202043472

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202043472 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：109102899　(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 30 日

(51)Int. Cl.：*C12N15/113 (2010.01)*　*C07H21/02 (2006.01)*

A61K31/7088 (2006.01)　*A61P25/28 (2006.01)*

(30)優先權：2019/01/29　美國　62/798,353

2019/04/30　美國　62/841,169

2019/10/16　美國　62/915,764

(71)申請人：美商ＩＯＮＩＳ製藥公司 (美國) IONIS PHARMACEUTICALS, INC.　(US)

美國

(72)發明人：弗瑞爾　蘇珊　M FREIER, SUSAN M. (US)；比伊　賀恩　荷亞 BUI, HUYNH-HOA (US)；科達席微茲　賀利 KORDASIEWICZ, HOLLY (US)；史瓦瑟　艾瑞克　E SWAYZE, ERIC E. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：84 項　圖式數：0　共 613 頁

(54)名稱

用於減少ＡＰＰ表現之化合物及方法

(57)摘要

提供用於減少細胞或動物中之 APP RNA 之量或活性及在某些情況下減少細胞或動物中之 APP 蛋白之量的化合物、方法及醫藥組合物。此類化合物、方法及醫藥組合物可用於改善神經退化性疾病之至少一種症狀或標誌。此類症狀及標誌包括包含記憶力及語言技能下降之認知損傷、諸如冷漠及缺乏動力之行為症狀及心理症狀、步態不穩及癲癇發作、進行性癡呆及異常澱粉樣沈積。

Provided are compounds, methods, and pharmaceutical compositions for reducing the amount or activity of APP RNA in a cell or animal, and in certain instances reducing the amount of APP protein in a cell or animal. Such compounds, methods, and pharmaceutical compositions are useful to ameliorate at least one symptom or hallmark of a neurodegenerative disease. Such symptoms and hallmarks include cognitive impairment, including a decline in memory and language skills, behavioral and psychological symptoms such as apathy and lack of motivation, gait disturbances and seizures, progressive dementia, and abnormal amyloid deposits.

202043472

202043472

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於減少 APP 表現之化合物及方法

【英文發明名稱】COMPOUNDS AND METHODS FOR REDUCING APP EXPRESSION

【中文】

提供用於減少細胞或動物中之 APP RNA 之量或活性及在某些情況下減少細胞或動物中之 APP 蛋白之量的化合物、方法及醫藥組合物。此類化合物、方法及醫藥組合物可用於改善神經退化性疾病之至少一種症狀或標誌。此類症狀及標誌包括包含記憶力及語言技能下降之認知損傷、諸如冷漠及缺乏動力之行為症狀及心理症狀、步態不穩及癲癇發作、進行性癡呆及異常澱粉樣沈積。

【英文】

Provided are compounds, methods, and pharmaceutical compositions for reducing the amount or activity of APP RNA in a cell or animal, and in certain instances reducing the amount of APP protein in a cell or animal. Such compounds, methods, and pharmaceutical compositions are useful to ameliorate at least one symptom or hallmark of a neurodegenerative disease. Such symptoms and hallmarks include cognitive impairment, including a decline in memory and language skills, behavioral and psychological symptoms such as apathy and lack of motivation, gait disturbances and seizures, progressive dementia, and abnormal amyloid deposits.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

202043472

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於減少 APP 表現之化合物及方法

【英文發明名稱】COMPOUNDS AND METHODS FOR REDUCING APP EXPRESSION

【技術領域】

【0001】　提供用於減少細胞或動物中之 APP RNA 之量或活性及在某些情況下減少細胞或動物中之 APP 蛋白之量的化合物、方法及醫藥組合物。某些此類化合物、方法及醫藥組合物可用於改善神經退化性疾病之至少一種症狀或標誌。此類症狀及標誌包括包含記憶力及語言技能下降之認知損傷、諸如冷漠及缺乏動力之行為症狀及心理症狀、步態不穩及癲癇發作、進行性癡呆及異常澱粉樣沈積。此類神經退化性疾病包括阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)、唐氏症候群(Down Syndrome)患者中之阿茲海默氏症及澱粉樣腦血管病變。

【先前技術】

【0002】　阿茲海默氏症(AD)係年齡相關之癡呆的最常見原因，每年影響估計 570 萬美國人(Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(3):367-429)。AD 之特徵為 β-澱粉樣蛋白斑堆積在腦中，接著明顯臨床症狀發作。此類明顯臨床症狀包括包含記憶力及語言技能下降之認知損傷、諸如冷漠及缺乏動力之行為症狀及心理症狀、步態不穩及癲癇發作及進行性癡呆。

