtctaggg | aggggaaaga  | tctattaccc | tgggcctcgg | ccagctgggg | 98640  |
| [4412] | agtgtctgtg  | gtggagaggg | gccgtgtgca  | gcgagggaag | gaggagtcgt | caataccccc | 98700  |
| [4413] | accccagctt  | tgttttcttg | tcatacagccc | cagggcccca | gcctgtgtcc | ctcctctccc | 98760  |
| [4414] | attgtacttt  | catctcctgg | gtcctcctta  | ccaagcctga | ccacacagag | ggccttgggc | 98820  |
| [4415] | gcttccatgg  | ggaattggaa | agcaataaga  | tagcatcccc | tagaagccca | gtgaagtctg | 98880  |
| [4416] | ggacaggacc  | cttctctgag | ctctgacttg  | ctcttgaaaa | cacttcgagg | cttagcctcc | 98940  |
| [4417] | ccactttgtt  | tcccaagagt | gtgacctgtt  | ccccccaaa  | caccccttc  | tcttcagggt | 99000  |
| [4418] | ccatgcccac  | ccgtcaaaat | ccccacagg   | caggacgaac | tgtgggtgtc | agtcaccatc | 99060  |
| [4419] | tatcctgcat  | cctgggtcca | ggggccccc   | cagccccgcc | tccataggga | caggcgtgca | 99120  |
| [4420] | gacaccgctc  | cctggctgct | tctcttctgt  | gaatgggttc | aaaagtaagc | agtgttgttt | 99180  |
| [4421] | acactgacaa  | actgaaaaaa | aaagaaaaag  | agataacatt | ggaggcttgg | cacagtggct | 99240  |
| [4422] | catgcctgta  | atcccagcac | tttgggaggc  | taaggtggga | ggatgtcccc | agcccaagag | 99300  |
| [4423] | ttctagacca  | gcctgggcaa | catagcaaga  | ccccatctca | aaaaaaaaat | ttaattggcc | 99360  |
| [4424] | aggcagaggt  | gggaggatca | cttgaaccca  | aagggtggag | gctgcagtga | gccgtgatgg | 99420  |
| [4425] | caccactgca  | ctccagccag | ggcaacagag  | ggagacctg  | tctctaaaac | aaacaaacaa | 99480  |
| [4426] | acaacaaac   | aaaagagtta | acattggcca  | gattaggatt | caccagatag | tgtaaatatt | 99540  |
| [4427] | agtttgattt  | gagacttta  | tcagaaagca  | catgtgtggt | gggggtgggt | gtaacctaa  | 99600  |
| [4428] | tcaggtagaa  | tctttccaac | ttgggggggg  | cacactcctg | attgtagcca | tatgagtctg | 99660  |
| [4429] | tcagtgtggt  | ggaagagacc | atgggttaat  | gggcaggtaa | aaaagcacct | tgcttggaat | 99720  |
| [4430] | tgagttagaaa | gtaaggccct | tcagaccccg  | tgacacactt | ggggacattt | tcttgagtaa | 99780  |
| [4431] | catcctaaga  | ttcatgtacc | ttgatgatct  | ccatcaactt | actcatgtga | agcaccttta | 99840  |
| [4432] | aaccagtcgt  | ctccaaattc | aggggcacag  | taacatccaa | caggctggag | aaagaacgta | 99900  |
| [4433] | ctagaacttc  | catttccttt | tcattgtctc  | ttctaaaagc | tttgtcagg  | ccaggcgcgg | 99960  |
| [4434] | tggctcacgc  | ctgtaatccc | agcactttgg  | gaggccgaga | cgggtggatc | acgaggtcag | 100020 |
| [4435] | gagatcgaga  | ccatcctggc | taacacagtg  | aaaccccatc | tctactaaaa | atacaaaaaa | 100080 |
| [4436] | acgagccggg  | cgtggtgggt | ggcgctgta   | gtcccagcta | ctcgggaggc | tgaggcagga | 100140 |
| [4437] | gaatggcgtg  | aaccaggag  | gcagagcttg  | cagtgcagcg | agattgcacc | actgcagtcc | 100200 |
| [4438] | agcctgggcg  | acagagcgag | actccgtctc  | aaaaaagaaa | aagaaaaaga | aaaagaactg | 100260 |
| [4439] | tgattgggga  | ggacggtcac | tttctgttcc  | ttactgatca | gaaggatat  | taagggtacc | 100320 |
| [4440] | tgattcaaac  | agcctggaga | tactgctttt  | caaccattac | ctgccttatt | tatttttagt | 100380 |
| [4441] | tactgtcctt  | ttttcagttt | gtttccctcc  | tccatgtgct | gacttttatt | ttgattttat | 100440 |
| [4442] | ttatgtttat  | gtttaagaca | tccacacgtt  | cctctgctaa | aaccttgaaa | aataggcctt | 100500 |
| [4443] | gccttagccc  | caaacacccc | actcctggta  | gtcagacccc | tctgatccaa | ccctccagcc | 100560 |
| [4444] | ctgctgtgtg  | cccagagcca | ccttcctctc  | ctaaacacgt | ctcttctgtc | acttcccga  | 100620 |
| [4445] | ctggcagttc  | tggagcaaag | gagatgaaac  | tcaaggtga  | gaaaccacct | ttgaaaagaa | 100680 |
| [4446] | ccaggctgct  | ctgctgtggt | ttgcaaatgt  | ggggtttgtt | tattttgttt | ttagcctcaa | 100740 |
| [4447] | agacctttct  | tcaaatgagt | tctggcatag  | aagcaccgtg | taaaatagtt | agaattctgg | 100800 |
| [4448] | gcaaagggga  | aaagagagct | gggggccatc  | cctctcagca | ccccacaggc | tctcatagca | 100860 |
| [4449] | gcagctccta  | agacacctgg | tgggaccttg  | gtttcgaaat | cgctactcta | aggctgggca | 100920 |
| [4450] | cgggtggctca | cacctgtaat | cccagctctt  | taggaggccg | aggagggtgg | atcacctgag | 100980 |
| [4451] | atcaggagtt  | cgagaccagc | ctggctaaca  | tggcaaaacc | ctgtctctac | taaaaataca | 101040 |

|        |            |            |             |             |            |             |        |
|--------|------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------|
| [4452] | aaaattagcc | gggcgtggtg | ttatgcgtgg  | tggtaatcgc  | agctactcgg | gaggctgagg  | 101100 |
| [4453] | cacaaggatt | gcttgaaccc | cagaggcaga  | ggttgtagtt  | agctccagct | tgggcgacag  | 101160 |
| [4454] | agcaagaccc | tgctgcaaaa | attgtttaaa  | aaacaaaccc  | aaaattgcta | ctctcattgg  | 101220 |
| [4455] | gttcctttgc | ccattcctga | ttttggcaag  | agaaatgctt  | ccagattgcc | ctgatctggg  | 101280 |
| [4456] | taggacagca | tcacgccata | gcaacactgc  | cccgtgagct  | cactgcccc  | tcaactagct  | 101340 |
| [4457] | tgtggtcctt | ggttaatgtc | agtttctttt  | ttgagtttgt  | gttatgtcta | agggtcatct  | 101400 |
| [4458] | gctgggtaac | ggaaccagg  | gactgcccta  | gtccctagac  | tgtgccatgc | ccgactctgc  | 101460 |
| [4459] | cagctttgtc | agtgatgtg  | gtgctcgct   | cctcgggtgc  | tcgcctggtc | tgagcacacc  | 101520 |
| [4460] | caaggagttc | ttgaggcctt | agggttgttt  | gcgagagaat  | gaaagaacac | gacctagctc  | 101580 |
| [4461] | tctttagcat | ccttggtcag | gttcaacact  | gccccagg    | gcctctggtg | gagccaacca  | 101640 |
| [4462] | ccatcagcca | aataaatcca | taattagagt  | cagaaaatgg  | atgtctgcat | atgtgtagtg  | 101700 |
| [4463] | cactaatgtc | ctgccgatga | ttgacatgga  | gtggagagtg  | acctgatcat | tgctgtgagc  | 101760 |
| [4464] | tctgctggcc | ttggcacaac | tcattgctgat | aactaatgca  | cacagttcct | ctgggaggaa  | 101820 |
| [4465] | atgtcctcag | ggaacttga  | gtttgggtgg  | ggatgtgggt  | ttgtgtgccc | agcaagccct  | 101880 |
| [4466] | tgtggttgta | gcagacacta | gtggcatcta  | ggaggcaaag  | ggtcacccca | gtcttagcca  | 101940 |
| [4467] | cgttttgagt | caaggtggcg | gagtggggct  | ggtgttgact  | cttggtggca | gtaacttttc  | 102000 |
| [4468] | ccaatggtga | aaaaccctc  | tatcatgttt  | catttacagg  | gggctgatgg | taaaacgaag  | 102060 |
| [4469] | atgccacac  | cgcggggagc | agccctcca   | ggccagaagg  | gccaggccaa | cgccaccagg  | 102120 |
| [4470] | attccagcaa | aaacccgcc  | cgctccaaag  | acaccacca   | gctctggtaa | gaagaacgtt  | 102180 |
| [4471] | ctcttgaatc | ttagaggaag | ctgaagctct  | cagaggtaca  | gccttcattt | taggaggcct  | 102240 |
| [4472] | taggccactg | agaatgaata | accctggca   | gctggtcagc  | agcttgagc  | ttactaagca  | 102300 |
| [4473] | ctggagtctt | cattgccttc | tcagtccttt  | tgatttctga  | ggcaaatggt | gaatccctac  | 102360 |
| [4474] | cttttttttt | tttttctttt | tgagacagag  | tttcgctttt  | gttatccagg | ccggagtga   | 102420 |
| [4475] | gtggtgtgat | ctcagctcac | tgcatcctcc  | acctcccagg  | ttcaagcgat | tctcctacct  | 102480 |
| [4476] | cagcctccct | agtagctggg | attacaggca  | cctgccacta  | tgcccggcta | atTTTTTgtta | 102540 |
| [4477] | tttttagtag | agacagggtt | tcaccatgtt  | ggccaggctg  | gtctcgaacg | cctgacctca  | 102600 |
| [4478] | ggtgatccac | ctgcctcggc | ctcccaaagt  | gctgggatta  | caggcatgag | ccaccactcc  | 102660 |
| [4479] | cagcctgaat | cctcactttt | tatcaatgaa  | gaaattgagg  | ctgattctgc | agcatgataa  | 102720 |
| [4480] | aaaaaaatac | agaaaaagga | aaaaaaagaa  | agaaatcgag  | cctctgagag | tttgcttgac  | 102780 |
| [4481] | tgagtctaac | cagctcattt | taaacccgag  | gaaatgcag   | tcacatgact | actaagtggc  | 102840 |
| [4482] | agctctcgga | gcctctctgg | ccccaagtcc  | agggttccat  | agaggcagcc | ccagcatggc  | 102900 |
| [4483] | atgttttcag | tcccaaatg  | agactctgga  | gacaaatgtc  | tctggagaca | gagcagcagc  | 102960 |
| [4484] | ctggataagt | cacaatgggt | gacgtcactc  | agggtcaac   | ccctgggcag | cttaacttgc  | 103020 |
| [4485] | tagggacgtt | aggagtctgc | tgcaaaacct  | gagggtctta  | gctgagcagt | cacaggctgg  | 103080 |
| [4486] | gcccgttgcc | ctgggtcctt | gtgagtaaaa  | cccagtcaat  | tttgagtacc | cagtaaggca  | 103140 |
| [4487] | tccattgagt | tattttgcag | ccaggagtgc  | tattaagaac  | agtcgcggt  | gggcgtggtg  | 103200 |
| [4488] | gctcatgcct | gtaatcccag | cactttggga  | ggccaagggtg | ggcggatcac | ctgaggctcag | 103260 |
| [4489] | gagttcgaga | ccagcttggc | caacatggca  | aaacccgctc  | tctaataaaa | atacaaaata  | 103320 |
| [4490] | attagctggg | cgtggtggcg | ggcgctgtga  | atcccagctt  | ctcaggaggg | tgaggaagga  | 103380 |
| [4491] | gaatcacttg | aaccaggag  | gcagaggttg  | cagtgagctg  | agatcgcacc | attgcactcc  | 103440 |
| [4492] | agcctggatg | acaaaagtga | gattccttct  | caaaaaaaaa  | aaaaaaaaaa | cagtcgtcct  | 103500 |
| [4493] | ctttggggat | tagggacagc | ctgcctgcct  | gcccagcac   | ttctctcttc | cattgccccca | 103560 |

[4494] gtgaagtatt ccaggccctt gggtttagac tctgcacat gtaggggtgt ctgacctgca 103620  
 [4495] cttgtctcctt ggtggcacgg gcagcctatg gcacttgctg cgggctgtga ccaaagcctg 103680  
 [4496] gcctggatct tggatcttgg tgactctgct tctccctggc ctgaggaggc tgcccagagc 103740  
 [4497] ctgcccacca cctgctgcgt gtctttgcgg tggcatttct cgcacacatg ccgtgcggtg 103800  
 [4498] gcacccccaa ggatggccat tactaaggc ccattgtttt tgtcttttcg cttcgtgttt 103860  
 [4499] tctggcctgg tgtttttctc atatacatgt gatccaggga taattcccag aattttgaca 103920  
 [4500] ggattttaag tagcgtttgg atcctgctgt ttttttttca cttaacatcg ggccagttga 103980  
 [4501] ctcacactct gttttttgtt gttgtttttt tgagacggag tctcactgtg tcaccaggc 104040  
 [4502] tgaagtgcag tggcacaatc ttggcatact gcaacctctg cttcccaaata tcaagcagtt 104100  
 [4503] ttctgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcac aggccaccac gccctgctaa 104160  
 [4504] tttttgtatt tttagtaaag acagggtttc accatttttg ccagcctagt ctggaactcc 104220  
 [4505] tgacctcaag tgatccgcc acctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggggactcac 104280  
 [4506] actttgtaac aacctgaaac aacgtgatgc atttcccttt gggctcttacc tgctcttcgg 104340  
 [4507] tggctgcctg cagggtggaga gaccctcccc cttgggcccc tcgacctgtg ttcagaatgg 104400  
 [4508] ggccctgtct gggccagctg tgggtgcctg ccacgtgaag gactcattaa ggccctgttt 104460  
 [4509] aagcctgatg ataataaggc tttcgtggat ttttctcttt aagcgactaa gcaagtccag 104520  
 [4510] agaagaccac cccctgcagg gccagatct gagagaggta ctcgggagcc tacttcgctg 104580  
 [4511] ggagcagcct ccctttgcgt gtgtggccat tctactggct gtgtttctag agccgggagg 104640  
 [4512] acccttttct gcaatgcagg gttcacacag ggttcgcagc ctgaagatgg agcagtccga 104700  
 [4513] attctcttcc ctgtgcagtt tgcgacgtg tgtttgtctg atgggctttc taatcctgtg 104760  
 [4514] tgctctcctt gacttcagg acaatggcat tacaggcatg agccaccatg cctggctgtc 104820  
 [4515] tccctatgtt tcagatgaag acataggctt aaggaggta ggtgacttgc ccacgaccac 104880  
 [4516] tctgtaaata agaggcatga aaagtatttg gagccaccac caccaagccc actggtcacc 104940  
 [4517] ctgggtctct gaagtcaggg aggcaggagg atgggaggtc tgaggaggca gagaggctga 105000  
 [4518] gcctggaggc cctggaggcc gagggcccat ctgttgtttc cttatgtgga aaataagagg 105060  
 [4519] cttcatttgt cctattgcca cagagcgtac tacttcagga acatccaaga catggaaatc 105120  
 [4520] cgcagggcac ggtggctcac gtctataatc ccggcacttt gggaggttga ggtgggagaa 105180  
 [4521] tcgcttgagg ccagaagttc aagaccagcc tgagcaacat agtcagacc cgtctctata 105240  
 [4522] aaaaacatta tttttaaaaa agacatggaa gtcaaattct aaaaactggt gctggctggg 105300  
 [4523] tgcggtggct catgcctata atcccagcac tttgggaggc cgaggcgggt ggatcacctg 105360  
 [4524] aggtcaggag ttcaagacca gcctggccaa catggtaaaa cctctactaa agaaatcttt 105420  
 [4525] actgaaaata caaaaatcca gtctctacta aaataagtct ctactaaaaa taaaaaaatt 105480  
 [4526] agccaggcgt ggtgctgcac acctgtaata tcagctactc gggaggctga ggcaggagac 105540  
 [4527] tcgcttgatc ccatgcagcg gaggttgagc tgagccgaga tcacgccatt gcaactcagc 105600  
 [4528] ctgggcatca gaataagact ccgtctcaaa aaaaaaacca caaaaaaaca aaacaacaac 105660  
 [4529] aaaagaaaac tagtgcttat tcgtcactgg ccaagctgcc cattggctac atgggtgctt 105720  
 [4530] caaagagctg cccttctcca ggtctggcca gcaggtatgt gttacagcaa atgcctgggg 105780  
 [4531] cagcggcagg ggcattgctg cgggaagctt ctggacttgc aggaaagcta agttctcaga 105840  
 [4532] ctgcagggga gctaagcaca cctcggcaca gggtagggcc tgcggttctc agacttcagt 105900  
 [4533] ctttgtggag cttgagaaaa atgaggcttt gcaggctcca cccctagaga ttctgctcta 105960  
 [4534] tccactcttg aaggggatcg agaaatttgc attttgcaac tcccacttct ctccttgaaa 106020  
 [4535] gctccggaga ttctgacgca gggttccgtg ggccacactt tggaaaatac agaccatga 106080

|        |            |             |            |            |             |             |        |
|--------|------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|--------|
| [4536] | gatagaatac | cagactgttg  | aagtgtaacg | ggggcctggg | aagtgcagta  | acagaagcaa  | 106140 |
| [4537] | gtttgagggt | aaaggacacc  | cagaggaggg | aggacagca  | tctgcatgga  | gaggagaaga  | 106200 |
| [4538] | gacccccag  | cagcttccag  | ggtgttgga  | gggtgcgcta | gtaactgcta  | tgcatggcag  | 106260 |
| [4539] | gtggggaact | gtacgtcagg  | gcacagcagc | atgaagcgg  | atggctcgtg  | tggaacagcta | 106320 |
| [4540] | gggacaggca | ggcgtggagc  | aggcatcctg | ttctgaaggc | caaatccac   | agaggagcca  | 106380 |
| [4541] | gggtgctggc | aggagccctg  | aactagccga | acagctgaac | agctgaacat  | tcaccctgtg  | 106440 |
| [4542] | gggaaagggt | cagaagcgtc  | caggcttgag | ggcacagctg | ggtctcgtca  | ctgcatcacc  | 106500 |
| [4543] | cttatttagg | ataaaggccc  | tgaagaattg | tattagaggt | tggaacagca  | tatctaccac  | 106560 |
| [4544] | ctcctggagc | cacgtggcc   | gcagggatta | taattatttc | cattttcaaa  | ttaaggcctc  | 106620 |
| [4545] | tgagctcaga | gaggggaagt  | tacttgtctg | aggccacaca | gcttggttga  | gcccatctct  | 106680 |
| [4546] | tgacccaaag | actgtggagc  | cgagttggcc | acctctctgg | gagcgggtat  | tgatggtgg   | 106740 |
| [4547] | ttgatggttt | tccattgctt  | tcttgggaaa | gggtgtctc  | tgctccctaag | caaaaaggca  | 106800 |
| [4548] | gggaggaaga | gatgcttccc  | cagggcagcc | gtctgctgta | gctgcgcttc  | caacctggct  | 106860 |
| [4549] | tccacctgcc | taaccagtg   | gtgagcctgg | gaatggaccc | acgggacagg  | cagccccag   | 106920 |
| [4550] | ggccttttct | gacccacccc  | actcgagtcc | tggttccact | cccttccttc  | cttcccaggt  | 106980 |
| [4551] | gaacctccaa | aatcagggga  | tcgcagcggc | tacagcagcc | cggctcccc   | aggcactccc  | 107040 |
| [4552] | ggcagccgct | ccgcacccc   | gtcccttcca | acccaccca  | cccgggagcc  | caagaagggtg | 107100 |
| [4553] | gcagtggctc | gtactccacc  | caagtcgccc | tcttcgcca  | agagccgcct  | gcagacagcc  | 107160 |
| [4554] | cccgtgccc  | tgccagacct  | gaagaatgtc | aagtccaaga | tcggctccac  | tgagaacctg  | 107220 |
| [4555] | aagcaccagc | cgaggaggcg  | gaaggtaga  | gtggctggct | gcgcgtggag  | gtgtgggggg  | 107280 |
| [4556] | ctgcgcctgg | agggttaggg  | ctgtgcctgg | aagggtaggg | ctgcgcctgg  | agggtgcgcg  | 107340 |
| [4557] | ttgagcgtgg | agtcgtggga  | ctgtgcatgg | agggtgtggg | ctccccgcac  | ctgagcacc   | 107400 |
| [4558] | ccgcataaca | ccccagtccc  | ctctggaccc | tcttcaagga | agttcagttc  | tttattgggc  | 107460 |
| [4559] | tctccactac | actgtgagtg  | ccctcctcag | gcgagagaac | gttctggctc  | ttctcttgcc  | 107520 |
| [4560] | ccttcagccc | ctgttaatcg  | gacagagatg | gcagggtgt  | gtctccacgg  | ccggaggctc  | 107580 |
| [4561] | tcatagtcag | ggcaccacaca | gcggttcccc | acctgccttc | tgggcagaat  | acactgccac  | 107640 |
| [4562] | ccataggtca | gcatctccac  | tcgtgggcca | tctgcttagg | ttgggttcct  | ctggattctg  | 107700 |
| [4563] | gggagattgg | gggttctgtt  | ttgatcagct | gattcttctg | ggagcaagt   | ggtgctcgcg  | 107760 |
| [4564] | agctctccag | cttctaaag   | gtggagaagc | acagacttcg | ggggcctggc  | ctggatccct  | 107820 |
| [4565] | ttccccattc | ctgtccctgt  | gcccctcgtc | tggtgtcggt | agggtgaca   | tacaaagcac  | 107880 |
| [4566] | cacagtga   | gaacagcagt  | atgcctcctc | actagccagg | tgtgggcggg  | tggttttctt  | 107940 |
| [4567] | ccaaggcctc | tctgtggccg  | tggttagcca | cctctgtcct | gcaccgctgc  | agtcttccct  | 108000 |
| [4568] | ctgtgtgtgc | tctgttagc   | tctgcgcatg | ctcatcttct | tataagaaca  | ccatggcagc  | 108060 |
| [4569] | tggtgtagt  | ggctcacgcc  | tataatccca | gcactttggg | aggctgagc   | aggcagatca  | 108120 |
| [4570] | cgaggtcagg | agttcgagac  | caacctgacc | aacagggtga | aacctcgtct  | ctactaaaaa  | 108180 |
| [4571] | tacaaaaata | cctgggcgtg  | gtggtggtgc | gcgcctataa | tcccagctac  | tcaggaggct  | 108240 |
| [4572] | gaggcaggag | aatcgcttga  | accaggagg  | cagaggttgc | agtgagccga  | gatagtgcc   | 108300 |
| [4573] | ctgcactcca | gtttgagcaa  | cagagcgaga | ctctgtctca | aaacaaaata  | aaacaaacca  | 108360 |
| [4574] | aaaaaaccca | ccatggctta  | gggccagcc  | tgatgacctc | atttttctact | tagtcacctc  | 108420 |
| [4575] | tctaaaggcc | ctgtctccaa  | atagagtcac | attctaaggt | acgggggtgt  | tggggagggg  | 108480 |
| [4576] | ggttagggct | tcaacatgtg  | aatttgcggg | gaccacaatt | cagcccagga  | ccccgctccc  | 108540 |
| [4577] | gccaccacgc | actggggagc  | tggggaagg  | tgaagaggag | gctgggggtg  | agaaggacca  | 108600 |