【0003】　唐氏症候群(DS)患者可能經歷早期發作之阿茲海默氏症(DS 中之 AD)，其中大部分 DS 患者中至 40 歲觀察到形成澱粉樣蛋白斑，且在超過 50% 唐氏症候群患者中至 50 歲觀察到阿茲海默氏癡呆。

【0004】　澱粉樣腦血管病變(Cerebral Amyloid Angiopathy，CAA)係一種特徵在於 β-澱粉樣蛋白沈積在 CNS 之血管中的相關疾病。雖然常常在屍體解剖後在 AD 患者中觀察到 CAA，但在缺乏 AD 之臨床徵象下其亦與衰老相關。

【0005】　AD、DS 中之 AD 及 CAA 的特徵均在於 β-澱粉樣蛋白斑之異常堆積。β-澱粉樣蛋白(Aβ)源自於澱粉樣前驅蛋白(APP)，由 α-分泌酶、β-分泌酶及 γ-分泌酶對 APP 進行加工而產生。除 42 胺基酸之片段 Aβ 外，亦形成 APP 之多種其他片段，提出其中若干片段促進 AD 中癡呆之發作(Nhan 等人,「The multifaceted nature of amyloid precursor protein and its proteolytic fragments: friends and foes」, *Acta Neuropath.*, 2015, 129(1):1-19 中評述)。認為 DS 患者中之 AD 的發生率增加直接與染色體 21 上存在之 APP 基因之複製數增加有關。

【0006】　已描述某些 RNAi 化合物。RNAi 化合物與 RNA 沉默複合物(RISC)相互作用，最終引起標靶核酸之裂解。參見例如 Sharp 等人, 2001, Genes Dev. 15: 485；Bernstein 等人, 2001, Nature, 409: 363；Nykanen 等人, 2001, Cell, 107: 309；Elbashir 等人, 2001, Genes Dev. 15: 188；Lima 等人, (2012) Cell 150: 883-894。

【0007】　當前缺乏治療諸如 AD、DS 中之 AD 及 CAA 之神經退化性疾病的可接受之選擇。因此，本文之一目標係提供用於治療此類疾病之化合物、方法及醫藥組合物。

【發明內容】

【0008】　本文提供用於減少細胞或動物中之 APP RNA 之量或活性及在某些實施例中減少 APP 蛋白之量的化合物、方法及醫藥組合物。在某些實施例中，動物患有神經退化性疾病。在某些實施例中，動物患有阿茲海默氏症(AD)。在某些實施例中，動物患有阿茲海默氏症連同唐氏症候群(DS 中之 AD)。在某些實施例中，動物患有澱粉樣腦血管病變(CAA)。在某些實施例中，可用於減少 APP

RNA 之表現的化合物為寡聚化合物。在某些實施例中，可用於減少 APP RNA 表現之化合物為經修飾之寡核苷酸。

【0009】　亦提供可用於改善神經退化性疾病之至少一種症狀或標誌的方法。在某些實施例中，神經退化性疾病為阿茲海默氏症。在某些實施例中，神經退化性疾病為唐氏症候群患者中之阿茲海默氏症。在某些實施例中，神經退化性疾病為澱粉樣腦血管病變(CAA)。在某些實施例中，症狀或標誌包括包含記憶力及語言技能下降之認知損傷、諸如冷漠及缺乏動力之行為症狀及心理症狀、步態不穩及癲癇發作、進行性癡呆或異常澱粉樣沈積。

【實施方式】

序列表

【0010】　本申請案與電子格式之序列表一起申請。該序列表作為標題為 BIOL0351WOSEQ_ST25.txt 之文檔提供，其係在 2020 年 1 月 22 日建立，大小為 580 KB。序列表之電子格式中之資訊以引用之方式整體併入本文中。

【0011】 應瞭解以上概述及以下詳細描述僅為例示性及說明性的且無限制性。本文中，除非另外特別說明，否則單數之使用包括複數。如本文所用，除非另有說明，否則「或」之使用意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式，諸如「包括(includes)」及「包括(included)」之使用無限制性。此外，除非另外特別說明，否則諸如「要素」或「組分」之術語涵蓋包含一個單元之要素及組分以及包含超過一個子單元之要素及組分。