|        |            |              |             |            |             |            |        |
|--------|------------|--------------|-------------|------------|-------------|------------|--------|
| [4578] | cagctcactc | tgaggctgca   | gatgtgctgg  | gccttctggg | cactgggcct  | cggggagcta | 108660 |
| [4579] | gggggctttc | tggaaccctg   | ggcctgcgtg  | tcagcttgcc | tccccacgc   | aggcgctctc | 108720 |
| [4580] | cacaccattg | aagtcttat    | cacttgggtc  | tgagcctggg | gcatttgac   | ggagggtggc | 108780 |
| [4581] | caccagtgc  | catgggcacc   | ttgcctcaaa  | ccctgccacc | tccccccacc  | caggatcccc | 108840 |
| [4582] | cctgcccccg | aacaagcttg   | tgagtgcagt  | gtcacatccc | atcgggatgg  | aaatggacgg | 108900 |
| [4583] | tcgggttaaa | agggacgcat   | gtgtagaccc  | tgctctgtg  | catcaggcct  | cttttgagag | 108960 |
| [4584] | tccttgcgtg | ccaggcgggtg  | cacagagggtg | gagaagactc | ggctgtgccc  | cagagcacct | 109020 |
| [4585] | cctctcatcg | aggaaaggac   | agacagtggc  | tcccctgtgg | ctgtggggac  | aagggcagag | 109080 |
| [4586] | ctccctggaa | cacaggagggtg | agggaaggaa  | gagaacatct | cagaatctcc  | ctcctgatgg | 109140 |
| [4587] | caaacgatcc | gggttaaatt   | aaggtccggc  | cttttctgc  | tcaggcatgt  | ggagcttgta | 109200 |
| [4588] | gtggaagagg | ctctctggac   | cctcatccac  | cacagtggcc | tggttagaga  | ccttggggaa | 109260 |
| [4589] | ataactcaca | ggtgaccag    | ggcctctgtc  | ctgtaccgca | gctgagggaa  | actgtcctgc | 109320 |
| [4590] | gcttccactg | gggacaatgc   | gctccctcgt  | ctccagactt | tccagtcctc  | attcggttct | 109380 |
| [4591] | cgaagtcgc  | ctccagaagc   | cccatcttgg  | gaccaccgtg | actttcatte  | tccagggtgc | 109440 |
| [4592] | ctggccttgg | tgctgcccc    | gacccagag   | gggccctcac | tggcctttcc  | tgcttttct  | 109500 |
| [4593] | cccattgccc | acccatgcac   | ccccatctg   | ctccagcacc | cagactgcca  | tccaggatct | 109560 |
| [4594] | cctcaagtca | cataacaagc   | agcaccaca   | aggtgctccc | ttccccctag  | cctgaatctg | 109620 |
| [4595] | ctgctccccg | tctgggggtc   | cccgccatg   | cacctctggg | ggccccctggg | ttctgccata | 109680 |
| [4596] | ccctgccctg | tgtcccatgg   | tggggaatgt  | ccttctctcc | ttatctcttc  | ccttccctta | 109740 |
| [4597] | aatccaagtt | cagttgccat   | ctcctccagg  | aagtcttcc  | ggattccct   | ctctcttctt | 109800 |
| [4598] | aaagccctg  | taaactctga   | ccacactgag  | catgtgtctg | ctgctcccta  | gtctgggcca | 109860 |
| [4599] | tgagtgagg  | tgaggccaa    | gtctcatgca  | tttttgcagc | ccccacaaga  | ctgtgcaggt | 109920 |
| [4600] | ggccggccct | cattgaatgc   | gggttaatt   | taactcagcc | tctgtgtgag  | tggtatgatt | 109980 |
| [4601] | aggttgccag | agacagaacc   | ctcagcttag  | catgggaagt | agcttccctg  | ttgacctga  | 110040 |
| [4602] | gttcatctga | ggttggttg    | gaaggtgtgg  | gcaccattg  | gcccagttct  | tacagctctg | 110100 |
| [4603] | aagagagcag | caggaatggg   | gctgagcagg  | gaagacaact | ttccattgaa  | ggcccccttc | 110160 |
| [4604] | agggccagaa | ctgtccctcc   | caccctgcag  | ctgccctgcc | tctgcccag   | agggtgaga  | 110220 |
| [4605] | gtcaggcgac | ctcatgcca    | gtgtagaaag  | gggcagacgg | gagccccagg  | ttatgacgtc | 110280 |
| [4606] | accatgctgg | gtggaggcag   | caggtccaaa  | tctactaaag | ggttaaagga  | gaaagggtga | 110340 |
| [4607] | cttgactttt | cttgagatat   | tttgggggac  | gaagtgtgga | aaagtggcag  | aggacacagt | 110400 |
| [4608] | cacagcctcc | cttaaatgcc   | aggaaagcct  | agaaaaattg | tctgaaacta  | aacctcagcc | 110460 |
| [4609] | ataacaaaga | ccaacacatg   | aatctccagg  | aaaaaagaaa | aagaaaaatg  | tcatacagg  | 110520 |
| [4610] | tccatgcaca | agagccttta   | aaatgacccg  | ctgaagggtg | tcaggcctcc  | tcctcctgga | 110580 |
| [4611] | ctggcctgaa | ggctccacga   | gcttttctg   | agaccttgg  | gtccctgtgg  | cctcatgtag | 110640 |
| [4612] | taccagtat  | gcagtaagt    | ctcaataaat  | gtttggctac | aaaagaggca  | aagctggcgg | 110700 |
| [4613] | agtctgaaga | atccctcaac   | cgtgccgga   | cagatgctaa | caccaaagg   | aaaagagcag | 110760 |
| [4614] | gagccaagtc | acgtttggga   | acctgcagag  | gctgaaaact | gccgcagatt  | gctgcaaate | 110820 |
| [4615] | attgggggaa | aaacggaaaa   | cgtctgtttt  | cccccttgg  | cttttctctg  | ttttcttctt | 110880 |
| [4616] | tgtgcttttc | tctgttttca   | ggatttgcta  | cagtgaacat | agattgcttt  | ggggcccaa  | 110940 |
| [4617] | atggaattat | tttgaaagga   | aaatgcagat  | aatcagggtg | ccgactgga   | gcaccagctg | 111000 |
| [4618] | ggtaggggta | gagattgcag   | gcaaggagga  | ggagctgggt | ggggtgccag  | gcaggaagag | 111060 |
| [4619] | cccgtaggcc | ccgccgatct   | tgtgggagtc  | gtgggtggca | gtgttcctc   | cagactgtaa | 111120 |

|        |             |             |            |             |            |             |        |
|--------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|--------|
| [4620] | aaggagcac   | ctggcgggaa  | gagggaattc | ttttaaacat  | cattccagt  | cccagcctc   | 111180 |
| [4621] | ctggacctgt  | tgatcatctg  | aggtgggcct | cccctgggtg  | actctagtgt | gcagcctggc  | 111240 |
| [4622] | tgagactcag  | tgccctggg   | ttcttactgc | tgacacctac  | cctcaacctc | aacctactgc  | 111300 |
| [4623] | gcctcctgtg  | cacctgatc   | cagtggctca | ttttccactt  | tcagtcccag | ctctatccct  | 111360 |
| [4624] | atttgagtt   | tccaagtgc   | tggtcctcag | tcagctcaga  | cccagccagg | ccagccccctg | 111420 |
| [4625] | gttcccat    | ccccttgcc   | aagctcatcc | ccgccctgtt  | tgccctgcgg | gagtgggagt  | 111480 |
| [4626] | gtgtccagac  | acagagacaa  | aggaccagct | tttaaacat   | ttgttgggg  | ccaggtgtgg  | 111540 |
| [4627] | tggtcacac   | ctaataccaa  | cacctgggga | ggccaaggca  | gaagatcac  | ttgagtccag  | 111600 |
| [4628] | gagttcaaga  | ccagcctggg  | caacataggg | agaccctgtc  | tctacaattt | tttttttaat  | 111660 |
| [4629] | tagctgggccc | tggtggcact  | ctcctgtagt | tccagctact  | ctagaggctg | aggtgggagg  | 111720 |
| [4630] | actgcttgag  | cctgggaggt  | cagggctgca | atgagccatg  | ttcacaccac | tgaacgccag  | 111780 |
| [4631] | cctgggcgag  | accctgtatc  | aaaaaagtaa | agtaaaatga  | atcctgtacg | ttatattaag  | 111840 |
| [4632] | gtgccccaaa  | ttgtacttag  | aaggatttca | tagtttttaa  | tacttttgtt | atttaaaaaa  | 111900 |
| [4633] | ttaaatgact  | gcagcatata  | aattagggtc | ttaatggagg  | ggaaaaagag | tacaagaaaa  | 111960 |
| [4634] | gaaataagaa  | tctagaacaa  | aagataagag | cagaaataaa  | ccagaaaaca | caaccttgca  | 112020 |
| [4635] | ctcctaactt  | aaaaaaaaaa  | atgaagaaaa | cacaaccagt  | aaaacaacat | ataacagcat  | 112080 |
| [4636] | taagagctgg  | ctcctggctg  | ggcgcggtgg | cgcctgcctg  | taatcccaac | actttgggag  | 112140 |
| [4637] | gccgatgctg  | gaggatcact  | tgagaccagg | agttcaaggt  | tgagtgagc  | tatgatcata  | 112200 |
| [4638] | ccactacacc  | ctagcctggg  | caacacagtg | agactgagac  | tctattaaaa | aaaaaatgct  | 112260 |
| [4639] | ggttccttcc  | ttatttcatt  | cctttattca | ttcattcaga  | caacatttat | ggggcacttc  | 112320 |
| [4640] | tgagcaccag  | gctctgtgct  | aagagctttt | gccccagggg  | tccaggccag | gggacagggg  | 112380 |
| [4641] | caggtgagca  | gagaaacagg  | gccagtcaca | gcagcaggag  | gaatgtagga | tgagagctt   | 112440 |
| [4642] | ggccaggcaa  | ggacatgcag  | ggggagcagc | ctgcacaagt  | cagcaagcca | gagaagacag  | 112500 |
| [4643] | gcagaccctt  | gtttgggacc  | gtttcagtg  | cctttgaaag  | gacagcccc  | accggagtg   | 112560 |
| [4644] | ctgggtgcag  | gagctgaagg  | aggatagtgg | aacactgcaa  | cgtggagctc | ttcagagcaa  | 112620 |
| [4645] | aagcaaaata  | aacaactgga  | ggcagctggg | gcagcagagg  | gtgtgtgttc | agcactaagg  | 112680 |
| [4646] | ggtgtgaagc  | ttgagcgcta  | ggagagtca  | cactggcaga  | agagaggttg | gggcagctgc  | 112740 |
| [4647] | aagcctctgg  | acatgccccg  | acaggacaga | gggtggtgga  | cgggtggcct | gaagagaggc  | 112800 |
| [4648] | tcagttcagc  | tgccagtggc  | cgtgggagtg | ctgaagcagg  | caggctgtcg | gcactgtctg  | 112860 |
| [4649] | gggacggtta  | agcaggggtg  | agggccagc  | ctcagcagcc  | cttcttgggg | ggtcgctggg  | 112920 |
| [4650] | aaacatagag  | gagaactgaa  | gaagcaggga | gtcccagggt  | ccatgcaggg | cgagagagaa  | 112980 |
| [4651] | gttgctcatg  | tggggcccag  | gctgcaggat | caggagaact  | ggggaccctg | tgactgccag  | 113040 |
| [4652] | cggggagaag  | ggggtgtgca  | ggatcatgcc | cagggaaggg  | cccagggggc | caagcatggg  | 113100 |
| [4653] | ggggcctggt  | tggtctctgag | aagatggagc | ttaaagtcact | ttctcgagg  | atgtccaggc  | 113160 |
| [4654] | caatagtgtg  | gatgtgaaga  | cgtgaagcag | cacagagcct  | ggaagcccag | gatggacaga  | 113220 |
| [4655] | aacctacctg  | agcagtgggg  | ctttgaaagc | cttggggcgg  | ggggtgcaat | attcaagatg  | 113280 |
| [4656] | gccacaagat  | ggcaatagaa  | tgctgtaact | ttcttggttc  | tgggccgcag | cctgggtggc  | 113340 |
| [4657] | tgcttccttc  | cctgtgtgta  | ttgatttgtt | tctctttttt  | gagacagagt | cttgctgggt  | 113400 |
| [4658] | tgcccaggct  | ggagtgcagt  | ggtgcgatca | tagctcactg  | cagccttgaa | gtcctgagct  | 113460 |
| [4659] | caagagatcc  | ttccacctca  | gcctcctgag | tagttgggac  | cacaggcttg | caccacagtg  | 113520 |
| [4660] | cccaactaat  | ttcttatatt  | ttttgtagag | atggggtttc  | actgtgtcgc | ccaggatggt  | 113580 |
| [4661] | cttgaactcc  | tggtctcaag  | tgatctcct  | gcctcagcct  | cgcaaattgc | tggtgattaca | 113640 |

|        |                                                                    |        |
|--------|--------------------------------------------------------------------|--------|
| [4662] | ggtgtgagcc accatgcccc accttctctt tttaagggcg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg  | 113700 |
| [4663] | tgggcgcact ctctgtctca ctttccccca gccttgctct gtctctaccc agtcacctct  | 113760 |
| [4664] | gcccattctt ccatctgtt tctctctctt tttaaccctc ttctctccct cctcatacac   | 113820 |
| [4665] | cactgaccat tatagagaac tgagtattct aaaaatacat ttattttatt tattttgaga  | 113880 |
| [4666] | cagagtctca ctctgtcacc caggctggag tgcagtgggt caatctcggc tcaactgaac  | 113940 |
| [4667] | ctccgcctcc caggttgaag caactctctt gcctcagcct ccctagtagc tgggattaca  | 114000 |
| [4668] | agcacacacc accatgccta gcaaattttt atatttttag tagaggagga gtgtcaccat  | 114060 |
| [4669] | gtttgccaaag ctggtctcaa actcctggcc tcaggtgatc tgcctacctt ggtctcccaa | 114120 |
| [4670] | agtgtctggga ttacaggtgt gagccaccac gcctgccctt aaaaatacat tatatttaat | 114180 |
| [4671] | agcaaagccc cagttgtcac tttaaaaagc atctatgtag aacatttatg tggaataaat  | 114240 |
| [4672] | acagtgaatt tgtactgtga atcgtttgcc tctctcaat cagggccagg gatgcaggtg   | 114300 |
| [4673] | agcttgggct gagatgtcag accccacagt aagtgggggg cagagccagg ctgggacctt  | 114360 |
| [4674] | cctctaggac agctctgtaa ctctgagacc ctccaggcat cttttctgt acctcagtgc   | 114420 |
| [4675] | ttctgaaaaa tctgtgtgaa tcaaatcatt ttaaaggagc ttgggttcat cactgtttaa  | 114480 |
| [4676] | aggacagtgt aaataattct gaaggtgact ctacctgtt atttgatctc ttctttggcc   | 114540 |
| [4677] | agctgactta acaggacata gacagtttt cctgtgtcag ttcttaagct gatcaccttg   | 114600 |
| [4678] | gacttgaaga ggaggcttgt gtgggcatcc agtgcaccac ccgggttaaa ctcccagcag  | 114660 |
| [4679] | agtattgcac tgggcttgct gagcctgggt aggcaaagca cagcacagcg agcaccaggc  | 114720 |
| [4680] | agtgtctggag acaggccaag tctgggccag cctgggagcc aactgtgagg cacggacggg | 114780 |
| [4681] | gctgtggggc tgtggggctg caggcttggg gccagggagg gagggctggg ctctttggaa  | 114840 |
| [4682] | cagccttgag agaactgaac ccaaacaaaa ccagatcaag gtctagttag agcttagggc  | 114900 |
| [4683] | tgctttgggt gctccaggaa attgattaaa ccaagtggac acacaccccc agccccacct  | 114960 |
| [4684] | caccacagcc tctccttcag ggtcaaactc tgaccacaga catttctccc ctgactagga  | 115020 |
| [4685] | gttccctgga tcaaaattgg gagcttcaa cacatcgtt tctcccttga tggttttgt     | 115080 |
| [4686] | cagtgtctat ccagagctga agtgtaatat atatgttact gtagctgaga aattaaattt  | 115140 |
| [4687] | caggattctg atttcataat gacaaccatt cctcttttct ctcccttctg taaatctaag  | 115200 |
| [4688] | attctataaa cgggtgtgac ttaatgtgac aattggcagt agttcaggtc tgctttgtaa  | 115260 |
| [4689] | atacccttgt gtctattgta aaatctcaca aaggcttgtt gccttttttg tggggttaga  | 115320 |
| [4690] | acaagaaaaa gccacatgga aaaaaattt cttttttgtt tttttgttg cttgtttttt    | 115380 |
| [4691] | tgagacagag ttctactctg tcgccaggc tggagtgcag tgggtgcgat tccgccact    | 115440 |
| [4692] | gcaagctcca cctcccggtt tcatgtatt ctctgtctc agcctcccaa gtagctggga    | 115500 |
| [4693] | ctgcaggtgc ccgccaccac acctggctaa tttttttgta ttttttagtag agacggggtt | 115560 |
| [4694] | tcaccgtgtt agccaggatg gtctcaatct cctgacctcg tcatctgcct gcctcggect  | 115620 |
| [4695] | cccaaagtgc tgagattaca ggcgtgagcc accgtgccc gccagaaaaa aacattttcta  | 115680 |
| [4696] | agtatgtggc agatactgaa ttattgctta atgtccttg attcatttgt ttaatttctt   | 115740 |
| [4697] | taatggatta gtacagaaaa caaagtctc ttccttga aaactggtaag ttttctttgt    | 115800 |
| [4698] | cagataagga gagttaaata acccatgaca tttccctttt tgcctcggtt tccaggaagc  | 115860 |
| [4699] | tcaaagttaa atgtaatgat cactcttgta attatcagt ttgatgccct tcccttcttc   | 115920 |
| [4700] | taatgttact ctttacattt tctgtctta ttattgtgtg tgttttctaa ttctaagctg   | 115980 |
| [4701] | ttccactcc tttctgaaag caggcaaact ttctaagcct tatccactga aaagtatatga  | 116040 |
| [4702] | ataaaaaatg atcgtcaagc ctacaggtgc tgaggctact ccagaggctg aggccagagg  | 116100 |
| [4703] | accacttgag ccaggaatt tgagacctgg gctgggcagc atagcaagac tctatctcca   | 116160 |

[4704] ttaaaactat ttttttttat ttaaaaaata atccgcaaag aaggagttaa tgtgggattc 116220  
 [4705] cttaaaatcg gagggtggca tgaattgatt caaagacttg tgcagagggc gacagtgact 116280  
 [4706] ccttgagaag cagtgtgaga aagcctgtcc cacctccttc cgcagctcca gcctgggctg 116340  
 [4707] aggcaactgtc acagtgtctc cttgctggca ggagagaatt tcaacattca ccaaaaagta 116400  
 [4708] gtattgtttt tattaggttt atgaggctgt agccttgagg acagcccagg acaactttgt 116460  
 [4709] tgtcacatag atagcctgtg gctacaaaact ctgagatcta gattcttctg cggctgcttc 116520  
 [4710] tgacctgaga aagttgcgga acctcagcga gcctcacatg gcctccttgt ccttaacgtg 116580  
 [4711] gggacggtag gcaagaaagg tgatgtggca ctagagattt atccatctct aaaggaggag 116640  
 [4712] tggattgtac attgaaacac cagagaagga attacaaagg aagaatttga gtatctaaaa 116700  
 [4713] atgtaggatca ggcgctcctg tgttgattgc agggctattc acaatagcca agatttggaa 116760  
 [4714] gcaacccaag tgtccatcaa cagacaaatg gataaagaaa atgtgggtgca tatacacaat 116820  
 [4715] ggaatactat tcagccatga aaaagaatga gaatctgtca ttgaaacaa catggatgga 116880  
 [4716] actggaggac attatgttaa gtgaaataag ccagacagaa ggacagactt cacatgttct 116940  
 [4717] cacacatttg tgggagctaa aaattaaact catggagata gagagtagaa ggatggttac 117000  
 [4718] cagaggctga ggagggtgga ggggagcagg gagaaagtag ggatggttaa tgggtacaaa 117060  
 [4719] aacgtagtta gcatgcatag atctagtatt ggatagcaca gcagggtgac gacagccaac 117120  
 [4720] agtaatttat agtacattta aaaacaacta aaagagtgtg actggactgg ctaacatggt 117180  
 [4721] gaaaccccg tctactaaa aatacaaaaa ttagctgggc acgggtggctc acgcctgtaa 117240  
 [4722] tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggcc gatcacgagg tcaggagatc gagaccatcc 117300  
 [4723] tagctaacat ggtgaaaccc cgtctctact acaaatataa aaaaaagaaa aaattagccg 117360  
 [4724] ggcatggtag tgggcgctg tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatggcg 117420  
 [4725] tgaacccggg aggcggagct tgcagtgagc cgagatcgcg ccaactgcact ccagcctggg 117480  
 [4726] cgacaaggca agattctatc tcaaaaaaat aaaaataaaa taaaataaaa taataaaata 117540  
 [4727] aaataaaata aaataaaata aaataaataa aataaaatgt ataattggaa tgtttataac 117600  
 [4728] acaagaaatg ataaatgctt gaggtgatag atacccatt caccgtgatg tgattattgc 117660  
 [4729] acaatgtatg tctgtatcta aatatctcat gtacccca agtatataca cctactatgt 117720  
 [4730] acccatataa atttaaaatt aaaaaattat aaaacaaaaa taaataagta aattaaaatg 117780  
 [4731] taggctggac accgtggttc acgcctgtaa tcccagtgtc ttgtgaggct gaggtgagag 117840  
 [4732] aatcacttga gccaggagt ttgagaccgg cctgggtgac atagcgagac cccatcatca 117900  
 [4733] caaagaattt ttaaaaatta gctgggcgtg gtagcacata ccggtagtgc cagctacttg 117960  
 [4734] ggagaccgag gcaggaggat tgcttgagcc caggagttaa aggctgcagt gagctacgat 118020  
 [4735] ggcgccactg cattccagcc tgggtgacag agtgagagct tgtctctatt ttaaaaaata 118080  
 [4736] taaaaagaat aaataaaaaat aaattaaaat gtaaatatgt gcatgttaga aaaaatacac 118140  
 [4737] ccatcagcaa aaaggggta aaggagcgat ttcagtcata attggagaga tgcagaataa 118200  
 [4738] gccagcaatg cagtttcttt tattttggtc aaaaaaata agcaaaacaa tgttgtaaac 118260  
 [4739] acccagtgtc ggcagcaatg tggtagggtc ggctctctca ccagggtc cagggaaaac 118320  
 [4740] tcatgcaacc cttttagaaa gccatgtgga gagttgtacc gagaggtttt agaataatga 118380  
 [4741] taactttgac ccagaaatc tattctagga ctctgtgtta tgaaaataac ccatcatatg 118440  
 [4742] gaaaaagctc ctttcagaaa gaggttcacg ggaggtgtt tgtatttttt ttttctttgc 118500  
 [4743] atcaaatcca gtcctgcag gactgtttgt attattgaag tacaagtggt aatcaataga 118560  
 [4744] aatgttgat agcaggggaa caatattcac aaaatggaat gggacatagt attaaacata 118620  
 [4745] gtgcttctga tgaccgtaga ccatagacaa tgcttaggat atgatatcac ttcttttgtt 118680