【0012】　本文中使用之章節標題僅僅係出於組織之目的，且不應視為限制所述主題。本申請案中引用之所有文獻或文獻之部分，包括(但不限於)專利、專利申請案、文章、書籍及論文，關於本文中論述之文獻之部分，均在此以引用之方式明確地併入，以及整體併入。

定義

【0013】　除非提供特定定義，否則與本文所述之分析化學、合成有機化學以及醫學及醫藥化學相關的命名法以及其程序及技術係所屬領域熟知及常用之命名法以及程序及技術。若允許，則所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案以及本發明通篇所提及之其他資料以引用之方式整體併入本文中。

【0014】　除非另外指示，否則以下術語具有以下含義：

定義

【0015】　如本文所用，「2'-去氧核苷」意謂包含 2'-H(H)去氧核糖基糖部分之核苷。在某些實施例中，2'-去氧核苷為 2'-β-D-去氧核苷且包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分，其具有如在天然存在之去氧核糖核酸(DNA)中所發現之 β-D 組態。在某些實施例中，2'-去氧核苷或包含未經修飾之 2'-去氧核糖基糖部分的核苷可包含經修飾之核鹼基或可包含 RNA 核鹼基(尿嘧啶)。

【0016】　如本文所用，「2'-取代之核苷」意謂包含 2'上經取代之糖部分的核苷。如本文所用，關於糖部分之「2'-取代」意謂糖部分包含至少一個非 H 或 OH 之 2'-取代基團。

【0017】　如本文所用，當反義寡核苷酸與標靶核酸雜交時，「3'標靶位點」係指與反義寡核苷酸互補的標靶核酸之最 3'-核苷酸。

【0018】　如本文所用，當反義寡核苷酸與標靶核酸雜交時，「5'標靶位點」係指與反義寡核苷酸互補的標靶核酸之最 5'-核苷酸。

【0019】　如本文所用，「5-甲基胞嘧啶」意謂經附接於 5 位之甲基修飾之胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶為經修飾之核鹼基。

【0020】　如本文所用，「無鹼基糖部分」意謂未附接至核鹼基之核苷之糖部分。此類無鹼基糖部分有時在所屬領域中稱為「無鹼基核苷」。

【0021】　如本文所用，「投與」意謂提供醫藥劑至動物。

【0022】　如本文所用，「動物」意謂人類或非人類動物。

【0023】　如本文所用，「反義活性」意謂可歸因於反義化合物與其標靶核酸雜交之任何可偵測及/或可量測之變化。在某些實施例中，反義活性為與在缺乏反義化合物下之標靶核酸水準或標靶蛋白水準相比，標靶核酸或由此類標靶核酸編碼之蛋白質的量或表現下降。

【0024】　如本文所用，「反義化合物」意謂能夠實現至少一種反義活性之寡聚化合物。

【0025】　如本文所用，「反義寡核苷酸」意謂包括與標靶核酸互補且能夠實現至少一種反義活性之寡聚化合物之寡核苷酸部分的寡核苷酸。反義寡核苷酸包括但不限於反義 RNAi 寡核苷酸及反義 RNA 酶 H 寡核苷酸。

【0026】　如本文所用，關於治療之「改善」意謂相對於缺少治療時之相同症狀，至少一種症狀好轉。在某些實施例中，改善為症狀之嚴重度或頻率降低，或症狀之發作延遲或嚴重度或頻率之進展減緩。在某些實施例中，症狀或標誌為包括記憶力及語言技能下降之認知損傷、諸如冷漠及缺乏動力之行為症狀及心理症狀、步態不穩及癲癇發作、進行性癡呆或異常澱粉樣沈積。

【0027】　如本文所用，「雙環核苷」或「BNA」意謂包含雙環糖部分之核苷。

【0028】　如本文所用，「雙環糖」或「雙環糖部分」意謂包含兩個環之經修飾之糖部分，其中第二個環經由連接第一個環中之兩個原子之橋形成，從而形成雙環結構。在某些實施例中，雙環糖部分之第一個環為呋喃糖基部分。在某些實施例中，雙環糖部分不包含呋喃糖基部分。

【0029】　如本文所用，在提及由兩個寡核苷酸形成之雙鏈體時「鈍性」或「鈍端」意謂不存在末端未配對之核苷酸(亦即無懸垂核苷酸)。雙股 RNAi 化合物之一個或兩個末端可為鈍性的。