[4746] gttttttgta ttttgagacg aagtctcatt ctgtcaccca ggctggagtt cagtggcgcc 118740  
 [4747] atctcagctc actgcaacct ccatctcccg ggttcaagct attctccttc ctcaacctcc 118800  
 [4748] cgagtagctg ggttgcgac caccatgcct ggctaacttt tgtattttta gtacagacgg 118860  
 [4749] ggtttcacca cgttgccag gctgctcttg aactcctgac gtcaggtgat ccaccagcct 118920  
 [4750] tgacctccca aagtgctagg attacaggag cactgtacc cagcctagga tatgatata 118980  
 [4751] cttcttagag caagatacaa aattgcatgt gcacaataat tctaccaagt ataggtatac 119040  
 [4752] aggggtagtt atatataaat gagacttcaa ggaaatacaa caaatgcaa tcgtgattgt 119100  
 [4753] gttagggtgg taagaaaacg gtttttgctt tgatgagctc tgtttttttaaatcgttata 119160  
 [4754] ttttctaata aaaatacata gtcttttgaa ggaacataaa agattatgaa gaaatgagtt 119220  
 [4755] agatattgat tcctattgaa gattcagaca agtaaaatta aggggaaaaa aaacgggatg 119280  
 [4756] aaccagaagt caggctggag ttccaacccc agatccgaca gccaggctg atggggcctc 119340  
 [4757] cagggcagtg gttccacccc agcattctca aaagagccac tgaggtctca gtgccatttt 119400  
 [4758] caagatttcg gaagcggcct gggcacggct ggtccttcac tgggatcacc acttggaat 119460  
 [4759] tatttacacc tgagacgaat gaaaaccaga gtgctgagat tacaggcatg gtggcttacg 119520  
 [4760] cttgtaatcg gctttgggaa gccgaggtgg gctgattgct tgagcccagg agtttcaaac 119580  
 [4761] tatcctggac aacatagcat gacctcgtct ctacaaaaa taaaaaaat ttgccaggtg 119640  
 [4762] tgggtggcatg tgctgtggt ccagctact tgggaggctg aagtaggaga atcccctgag 119700  
 [4763] ccctgggaag tcgaggctgc actgagccgt gatggtgtca ctgcactcca gcctgggtga 119760  
 [4764] caaagtgaga ccctatctca caaagaaaaa aaacaaaaca aaaaaccaa agcacactgt 119820  
 [4765] ttccactgtt tccagagttc ctgagaggaa aggtcacccg gtgaggaaga cgttctcact 119880  
 [4766] gatctggcag agaaaatgtc cagtttttcc aactccctaa accatggttt tctatttcat 119940  
 [4767] agttcttagg caaattggta aaaatcattt ctcatcaaaa cgctgatatt ttcacacctc 120000  
 [4768] cctggtgtct gcagaaagaa cttccagaa atgcagtcgt gggagaccca tccaggccac 120060  
 [4769] ccctgcttat ggaagagctg agaaaaagcc ccacgggagc atttgctcag cttccgttac 120120  
 [4770] gcacctagtg gcattgtggg tgggagaggg ctggtgggtg gatggaagga gaaggcacag 120180  
 [4771] ccccccttg caggacaga gccctcgtac agaagggaca cccacattt gtcttccca 120240  
 [4772] caaagcgcc tgtgtcctgc ctacggggtc agggcttctc aaacctggct gtgtgtcaga 120300  
 [4773] atcaccaggg gaacttttca aaactagaga gactgaagcc agactcctag attctaattc 120360  
 [4774] taggtcaggg ctagggctg agattgtaaa aatccacagg tgattctgat gcccggcagg 120420  
 [4775] cttgagaaca gccgcaggga gttctctggg aatgtgccgg tgggtctagc caggtgtgag 120480  
 [4776] tggagatgcc ggggaacttc ctattactca ctgctcagtg tggccgaaca catttttccac 120540  
 [4777] ttgacctcag gctggtgaac gctccccctt ggggttcagg cctcacgatg ccatcctttt 120600  
 [4778] gtgaagttag gacctgcaat ccagcttcg taaagccgc tggaatcac tcacacttct 120660  
 [4779] gggatgcctt cagagcagcc ctctatccct tcagctcccc tgggatgtga ctgcacctcc 120720  
 [4780] cgtcactccc cagactgcct ctgccaagtc cgaaagtga ggcaccttg cgagcaagta 120780  
 [4781] ggcggttcca ggtggcgca tgtcactcat cgaaagtga ggcgtccttg cgagcaagca 120840  
 [4782] ggcggttcca ggtggcgctg tctactatcc ttttttctgg ctaccaaagg tgcagataat 120900  
 [4783] taataagaag ctggatctta gcaacgtcca gtccaagtgt ggtcaaagg ataatatcaa 120960  
 [4784] acacgtcccg ggaggcgca gtgtgagtac cttcacacgt ccatgcgcc gtgctgtggc 121020  
 [4785] ttgaattatt aggaagtggg gtgagtgcgt acacttgca gacactgcat agaataaatc 121080  
 [4786] cttcttgggc tctcaggatc tggctgcgac ctctgggtga atgtagccc gctccccaca 121140  
 [4787] ttccccaca cgttccactg ttcccagaag ccccttctc atattctagg agggggtgtc 121200

|        |             |             |             |             |            |             |        |
|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------|
| [4788] | ccagcatttc  | tgggtccccc  | agcctgcgca  | ggctgtgtgg  | acagaatagg | gcagatgacg  | 121260 |
| [4789] | gacctctct   | ccggaccctg  | cctggggaagc | tgagaatacc  | catcaaagtc | tccttccact  | 121320 |
| [4790] | catgccccagc | cctgtcccca  | ggagcccat   | agccattgg   | aagttaggct | gaagggtgtg  | 121380 |
| [4791] | gcacctgaga  | ctgggtgcc   | gcctcctccc  | ccgacacctg  | ggcaggttga | cgttgagtgg  | 121440 |
| [4792] | ctccactgtg  | gacaggtgac  | ccgtttgttc  | tgatgagcgg  | acaccaaggt | cttactgtcc  | 121500 |
| [4793] | tgctcagctg  | ctgctcctac  | acgttcaagg  | caggagccga  | ttcctaagcc | tccagcttat  | 121560 |
| [4794] | gcttagcctg  | cgccaccctc  | tggcagagac  | tccagatgca  | aagagccaaa | ccaaagtgcg  | 121620 |
| [4795] | acaggtccct  | ctgcccagcg  | ttgaggtgtg  | gcagagaaat  | gctgcttttg | gcccttttag  | 121680 |
| [4796] | atttggtgtc  | ctcttgccag  | gagtgggtggc | tcgtgcctgt  | aattccagca | ctttgggaga  | 121740 |
| [4797] | ctaaggcggg  | aggttcgctt  | gagcccagga  | gttcaagacc  | agcctgggca | acaatgagac  | 121800 |
| [4798] | ccctgtgtct  | acaaaaagaa  | ttaaaattag  | ccaggtgtgg  | tggcacgcac | ctgtagtccc  | 121860 |
| [4799] | agctacttgg  | gaggctgagg  | tgggaggatt  | gcctgagtcc  | gggaggcgga | agttgcaagg  | 121920 |
| [4800] | agccatgatc  | gcgccactgc  | acttcaacct  | aggcaacaga  | gtgagacttt | gtctcaaaaa  | 121980 |
| [4801] | acaatcatat  | aataatttta  | aaataaatag  | atttggtctc  | ctctaaatgt | ccccggggac  | 122040 |
| [4802] | tccgtgcata  | ttctgtggag  | tgtctccgtg  | agattcggga  | ctcagatcct | caagtgaac   | 122100 |
| [4803] | tgaccacccc  | gataagctga  | ggcttcatca  | tccctggcc   | ggtctatgtc | gactgggcac  | 122160 |
| [4804] | ccgaggtccc  | tctcccacca  | gctctcttgg  | tcagctgaaa  | gcaaactgtt | aacacctgg   | 122220 |
| [4805] | ggagctggac  | gtatgagacc  | cttggggtgg  | gaggcgttga  | tttttgagag | caatcacctg  | 122280 |
| [4806] | gccctggctg  | gcagtaccgg  | gacactgctg  | tggctccggg  | gtgggctgtc | tccagaaaaat | 122340 |
| [4807] | gcctggcctg  | aggcagccac  | ccgcattccag | cccagagggt  | ttattcttgc | aatgtgctgc  | 122400 |
| [4808] | tgcttctctg  | cctgagcacc  | tggatcccg   | cttctgccct  | gaggccccct | gagtcccaca  | 122460 |
| [4809] | ggtagcaagc  | gcttgccctg  | cggctgctgc  | atggggctaa  | ctaacgcttc | ctcaccagt   | 122520 |
| [4810] | tctgctaagt  | gtctcctctg  | tctcccacgc  | cctgctctcc  | tgtcccccca | gtttgtctgc  | 122580 |
| [4811] | tgtgagggga  | cagaagaggt  | gtgtgccgcc  | cccacccctg  | cccgggccct | tgttcttggg  | 122640 |
| [4812] | attgctgttt  | tcagctgttt  | gagctttgat  | cctggttctc  | tggcttctc  | aaagtgagct  | 122700 |
| [4813] | cggccagagg  | aggaaggcca  | tgtgctttct  | ggttgaagtc  | aagtctgggt | ccctgggtga  | 122760 |
| [4814] | ggctgtgctg  | ctgaggcgga  | gctggggaga  | gagtgcacac  | gggctgcgtg | gccaaccct   | 122820 |
| [4815] | ctgggtagct  | gatgccc aaa | gacgtgcag   | tgcccaggac  | atctgggacc | tccctggggc  | 122880 |
| [4816] | ccgcccgtgt  | gtcccgcgt   | gtgttcatct  | geggctagc   | ctgtgaccg  | cgtgtgtctc  | 122940 |
| [4817] | gtctgcgggc  | tagcctgtgt  | cccgcgtct   | gcttgtctgc  | ggtctagcct | gtgacctggc  | 123000 |
| [4818] | agagagccac  | cagatgtccc  | gggctgagca  | ctgccctctg  | agcaccttca | caggaagccc  | 123060 |
| [4819] | ttctcctggg  | gagaagagat  | gccagcccct  | ggcatctggg  | ggcactggat | ccctggcctg  | 123120 |
| [4820] | agccctagcc  | tctcccagc   | ctggggggcc  | cttcccagca  | ggctggccct | gtctcttctc  | 123180 |
| [4821] | tacctgggac  | ccttctgcct  | cctggctgga  | ccctggaagc  | tctgcagggc | ctgctgtccc  | 123240 |
| [4822] | cctccctgcc  | ctccaggtat  | cctgaccacc  | ggccctggct  | cccactgcca | tccactctc   | 123300 |
| [4823] | tcctttcttg  | ccgttcctg   | gtccctgtcc  | cagccccct   | ccccctctca | cgagttacct  | 123360 |
| [4824] | caccagggcc  | agagggaaga  | gggaaggagg  | ccctgggtcat | accagcacgt | cctccacct   | 123420 |
| [4825] | ccctcgcccc  | tgggtccccc  | cctcagtgt   | ggcctcagag  | cacagctctc | tccaagccag  | 123480 |
| [4826] | gccgcgcgcc  | atccatctc   | cctgtccccc  | aacgtccttg  | ccacagatca | tgctccgcct  | 123540 |
| [4827] | gacacacatg  | ggtctcagcc  | atctctgccc  | cagttaactc  | cccatccata | aagagcacat  | 123600 |
| [4828] | gccagccgac  | acaaaataa   | ttcgggatgg  | ttccagttta  | gacctaaagt | gaaggagaaa  | 123660 |
| [4829] | ccaccacctg  | ccctgcacct  | tgtttttttg  | tgaccttgat  | aaacctctt  | cagccatgaa  | 123720 |

|        |                                                                    |        |
|--------|--------------------------------------------------------------------|--------|
| [4830] | gccagctgtc tcccaggaag ctccagggcg gtgcttcctc gggagctgac tgataggtgg  | 123780 |
| [4831] | gaggtggctg ccccttgca ccctcagtg accccacaca aggccactgc tggaggccct    | 123840 |
| [4832] | ggggactcca ggaatgtcaa tcaagtacct gccccccagg cccacacag ccatggctgc   | 123900 |
| [4833] | atagaggcct gcctccaagg gacctgtctg tctgccactg tggagtccct acagcgtgcc  | 123960 |
| [4834] | ccccacaggg gagctggttc ttgactgag atcagctggc agctcagggt catcattccc   | 124020 |
| [4835] | agagggagcg gtgccctgga ggccacaggc ctctcatgt gtgtctgcgt ccgctcgagc   | 124080 |
| [4836] | ttactgagac actaaatctg ttggtttctg ctgtgccacc taccaccct gttggtgttg   | 124140 |
| [4837] | ctttgttctt attgctaaag acaggaatgt ccaggacact gagtgtgcag gtgcctgctg  | 124200 |
| [4838] | gttctcacgt ccgagctgct gaactccgct gggctctgct tactgatggt ctttgctcta  | 124260 |
| [4839] | gtgctttcca gggctccgtgg aagcttttcc tggaataaag cccacgcac gaccctcaca  | 124320 |
| [4840] | gcgcctcccc tctttgagc ccagcagata cccactcct gcctttccag caagattttt    | 124380 |
| [4841] | cagatgctgt gcatactcat catattgate acttttttct tcatgcctga ttgtgatctg  | 124440 |
| [4842] | tcaatttcat gtcaggaaag ggagtacat ttttacactt aagcgtttgc tgagcaaagt   | 124500 |
| [4843] | tctgggtctt gcacaatgac aatgggtccc tgtttttccc agaggctctt ttgttctgca  | 124560 |
| [4844] | gggattgaag aactccagt cccacagtcc ccagctcccc tggggcaggg ttggcagaat   | 124620 |
| [4845] | ttcgacaaca catttttcca cctgactag gatgtgtctc tcatggcagc tgggaaccac   | 124680 |
| [4846] | tgtccaataa gggcctgggc ttacacagct gcttctcatt gagttacacc cttataaaaa  | 124740 |
| [4847] | taatccatt ttatcctttt tgtctctctg tcttctctc tctctgcctt tctcttctc     | 124800 |
| [4848] | tctctctctc tctcatctcc aggtgcaa atgtctacaaa ccagttgacc tgagcaaggt   | 124860 |
| [4849] | gacctccaag tgtggtcat taggcaacat ccatcataaa ccaggtagcc ctgtggaagg   | 124920 |
| [4850] | tgagggttg gacgggagg tgcaggggt ggaggagtcc tggtaggct ggaactgctc      | 124980 |
| [4851] | cagacttcag aaggggctgg aaaggatatt ttaggtagac ctacatcaag gaaagtgttg  | 125040 |
| [4852] | agtgtaaac ttgcgggagc ccaggaggcg tggtagctcc agctcgctcc tgcccaggcc   | 125100 |
| [4853] | atgctgcccc agacaaggtg aggcgggagt gaagtgaat aaggcaggca cagaaagaaa   | 125160 |
| [4854] | gcacatattc tcggccgggc gctgtggtc acgcctgtaa ttccagcact ttgggaggcc   | 125220 |
| [4855] | aagtggttg gatcatgagg tcaggagatt gagaccatcc tggctaacac agtgaaacct   | 125280 |
| [4856] | cgtctctact aaaaatacaa aaaattagcc gggcgtggtg gtgggcgcct gtagtccag   | 125340 |
| [4857] | ctactccgga ggctgaggca ggaaaaatggc gtgaaccgg aaggcggagc ttgcagtga   | 125400 |
| [4858] | cggagtgagc agagatcgcg cactgcact ccagcctgg cgacagagcg agactccgtc    | 125460 |
| [4859] | tcaaaaaaaaa aaagcacatg ttctcgcttc ttgtgggat ccaggagata gagaatagaa  | 125520 |
| [4860] | ggatggttac cagaggctgg gaaggtagt gaggggatgg tgggggatg gtcaatgggt    | 125580 |
| [4861] | acaaaaaaaa tagaataaga ctagtatatt gatagtgcaa cagggtgact atagtcaata  | 125640 |
| [4862] | ataattta atgtacattt aaaataacta aaagatagcc ggggtgcagt gcttacgtct    | 125700 |
| [4863] | gtaatcccag tactttggga ggctgagggt ggcgtttgag accagcctgg ccaacatggt  | 125760 |
| [4864] | gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa ttagccaggc atggtggcgg gcgcctgtaa  | 125820 |
| [4865] | tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag aatcacttga acctgggagg cagaggttg   | 125880 |
| [4866] | agtgagccga gatcttgcca ctgcactcca gcctgggtga cagtgaact ccgtctcaaa   | 125940 |
| [4867] | aataaaaaata aaaatacagc tgggcacggt ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg | 126000 |
| [4868] | aggccgagc gagcggatca caaggtcagg agatatagac catcctggct aacacggtga   | 126060 |
| [4869] | aaccgggtct ctactaaaaa taaaaaaat tagccaggcg tggtagcagg tgcctatagt   | 126120 |
| [4870] | cccagctact cacaaggctg aggcaggaga atggcatgaa cctgggaggc ggagcttgca  | 126180 |
| [4871] | gtgagccgag attgtgccac tgcaactccag cctgggcgag agagtgagac tccgtctcaa | 126240 |

|        |             |            |             |             |            |             |        |
|--------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------|
| [4872] | aacaaaaaca  | aaaacaaaaa | caaaaacaaa  | cacacaacaa  | aaacctaata | gaatataaat  | 126300 |
| [4873] | ggattgtttg  | taacacaaag | gacaaatgtt  | tgaggggatg  | gatacccat  | tttccatgat  | 126360 |
| [4874] | gtgattatta  | tacatttgtt | gtctgtatca  | aaacatctca  | tgagcccat  | aaatatatac  | 126420 |
| [4875] | acctaactat  | gtaccacaaa | aaattaaaaa  | aatatatitt  | ttaaggtgaa | gagggaggcg  | 126480 |
| [4876] | agatgctggc  | cttaaccctt | aaccgttgtt  | tctccctgca  | agctgtccac | agggcctctc  | 126540 |
| [4877] | agactcgagg  | ttcagctata | tggatgcatg  | agcttggtcc  | ccagccaaca | tgggagacac  | 126600 |
| [4878] | ttcaccatcg  | gcagcagcta | cagcacagga  | accctgggtc  | actgccatgt | ccccctctgt  | 126660 |
| [4879] | actttgttta  | aacagaaaat | gatgctctgg  | gccggctgtg  | gtggcccaca | cctataatcc  | 126720 |
| [4880] | cagcaccttg  | ggaggcgggg | gtgggcagat  | tgcttgaggt  | caggagtgtg | agatcagcct  | 126780 |
| [4881] | ggccgacatg  | gcgaaacccc | atgtctacta  | aaaatacaaa  | aactagccag | gcatggtggc  | 126840 |
| [4882] | acatgcctgt  | aatcccagct | acttgggagg  | ctgaagcagg  | agaatcactt | gaaccagga   | 126900 |
| [4883] | ggcagaggct  | gagtgaacca | agatcgtgcc  | aatgcactcc  | agcttgggtg | agggagttag  | 126960 |
| [4884] | actccgtctc  | aaaaaaaaaa | aaaaagaaag  | aaaaagaaaa  | gaaagtgatc | ctactggaac  | 127020 |
| [4885] | catgcttact  | cccctcccc  | cctcacactg  | tgtagaaatt  | agtgtgtctg | gccaggcgcg  | 127080 |
| [4886] | gtggctcatg  | cctgtaatcg | cagcactttg  | ggaggccaag  | gcaggcggat | cacgaggtca  | 127140 |
| [4887] | ggagatcaag  | accatcctgg | ctaacacagt  | gaaacctgt   | ctctactaaa | aatacaaaaa  | 127200 |
| [4888] | attagccggg  | catggtggca | ggcacctgta  | gtcccacta   | cttgggaggc | tgaggcagga  | 127260 |
| [4889] | gaatggcatg  | aacctgggag | gcggagcttg  | cagtgaacca  | agatcgcgcc | actgcatacc  | 127320 |
| [4890] | agcctaggtg  | acagagttag | actcagcaaa  | aaaagaaaga  | aagaaagaaa | gaaatcagtg  | 127380 |
| [4891] | ctgtctatac  | ttctttctgc | agtgtatgaa  | atattctgta  | tctgtgtctg | ccagtatagt  | 127440 |
| [4892] | agccactagc  | tacatgtggc | acttgaacaa  | tggctgttac  | agttgaggaa | gagtggctgc  | 127500 |
| [4893] | catatcggac  | gacacagcta | tagattctgt  | cacccacccc  | cgagagtcca | gagcggggac  | 127560 |
| [4894] | ttctgcctta  | ggccctattc | agggtctgatt | tttacttgaa  | cccttactgt | gggaagagaa  | 127620 |
| [4895] | ggccatgaga  | agttcagttc | agaatgtgac  | tccttatitt  | ctggctccct | tggacacttt  | 127680 |
| [4896] | gtgggattta  | gtctccctgt | ggaaagtatt  | ccacaagtgg  | tgccactacc | ccagctgtga  | 127740 |
| [4897] | gagcagctgg  | gagctgcttt | tgtcatcttt  | ccctggaaaag | tcctgtgggc | tgtctcttcc  | 127800 |
| [4898] | tcatgccttg  | tcccatgctt | gggcatggtg  | tcaagcgtca  | ggaggagaaa | agggtcctta  | 127860 |
| [4899] | tttatttatt  | tagagaggga | cccttcttct  | gttcccaggc  | tggagtgcag | tgggtcgatc  | 127920 |
| [4900] | tcggtcact   | gcaacctccg | cctcctgggt  | tcaagtgatt  | ctcctgcctc | agcctcctga  | 127980 |
| [4901] | gtagctgaga  | ttacaggcac | atgccaacat  | gcccggttaa  | tttttttttt | tttttttttt  | 128040 |
| [4902] | tttttttttt  | tttttttttt | gagatggagt  | tgtactctca  | ttgccaggc  | tggaaatgtaa | 128100 |
| [4903] | tggcacaatc  | tcggtcact  | gcaacctcca  | cctcctggat  | tcaagcaatt | ctcctgtctc  | 128160 |
| [4904] | agcttcccaa  | gtagctggga | ttacagggtc  | ccgccaccat  | gtcactaa   | tttttgtatt  | 128220 |
| [4905] | tttttttttag | tagagacgag | gtttcaccat  | gttggtcaga  | ctggtctcaa | actcctgacc  | 128280 |
| [4906] | tcaggtgatc  | cacctgcctc | ggcctcccaa  | agtgttagga  | ttacaggcat | gagccaccac  | 128340 |
| [4907] | gcccggcctg  | aaagggttct | tatttagtgt  | gcattttgac  | attcaattta | attccaaggt  | 128400 |
| [4908] | cttgtggggt  | catggtttac | aggatgttga  | tatagaaaag  | acttacttta | atgggccggg  | 128460 |
| [4909] | cgcagtggct  | catgcctgta | atcccagcac  | tttgggaggc  | cgaggcaggc | agatcaggag  | 128520 |
| [4910] | gtcaggagat  | tgagaccatc | ctggctaaca  | cagtgaacc   | ccatctctac | tgaaaataca  | 128580 |
| [4911] | aaaaattagc  | tgggcgtggt | ggcaggcacc  | tgtagtccca  | gccactcggt | tggctgaggc  | 128640 |
| [4912] | aggagaatgg  | catgaacccg | ggaggcggag  | cttgcatgta  | gcagagacca | tgccactgca  | 128700 |
| [4913] | ctccagcctg  | ggcgacagag | caagactctg  | tctcaagaaa  | aaaaaaaaaa | aacagacttt  | 128760 |

|        |                                                                     |        |
|--------|---------------------------------------------------------------------|--------|
| [4914] | acttactgga agccaaccaa tgtatatatta gagtaatttt tcctgggctg agctgtcatt  | 128820 |
| [4915] | tacttttgca gtatctcaag aagaagagtt tacagtgtaa atatttgatg cacactttga   | 128880 |
| [4916] | ttatatagat gaagcaaact attttcaaga gctttgcaag gacttacttg tatccaaaca   | 128940 |
| [4917] | ccattctaaa aggagtctta cctacttcta aaggctggtc tctacttgga accacttgct   | 129000 |
| [4918] | tggccctggt tcaagtccctg ctgcaaacct ggaagtccctg tcattgtctt cttccctcca | 129060 |
| [4919] | gagcagtggc acccaatcta atttttgctg tgccccagca gccctggca ctttgcctg     | 129120 |
| [4920] | tagactgcag acctcatgta atgtatgta agtccacaga accacagaag atgatggcaa    | 129180 |
| [4921] | gatgctcttg tgtgtgttgt gttctaggag gtggccaggt ggaagtaaaa tctgagaagc   | 129240 |
| [4922] | ttgacttcaa ggacagagtc cagtccaaga ttgggtccct ggacaatac acccacgtcc    | 129300 |
| [4923] | ctggcggagg aaataaaaag gtaaaggggg taggggtgggt tggatgctgc ctttgggtat  | 129360 |
| [4924] | atgggcatta atcaagtga gtggacaaag gctgggtccag ttcccagagg aggaaaacag   | 129420 |
| [4925] | aggcttctgt gttgactggc tggatgtggg cctcagcag catccagtgg gtctccactg    | 129480 |
| [4926] | cctgtctcaa tcacctggag ctttagcacg ttccacacct gggccccaac ctggagaggc   | 129540 |
| [4927] | tgaccaatgg gtctcagggg cagctcggtt gctggagttt ttgtttttat ttatttttat   | 129600 |
| [4928] | gtatttaagg cagggtctct gtattagtcc attctcacac tgctaataaa gacataccca   | 129660 |
| [4929] | agactgggta atttataaag gaaagaggtt taatggactc acagttccac atggctgggg   | 129720 |
| [4930] | aggcctcaaa atcatggcgg aaggcaaagg agaagcaaag gcatttctta catggcgaca   | 129780 |
| [4931] | ggcaagagag cgtgtgcagg ggaactcca tttataaaac catcagacct catgagattt    | 129840 |
| [4932] | attcactatc atgagaacag catgggaaag acccgcccc atgattcagt tacctccac     | 129900 |
| [4933] | tgggtccctc ccatgacaca tggaattatg ggagctacaa ttcaagatga gatttgggtg   | 129960 |
| [4934] | gggacacagc caaaccatat cagtctccct ctgtcatcca ggctggagtg cactggcatg   | 130020 |
| [4935] | atctcggtc actgcagcct ctacctcct gggtcagtg atcttccac ctcagcctcc       | 130080 |
| [4936] | caggtagctg gaactacagg tacctgccac tatgcctggc taaatatatt gtatttcctg   | 130140 |
| [4937] | tggagacgag gttttgccac gttgccagg ctggtcttga actcctgagg tcaagcaata    | 130200 |
| [4938] | tgcccacctc ggctcccaa ggtgctggga ttacaggtgt gagccacagt gctcggccta    | 130260 |
| [4939] | agtcactgca gtttttaaag ctcccagtg attcttcagt gcagtcaaaa gtgagaactg    | 130320 |
| [4940] | gctgggtgcg gtggctcatg cctgtaatcc cagcacctg ggaggcgaag gtgggcagat    | 130380 |
| [4941] | ggcttgaggt caggagtca agaccgcct ggccaacatg gtaaaacccc atctctacta     | 130440 |
| [4942] | aaaatacaaa agttagctgg gtgtgggtgt gcgtgcctgt aatccagct acttgggagg    | 130500 |
| [4943] | ctgaggcatg agaattgctt gaaccagggt gacagaggtt gtagtgagcc gagatcgtgc   | 130560 |
| [4944] | cactgcactc cagcctgggc aacagagtga gattccatct cacaaaaaa aaaaaagcg     | 130620 |
| [4945] | agaaccactg tcctaggccc tgatgtttgc aggcaactaa aaaaggaagt ggacatcccc   | 130680 |
| [4946] | agtcagctgt ggcgaccaa gaacaagtca tgggaacata acctaatttt ctaaatgggt    | 130740 |
| [4947] | tactaggcac ttagagcaaa acaatgatgc cgaaatcctg atttcagcaa agcctctgcc   | 130800 |
| [4948] | tgctgtctt ggaagtatcc acatgaggt gctggggcct tgggtgtccc agcagtttct     | 130860 |
| [4949] | agtccttagg tctgtctgtg ggtgtctgtg cagtgagggt gtgtgtggcg ctgggtgagc   | 130920 |
| [4950] | tctgtctagg cctggcacag gatgcggtct ggtagctgct gcttctcttc tgcagaagcg   | 130980 |
| [4951] | cagccaagca cctctgggg tttcaggccc acaccagcc tgaagttctg ggagtggctc     | 131040 |
| [4952] | actttccaac cttcagggtc tcccagcagc tgactgggga gtggtggagg gaaaaggat    | 131100 |
| [4953] | tgtattagtc cgttttcacg ccgctgatga agacataccc gatactgggc agtctaaaag   | 131160 |
| [4954] | atagaggtct gatggactca cagttccacg tgactgggga ggcctgacaa tcatggtgga   | 131220 |
| [4955] | aggtgaaagg cttgtctcac acggtggcag acaagagaaa agagcttgtg caggggaact   | 131280 |

|        |                                                                    |        |
|--------|--------------------------------------------------------------------|--------|
| [4956] | cccctttata aaaccatcag atctcgggag acttattcac tatcatgaga acagcacggg  | 131340 |
| [4957] | aaagaccctc ctctatgatt caattacctc ccaccaggtc cctcccacaa catgtaggaa  | 131400 |
| [4958] | ttgtgggaac tacaattcaa gatgacattt ggggtggggac acagccaaac catatcaggg | 131460 |
| [4959] | cgtcccagaa agggatatagg gtctgagacc caagtcagca tgagaaagta tgcttctcat | 131520 |
| [4960] | gggtggcccag ttgggtggaa gtggcagccg ggccgtcttt ccaccaggcc actcaagtag | 131580 |
| [4961] | cagctgagag acccctgccc tggccagtcc ccgccctccc ctcttgccac tgcctctggt  | 131640 |
| [4962] | tctgaacaga tgggcaccct catcttgat ttgtgattaa tgtctaacaa tgtagttttg   | 131700 |
| [4963] | tgagaagggt ttgctgatac agccttgctg cagatgctgc gaactgtggc ctggggcaga  | 131760 |
| [4964] | ccttacctcc agacacgccc tgaggcaggg gagggcactg gcccgtagct ggccgagagc  | 131820 |
| [4965] | tctcgggttg cgcgacaggg atacctttca gcggctgggt cgctatccaa agtgagaaaa  | 131880 |
| [4966] | cgaggaggga ccaggaggct gtccgcctca agagatgtgg gggccaggtc cagttatctg  | 131940 |
| [4967] | gggaagcagt aagcttctct gctgtttcta accccaggcc tcccctggtc taaggcaggg  | 132000 |
| [4968] | cctcccagcc tcggggcact ttaaagatat ctgggcctgg ccccatcccc acagtctgac  | 132060 |
| [4969] | tgagtgggtc tggatagggc ctgagcattg gtgatttcct gggtgaaagg aggccctca   | 132120 |
| [4970] | cagtctctgg aagcttctct gtgttaggaa aagctctggg cttagactctg ctttgaaagt | 132180 |
| [4971] | caagatccgc aaatcctctc agcctcagtt tctccttcag caagatgaaa tggaaatgct  | 132240 |
| [4972] | gtacctacgt cccgggggtg ttgtgagacc caaaaaagac aatgttctgg aaggttcctg  | 132300 |
| [4973] | gtgcgttgca gtctctaaag aacctgagtt agagccacgc tgagtctcag cttcttggt   | 132360 |
| [4974] | ccttctgttt caaactcgtc catgtgatag ctcaggaagg gtaggcaggg ccctgcccc   | 132420 |
| [4975] | tactcagaaa acaccatcct ggtcctgggg atccccgag cattagtccc ctgttttccc   | 132480 |
| [4976] | agtgtattga gaaaaattgc taacaagcag tggggcacac caccagcctc ctgggttcct  | 132540 |
| [4977] | ttcagtttgg ggatttttgg acattcccag gaatgtctta aaaaacactt caaaaaacat  | 132600 |
| [4978] | taacataaat atttttatca aagcctgtat taaatggtct ttcaagaaaa tacagtaaca  | 132660 |
| [4979] | ggtcaggcat ggtggctcat gcctgtaacc ccagcacttt gggaggccaa ggcaggcaga  | 132720 |
| [4980] | tcacctgaaa tcaggagtgc aagaccaacc tggccaacac agccaaatcc catctctaca  | 132780 |
| [4981] | aaaaatacaa aaattagctg ggtgtggtgg cacacacctg tagtcccagc tacttgggag  | 132840 |
| [4982] | gccgaggcag gagaattgct tgatcccga ggccgagggt gcagtgagcc gagatcgtgc   | 132900 |
| [4983] | cactgcactc cagcgtgggt gacaaggatga atctttgtct caaaaaaaaa aaaaaaaaa  | 132960 |
| [4984] | agataaaaata cagtatacag taatagagaa caatcctttt ttcaaagtag tgaccccaaa | 133020 |
| [4985] | tgaacaaaat atgcatctag cttaaatgcg aacctggttt tctctacgcc cattcaagcc  | 133080 |
| [4986] | cctgcaatag gggcccttca ccccgcatcc atggactcct aaaattatat ggaaaatggc  | 133140 |
| [4987] | tgtgtgtgag tgtggatgga catgtgcaca catatttttg gctttaccag atgctcaaag  | 133200 |
| [4988] | agcctaggac ccaaaaaggg ctgagaatga ccgtgtcggc cacttcaggg tcatcaggaa  | 133260 |
| [4989] | ttgctgtgca ctgctcactt ctccagtga cactttctgc ttctgtgttt cctggtatcc   | 133320 |
| [4990] | tttgggactc ctggctaggt catgtgtttc tctactttca aaagggttc agccaggcac   | 133380 |
| [4991] | gatggcatga gcctgtagtc ccagttgtc tggaggttaa ggtgggaaga ttgcttgagc   | 133440 |
| [4992] | ccaggaaattt gaggccagcc tgggcaagta gataggtaga tgattgatag atagatagat | 133500 |
| [4993] | agataaatag atggatagat aagtcgctag acagtcatcc atccacccat ccacacataa  | 133560 |
| [4994] | aaaggccttt gtcatgtcat gttttgtggc ccacctgcca gtgttgccca cagttgtgc   | 133620 |
| [4995] | ccctccaaac tcatcagtca ctggcaaaca ggaggaatgt gtggctcatg tctgggcac   | 133680 |
| [4996] | agtggtctg ggagacatcc ttgatcttct ccagcttctc cttccacatt ttcctttgca   | 133740 |
| [4997] | atctggcaat atctattaaa ataaaatgtg catgcctttt gacctaaag cttcacttct   | 133800 |

|        |             |             |             |             |            |             |        |
|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------|
| [4998] | aggacccact  | tacacgtgtg  | tgacatgatg  | ttcatacggg  | tttatttatc | tgaggttggt  | 133860 |
| [4999] | catacacacc  | attgcctgta  | atcactaaag  | gcgggagcag  | cctacacatc | catccacaga  | 133920 |
| [5000] | ggagtagatg  | ccttttggtg  | catccgtggc  | gacggaatac  | taagcagcct | gtgtatctat  | 133980 |
| [5001] | acactcacac  | gtgtttgttt  | atgtgtggaa  | tatctctgga  | gggtacacaa | gaaacttaaa  | 134040 |
| [5002] | atgatcactg  | tctctgggga  | gggtacctgg  | gtgcctggga  | ggcaggtcag | ggaaggagtg  | 134100 |
| [5003] | ggcacaggta  | ttaccaattg  | gaagacaata  | aaaacaacag  | ctcctggcca | ggcgagtggt  | 134160 |
| [5004] | ctcacgcctg  | taatggcagc  | actctgagag  | gctgaggcgg  | gcagattgct | tgctgccagg  | 134220 |
| [5005] | agttcaagac  | cagcctgggc  | aacatagcaa  | aaccccggtt  | ctattaaaaa | tacaaaaaat  | 134280 |
| [5006] | tagccagggtg | tggtggcatg  | cacctgtaat  | cccagctact  | cgggaggctg | aggtgggaga  | 134340 |
| [5007] | atcacctgag  | cctgggaggt  | caaggctgca  | gtgagggtgag | attgtgccac | cgcactctag  | 134400 |
| [5008] | cctgggcgat  | agagcaagac  | cctgtctcaa  | aaacaaacaa  | aaaacagtcc | ctggcactct  | 134460 |
| [5009] | gggccaggcc  | tggcagggca  | gttggcaggg  | ctggtctttc  | tctggcactt | catctcacc   | 134520 |
| [5010] | tccctccctt  | cctctctctg  | cagattgaaa  | cccacaagct  | gaccttccgc | gagaacgcc   | 134580 |
| [5011] | aagccaagac  | agaccacggg  | gcggagatcg  | tgtacaagtc  | gccagtgggt | tctggggaca  | 134640 |
| [5012] | cgtctccacg  | gcattctcagc | aatgtctcct  | ccaccggcag  | catcgacatg | gtagactcgc  | 134700 |
| [5013] | cccagctcgc  | cacgctagct  | gacgaggtgt  | ctgcctccct  | ggccaagcag | ggtttgtgat  | 134760 |
| [5014] | caggccctctg | gggcgggtcaa | taattgtgga  | gaggagagaa  | tgagagagt  | tggaacaaaa  | 134820 |
| [5015] | aagaataatg  | acccggcccc  | cgccctctgc  | ccccagctgc  | tcctcgcagt | tcggttaatt  | 134880 |
| [5016] | ggttaatcac  | ttaacctgct  | tttgtcactc  | ggctttggct  | cgggacttca | aaatcagtga  | 134940 |
| [5017] | tgggagtaag  | agcaaatctt  | atctttccaa  | attgatgggt  | gggctagtaa | taaaatattt  | 135000 |
| [5018] | aaaaaaaaac  | attcaaaaac  | atggccacat  | ccaacatttc  | ctcaggcaat | tccttttggat | 135060 |
| [5019] | tcttttttct  | tccccctcca  | tgtagaagag  | ggagaaggag  | aggctctgaa | agctgcttct  | 135120 |
| [5020] | gggggatttc  | aagggactgg  | gggtgccaac  | cacctctggc  | cctgttgtgg | gggtgtcaca  | 135180 |
| [5021] | gaggcagtgg  | cagcaacaaa  | ggatttgaaa  | cttgggtgtg  | tcgtggagcc | acaggcagac  | 135240 |
| [5022] | gatgtcaacc  | ttgtgtgagt  | gtgacggggg  | ttgggggtgg  | gcgggaggcc | acgggggagg  | 135300 |
| [5023] | ccgaggcagg  | ggctgggcag  | aggggagagg  | aagcacaaga  | agtgggagtg | ggagaggaag  | 135360 |
| [5024] | ccacgtgctg  | gagagtagac  | atccccctcc  | ttgccgctgg  | gagagccaag | gcctatgcc   | 135420 |
| [5025] | cctgcagcgt  | ctgagcggcc  | gcctgtcctt  | ggtggccggg  | ggtggggggc | tgctgtgggt  | 135480 |
| [5026] | cagtgtgcc   | ccctctgcag  | ggcagcctgt  | gggagaagg   | acagcgggta | aaaagagaag  | 135540 |
| [5027] | gcaagctggc  | aggagggtgg  | cacttcgtgg  | atgacctcct  | tagaaaagac | tgaccttgat  | 135600 |
| [5028] | gtcttgagag  | cgctggcctc  | ttcctccctc  | cctgcagggt  | agggggcctg | agttgagggg  | 135660 |
| [5029] | cttccctctg  | ctccacagaa  | accctgtttt  | attgagttct  | gaaggttgga | actgctgcc   | 135720 |
| [5030] | tgattttggc  | cactttgcag  | acctgggact  | ttagggctaa  | ccagttctct | ttgtaaggac  | 135780 |
| [5031] | ttgtgcctct  | tgggagacgt  | ccaccggtt   | ccaagcctgg  | gccactggca | tctctggagt  | 135840 |
| [5032] | gtgtgggggt  | ctgggaggca  | ggtcccagac  | cccctgtcct  | tcccacggcc | actgcagtca  | 135900 |
| [5033] | cccctgtctg  | cgccgctgtg  | ctgttgctctg | ccgtgagagc  | ccaatcactg | cctatacccc  | 135960 |
| [5034] | tcattcacacg | tcacaatgtc  | ccgaattccc  | agcctcacca  | ccccttctca | gtaatgacct  | 136020 |
| [5035] | tggttggttg  | caggaggtag  | ctactccata  | ctgagggtga  | aattaaggga | aggcaaagtc  | 136080 |
| [5036] | caggcacaa   | agtgggaccc  | cagcctctca  | ctctcagttc  | cactcatcca | actgggaccc  | 136140 |
| [5037] | tcaccacgaa  | tctcatgac   | tgattcggtt  | ccctgtctcc  | tcctcccgtc | acagatgtga  | 136200 |
| [5038] | gccagggcac  | tgctcagctg  | tgacctaggt  | tgtttctgcc  | ttgttgacat | ggagagagcc  | 136260 |
| [5039] | ctttccctctg | agaaggcctg  | gccccttcct  | gtgctgagcc  | cacagcagca | ggctgggtgt  | 136320 |

|        |                                                                    |        |
|--------|--------------------------------------------------------------------|--------|
| [5040] | cttggttgtc agtgggtggca ccaggatgga agggcaaggc acccagggca ggcccacagt | 136380 |
| [5041] | cccgtgtgcc cccacttgca ccctagcttg tagctgcca cctcccagac agcccagccc   | 136440 |
| [5042] | gctgctcagc tccacatgca tagtatcagc cctccacacc cgacaaaggg gaacacaccc  | 136500 |
| [5043] | ccttggaat ggttcttttc cccagtccc agctggaagc catgctgtct gttctgtctg    | 136560 |
| [5044] | agcagctgaa catatacata gatgttgccc tgccctcccc atctgcaccc tgttgagttg  | 136620 |
| [5045] | tagttggatt tgtctgttta tgcttggatt caccagagtg actatgatag tgaaaagaaa  | 136680 |
| [5046] | aaaaaaaaa aaaaaggacg catgtatctt gaaatgcttg taaagagggt tctaaccac    | 136740 |
| [5047] | cctcacgagg tgtctctcac cccacactg ggactcgtgt ggctgtgtg gtgccaccct    | 136800 |
| [5048] | gctggggcct cccaagtttt gaaaggcttt cctcagcacc tgggacccaa cagagaccag  | 136860 |
| [5049] | cttctagcag ctaaggaggc cgttcagctg tgacgaaggc ctgaagcaca ggattaggac  | 136920 |
| [5050] | tgaagcgatg atgtccccct ccctacttcc ccttggggct ccctgtgtca gggcacagac  | 136980 |
| [5051] | taggtcttgt ggctggtctg gcttgcgcg cgaggatggt tctctctggt catagcccga   | 137040 |
| [5052] | agtctcatgg cagtcccaaa ggaggcttac aactcctgca tcacaagaaa aaggaagcca  | 137100 |
| [5053] | ctgccagctg gggggatctg cagctcccag aagctccgtg agcctcagcc acccctcaga  | 137160 |
| [5054] | ctgggttctt ctccaagctc gccctctgga ggggcagcgc agcctccac caagggccct   | 137220 |
| [5055] | gcgaccacag cagggttggt gatgaattgc ctgtctgga tctgctctag aggcccaagc   | 137280 |
| [5056] | tgctgcctg aggaaggatg acttgacaag tcaggagaca ctgttcccaa agccttgacc   | 137340 |
| [5057] | agagcacctc agcccgtga ccttgacaaa actccatctg ctgccatgag aaaagggaag   | 137400 |
| [5058] | ccgcctttgc aaaacattgc tgcctaaaga aactcagcag cctcaggccc aattctgcca  | 137460 |
| [5059] | cttctggttt gggtagctt aaaggcaacc ctgagggact tggcagtaga aatccagggc   | 137520 |
| [5060] | ctccccctgg gctggcagct tcgtgtgcag ctagagcttt acctgaaagg aagtctctgg  | 137580 |
| [5061] | gcccagaact ctccaccaag agcctccctg ccgttcgctg agtcccagca attctcctaa  | 137640 |
| [5062] | gttgaaggga tctgagaagg agaaggaaat gtggggtaga tttgggtggtg gttagagata | 137700 |
| [5063] | tgccccctc attactgcca acagtctcg ctgcatttct tcacgcacct cggttctctt    | 137760 |
| [5064] | tcctgaagtt cttgtgccct gctcttcagc accatgggcc ttctttatag gaaggctctg  | 137820 |
| [5065] | ggatctcccc cttgtggggg caggctcttg gggccagcct aagatcatgg tttagggtga  | 137880 |
| [5066] | tcagtgtctg cagataaatt gaaaaggcac gctggcttgt gatcttaaat gaggacaatc  | 137940 |
| [5067] | ccccagggc tgggcactcc tcccctcccc tcaattctcc cacctgcaga gccagtgtcc   | 138000 |
| [5068] | ttgggtgggc tagataggat atactgtatg ccggtctctt caagctgtg actcacttta   | 138060 |
| [5069] | tcaatagttc catttaaat gacttcagtg gtgagactgt atcctgtttg ctattgcttg   | 138120 |
| [5070] | ttgtgctatg gggggagggg ggaggaatgt gtaagatagt taacatgggc aaaggagat   | 138180 |
| [5071] | cttgggtgac agcacttaaa ctgcctcgta acccttttca tgatttcaac cacatttgct  | 138240 |
| [5072] | agaggaggg agcagccacg gagttagagg cccttggggg ttctcttttc cactgacagg   | 138300 |
| [5073] | ctttcccagg cagctggcta gttcattccc tcccagcca ggtgcaggcg taggaatatg   | 138360 |
| [5074] | gacatctggt tgctttggcc tgctgccctc tttcaggggt cctaagccca caatcatgcc  | 138420 |
| [5075] | tcctaagac cttggcatcc ttccctctaa gccgttggca cctctgtgcc acctctcaca   | 138480 |
| [5076] | ctggctccag acacacagcc tgtgttttg gagctgagat cactcgttc accctctca     | 138540 |
| [5077] | tctttgttct ccaagtaaag ccacgaggtc ggggcagagg cagaggtgat cacctgcgtg  | 138600 |
| [5078] | tcccatctac agacctgcgg cttcataaaa cttctgattt ctcttcagct ttgaaaagg   | 138660 |
| [5079] | ttaccctggg cactggccta gagcctcacc tcctaataga cttagcccca tgagtttgcc  | 138720 |
| [5080] | atgttgagca ggactatttc tggcacttgc aagtcccatg atttcttcgg taattctgag  | 138780 |
| [5081] | ggtgggggga gggacatgaa atcatcttag cttagcttct tgtctgtgaa tgtctatata  | 138840 |

|        |                                                                    |                   |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-------------------|
| [5082] | gtgtattgtg tgttttaaca aatgatttac actgactgtt gctgtaaaag tgaatttgga  | 138900            |
| [5083] | aataaagtta ttactctgat taaataaggt ctccattcat ggattccaag gacaagaaag  | 138960            |
| [5084] | tcatatagaa tgtctatttt ttaagttctt tcccacgcac ccttagataa tttagctcag  | 139020            |
| [5085] | aacaggaaat gatagtatta ataaaagctg gacatcagga ttaacagctc tctctggggc  | 139080            |
| [5086] | cctgaagggtg agagttctca gacttgctca tttgcagttg cttctttgtg atgctggcaa | 139140            |
| [5087] | accatcctag tcccattcaa agggcaatac aaagccttgt ggctgacctc acgatgcagc  | 139200            |
| [5088] | actcagtttg caagaccggc accagtgtat gcaaacctga gaaggttggg gatgaggata  | 139260            |
| [5089] | tgggatcttt catccctgga aatttagtcc agaggcctgg ggctggagca gaacaccaag  | 139320            |
| [5090] | ccaatcagct taatgaatgg cttagattcc tgctaggttt gcagagctgc cttctttcct  | 139380            |
| [5091] | ttggtacctt attatagatt gaggagtatt tctgctaaac caagataggg ataaccagat  | 139440            |
| [5092] | agcatcttca tagcaatgcc acaaaggaaa acaaaaacaa aacagtaatc catcatatta  | 139500            |
| [5093] | ttccttagta actatgcaa ggtcatgata ctgaatcctt agattgtttc aaaatactac   | 139560            |
| [5094] | ttttctttgc tcttctgat gtgtttgcc cgcaggcag atgtttaagt aaaacagatt     | 139620            |
| [5095] | ttaactgcag ctacaaaagc agcaacaggc cagcaaaaga gaagtgtat ctcagagagc   | 139680            |
| [5096] | atggctttca gagccacaag agacagctc actggctgtt tcagcttgac tgccatgcaa   | 139740            |
| [5097] | agaagagagc agaggagaa ccagccccac ccacttattc atcttgtaca aaaaaaagc    | 139800            |
| [5098] | acctaccagc ctaggtaca tagtgagaca ctatctccac aaaaaacca cgaaaactag    | 139860            |
| [5099] | ctgggtatgg tggcacatgc ctacagtccc agctactggt aaggctgtgg tgggaggatc  | 139920            |
| [5100] | tcttgaggcc aggaaggaga tccaggctgc agtgagccaa gattgcacca ctgcactcca  | 139980            |
| [5101] | gtctggacaa tcgagcaaga tcccatctca aacaataaaa aaaaaaagcg tgtaacctcc  | 140040            |
| [5102] | tcagaagaaa gatgttataa tctcaggcag caggcaagaa ccaatccagg ctctaagcaa  | 140100            |
| [5103] | attatgtatc tctactgccc caccaaacct cagaaaaatt taacagttag aagcaaatc   | 140160            |
| [5104] | tcctttaaag agcaacttag aacagataga aaatatcata cagctgactt cactagagag  | 140220            |
| [5105] | aaagtgcac aactgcttc actcaacaaa aagaaaaaag agatgatcaa tgcagatccc    | 140280            |
| [5106] | ctctcctcct ggcagccctt accctcagtg aaaagccacc accattctct ctctggtggc  | 140340            |
| [5107] | catcagatca acctgcggcg ttcccacaag acagaatgga gatcttccaa ggtatagagc  | 140400            |
| [5108] | aagtcagagt accccaaaga acggcggcag agagccagct ccgaaactgc caacactacc  | 140460            |
| [5109] | atgcatacac agttcagtaa gtcaagaaag gcctggtaca cagcattctg taactttttt  | 140520            |
| [5110] | ttttattttt ttcaattttt cttctttttt tttttttaag cactagtctg tgctttgcga  | 140580            |
| [5111] | acagaatcaa gacattaaca aagatcagct tctctgaaga aaagcatttc tatagaacaa  | 140640            |
| [5112] | agacagctac atgtttcgct gccattacac agctccaaag caggaaaaga aaatatctac  | 140700            |
| [5113] | aaaatacaag gttttttttt tccatttttt gtttttggtt tttttttcaa tgctaaaagg  | 140760            |
| [5114] | gttattcaga attttcaacc ttataaatag aagaagcact ttatgcatag ggatatggtg  | 140820            |
| [5115] | cattattgta ttttttttta aagaacaat gacaaacct ttaacttgca aacagaaaaa    | 140880            |
| [5116] | aaaatcacta atgttgaaaa ttgtgaaaaa accccaacca ttaa                   | 140924            |
| [5117] | <210>                                                              | 305               |
| [5118] | <211>                                                              | 6816              |
| [5119] | <212>                                                              | DNA               |
| [5120] | <213>                                                              | 智人 (Homo sapiens) |
| [5121] | <400>                                                              | 305               |
| [5122] | ggacggccga gcggcagggc gctcgcgcgc gccactagt ggccggagga gaaggctccc   | 60                |
| [5123] | gcggaggccg cgctgcccgc cccctcccct ggggaggetc gcgttcccgc tgctcgcgc   | 120               |