【0030】　如本文所用，「可裂解部分」意謂在生理條件下，例如在細胞、動物或人類中裂解之鍵或一組原子。

【0031】　如本文所用，關於寡核苷酸之「互補」意謂當寡核苷酸之核鹼基序列與另一核酸以對立方向對準時寡核苷酸之至少 70%核鹼基或其一或多個區域與另一核酸之核鹼基或其一或多個區域能夠彼此以氫鍵鍵結的寡核苷酸。互補核鹼基意謂能夠彼此形成氫鍵之核鹼基。互補核鹼基對包括腺嘌呤(A)及胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)及尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)及鳥嘌呤(G)、5-甲基胞嘧啶(mC)及鳥嘌呤(G)。所屬領域中已知與天然核鹼基或與其他經修飾之核鹼基配對的某些經修飾之核鹼基。舉例而言，肌苷可與腺苷、胞嘧啶或尿嘧啶配對。互補寡核苷酸及/或核酸不需要在各核苷處具有核鹼基互補性。更確切些，容許一些錯配。如本文所用，關於寡核苷酸之「完全互補」或「100%互補」意謂寡核苷酸與另一寡核苷酸或核酸在寡核苷酸之各核苷處互補。

【0032】　如本文所用，「結合基團」意謂直接附接於寡核苷酸之一組原子。結合基團包括結合部分及將結合部分附接於寡核苷酸之結合連接子。

【0033】　如本文所用，「結合連接子」意謂單鍵或包含至少一個將結合部分連接於寡核苷酸之鍵的一組原子。

【0034】　如本文所用，「結合部分」意謂經由結合連接子附接於寡核苷酸之一組原子。

【0035】　如本文所用，在寡核苷酸之背景下「相連」係指彼此緊鄰之核苷、核鹼基、糖部分或核苷間鍵。舉例而言，「相連核鹼基」意謂在序列中彼此緊鄰之核鹼基。

【0036】　如本文所用，「經約束之乙基」或「cEt」或「經 cEt 修飾之糖部分」意謂 β-D 核糖基雙環糖部分，其中雙環糖之第二個環經由連接 β-D 核糖基糖部分之 4'-碳及 2'-碳之橋形成，其中該橋具有式 4'-CH(CH_3)-O-2'，且其中橋之甲基呈 *S* 組態。

【0037】　如本文所用，「cEt 核苷」意謂包含經 cEt 修飾之糖部分的核苷。

【0038】　如本文所用，「對掌性富集群體」意謂複數個具有一致分子式之分子，其中若特定對掌性中心為立體結構無規的，則該群體內在該特定對掌性中心含有特定立體化學組態之分子的數目或百分比超過群體內預期在相同特定對掌性中心含有相同特定立體化學組態之分子的數目或百分比。在各分子內具有多個對掌性中心之分子的對掌性富集群體可含有一或多個立體結構無規的對掌性中心。在某些實施例中，分子為經修飾之寡核苷酸。在某些實施例中，分子為包含經修飾之寡核苷酸的寡聚化合物。

【0039】　如本文所用，「雙股」意謂由彼此雜交之核酸(包括但不限於寡核苷酸)互補股形成之雙鏈體。在某些實施例中，雙股區之雙股為獨立分子。在某些實施例中，雙股為摺疊在自身上之同一分子之區域(例如髮夾結構)。

【0040】　如本文所用，「雙鏈體」或「雙鏈體區」意謂由彼此雜交之兩個寡核苷酸或其部分形成之結構。

【0041】　如本文所用，「缺口聚物」意謂一種包含具有複數個核苷之內部區域的經修飾之寡核苷酸，該等核苷支持位於具有一或多個核苷之外部區域之間的 RNA 酶 H 裂解，其中構成內部區域之至少一個核苷在化學上與各外部區域之

至少一個核苷不同。特定言之，界定內部區域與各外部區域之邊界的核苷必須在化學上不同。內部區域可稱為「缺口」且外部區域可稱為「翼」。除非另外指示，否則「缺口聚物」係指糖基元。在某些實施例中，缺口之各核苷的糖部分為 2'-β-D-去氧核糖基糖部分。在某些實施例中，缺口在缺口之位置 1、2、3、4 或 5 處包含一個 2'-取代之核苷，且缺口之剩餘核苷為 2'-β-D-去氧核苷。除非另外指示，否則缺口聚物可包含一或多個經修飾之核苷間鍵及/或經修飾之核鹼基，且此類修飾不需遵循糖修飾之缺口聚物模式。如本文所用，術語「混合缺口聚物」指示具有包含 2'-β-D-去氧核苷之缺口及包含含有至少兩個不同糖修飾之經修飾之核苷的翼的缺口聚物。