|        |                                                                    |      |
|--------|--------------------------------------------------------------------|------|
| [5124] | tgcgcccgcg gccggcctca ggaacgcgcc ctcttcgccc gcgcgcgcgc tcgcagtcac  | 180  |
| [5125] | cgccacccac cagctccggc accaacagca gcgcgcgtgc caccgcccac cttctgccgc  | 240  |
| [5126] | cgccaccaca gccaccttct cctcctccgc tgtcctctcc cgtcctcgcc tctgtcgact  | 300  |
| [5127] | atcaggtgaa ctttgaacca ggatggctga gccccgccag gaggttcgaag tgatggaaga | 360  |
| [5128] | tcacgtggg acgtacgggt tgggggacag gaaagatcag gggggctaca ccatgcacca   | 420  |
| [5129] | agaccaagag ggtgacacgg acgctggcct gaaagaatct cccctgcaga cccccactga  | 480  |
| [5130] | ggacggatct gaggaaccgg gctctgaaac ctctgatgct aagagcactc caacagcgga  | 540  |
| [5131] | agatgtgaca gcaccttag tggatgaggg agctcccgcc aagcaggctg ccgcgcagcc   | 600  |
| [5132] | ccacacggag atcccagaag gaaccacagc tgaagaagca ggcatgtggag acacccccag | 660  |
| [5133] | cctggaagac gaagctgctg gtcacgtgac ccaagagcct gaaagtggta aggtgggtcca | 720  |
| [5134] | ggaaggcttc ctccgagagc caggcccccc aggtctgagc caccagctca tgtccggcat  | 780  |
| [5135] | gcctggggct cccctcctgc ctgaggggcc cagagaggcc acacgccaac ctccggggac  | 840  |
| [5136] | aggacctgag gacacagagg gcggccgcca cgcccctgag ctgctcaagc accagcttct  | 900  |
| [5137] | aggagacctg caccaggagg ggccgcccgt gaagggggca gggggcaaag agaggccggg  | 960  |
| [5138] | gagcaaggag gagtggtatg aagaccgca cgtcgatgag tcctcccccc aagactcccc   | 1020 |
| [5139] | tcctccaag gcctccccag cccaagatgg gcggcctccc cagacagccg ccagagaagc   | 1080 |
| [5140] | caccagcatc ccaggcttcc cagcggaggg tgccatcccc ctccctgtgg atttctctc   | 1140 |
| [5141] | caaagtttcc acagagatcc cagcctcaga gcccagcggg cccagtgtag ggcgggcaa   | 1200 |
| [5142] | agggcaggat gcccccttg agttcacgtt tcacgtggaa atcacacca acgtgcagaa    | 1260 |
| [5143] | ggagcaggcg cactcggagg agcatttggg aagggtgca ttccagggg cccctggaga    | 1320 |
| [5144] | ggggccagag gcccggggcc cctcttttgg agaggacaca aaagaggctg accttcaga   | 1380 |
| [5145] | gccctctgaa aagcagcctg ctgctgtccc gcgggggaag cccgtcagcc gggtcctca   | 1440 |
| [5146] | actcaaagct cgcatggtca gtaaaagca agacgggact ggaagcgtg aaaaaaagc     | 1500 |
| [5147] | caagacatcc acacgttctt ctgctaaaac cttgaaaaat aggccttgcc ttagcccaa   | 1560 |
| [5148] | acacccact cctggtagct cagacctct gatccaaccc tcagccctg ctgtgtgccc     | 1620 |
| [5149] | agagccacct tcctctccta aatacgtctc ttctgtcact tccgaactg gcagttcttg   | 1680 |
| [5150] | agcaaaggag atgaaactca agggggctga tggtaaacg aagatcgcca caccgcggg    | 1740 |
| [5151] | agcagccct ccaggccaga agggccaggc caacgccacc aggattccag caaaaaccc    | 1800 |
| [5152] | gcccgtcca aagacaccac ccagctctgc gactaagca gtccagagaa gaccacccc     | 1860 |
| [5153] | tgcagggccc agatctgaga gaggtgaacc tccaaaatca ggggatcgca gcggctacag  | 1920 |
| [5154] | cagccccggc tccccaggca ctcccgccag ccgctccgc acccgtccc ttccaaccc     | 1980 |
| [5155] | accaccccg gagcccaaga aggtggcagt ggtccgtact ccaccaagt cgccgtcttc    | 2040 |
| [5156] | cgccaagagc cgctgcaga cagccccgt gcccatgcca gacctgaaga atgtcaagtc    | 2100 |
| [5157] | caagatcgcc tccactgaga acctgaagca ccagccggga ggccgggaagg tgcagataat | 2160 |
| [5158] | taataagaag ctggatctta gcaacgtcca gtccaagtgt ggctcaaagg ataatatcaa  | 2220 |
| [5159] | acacgtcccg ggaggcggca gtgtgcaaat agtctacaaa ccagttgacc tgagcaaggt  | 2280 |
| [5160] | gacctccaag tgtggctcat taggcaacat ccatcataaa ccaggagggt gccaggtgga  | 2340 |
| [5161] | agtaaaatct gagaagcttg atttcaagga cagagtccag tcgaagattg ggctccctgga | 2400 |
| [5162] | caatatcacc cagtcctctg gcggaggaaa taaaagatt gaaaccaca agctgacctt    | 2460 |
| [5163] | ccgcgagaac gccaaagcca agacagacca cggggcggag atcgtgtaca agtcgccagt  | 2520 |
| [5164] | ggtgtctggg gacacgtctc caggcatct cagcaatgtc tcctccaccg gcagcatcga   | 2580 |
| [5165] | catggtagac tcgccccage tcgccacgct agctgacgag gtgtctgcct cctggccaa   | 2640 |

|        |                                                                    |      |
|--------|--------------------------------------------------------------------|------|
| [5166] | gcagggtttg tgatcaggcc cctggggcgg tcaataattg tggagaggag agaattgagag | 2700 |
| [5167] | agtgtggaaa aaaaaagaat aatgaccccg cccccccct ctgccccag ctgctcctcg    | 2760 |
| [5168] | cagttcggtt aattggttaa tcaactaacc tgcttttgc actcggtt ggctcgggac     | 2820 |
| [5169] | ttcaaaatca gtgatgggag taagagcaaa tttcatctt ccaaattgat gggtaggcta   | 2880 |
| [5170] | gtaataaaat atttaaaaa aaacattcaa aaacatggcc acatccaaca tttcctcagg   | 2940 |
| [5171] | caattccttt tgattctttt ttcttcccc tccatgtaga agaggagaa ggagaggctc    | 3000 |
| [5172] | tgaagctgc ttctgggga tttcaaggga ctgggggtgc caaccacctc tggcctgtt     | 3060 |
| [5173] | gtgggggtgt cacagaggca gtggcagcaa caaaggattt gaaacttgg gtgttcgtgg   | 3120 |
| [5174] | agccacaggc agacgatgtc aacctgtgt gagtgtgacg ggggttggg tggggcggga    | 3180 |
| [5175] | ggccacggg gaggccagg cagggcgtg gcagaggga gaggaagcac aagaagtggg      | 3240 |
| [5176] | agtgggagag gaagccacgt gctggagagt agacatcccc ctcttgccg ctgggagagc   | 3300 |
| [5177] | caaggcctat gccacctgca gcgtctgagc ggccgctgt ccttggtggc cgggggtggg   | 3360 |
| [5178] | ggcctgctgt gggtcagtgt gccaccctc gcaggcagc ctgtgggaga agggacagcg    | 3420 |
| [5179] | ggtaaaaaga gaaggcaagc tggcaggagg gtggcactc gtggatgacc tccttagaaa   | 3480 |
| [5180] | agactgacct tgatgtcttg agagcgtgg cctcttctc cctccctgca gggtagggg     | 3540 |
| [5181] | cctgagttga ggggttccc tctgtccac agaaacctg ttttattgag ttctgaaggt     | 3600 |
| [5182] | tggaactgct gccatgattt tggccactt gcagacctg gactttagg ctaaccagtt     | 3660 |
| [5183] | ctctttgtaa ggactgtgc ctcttgggag acgtccacc gtttccaagc ctgggccact    | 3720 |
| [5184] | ggcatctctg gagtgtgtg gggcttggga ggcaggctc gagccccctg tccttccac     | 3780 |
| [5185] | ggccactgca gtcacccgt ctgcgcgct gtgctgtgt ctgccgtgag agcccaatca     | 3840 |
| [5186] | ctgcctatac cctcatcac acgtcacaat gtccgaatt ccagcctca ccacccttc      | 3900 |
| [5187] | tcagtaatga ccctggttg ttgcaggagg tacctactc atactgagg tgaaattaag     | 3960 |
| [5188] | ggaaggcaaa gtccaggcac aagagtggga cccagcctc tcaactcag ttccactcat    | 4020 |
| [5189] | ccaactggga cctcaccac gaattctatg atctgattc gttccctgtc tcctcctccc    | 4080 |
| [5190] | gtcacagatg tgagccagg cactgtcag ctgtgacct aggtgtttct gccttgttga     | 4140 |
| [5191] | catggagaga gcccttccc ctgagaaggc ctggcccct cctgtgtga gccacagca      | 4200 |
| [5192] | gcaggctggg tgtcttggt gtcagtgtg gcaccaggat ggaagggcaa ggcaccagg     | 4260 |
| [5193] | gcaggccac agtcccgtg tccccactt gcaccctagc ttgtagctgc caacctcca      | 4320 |
| [5194] | gacagccag cccgtgtc agctccacat gcatagtatc agcctccac acccgacaaa      | 4380 |
| [5195] | ggggaacaca ccccttga aatggttct tccccagc cccagctgga agccatgctg       | 4440 |
| [5196] | tctgttctgc tggagcagc gaacatatac atagatgtg ccctgccctc cccatctgca    | 4500 |
| [5197] | ccctgttag ttgtagtgg atttgtctgt ttatgcttg attcaccaga gtgactatga     | 4560 |
| [5198] | tagtgaaaag aaaaaaaaa aaaaaaagg acgcatgtat ctgaaatgc ttgtaaagag     | 4620 |
| [5199] | gtttctaacc caccctcac aggtgtctc cccccaca ctgggactc tgtggcctgt       | 4680 |
| [5200] | gtggtgccac cctgtggg cctcccaagt ttgaaaggc tttcctcagc acctgggacc     | 4740 |
| [5201] | caacagagac cagcttctag cagctaagga ggccgttcag ctgtgacga ggcctgaagc   | 4800 |
| [5202] | acaggattag gactgaagc atgatgtccc ctccctact tcccctggg gctccctgtg     | 4860 |
| [5203] | tcagggcaca gactaggtc tgtggtgtg ctggcttgc gcgcaggat ggttctctc       | 4920 |
| [5204] | ggtcatagcc cgaagtctc tggcagtc aaaggaggc tacaactcct gcatacaga       | 4980 |
| [5205] | aaaaaggaag cactgccag ctgggggat ctgcagctc cagaagctc gtgagcctca      | 5040 |
| [5206] | gccaccctc agactgggt cctctccaag ctgcctctc ggaggggcag cgcagcctc      | 5100 |
| [5207] | caccaagggc cctgcacca cagcaggat tgggatgaat tgctgtctc ggatctgtc      | 5160 |

|        |                                                                    |                  |
|--------|--------------------------------------------------------------------|------------------|
| [5208] | tagaggccca agctgcctgc ctgaggaagg atgacttgac aagtcaggag acactgttcc  | 5220             |
| [5209] | caaagccttg accagagcac ctgagccgc tgaccttgca caaactccat ctgctgccat   | 5280             |
| [5210] | gagaaaaggg aagccgcctt tgcaaaacat tgctgcctaa agaaactcag cagcctcagg  | 5340             |
| [5211] | cccaattctg ccacttctgg tttgggtaca gttaaaggca accctgaggg acttggcagt  | 5400             |
| [5212] | agaaatccag ggcctcccct ggggctggca gcttcgtgtg cagctagagc tttacctgaa  | 5460             |
| [5213] | aggaagtctc tgggcccaga actctccacc aagagcctcc ctgccgttcg ctgagtccca  | 5520             |
| [5214] | gcaattctcc taagttgaag ggatctgaga aggagaagga aatgtggggg agatttggtg  | 5580             |
| [5215] | gtggttagag atatgcccc ctctactctg ccaacagttt cggctgcatt tcttcacgca   | 5640             |
| [5216] | cctcggttcc tcttctgaa gttcttctgc cctgctcttc agcaccatgg gccttcttat   | 5700             |
| [5217] | acggaaggct ctgggactc ccccttctgg ggcaggctct tggggccagc ctaagatcat   | 5760             |
| [5218] | ggtttagggt gatcagtgtt ggcagataaa ttgaaaaggc acgctggctt gtgatcttaa  | 5820             |
| [5219] | atgaggacaa tccccccagg gctgggcaact cctcccctcc cctcacttct cccacctgca | 5880             |
| [5220] | gagccagtgt ccttgggtgg gctagatagg atatactgta tgccggtcc ttcaagctgc   | 5940             |
| [5221] | tgactcactt tatcaatagt tccatttaaa ttgacttcag tggtagact gtatcctgtt   | 6000             |
| [5222] | tgctattgct tgttgtgcta tggggggagg ggggaggaat gtgtaagata gttaacatgg  | 6060             |
| [5223] | gcaaaggag atcttgggtt gcagcactta aactgcctcg taaccctttt catgatttca   | 6120             |
| [5224] | accacatttg ctagaggag ggagcagcca cggagttaga ggcccttggg gtttctcttt   | 6180             |
| [5225] | tccactgaca ggctttccca ggcagctggc tagttcatc cctcccagc caggtgcagg    | 6240             |
| [5226] | cgtaggaata tggacatctg gttgcttgg cctgctgccc tctttcaggg gtcctaagcc   | 6300             |
| [5227] | cacaatcatg cctccctaag accttggcat cttccctct aagccgttgg cacctctgtg   | 6360             |
| [5228] | ccacctctca cactggtcc agacacacag cctgtgcttt tggagctgag atcactcgt    | 6420             |
| [5229] | tcacctcct catctttgtt ctccaagtaa agccacgagg tcggggcgag ggcagagggt   | 6480             |
| [5230] | atcacctgcg tgtcccatct acagacctgc agcttcataa aacttctgat ttctcttcag  | 6540             |
| [5231] | ctttgaaaag ggttaccctg ggcactggcc tagagcctca cctcctaata gacttagccc  | 6600             |
| [5232] | catgagtttg ccatgttgag caggactatt tctggcactt gcaagtccca tgatttcttc  | 6660             |
| [5233] | ggtaattctg aggggtgggg gagggacatg aaatcatctt agcttagctt tctgtctgtg  | 6720             |
| [5234] | aatgtctata tagtgtattg tgtgttttaa caaatgattt acactgactg ttgctgtaaa  | 6780             |
| [5235] | agtgaatttg gaaataaagt tattactctg attaaa                            | 6816             |
| [5236] | <210>                                                              | 306              |
| [5237] | <211>                                                              | 776              |
| [5238] | <212>                                                              | PRT              |
| [5239] | <213>                                                              | 智人(Homo sapiens) |
| [5240] | <400>                                                              | 306              |
| [5241] | Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly    |                  |
| [5242] | 1 5 10 15                                                          |                  |
| [5243] | Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His    |                  |
| [5244] | 20 25 30                                                           |                  |
| [5245] | Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu    |                  |
| [5246] | 35 40 45                                                           |                  |
| [5247] | Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser    |                  |
| [5248] | 50 55 60                                                           |                  |
| [5249] | Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val    |                  |

|        |                                                                 |     |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| [5250] | 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| [5251] | Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu |     |     |     |
| [5252] |                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| [5253] | Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro |     |     |     |
| [5254] |                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| [5255] | Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Glu Pro Glu Ser |     |     |     |
| [5256] |                                                                 | 115 | 120 | 125 |
| [5257] | Gly Lys Val Val Gln Glu Gly Phe Leu Arg Glu Pro Gly Pro Pro Gly |     |     |     |
| [5258] |                                                                 | 130 | 135 | 140 |
| [5259] | Leu Ser His Gln Leu Met Ser Gly Met Pro Gly Ala Pro Leu Leu Pro |     |     |     |
| [5260] |                                                                 | 145 | 150 | 155 |
| [5261] | Glu Gly Pro Arg Glu Ala Thr Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Pro Glu |     |     |     |
| [5262] |                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| [5263] | Asp Thr Glu Gly Gly Arg His Ala Pro Glu Leu Leu Lys His Gln Leu |     |     |     |
| [5264] |                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| [5265] | Leu Gly Asp Leu His Gln Glu Gly Pro Pro Leu Lys Gly Ala Gly Gly |     |     |     |
| [5266] |                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| [5267] | Lys Glu Arg Pro Gly Ser Lys Glu Glu Val Asp Glu Asp Arg Asp Val |     |     |     |
| [5268] |                                                                 | 210 | 215 | 220 |
| [5269] | Asp Glu Ser Ser Pro Gln Asp Ser Pro Pro Ser Lys Ala Ser Pro Ala |     |     |     |
| [5270] |                                                                 | 225 | 230 | 235 |
| [5271] | Gln Asp Gly Arg Pro Pro Gln Thr Ala Ala Arg Glu Ala Thr Ser Ile |     |     |     |
| [5272] |                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| [5273] | Pro Gly Phe Pro Ala Glu Gly Ala Ile Pro Leu Pro Val Asp Phe Leu |     |     |     |
| [5274] |                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| [5275] | Ser Lys Val Ser Thr Glu Ile Pro Ala Ser Glu Pro Asp Gly Pro Ser |     |     |     |
| [5276] |                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| [5277] | Val Gly Arg Ala Lys Gly Gln Asp Ala Pro Leu Glu Phe Thr Phe His |     |     |     |
| [5278] |                                                                 | 290 | 295 | 300 |
| [5279] | Val Glu Ile Thr Pro Asn Val Gln Lys Glu Gln Ala His Ser Glu Glu |     |     |     |
| [5280] |                                                                 | 305 | 310 | 315 |
| [5281] | His Leu Gly Arg Ala Ala Phe Pro Gly Ala Pro Gly Glu Gly Pro Glu |     |     |     |
| [5282] |                                                                 | 325 | 330 | 335 |
| [5283] | Ala Arg Gly Pro Ser Leu Gly Glu Asp Thr Lys Glu Ala Asp Leu Pro |     |     |     |
| [5284] |                                                                 | 340 | 345 | 350 |
| [5285] | Glu Pro Ser Glu Lys Gln Pro Ala Ala Ala Pro Arg Gly Lys Pro Val |     |     |     |
| [5286] |                                                                 | 355 | 360 | 365 |
| [5287] | Ser Arg Val Pro Gln Leu Lys Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp |     |     |     |
| [5288] |                                                                 | 370 | 375 | 380 |
| [5289] | Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Thr Ser Thr Arg Ser Ser |     |     |     |
| [5290] |                                                                 | 385 | 390 | 395 |
| [5291] | Ala Lys Thr Leu Lys Asn Arg Pro Cys Leu Ser Pro Lys His Pro Thr |     |     | 400 |

|        |                                                                 |     |  |     |  |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|--|-----|--|-----|
| [5292] |                                                                 | 405 |  | 410 |  | 415 |
| [5293] | Pro Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ile Gln Pro Ser Ser Pro Ala Val Cys |     |  |     |  |     |
| [5294] |                                                                 | 420 |  | 425 |  | 430 |
| [5295] | Pro Glu Pro Pro Ser Ser Pro Lys Tyr Val Ser Ser Val Thr Ser Arg |     |  |     |  |     |
| [5296] |                                                                 | 435 |  | 440 |  | 445 |
| [5297] | Thr Gly Ser Ser Gly Ala Lys Glu Met Lys Leu Lys Gly Ala Asp Gly |     |  |     |  |     |
| [5298] |                                                                 | 450 |  | 455 |  | 460 |
| [5299] | Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys |     |  |     |  |     |
| [5300] |                                                                 | 465 |  | 470 |  | 475 |
| [5301] | Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro |     |  |     |  |     |
| [5302] |                                                                 | 485 |  | 490 |  | 495 |
| [5303] | Lys Thr Pro Pro Ser Ser Ala Thr Lys Gln Val Gln Arg Arg Pro Pro |     |  |     |  |     |
| [5304] |                                                                 | 500 |  | 505 |  | 510 |
| [5305] | Pro Ala Gly Pro Arg Ser Glu Arg Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp |     |  |     |  |     |
| [5306] |                                                                 | 515 |  | 520 |  | 525 |
| [5307] | Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg |     |  |     |  |     |
| [5308] |                                                                 | 530 |  | 535 |  | 540 |
| [5309] | Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys |     |  |     |  |     |
| [5310] |                                                                 | 545 |  | 550 |  | 555 |
| [5311] | Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser |     |  |     |  |     |
| [5312] |                                                                 | 565 |  | 570 |  | 575 |
| [5313] | Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys |     |  |     |  |     |
| [5314] |                                                                 | 580 |  | 585 |  | 590 |
| [5315] | Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly |     |  |     |  |     |
| [5316] |                                                                 | 595 |  | 600 |  | 605 |
| [5317] | Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser |     |  |     |  |     |
| [5318] |                                                                 | 610 |  | 615 |  | 620 |
| [5319] | Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser |     |  |     |  |     |
| [5320] |                                                                 | 625 |  | 630 |  | 635 |
| [5321] | Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys |     |  |     |  |     |
| [5322] |                                                                 | 645 |  | 650 |  | 655 |
| [5323] | Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val |     |  |     |  |     |
| [5324] |                                                                 | 660 |  | 665 |  | 670 |
| [5325] | Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys |     |  |     |  |     |
| [5326] |                                                                 | 675 |  | 680 |  | 685 |
| [5327] | Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys |     |  |     |  |     |
| [5328] |                                                                 | 690 |  | 695 |  | 700 |
| [5329] | Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys |     |  |     |  |     |
| [5330] |                                                                 | 705 |  | 710 |  | 715 |
| [5331] | Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly |     |  |     |  |     |
| [5332] |                                                                 | 725 |  | 730 |  | 735 |
| [5333] | Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile |     |  |     |  |     |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [5334] | 740                                                             | 745 | 750 |
| [5335] | Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser |     |     |
| [5336] | 755                                                             | 760 | 765 |
| [5337] | Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu                                 |     |     |
| [5338] | 770                                                             | 775 |     |
| [5339] | <210> 307                                                       |     |     |
| [5340] | <211> 20                                                        |     |     |
| [5341] | <212> DNA                                                       |     |     |
| [5342] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [5343] | <220>                                                           |     |     |
| [5344] | <221> 来源                                                        |     |     |
| [5345] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”                                       |     |     |
| [5346] | <400> 307                                                       |     |     |
| [5347] | gcccttctgg cctggagggg 20                                        |     |     |
| [5348] | <210> 308                                                       |     |     |
| [5349] | <211> 20                                                        |     |     |
| [5350] | <212> DNA                                                       |     |     |
| [5351] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [5352] | <220>                                                           |     |     |
| [5353] | <221> 来源                                                        |     |     |
| [5354] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”                                       |     |     |
| [5355] | <400> 308                                                       |     |     |
| [5356] | tggcccttctt ggcctggagg 20                                       |     |     |
| [5357] | <210> 309                                                       |     |     |
| [5358] | <211> 20                                                        |     |     |
| [5359] | <212> DNA                                                       |     |     |
| [5360] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [5361] | <220>                                                           |     |     |
| [5362] | <221> 来源                                                        |     |     |
| [5363] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”                                       |     |     |
| [5364] | <400> 309                                                       |     |     |
| [5365] | gctggtgctt caggttctca 20                                        |     |     |
| [5366] | <210> 310                                                       |     |     |
| [5367] | <211> 20                                                        |     |     |
| [5368] | <212> DNA                                                       |     |     |
| [5369] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [5370] | <220>                                                           |     |     |
| [5371] | <221> 来源                                                        |     |     |
| [5372] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”                                       |     |     |
| [5373] | <400> 310                                                       |     |     |
| [5374] | tcaggtcaac tggttttag 20                                         |     |     |
| [5375] | <210> 311                                                       |     |     |

[5376] <211> 20  
[5377] <212> DNA  
[5378] <213> 人工序列  
[5379] <220>  
[5380] <221> 来源  
[5381] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5382] <400> 311  
[5383] tgctcaggtc aactggtttg 20  
[5384] <210> 312  
[5385] <211> 20  
[5386] <212> DNA  
[5387] <213> 人工序列  
[5388] <220>  
[5389] <221> 来源  
[5390] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5391] <400> 312  
[5392] ttgctcaggt caactggttt 20  
[5393] <210> 313  
[5394] <211> 20  
[5395] <212> DNA  
[5396] <213> 人工序列  
[5397] <220>  
[5398] <221> 来源  
[5399] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5400] <400> 313  
[5401] ccttgctcag gtcaactggt 20  
[5402] <210> 314  
[5403] <211> 20  
[5404] <212> DNA  
[5405] <213> 人工序列  
[5406] <220>  
[5407] <221> 来源  
[5408] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5409] <400> 314  
[5410] ccctcttcta catgagggg 20  
[5411] <210> 315  
[5412] <211> 20  
[5413] <212> DNA  
[5414] <213> 人工序列  
[5415] <220>  
[5416] <221> 来源  
[5417] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [5418] | <400> 315                 |
| [5419] | ttctccctct tctacatgga 20  |
| [5420] | <210> 316                 |
| [5421] | <211> 20                  |
| [5422] | <212> DNA                 |
| [5423] | <213> 人工序列                |
| [5424] | <220>                     |
| [5425] | <221> 来源                  |
| [5426] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [5427] | <400> 316                 |
| [5428] | cttctccctc ttctacatgg 20  |
| [5429] | <210> 317                 |
| [5430] | <211> 20                  |
| [5431] | <212> DNA                 |
| [5432] | <213> 人工序列                |
| [5433] | <220>                     |
| [5434] | <221> 来源                  |
| [5435] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [5436] | <400> 317                 |
| [5437] | ccttctccct cttctacatg 20  |
| [5438] | <210> 318                 |
| [5439] | <211> 20                  |
| [5440] | <212> DNA                 |
| [5441] | <213> 人工序列                |
| [5442] | <220>                     |
| [5443] | <221> 来源                  |
| [5444] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [5445] | <400> 318                 |
| [5446] | caaatccttt gttgctgcca 20  |
| [5447] | <210> 319                 |
| [5448] | <211> 20                  |
| [5449] | <212> DNA                 |
| [5450] | <213> 人工序列                |
| [5451] | <220>                     |
| [5452] | <221> 来源                  |
| [5453] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [5454] | <400> 319                 |
| [5455] | tcaaatcctt tgttgctgcc 20  |
| [5456] | <210> 320                 |
| [5457] | <211> 20                  |
| [5458] | <212> DNA                 |
| [5459] | <213> 人工序列                |

[5460] <220>  
[5461] <221> 来源  
[5462] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5463] <400> 320  
[5464] tggctccacg aacacaccaa 20  
[5465] <210> 321  
[5466] <211> 20  
[5467] <212> DNA  
[5468] <213> 人工序列  
[5469] <220>  
[5470] <221> 来源  
[5471] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5472] <400> 321  
[5473] gtggctccac gaacacacca 20  
[5474] <210> 322  
[5475] <211> 20  
[5476] <212> DNA  
[5477] <213> 人工序列  
[5478] <220>  
[5479] <221> 来源  
[5480] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5481] <400> 322  
[5482] tgtggctcca cgaacacacc 20  
[5483] <210> 323  
[5484] <211> 20  
[5485] <212> DNA  
[5486] <213> 人工序列  
[5487] <220>  
[5488] <221> 来源  
[5489] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5490] <400> 323  
[5491] ctgtggctcc acgaacacac 20  
[5492] <210> 324  
[5493] <211> 20  
[5494] <212> DNA  
[5495] <213> 人工序列  
[5496] <220>  
[5497] <221> 来源  
[5498] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5499] <400> 324  
[5500] cctgtggctc cacgaacaca 20  
[5501] <210> 325

[5502] <211> 20  
[5503] <212> DNA  
[5504] <213> 人工序列  
[5505] <220>  
[5506] <221> 来源  
[5507] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5508] <400> 325  
[5509] gcctgtggct ccacgaacac 20  
[5510] <210> 326  
[5511] <211> 20  
[5512] <212> DNA  
[5513] <213> 人工序列  
[5514] <220>  
[5515] <221> 来源  
[5516] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5517] <400> 326  
[5518] tgcctgtggc tccacgaaca 20  
[5519] <210> 327  
[5520] <211> 20  
[5521] <212> DNA  
[5522] <213> 人工序列  
[5523] <220>  
[5524] <221> 来源  
[5525] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5526] <400> 327  
[5527] ctgcctgtgg ctccacgaac 20  
[5528] <210> 328  
[5529] <211> 20  
[5530] <212> DNA  
[5531] <213> 人工序列  
[5532] <220>  
[5533] <221> 来源  
[5534] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5535] <400> 328  
[5536] tctgcctgtg gctccacgaa 20  
[5537] <210> 329  
[5538] <211> 20  
[5539] <212> DNA  
[5540] <213> 人工序列  
[5541] <220>  
[5542] <221> 来源  
[5543] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[5544] <400> 329  
[5545] gtctgcctgt ggctccacga 20  
[5546] <210> 330  
[5547] <211> 20  
[5548] <212> DNA  
[5549] <213> 人工序列  
[5550] <220>  
[5551] <221> 来源  
[5552] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5553] <400> 330  
[5554] cgtctgcctg ttgctccacg 20  
[5555] <210> 331  
[5556] <211> 20  
[5557] <212> DNA  
[5558] <213> 人工序列  
[5559] <220>  
[5560] <221> 来源  
[5561] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5562] <400> 331  
[5563] tcgtctgcct gtggctccac 20  
[5564] <210> 332  
[5565] <211> 20  
[5566] <212> DNA  
[5567] <213> 人工序列  
[5568] <220>  
[5569] <221> 来源  
[5570] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5571] <400> 332  
[5572] atcgtctgcc tgtggtcca 20  
[5573] <210> 333  
[5574] <211> 20  
[5575] <212> DNA  
[5576] <213> 人工序列  
[5577] <220>  
[5578] <221> 来源  
[5579] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5580] <400> 333  
[5581] catcgtctgc ctgtggtcc 20  
[5582] <210> 334  
[5583] <211> 20  
[5584] <212> DNA  
[5585] <213> 人工序列

[5586] <220>  
[5587] <221> 来源  
[5588] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5589] <400> 334  
[5590] acatcgtctg cctgtggctc 20  
[5591] <210> 335  
[5592] <211> 20  
[5593] <212> DNA  
[5594] <213> 人工序列  
[5595] <220>  
[5596] <221> 来源  
[5597] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5598] <400> 335  
[5599] gacatcgtct gcctgtggct 20  
[5600] <210> 336  
[5601] <211> 20  
[5602] <212> DNA  
[5603] <213> 人工序列  
[5604] <220>  
[5605] <221> 来源  
[5606] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5607] <400> 336  
[5608] tgacatcgctc tgcctgtggc 20  
[5609] <210> 337  
[5610] <211> 20  
[5611] <212> DNA  
[5612] <213> 人工序列  
[5613] <220>  
[5614] <221> 来源  
[5615] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5616] <400> 337  
[5617] ttgacatcgt ctgcctgtgg 20  
[5618] <210> 338  
[5619] <211> 20  
[5620] <212> DNA  
[5621] <213> 人工序列  
[5622] <220>  
[5623] <221> 来源  
[5624] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5625] <400> 338  
[5626] gttgacatcg tctgcctgtg 20  
[5627] <210> 339

[5628] <211> 20  
[5629] <212> DNA  
[5630] <213> 人工序列  
[5631] <220>  
[5632] <221> 来源  
[5633] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5634] <400> 339  
[5635] aggttgacat cgtctgcctg 20  
[5636] <210> 340  
[5637] <211> 20  
[5638] <212> DNA  
[5639] <213> 人工序列  
[5640] <220>  
[5641] <221> 来源  
[5642] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5643] <400> 340  
[5644] aaggttgaca tcgtctgcct 20  
[5645] <210> 341  
[5646] <211> 20  
[5647] <212> DNA  
[5648] <213> 人工序列  
[5649] <220>  
[5650] <221> 来源  
[5651] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5652] <400> 341  
[5653] caaggttgac atcgtctgcc 20  
[5654] <210> 342  
[5655] <211> 20  
[5656] <212> DNA  
[5657] <213> 人工序列  
[5658] <220>  
[5659] <221> 来源  
[5660] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5661] <400> 342  
[5662] acaaggttga catcgtctgc 20  
[5663] <210> 343  
[5664] <211> 20  
[5665] <212> DNA  
[5666] <213> 人工序列  
[5667] <220>  
[5668] <221> 来源  
[5669] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[5670] <400> 343  
[5671] cacaaggttg acatcgtctg 20  
[5672] <210> 344  
[5673] <211> 20  
[5674] <212> DNA  
[5675] <213> 人工序列  
[5676] <220>  
[5677] <221> 来源  
[5678] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5679] <400> 344  
[5680] acacaaggtt gacatcgtct 20  
[5681] <210> 345  
[5682] <211> 20  
[5683] <212> DNA  
[5684] <213> 人工序列  
[5685] <220>  
[5686] <221> 来源  
[5687] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5688] <400> 345  
[5689] cacacaaggt tgacatcgtc 20  
[5690] <210> 346  
[5691] <211> 20  
[5692] <212> DNA  
[5693] <213> 人工序列  
[5694] <220>  
[5695] <221> 来源  
[5696] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5697] <400> 346  
[5698] tcacacaagg ttgacatcgt 20  
[5699] <210> 347  
[5700] <211> 20  
[5701] <212> DNA  
[5702] <213> 人工序列  
[5703] <220>  
[5704] <221> 来源  
[5705] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5706] <400> 347  
[5707] ctcacacaag gttgacatcg 20  
[5708] <210> 348  
[5709] <211> 20  
[5710] <212> DNA  
[5711] <213> 人工序列

[5712] <220>  
[5713] <221> 来源  
[5714] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5715] <400> 348  
[5716] actcacacaa ggttgacatc 20  
[5717] <210> 349  
[5718] <211> 20  
[5719] <212> DNA  
[5720] <213> 人工序列  
[5721] <220>  
[5722] <221> 来源  
[5723] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5724] <400> 349  
[5725] cactcacaca aggttgacat 20  
[5726] <210> 350  
[5727] <211> 20  
[5728] <212> DNA  
[5729] <213> 人工序列  
[5730] <220>  
[5731] <221> 来源  
[5732] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5733] <400> 350  
[5734] acactcacac aaggttgaca 20  
[5735] <210> 351  
[5736] <211> 20  
[5737] <212> DNA  
[5738] <213> 人工序列  
[5739] <220>  
[5740] <221> 来源  
[5741] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5742] <400> 351  
[5743] cacactcaca caaggttgac 20  
[5744] <210> 352  
[5745] <211> 20  
[5746] <212> DNA  
[5747] <213> 人工序列  
[5748] <220>  
[5749] <221> 来源  
[5750] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5751] <400> 352  
[5752] tcacactcac acaaggttga 20  
[5753] <210> 353

[5754] <211> 20  
[5755] <212> DNA  
[5756] <213> 人工序列  
[5757] <220>  
[5758] <221> 来源  
[5759] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5760] <400> 353  
[5761] gtcacactca cacaaggttg 20  
[5762] <210> 354  
[5763] <211> 20  
[5764] <212> DNA  
[5765] <213> 人工序列  
[5766] <220>  
[5767] <221> 来源  
[5768] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5769] <400> 354  
[5770] cgtcacactc acacaaggtt 20  
[5771] <210> 355  
[5772] <211> 20  
[5773] <212> DNA  
[5774] <213> 人工序列  
[5775] <220>  
[5776] <221> 来源  
[5777] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5778] <400> 355  
[5779] ccgtcacact cacacaaggt 20  
[5780] <210> 356  
[5781] <211> 20  
[5782] <212> DNA  
[5783] <213> 人工序列  
[5784] <220>  
[5785] <221> 来源  
[5786] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5787] <400> 356  
[5788] ccccgtcaca ctcacacaag 20  
[5789] <210> 357  
[5790] <211> 20  
[5791] <212> DNA  
[5792] <213> 人工序列  
[5793] <220>  
[5794] <221> 来源  
[5795] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [5796] | <400> 357                 |
| [5797] | cccttctccc acaggctgcc 20  |
| [5798] | <210> 358                 |
| [5799] | <211> 20                  |
| [5800] | <212> DNA                 |
| [5801] | <213> 人工序列                |
| [5802] | <220>                     |
| [5803] | <221> 来源                  |
| [5804] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [5805] | <400> 358                 |
| [5806] | catcaaggtc agtcttttct 20  |
| [5807] | <210> 359                 |
| [5808] | <211> 20                  |
| [5809] | <212> DNA                 |
| [5810] | <213> 人工序列                |
| [5811] | <220>                     |
| [5812] | <221> 来源                  |
| [5813] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [5814] | <400> 359                 |
| [5815] | ccaaccttca gaactcaata 20  |
| [5816] | <210> 360                 |
| [5817] | <211> 20                  |
| [5818] | <212> DNA                 |
| [5819] | <213> 人工序列                |
| [5820] | <220>                     |
| [5821] | <221> 来源                  |
| [5822] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [5823] | <400> 360                 |
| [5824] | tccaaccttc agaactcaat 20  |
| [5825] | <210> 361                 |
| [5826] | <211> 20                  |
| [5827] | <212> DNA                 |
| [5828] | <213> 人工序列                |
| [5829] | <220>                     |
| [5830] | <221> 来源                  |
| [5831] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [5832] | <400> 361                 |
| [5833] | ttccaacctt cagaactcaa 20  |
| [5834] | <210> 362                 |
| [5835] | <211> 20                  |
| [5836] | <212> DNA                 |
| [5837] | <213> 人工序列                |

[5838] <220>  
[5839] <221> 来源  
[5840] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5841] <400> 362  
[5842] gttccaacct tcagaactca 20  
[5843] <210> 363  
[5844] <211> 20  
[5845] <212> DNA  
[5846] <213> 人工序列  
[5847] <220>  
[5848] <221> 来源  
[5849] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5850] <400> 363  
[5851] agttccaacc ttcagaactc 20  
[5852] <210> 364  
[5853] <211> 20  
[5854] <212> DNA  
[5855] <213> 人工序列  
[5856] <220>  
[5857] <221> 来源  
[5858] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5859] <400> 364  
[5860] cagttccaac cttcagaact 20  
[5861] <210> 365  
[5862] <211> 20  
[5863] <212> DNA  
[5864] <213> 人工序列  
[5865] <220>  
[5866] <221> 来源  
[5867] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5868] <400> 365  
[5869] gcagttccaa cttcagaac 20  
[5870] <210> 366  
[5871] <211> 20  
[5872] <212> DNA  
[5873] <213> 人工序列  
[5874] <220>  
[5875] <221> 来源  
[5876] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5877] <400> 366  
[5878] gtcccaggtc tgcaaagtgg 20  
[5879] <210> 367

[5880] <211> 20  
[5881] <212> DNA  
[5882] <213> 人工序列  
[5883] <220>  
[5884] <221> 来源  
[5885] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5886] <400> 367  
[5887] aagtcccagg tctgcaaagt 20  
[5888] <210> 368  
[5889] <211> 20  
[5890] <212> DNA  
[5891] <213> 人工序列  
[5892] <220>  
[5893] <221> 来源  
[5894] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5895] <400> 368  
[5896] aaagtcccag gtctgcaaag 20  
[5897] <210> 369  
[5898] <211> 20  
[5899] <212> DNA  
[5900] <213> 人工序列  
[5901] <220>  
[5902] <221> 来源  
[5903] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5904] <400> 369  
[5905] ggcacaagtc cttacaaaga 20  
[5906] <210> 370  
[5907] <211> 20  
[5908] <212> DNA  
[5909] <213> 人工序列  
[5910] <220>  
[5911] <221> 来源  
[5912] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5913] <400> 370  
[5914] aggcaagaag cttacaaag 20  
[5915] <210> 371  
[5916] <211> 20  
[5917] <212> DNA  
[5918] <213> 人工序列  
[5919] <220>  
[5920] <221> 来源  
[5921] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

- [5922] <400> 371  
[5923] tcaccctcag tatggagtag 20  
[5924] <210> 372  
[5925] <211> 20  
[5926] <212> DNA  
[5927] <213> 人工序列  
[5928] <220>  
[5929] <221> 来源  
[5930] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5931] <400> 372  
[5932] ttcaccctca gtatggagta 20  
[5933] <210> 373  
[5934] <211> 20  
[5935] <212> DNA  
[5936] <213> 人工序列  
[5937] <220>  
[5938] <221> 来源  
[5939] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5940] <400> 373  
[5941] tttcaccctc agtatggagt 20  
[5942] <210> 374  
[5943] <211> 20  
[5944] <212> DNA  
[5945] <213> 人工序列  
[5946] <220>  
[5947] <221> 来源  
[5948] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5949] <400> 374  
[5950] atttcaccct cagtatggag 20  
[5951] <210> 375  
[5952] <211> 20  
[5953] <212> DNA  
[5954] <213> 人工序列  
[5955] <220>  
[5956] <221> 来源  
[5957] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5958] <400> 375  
[5959] aatttcaccc tcagtatgga 20  
[5960] <210> 376  
[5961] <211> 20  
[5962] <212> DNA  
[5963] <213> 人工序列

[5964] <220>  
[5965] <221> 来源  
[5966] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5967] <400> 376  
[5968] ccttaatttc accctcagta 20  
[5969] <210> 377  
[5970] <211> 20  
[5971] <212> DNA  
[5972] <213> 人工序列  
[5973] <220>  
[5974] <221> 来源  
[5975] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5976] <400> 377  
[5977] cccttaattt caccctcagt 20  
[5978] <210> 378  
[5979] <211> 20  
[5980] <212> DNA  
[5981] <213> 人工序列  
[5982] <220>  
[5983] <221> 来源  
[5984] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5985] <400> 378  
[5986] tcccttaatt tcaccctcag 20  
[5987] <210> 379  
[5988] <211> 20  
[5989] <212> DNA  
[5990] <213> 人工序列  
[5991] <220>  
[5992] <221> 来源  
[5993] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[5994] <400> 379  
[5995] ttcccttaat ttcaccctca 20  
[5996] <210> 380  
[5997] <211> 20  
[5998] <212> DNA  
[5999] <213> 人工序列  
[6000] <220>  
[6001] <221> 来源  
[6002] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6003] <400> 380  
[6004] cttcccttaa tttcaccctc 20  
[6005] <210> 381

[6006] <211> 20  
[6007] <212> DNA  
[6008] <213> 人工序列  
[6009] <220>  
[6010] <221> 来源  
[6011] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6012] <400> 381  
[6013] actcttgtgc ctggactttg 20  
[6014] <210> 382  
[6015] <211> 20  
[6016] <212> DNA  
[6017] <213> 人工序列  
[6018] <220>  
[6019] <221> 来源  
[6020] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6021] <400> 382  
[6022] cactcttgtg cctggacttt 20  
[6023] <210> 383  
[6024] <211> 20  
[6025] <212> DNA  
[6026] <213> 人工序列  
[6027] <220>  
[6028] <221> 来源  
[6029] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6030] <400> 383  
[6031] ccactcttgt gcctggactt 20  
[6032] <210> 384  
[6033] <211> 20  
[6034] <212> DNA  
[6035] <213> 人工序列  
[6036] <220>  
[6037] <221> 来源  
[6038] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6039] <400> 384  
[6040] cccactcttg tgcctggact 20  
[6041] <210> 385  
[6042] <211> 20  
[6043] <212> DNA  
[6044] <213> 人工序列  
[6045] <220>  
[6046] <221> 来源  
[6047] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

- [6048] <400> 385  
[6049] tcccactctt gtgcctggac 20  
[6050] <210> 386  
[6051] <211> 20  
[6052] <212> DNA  
[6053] <213> 人工序列  
[6054] <220>  
[6055] <221> 来源  
[6056] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6057] <400> 386  
[6058] gtcccactct tgtgcctgga 20  
[6059] <210> 387  
[6060] <211> 20  
[6061] <212> DNA  
[6062] <213> 人工序列  
[6063] <220>  
[6064] <221> 来源  
[6065] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6066] <400> 387  
[6067] ggtcccactc ttgtgcctgg 20  
[6068] <210> 388  
[6069] <211> 20  
[6070] <212> DNA  
[6071] <213> 人工序列  
[6072] <220>  
[6073] <221> 来源  
[6074] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6075] <400> 388  
[6076] ggggtcccact cttgtgcctg 20  
[6077] <210> 389  
[6078] <211> 20  
[6079] <212> DNA  
[6080] <213> 人工序列  
[6081] <220>  
[6082] <221> 来源  
[6083] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6084] <400> 389  
[6085] gtgccctggc tcacatctgt 20  
[6086] <210> 390  
[6087] <211> 20  
[6088] <212> DNA  
[6089] <213> 人工序列

[6090] <220>  
[6091] <221> 来源  
[6092] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6093] <400> 390  
[6094] agtggccctgg ctcacatctg 20  
[6095] <210> 391  
[6096] <211> 20  
[6097] <212> DNA  
[6098] <213> 人工序列  
[6099] <220>  
[6100] <221> 来源  
[6101] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6102] <400> 391  
[6103] cagtggccctg gctcacatct 20  
[6104] <210> 392  
[6105] <211> 20  
[6106] <212> DNA  
[6107] <213> 人工序列  
[6108] <220>  
[6109] <221> 来源  
[6110] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6111] <400> 392  
[6112] gcagtggccct ggctcacatc 20  
[6113] <210> 393  
[6114] <211> 20  
[6115] <212> DNA  
[6116] <213> 人工序列  
[6117] <220>  
[6118] <221> 来源  
[6119] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6120] <400> 393  
[6121] agcagtggccc ttggtcacat 20  
[6122] <210> 394  
[6123] <211> 20  
[6124] <212> DNA  
[6125] <213> 人工序列  
[6126] <220>  
[6127] <221> 来源  
[6128] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6129] <400> 394  
[6130] tgagcagtgc cctgggtcac 20  
[6131] <210> 395

[6132] <211> 20  
[6133] <212> DNA  
[6134] <213> 人工序列  
[6135] <220>  
[6136] <221> 来源  
[6137] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6138] <400> 395  
[6139] gcatggcttc cagctgggac 20  
[6140] <210> 396  
[6141] <211> 20  
[6142] <212> DNA  
[6143] <213> 人工序列  
[6144] <220>  
[6145] <221> 来源  
[6146] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6147] <400> 396  
[6148] agctgctcca gcagaacaga 20  
[6149] <210> 397  
[6150] <211> 20  
[6151] <212> DNA  
[6152] <213> 人工序列  
[6153] <220>  
[6154] <221> 来源  
[6155] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6156] <400> 397  
[6157] tatatgttca gctgctccag 20  
[6158] <210> 398  
[6159] <211> 20  
[6160] <212> DNA  
[6161] <213> 人工序列  
[6162] <220>  
[6163] <221> 来源  
[6164] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6165] <400> 398  
[6166] gtatatgttc agctgctcca 20  
[6167] <210> 399  
[6168] <211> 20  
[6169] <212> DNA  
[6170] <213> 人工序列  
[6171] <220>  
[6172] <221> 来源  
[6173] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [6174] | <400> 399                 |
| [6175] | tgtatatgtt cagctgctcc 20  |
| [6176] | <210> 400                 |
| [6177] | <211> 20                  |
| [6178] | <212> DNA                 |
| [6179] | <213> 人工序列                |
| [6180] | <220>                     |
| [6181] | <221> 来源                  |
| [6182] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6183] | <400> 400                 |
| [6184] | gcagggaac atctatgtat 20   |
| [6185] | <210> 401                 |
| [6186] | <211> 20                  |
| [6187] | <212> DNA                 |
| [6188] | <213> 人工序列                |
| [6189] | <220>                     |
| [6190] | <221> 来源                  |
| [6191] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6192] | <400> 401                 |
| [6193] | ggcagggaac catctatgta 20  |
| [6194] | <210> 402                 |
| [6195] | <211> 20                  |
| [6196] | <212> DNA                 |
| [6197] | <213> 人工序列                |
| [6198] | <220>                     |
| [6199] | <221> 来源                  |
| [6200] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6201] | <400> 402                 |
| [6202] | gggcagggaac acatctatgt 20 |
| [6203] | <210> 403                 |
| [6204] | <211> 20                  |
| [6205] | <212> DNA                 |
| [6206] | <213> 人工序列                |
| [6207] | <220>                     |
| [6208] | <221> 来源                  |
| [6209] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6210] | <400> 403                 |
| [6211] | tcactctggt gaatccaagc 20  |
| [6212] | <210> 404                 |
| [6213] | <211> 20                  |
| [6214] | <212> DNA                 |
| [6215] | <213> 人工序列                |

[6216] <220>  
[6217] <221> 来源  
[6218] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6219] <400> 404  
[6220] gtcactctgg tgaatccaag 20  
[6221] <210> 405  
[6222] <211> 20  
[6223] <212> DNA  
[6224] <213> 人工序列  
[6225] <220>  
[6226] <221> 来源  
[6227] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6228] <400> 405  
[6229] agtcactctg gtgaatccaa 20  
[6230] <210> 406  
[6231] <211> 20  
[6232] <212> DNA  
[6233] <213> 人工序列  
[6234] <220>  
[6235] <221> 来源  
[6236] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6237] <400> 406  
[6238] tagtcactct ggtgaatcca 20  
[6239] <210> 407  
[6240] <211> 20  
[6241] <212> DNA  
[6242] <213> 人工序列  
[6243] <220>  
[6244] <221> 来源  
[6245] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6246] <400> 407  
[6247] atagtcactc tggatgaatcc 20  
[6248] <210> 408  
[6249] <211> 20  
[6250] <212> DNA  
[6251] <213> 人工序列  
[6252] <220>  
[6253] <221> 来源  
[6254] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6255] <400> 408  
[6256] catagtcact ctggatgaatc 20  
[6257] <210> 409

[6258] <211> 20  
[6259] <212> DNA  
[6260] <213> 人工序列  
[6261] <220>  
[6262] <221> 来源  
[6263] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6264] <400> 409  
[6265] tcatagtcac tctggtgaat 20  
[6266] <210> 410  
[6267] <211> 20  
[6268] <212> DNA  
[6269] <213> 人工序列  
[6270] <220>  
[6271] <221> 来源  
[6272] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6273] <400> 410  
[6274] ctggtctctg ttgggtccca 20  
[6275] <210> 411  
[6276] <211> 20  
[6277] <212> DNA  
[6278] <213> 人工序列  
[6279] <220>  
[6280] <221> 来源  
[6281] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6282] <400> 411  
[6283] atcctgtgct tcaggccttc 20  
[6284] <210> 412  
[6285] <211> 20  
[6286] <212> DNA  
[6287] <213> 人工序列  
[6288] <220>  
[6289] <221> 来源  
[6290] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6291] <400> 412  
[6292] aatcctgtgc ttcaggcctt 20  
[6293] <210> 413  
[6294] <211> 20  
[6295] <212> DNA  
[6296] <213> 人工序列  
[6297] <220>  
[6298] <221> 来源  
[6299] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [6300] | <400> 413                 |
| [6301] | ctaatacctgt gcttcaggcc 20 |
| [6302] | <210> 414                 |
| [6303] | <211> 20                  |
| [6304] | <212> DNA                 |
| [6305] | <213> 人工序列                |
| [6306] | <220>                     |
| [6307] | <221> 来源                  |
| [6308] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6309] | <400> 414                 |
| [6310] | cctaatacctg tgcttcaggc 20 |
| [6311] | <210> 415                 |
| [6312] | <211> 20                  |
| [6313] | <212> DNA                 |
| [6314] | <213> 人工序列                |
| [6315] | <220>                     |
| [6316] | <221> 来源                  |
| [6317] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6318] | <400> 415                 |
| [6319] | tcctaatacct gtgcttcagg 20 |
| [6320] | <210> 416                 |
| [6321] | <211> 20                  |
| [6322] | <212> DNA                 |
| [6323] | <213> 人工序列                |
| [6324] | <220>                     |
| [6325] | <221> 来源                  |
| [6326] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6327] | <400> 416                 |
| [6328] | gtcctaatacc tgtgcttcag 20 |
| [6329] | <210> 417                 |
| [6330] | <211> 20                  |
| [6331] | <212> DNA                 |
| [6332] | <213> 人工序列                |
| [6333] | <220>                     |
| [6334] | <221> 来源                  |
| [6335] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6336] | <400> 417                 |
| [6337] | agtcctaatac ctgtgcttca 20 |
| [6338] | <210> 418                 |
| [6339] | <211> 20                  |
| [6340] | <212> DNA                 |
| [6341] | <213> 人工序列                |

[6342] <220>  
[6343] <221> 来源  
[6344] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6345] <400> 418  
[6346] cagtcctaatt cctgtgcttc 20  
[6347] <210> 419  
[6348] <211> 20  
[6349] <212> DNA  
[6350] <213> 人工序列  
[6351] <220>  
[6352] <221> 来源  
[6353] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6354] <400> 419  
[6355] tcagtcctaa tcctgtgctt 20  
[6356] <210> 420  
[6357] <211> 20  
[6358] <212> DNA  
[6359] <213> 人工序列  
[6360] <220>  
[6361] <221> 来源  
[6362] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6363] <400> 420  
[6364] ttcagtccta atcctgtgct 20  
[6365] <210> 421  
[6366] <211> 20  
[6367] <212> DNA  
[6368] <213> 人工序列  
[6369] <220>  
[6370] <221> 来源  
[6371] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6372] <400> 421  
[6373] cttcagtcct aatcctgtgc 20  
[6374] <210> 422  
[6375] <211> 20  
[6376] <212> DNA  
[6377] <213> 人工序列  
[6378] <220>  
[6379] <221> 来源  
[6380] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6381] <400> 422  
[6382] gcttcagtcc taatcctgtg 20  
[6383] <210> 423

[6384] <211> 20  
[6385] <212> DNA  
[6386] <213> 人工序列  
[6387] <220>  
[6388] <221> 来源  
[6389] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6390] <400> 423  
[6391] ggagttgtaa gcctcctttg 20  
[6392] <210> 424  
[6393] <211> 20  
[6394] <212> DNA  
[6395] <213> 人工序列  
[6396] <220>  
[6397] <221> 来源  
[6398] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6399] <400> 424  
[6400] gctctggtca aggctttggg 20  
[6401] <210> 425  
[6402] <211> 20  
[6403] <212> DNA  
[6404] <213> 人工序列  
[6405] <220>  
[6406] <221> 来源  
[6407] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6408] <400> 425  
[6409] tgctctggtc aaggctttgg 20  
[6410] <210> 426  
[6411] <211> 20  
[6412] <212> DNA  
[6413] <213> 人工序列  
[6414] <220>  
[6415] <221> 来源  
[6416] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6417] <400> 426  
[6418] gtgctctggt caaggctttg 20  
[6419] <210> 427  
[6420] <211> 20  
[6421] <212> DNA  
[6422] <213> 人工序列  
[6423] <220>  
[6424] <221> 来源  
[6425] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [6426] | <400> 427                 |
| [6427] | ggtgctcttg tcaaggcttt 20  |
| [6428] | <210> 428                 |
| [6429] | <211> 20                  |
| [6430] | <212> DNA                 |
| [6431] | <213> 人工序列                |
| [6432] | <220>                     |
| [6433] | <221> 来源                  |
| [6434] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6435] | <400> 428                 |
| [6436] | tgaggctgctc tggccaaggc 20 |
| [6437] | <210> 429                 |
| [6438] | <211> 20                  |
| [6439] | <212> DNA                 |
| [6440] | <213> 人工序列                |
| [6441] | <220>                     |
| [6442] | <221> 来源                  |
| [6443] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6444] | <400> 429                 |
| [6445] | tttctcatgg cagcagatgg 20  |
| [6446] | <210> 430                 |
| [6447] | <211> 20                  |
| [6448] | <212> DNA                 |
| [6449] | <213> 人工序列                |
| [6450] | <220>                     |
| [6451] | <221> 来源                  |
| [6452] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6453] | <400> 430                 |
| [6454] | tgctgagttt ctttaggcag 20  |
| [6455] | <210> 431                 |
| [6456] | <211> 20                  |
| [6457] | <212> DNA                 |
| [6458] | <213> 人工序列                |
| [6459] | <220>                     |
| [6460] | <221> 来源                  |
| [6461] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [6462] | <400> 431                 |
| [6463] | ctgctgagtt tctttaggca 20  |
| [6464] | <210> 432                 |
| [6465] | <211> 20                  |
| [6466] | <212> DNA                 |
| [6467] | <213> 人工序列                |

[6468] <220>  
[6469] <221> 来源  
[6470] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[6471] <400> 432  
[6472] gctgctgagt ttctttaggc 20  
[6473] <210> 433  
[6474] <211> 20  
[6475] <212> DNA  
[6476] <213> 人工序列  
[6477] <220>  
[6478] <221> 来源  
[6479] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[6480] <400> 433  
[6481] ggctgctgag tttctttagg 20  
[6482] <210> 434  
[6483] <211> 20  
[6484] <212> DNA  
[6485] <213> 人工序列  
[6486] <220>  
[6487] <221> 来源  
[6488] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[6489] <400> 434  
[6490] aggctgctga gtttctttag 20  
[6491] <210> 435  
[6492] <211> 20  
[6493] <212> DNA  
[6494] <213> 人工序列  
[6495] <220>  
[6496] <221> 来源  
[6497] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[6498] <400> 435  
[6499] gaggctgctg agtttcttta 20  
[6500] <210> 436  
[6501] <211> 20  
[6502] <212> DNA  
[6503] <213> 人工序列  
[6504] <220>  
[6505] <221> 来源  
[6506] <223> /注="人工序列说明:合成的寡核苷酸"  
[6507] <400> 436  
[6508] tgaggctgct gagtttcttt 20  
[6509] <210> 437

[6510] <211> 20  
[6511] <212> DNA  
[6512] <213> 人工序列  
[6513] <220>  
[6514] <221> 来源  
[6515] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6516] <400> 437  
[6517] ctgccaagtc cctcagggtt 20  
[6518] <210> 438  
[6519] <211> 20  
[6520] <212> DNA  
[6521] <213> 人工序列  
[6522] <220>  
[6523] <221> 来源  
[6524] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6525] <400> 438  
[6526] actgccaagt ccctcagggt 20  
[6527] <210> 439  
[6528] <211> 20  
[6529] <212> DNA  
[6530] <213> 人工序列  
[6531] <220>  
[6532] <221> 来源  
[6533] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6534] <400> 439  
[6535] tactgccaag tccctcaggg 20  
[6536] <210> 440  
[6537] <211> 20  
[6538] <212> DNA  
[6539] <213> 人工序列  
[6540] <220>  
[6541] <221> 来源  
[6542] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6543] <400> 440  
[6544] ctactgccaa gtccctcagg 20  
[6545] <210> 441  
[6546] <211> 20  
[6547] <212> DNA  
[6548] <213> 人工序列  
[6549] <220>  
[6550] <221> 来源  
[6551] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[6552] <400> 441  
[6553] tctactgccagtcctcag 20  
[6554] <210> 442  
[6555] <211> 20  
[6556] <212> DNA  
[6557] <213> 人工序列  
[6558] <220>  
[6559] <221> 来源  
[6560] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6561] <400> 442  
[6562] ttctactgcc aagtcctca 20  
[6563] <210> 443  
[6564] <211> 20  
[6565] <212> DNA  
[6566] <213> 人工序列  
[6567] <220>  
[6568] <221> 来源  
[6569] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6570] <400> 443  
[6571] tttctactgc caagtcctc 20  
[6572] <210> 444  
[6573] <211> 20  
[6574] <212> DNA  
[6575] <213> 人工序列  
[6576] <220>  
[6577] <221> 来源  
[6578] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6579] <400> 444  
[6580] atttctactg ccaagtcct 20  
[6581] <210> 445  
[6582] <211> 20  
[6583] <212> DNA  
[6584] <213> 人工序列  
[6585] <220>  
[6586] <221> 来源  
[6587] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6588] <400> 445  
[6589] gatttctact gccagtcctc 20  
[6590] <210> 446  
[6591] <211> 20  
[6592] <212> DNA  
[6593] <213> 人工序列

[6594] <220>  
[6595] <221> 来源  
[6596] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6597] <400> 446  
[6598] ggattttctac tgccaagtcc 20  
[6599] <210> 447  
[6600] <211> 20  
[6601] <212> DNA  
[6602] <213> 人工序列  
[6603] <220>  
[6604] <221> 来源  
[6605] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6606] <400> 447  
[6607] tggattttcta ctgccaagtc 20  
[6608] <210> 448  
[6609] <211> 20  
[6610] <212> DNA  
[6611] <213> 人工序列  
[6612] <220>  
[6613] <221> 来源  
[6614] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6615] <400> 448  
[6616] ctggattttct actgccaagt 20  
[6617] <210> 449  
[6618] <211> 20  
[6619] <212> DNA  
[6620] <213> 人工序列  
[6621] <220>  
[6622] <221> 来源  
[6623] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6624] <400> 449  
[6625] atcttaggct ggccccaaga 20  
[6626] <210> 450  
[6627] <211> 20  
[6628] <212> DNA  
[6629] <213> 人工序列  
[6630] <220>  
[6631] <221> 来源  
[6632] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6633] <400> 450  
[6634] tgatcttagg ctggcccaaa 20  
[6635] <210> 451

[6636] <211> 20  
[6637] <212> DNA  
[6638] <213> 人工序列  
[6639] <220>  
[6640] <221> 来源  
[6641] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6642] <400> 451  
[6643] tttatctgcc agcactgac 20  
[6644] <210> 452  
[6645] <211> 20  
[6646] <212> DNA  
[6647] <213> 人工序列  
[6648] <220>  
[6649] <221> 来源  
[6650] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6651] <400> 452  
[6652] atttatctgc cagcactgat 20  
[6653] <210> 453  
[6654] <211> 20  
[6655] <212> DNA  
[6656] <213> 人工序列  
[6657] <220>  
[6658] <221> 来源  
[6659] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6660] <400> 453  
[6661] aatttatctg ccagcactga 20  
[6662] <210> 454  
[6663] <211> 20  
[6664] <212> DNA  
[6665] <213> 人工序列  
[6666] <220>  
[6667] <221> 来源  
[6668] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6669] <400> 454  
[6670] tatatcctat ctagccacc 20  
[6671] <210> 455  
[6672] <211> 20  
[6673] <212> DNA  
[6674] <213> 人工序列  
[6675] <220>  
[6676] <221> 来源  
[6677] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[6678] <400> 455  
[6679] gtatatccta tctagccac 20  
[6680] <210> 456  
[6681] <211> 20  
[6682] <212> DNA  
[6683] <213> 人工序列  
[6684] <220>  
[6685] <221> 来源  
[6686] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6687] <400> 456  
[6688] agtatatcct atctagccca 20  
[6689] <210> 457  
[6690] <211> 20  
[6691] <212> DNA  
[6692] <213> 人工序列  
[6693] <220>  
[6694] <221> 来源  
[6695] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6696] <400> 457  
[6697] aacccaagg gcctctaact 20  
[6698] <210> 458  
[6699] <211> 20  
[6700] <212> DNA  
[6701] <213> 人工序列  
[6702] <220>  
[6703] <221> 来源  
[6704] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6705] <400> 458  
[6706] gcaaccagat gtccatattc 20  
[6707] <210> 459  
[6708] <211> 20  
[6709] <212> DNA  
[6710] <213> 人工序列  
[6711] <220>  
[6712] <221> 来源  
[6713] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6714] <400> 459  
[6715] ggcttaggac ccctgaaaga 20  
[6716] <210> 460  
[6717] <211> 20  
[6718] <212> DNA  
[6719] <213> 人工序列

[6720] <220>  
[6721] <221> 来源  
[6722] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6723] <400> 460  
[6724] ggcatgattg tgggcttagg 20  
[6725] <210> 461  
[6726] <211> 20  
[6727] <212> DNA  
[6728] <213> 人工序列  
[6729] <220>  
[6730] <221> 来源  
[6731] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6732] <400> 461  
[6733] aggcattgatt gtgggcttag 20  
[6734] <210> 462  
[6735] <211> 20  
[6736] <212> DNA  
[6737] <213> 人工序列  
[6738] <220>  
[6739] <221> 来源  
[6740] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6741] <400> 462  
[6742] gtaacccttt tcaaagctga 20  
[6743] <210> 463  
[6744] <211> 20  
[6745] <212> DNA  
[6746] <213> 人工序列  
[6747] <220>  
[6748] <221> 来源  
[6749] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6750] <400> 463  
[6751] ggtaaccctt ttcaaagctg 20  
[6752] <210> 464  
[6753] <211> 20  
[6754] <212> DNA  
[6755] <213> 人工序列  
[6756] <220>  
[6757] <221> 来源  
[6758] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6759] <400> 464  
[6760] gggttaaccct tttcaaagct 20  
[6761] <210> 465

[6762] <211> 20  
[6763] <212> DNA  
[6764] <213> 人工序列  
[6765] <220>  
[6766] <221> 来源  
[6767] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6768] <400> 465  
[6769] agggtaaccc ttttcaaagc 20  
[6770] <210> 466  
[6771] <211> 20  
[6772] <212> DNA  
[6773] <213> 人工序列  
[6774] <220>  
[6775] <221> 来源  
[6776] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6777] <400> 466  
[6778] cagggtaac cttttcaaag 20  
[6779] <210> 467  
[6780] <211> 20  
[6781] <212> DNA  
[6782] <213> 人工序列  
[6783] <220>  
[6784] <221> 来源  
[6785] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6786] <400> 467  
[6787] ccagggtaac ctttttcaaa 20  
[6788] <210> 468  
[6789] <211> 20  
[6790] <212> DNA  
[6791] <213> 人工序列  
[6792] <220>  
[6793] <221> 来源  
[6794] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6795] <400> 468  
[6796] cccagggtaa cccttttcaa 20  
[6797] <210> 469  
[6798] <211> 20  
[6799] <212> DNA  
[6800] <213> 人工序列  
[6801] <220>  
[6802] <221> 来源  
[6803] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[6804] <400> 469  
[6805] gcccagggtacccttttca 20  
[6806] <210> 470  
[6807] <211> 20  
[6808] <212> DNA  
[6809] <213> 人工序列  
[6810] <220>  
[6811] <221> 来源  
[6812] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6813] <400> 470  
[6814] tgctcaacatggcaaactca 20  
[6815] <210> 471  
[6816] <211> 20  
[6817] <212> DNA  
[6818] <213> 人工序列  
[6819] <220>  
[6820] <221> 来源  
[6821] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6822] <400> 471  
[6823] tcctgctcaacatggcaaac 20  
[6824] <210> 472  
[6825] <211> 20  
[6826] <212> DNA  
[6827] <213> 人工序列  
[6828] <220>  
[6829] <221> 来源  
[6830] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6831] <400> 472  
[6832] gtctgctcaacatggcaaa 20  
[6833] <210> 473  
[6834] <211> 20  
[6835] <212> DNA  
[6836] <213> 人工序列  
[6837] <220>  
[6838] <221> 来源  
[6839] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6840] <400> 473  
[6841] ccggtacgtccagcgtgat 20  
[6842] <210> 474  
[6843] <211> 20  
[6844] <212> DNA  
[6845] <213> 人工序列

[6846] <220>  
[6847] <221> 来源  
[6848] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6849] <400> 474  
[6850] ggccagcgtc cgtgtcaccc 20  
[6851] <210> 475  
[6852] <211> 17  
[6853] <212> DNA  
[6854] <213> 人工序列  
[6855] <220>  
[6856] <221> 来源  
[6857] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6858] <400> 475  
[6859] ccatgcgagc tgataaa 17  
[6860] <210> 476  
[6861] <211> 17  
[6862] <212> DNA  
[6863] <213> 人工序列  
[6864] <220>  
[6865] <221> 来源  
[6866] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6867] <400> 476  
[6868] gcatcgtcag cttacct 17  
[6869] <210> 477  
[6870] <211> 17  
[6871] <212> DNA  
[6872] <213> 人工序列  
[6873] <220>  
[6874] <221> 来源  
[6875] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6876] <400> 477  
[6877] ctttgctttt actgacc 17  
[6878] <210> 478  
[6879] <211> 17  
[6880] <212> DNA  
[6881] <213> 人工序列  
[6882] <220>  
[6883] <221> 来源  
[6884] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6885] <400> 478  
[6886] tcaactggtt tgtagac 17  
[6887] <210> 479

[6888] <211> 20  
[6889] <212> DNA  
[6890] <213> 人工序列  
[6891] <220>  
[6892] <221> 来源  
[6893] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6894] <400> 479  
[6895] ccttgctcag gtcaactggt 20  
[6896] <210> 480  
[6897] <211> 20  
[6898] <212> DNA  
[6899] <213> 人工序列  
[6900] <220>  
[6901] <221> 来源  
[6902] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6903] <400> 480  
[6904] gggtgacatc gtctgcctgt 20  
[6905] <210> 481  
[6906] <211> 20  
[6907] <212> DNA  
[6908] <213> 人工序列  
[6909] <220>  
[6910] <221> 来源  
[6911] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6912] <400> 481  
[6913] gtcccactct tgtgcctgga 20  
[6914] <210> 482  
[6915] <211> 20  
[6916] <212> DNA  
[6917] <213> 人工序列  
[6918] <220>  
[6919] <221> 来源  
[6920] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6921] <400> 482  
[6922] gacatcgtct gcctgtggct 20  
[6923] <210> 483  
[6924] <211> 20  
[6925] <212> DNA  
[6926] <213> 人工序列  
[6927] <220>  
[6928] <221> 来源  
[6929] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”

[6930] <400> 483  
[6931] cccactcttg tgcctggact 20  
[6932] <210> 484  
[6933] <211> 20  
[6934] <212> DNA  
[6935] <213> 人工序列  
[6936] <220>  
[6937] <221> 来源  
[6938] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6939] <400> 484  
[6940] gtcccaggtc tgcaaagtgg 20  
[6941] <210> 485  
[6942] <211> 20  
[6943] <212> DNA  
[6944] <213> 人工序列  
[6945] <220>  
[6946] <221> 来源  
[6947] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6948] <400> 485  
[6949] gtctgcctgt ggctccacga 20  
[6950] <210> 486  
[6951] <211> 20  
[6952] <212> DNA  
[6953] <213> 人工序列  
[6954] <220>  
[6955] <221> 来源  
[6956] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6957] <400> 486  
[6958] agtcactctg gtgaatccaa 20  
[6959] <210> 487  
[6960] <211> 20  
[6961] <212> RNA  
[6962] <213> 人工序列  
[6963] <220>  
[6964] <221> 来源  
[6965] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6966] <400> 487  
[6967] cggaagguca gcuugugggu 20  
[6968] <210> 488  
[6969] <211> 30  
[6970] <212> RNA  
[6971] <213> 人工序列

[6972] <220>  
[6973] <221> 来源  
[6974] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6975] <400> 488  
[6976] gugucuccaa ugccugcuuc uucagcuggu 30  
[6977] <210> 489  
[6978] <211> 20  
[6979] <212> RNA  
[6980] <213> 人工序列  
[6981] <220>  
[6982] <221> 来源  
[6983] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6984] <400> 489  
[6985] ucaacugguu uguagacuau 20  
[6986] <210> 490  
[6987] <211> 20  
[6988] <212> RNA  
[6989] <213> 人工序列  
[6990] <220>  
[6991] <221> 来源  
[6992] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[6993] <400> 490  
[6994] uaugauggau guugccuaau 20  
[6995] <210> 491  
[6996] <211> 20  
[6997] <212> RNA  
[6998] <213> 人工序列  
[6999] <220>  
[7000] <221> 来源  
[7001] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[7002] <400> 491  
[7003] gggcucagcc auccugguuc 20  
[7004] <210> 492  
[7005] <211> 18  
[7006] <212> RNA  
[7007] <213> 人工序列  
[7008] <220>  
[7009] <221> 来源  
[7010] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[7011] <400> 492  
[7012] uuuccuccgc cagggacg 18  
[7013] <210> 493

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [7014] | <211> 20                  |
| [7015] | <212> RNA                 |
| [7016] | <213> 人工序列                |
| [7017] | <220>                     |
| [7018] | <221> 来源                  |
| [7019] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [7020] | <400> 493                 |
| [7021] | gucuuugcuu uuacugacca 20  |
| [7022] | <210> 494                 |
| [7023] | <211> 20                  |
| [7024] | <212> RNA                 |
| [7025] | <213> 人工序列                |
| [7026] | <220>                     |
| [7027] | <221> 来源                  |
| [7028] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [7029] | <400> 494                 |
| [7030] | uuuuuuuguca ucgcuuccag 20 |
| [7031] | <210> 495                 |
| [7032] | <211> 20                  |
| [7033] | <212> RNA                 |
| [7034] | <213> 人工序列                |
| [7035] | <220>                     |
| [7036] | <221> 来源                  |
| [7037] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [7038] | <400> 495                 |
| [7039] | accaguugac cugagcaagg 20  |
| [7040] | <210> 496                 |
| [7041] | <211> 20                  |
| [7042] | <212> RNA                 |
| [7043] | <213> 人工序列                |
| [7044] | <220>                     |
| [7045] | <221> 来源                  |
| [7046] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [7047] | <400> 496                 |
| [7048] | acaggcagac gaugucaacc 20  |
| [7049] | <210> 497                 |
| [7050] | <211> 20                  |
| [7051] | <212> RNA                 |
| [7052] | <213> 人工序列                |
| [7053] | <220>                     |
| [7054] | <221> 来源                  |
| [7055] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| [7056] | <400> 497                 |
| [7057] | uccaggcaca agagugggac 20  |
| [7058] | <210> 498                 |
| [7059] | <211> 20                  |
| [7060] | <212> RNA                 |
| [7061] | <213> 人工序列                |
| [7062] | <220>                     |
| [7063] | <221> 来源                  |
| [7064] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [7065] | <400> 498                 |
| [7066] | agccacaggc agacgauguc 20  |
| [7067] | <210> 499                 |
| [7068] | <211> 20                  |
| [7069] | <212> RNA                 |
| [7070] | <213> 人工序列                |
| [7071] | <220>                     |
| [7072] | <221> 来源                  |
| [7073] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [7074] | <400> 499                 |
| [7075] | aguccaggca caagaguggg 20  |
| [7076] | <210> 500                 |
| [7077] | <211> 20                  |
| [7078] | <212> RNA                 |
| [7079] | <213> 人工序列                |
| [7080] | <220>                     |
| [7081] | <221> 来源                  |
| [7082] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [7083] | <400> 500                 |
| [7084] | ccacuuugca gaccugggac 20  |
| [7085] | <210> 501                 |
| [7086] | <211> 20                  |
| [7087] | <212> RNA                 |
| [7088] | <213> 人工序列                |
| [7089] | <220>                     |
| [7090] | <221> 来源                  |
| [7091] | <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸” |
| [7092] | <400> 501                 |
| [7093] | ucguggagcc acaggcagac 20  |
| [7094] | <210> 502                 |
| [7095] | <211> 20                  |
| [7096] | <212> RNA                 |
| [7097] | <213> 人工序列                |

[7098] <220>  
[7099] <221> 来源  
[7100] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[7101] <400> 502  
[7102] uuggauucac cagagugacu 20  
[7103] <210> 503  
[7104] <211> 25  
[7105] <212> RNA  
[7106] <213> 人工序列  
[7107] <220>  
[7108] <221> 来源  
[7109] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[7110] <400> 503  
[7111] guccacuaac cuuucaggcc agcgu 25  
[7112] <210> 504  
[7113] <211> 25  
[7114] <212> RNA  
[7115] <213> 人工序列  
[7116] <220>  
[7117] <221> 来源  
[7118] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[7119] <400> 504  
[7120] gcaucgucag cuuaccuugg cuuuu 25  
[7121] <210> 505  
[7122] <211> 25  
[7123] <212> RNA  
[7124] <213> 人工序列  
[7125] <220>  
[7126] <221> 来源  
[7127] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[7128] <400> 505  
[7129] ccaugcgagc ugauaaaaua uaaaa 25  
[7130] <210> 506  
[7131] <211> 25  
[7132] <212> RNA  
[7133] <213> 人工序列  
[7134] <220>  
[7135] <221> 来源  
[7136] <223> /注=“人工序列说明:合成的寡核苷酸”  
[7137] <400> 506  
[7138] gacuauuugc accuggagau gagag 25

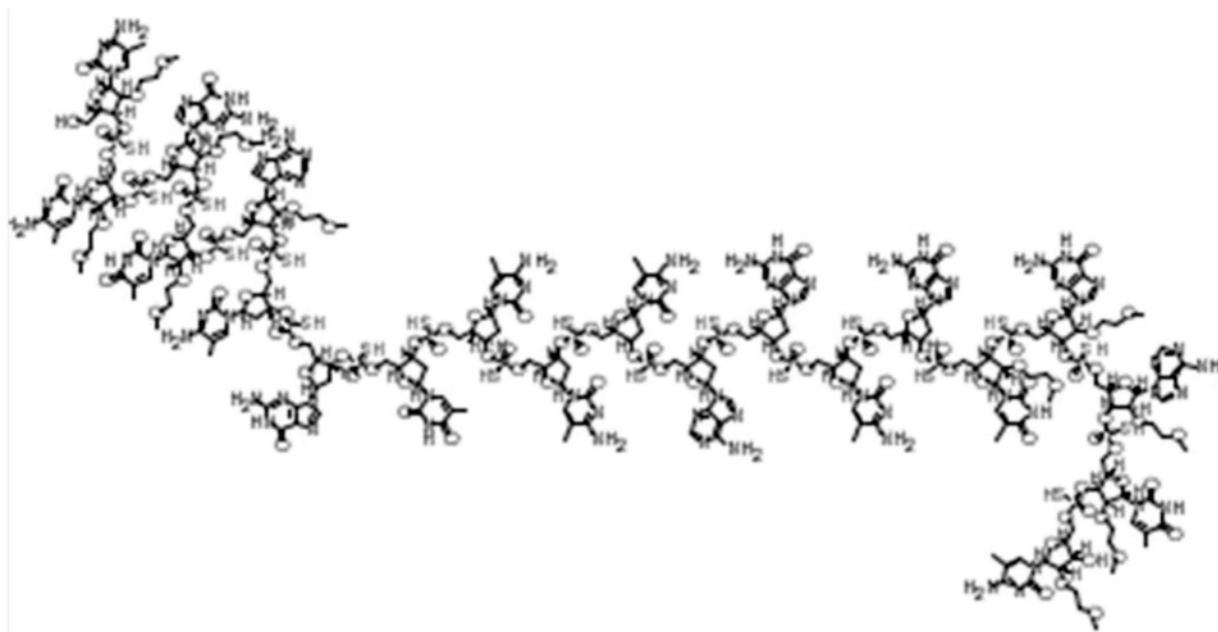


图1A

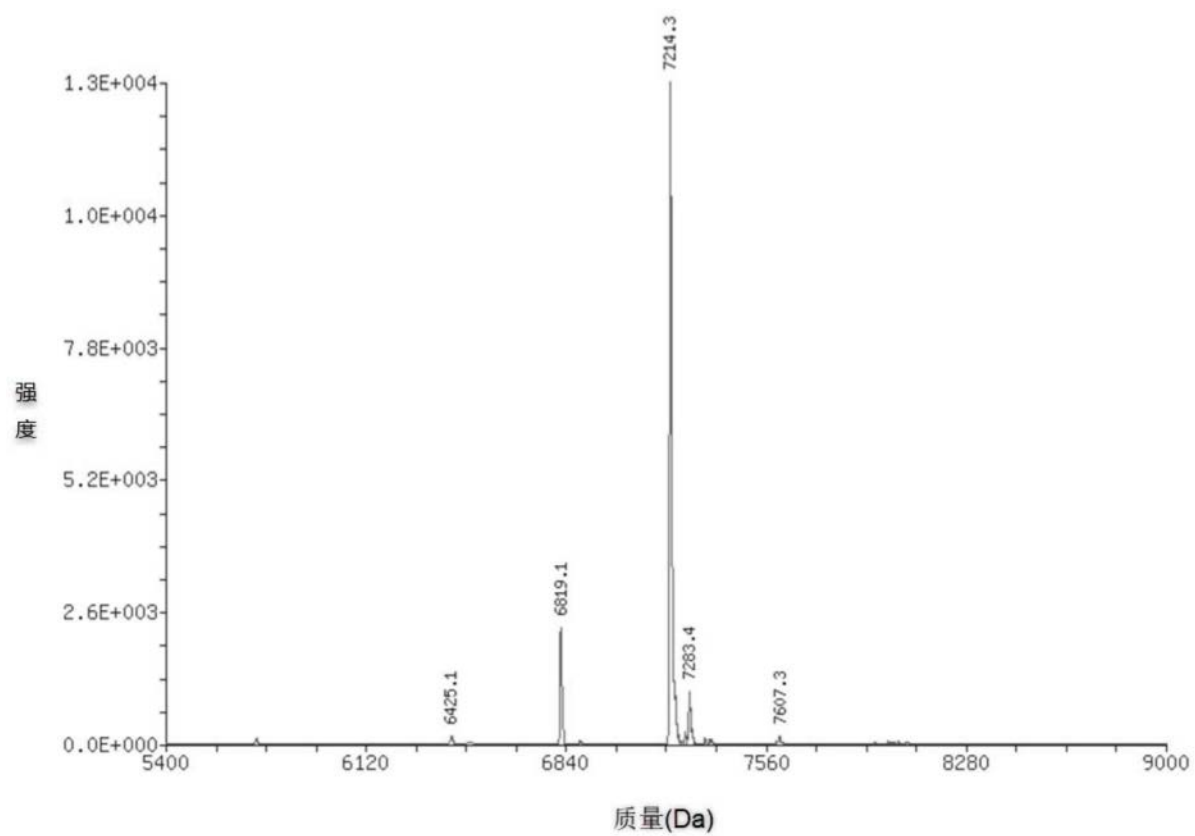


图1B

按强度排序的质量峰列表

| 质量(Da) | +/-标准差 | 强度        | 计分    | $\Delta$ 质量 | %相对值   | %总值   | 推定强度         |
|--------|--------|-----------|-------|-------------|--------|-------|--------------|
| 7214.3 | 0.2    | 1.30E+004 | 15.45 | 0.0         | 100.00 | 68.15 | 目标质量: 7212.2 |
| 6819.1 | 0.5    | 2.29E+003 | 8.56  | -395.2      | 17.64  | 12.02 |              |
| 7229.7 | 0.3    | 1.22E+003 | 8.71  | 15.4        | 9.42   | 6.42  |              |
| 7283.4 | 0.6    | 1.04E+003 | 8.18  | 69.1        | 7.99   | 5.45  |              |
| 6826.8 | 0.7    | 9.83E+002 | 5.33  | -387.5      | 7.57   | 5.16  |              |
| 7267.0 | 0.5    | 2.23E+002 | 4.20  | 52.7        | 1.72   | 1.17  |              |
| 7607.3 | 0.4    | 1.56E+002 | 3.21  | 393.0       | 1.20   | 0.82  |              |
| 6425.1 | 0.5    | 1.56E+002 | 5.21  | -789.2      | 1.20   | 0.82  |              |

图1C

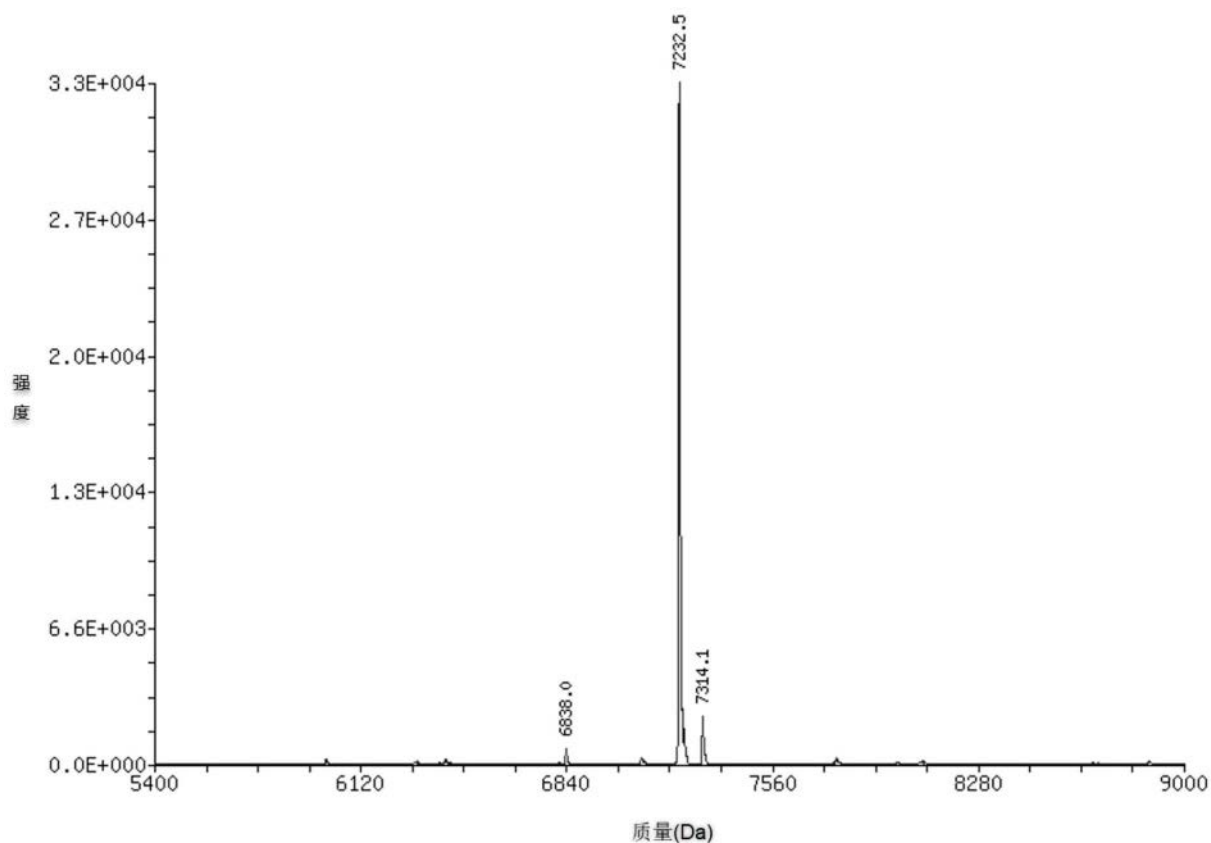


图1D

按强度排序的质量峰列表

| 质量(Da) | +/-标准差 | 强度        | 计分    | $\Delta$ 质量 | %相对值   | %总值   | 推定强度         |
|--------|--------|-----------|-------|-------------|--------|-------|--------------|
| 7232.5 | 0.2    | 3.32E+004 | 13.02 | 0.0         | 100.00 | 85.99 | 目标质量: 7231.1 |
| 7248.5 | 0.7    | 2.35E+003 | 8.18  | 16.0        | 7.08   | 6.09  |              |
| 7314.1 | 0.2    | 2.30E+003 | 7.16  | 81.6        | 6.94   | 5.97  |              |
| 6838.0 | 0.4    | 7.50E+002 | 5.13  | -394.5      | 2.26   | 1.94  |              |

图1E

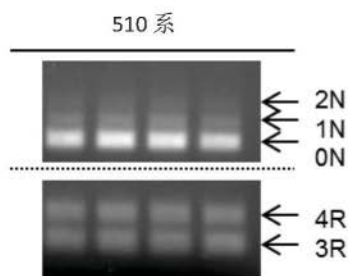


图 2A 前脑同种型转录物 RT-PCT

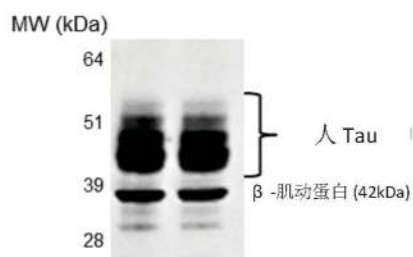


图 2B 前脑同种型蛋白质印迹



图 2C 人 Tau 分布免疫组化

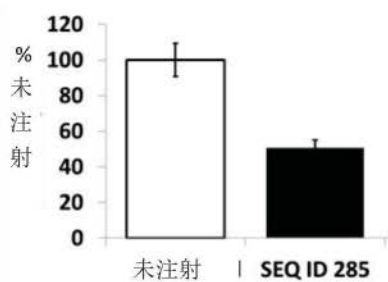


图 2D 皮质中 ASO 处理后 4 周的 Tau mRNA 敲减

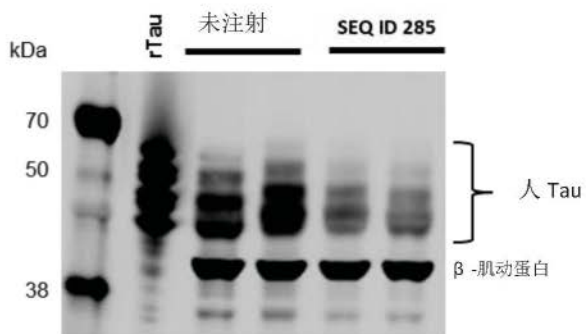


图 2E 海马区中 ASO 处理后 4 周的 Tau 蛋白敲减

图2A-2E

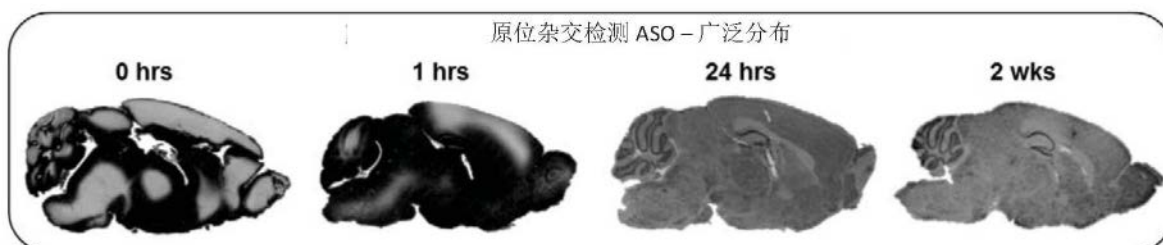


图3

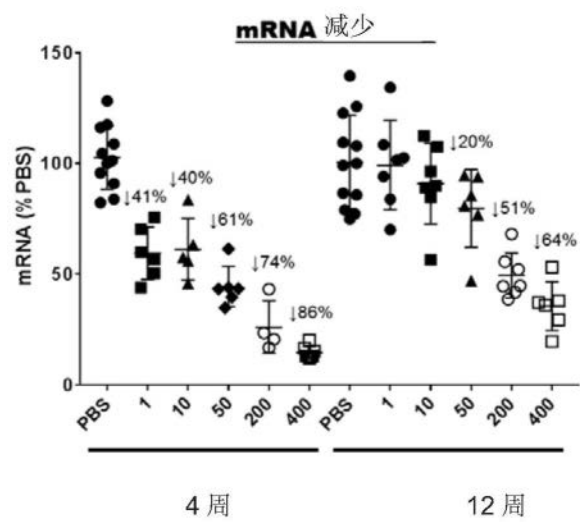


图4A

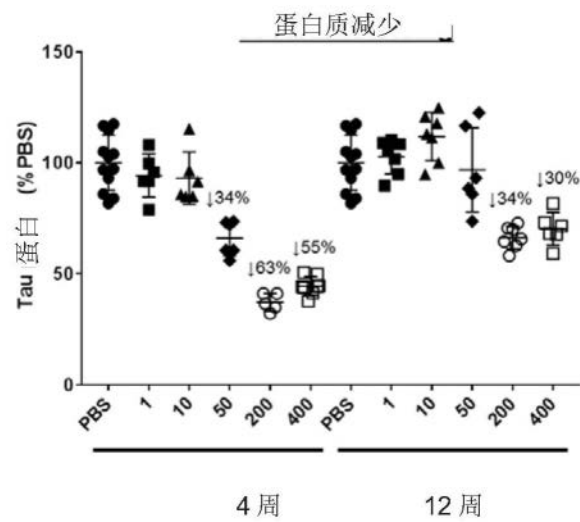


图4B

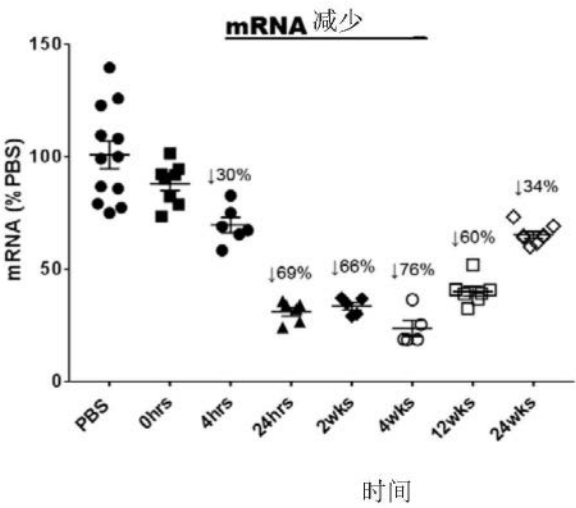


图5A

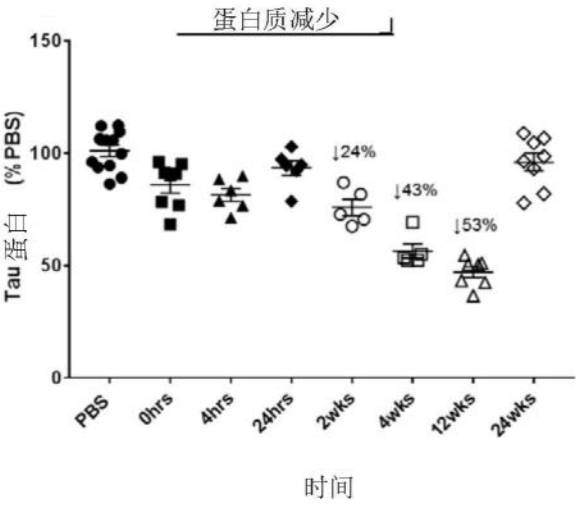


图5B