【0042】　如本文所用，「熱點區域」係標靶核酸上能夠實現寡聚化合物介導之標靶核酸之量或活性降低的一系列核鹼基。

【0043】　如本文所用，「雜交」意謂互補寡核苷酸及/或核酸之配對或黏接。雖然不限於特定機制，但雜交之最常見機制涉及互補核鹼基之間的氫鍵鍵結，其可為瓦生-克立克(Watson-Crick)、胡斯坦(Hoogsteen)或反向胡斯坦氫鍵鍵結。

【0044】　如本文所用，「核苷間鍵」係寡核苷酸中介於相鄰核苷之間的共價鍵。如本文所用，「經修飾之核苷間鍵」意謂除磷酸二酯核苷間鍵以外之任何核苷間鍵。「硫代磷酸酯核苷間鍵」係其中磷酸二酯核苷間鍵之非橋接氧原子之一經硫原子置換的經修飾之核苷間鍵。

【0045】　如本文所用，「反向核苷」意謂具有 3'至 3'及/或 5'至 5'核苷間鍵之核苷酸，如本文中所示。

【0046】　如本文所用，「反向糖部分」意謂具有 3'至 3'及/或 5'至 5'核苷間鍵之反向核苷或無鹼基糖部分的糖部分。

【0047】　如本文所用，「連接子-核苷」意謂將寡核苷酸直接或間接連接至結合部分之核苷。「連接子-核苷」位於寡聚化合物之結合連接子內。即使連接子-核苷與寡核苷酸相連，亦不考慮其為寡聚化合物之寡核苷酸部分的一部分。

【0048】　「脂質奈米粒子」或「LNP」為包含囊封醫藥活性分子、諸如核酸分子、例如 RNAi 或其中轉錄 RNAi 之質體的脂質層的泡囊。LNP 描述於例如美國專利第 6,858,225 號、第 6,815,432 號、第 8,158,601 號及第 8,058,069 號中，該等專利之整個內容在此以引用之方式併入本文中。

【0049】　如本文所用，「非雙環之修飾糖部分」意謂一種經修飾之糖部分，其包含在糖之兩個原子之間不形成橋從而不形成第二個環之修飾，諸如取代基。

【0050】　如本文所用，「錯配」或「非互補」意謂當第一核酸序列與第二核酸序列對準時第一核酸序列之核鹼基不與第二核酸序列或標靶核酸之對應核鹼基互補。

【0051】　如本文所用，「MOE」意謂 O-甲氧基乙基。「2'-MOE」或「2'-MOE 修飾糖」意謂 2'-$OCH_2CH_2OCH_3$ 基團代替核糖基糖部分之 2'-OH 基團。如本文所用，「2'-MOE 核苷」意謂包含 2'-MOE 糖部分之核苷。

【0052】　如本文所用，「基元」意謂寡核苷酸中未經修飾及/或經修飾之糖部分、核鹼基及/或核苷間鍵之模式。

【0053】　如本文所用，「神經退化性疾病」意謂特徵為功能或結構逐漸喪失，包括神經元功能喪失及神經元死亡的病狀。在某些實施例中，神經退化性疾病為阿茲海默氏症。在某些實施例中，神經退化性疾病為唐氏症候群患者中之阿茲海默氏症。在某些實施例中，神經退化性疾病為澱粉樣腦血管病變。

【0054】　如本文所用，「核鹼基」意謂未經修飾之核鹼基或經修飾之核鹼基。核鹼基為雜環部分。如本文所用，「未經修飾之核鹼基」為腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)或鳥嘌呤(G)。如本文所用，「經修飾之核鹼基」係除未經修飾之 A、T、C、U 或 G 以外的能夠與至少一個其他核鹼基配對的一組原子。「5-甲基胞嘧啶」為經修飾之核鹼基。通用鹼基為可與五種未經修飾之核鹼基中之任一種配對的經修飾之核鹼基。

【0055】　如本文所用，「核鹼基序列」意謂核酸或寡核苷酸中與任何糖或核苷間鍵修飾無關之相連核鹼基順序。

【0056】　如本文所用，「核苷」意謂包含核鹼基及糖部分之化合物或化合物片段。核鹼基及糖部分各獨立地未經修飾或經修飾。

【0057】　如本文所用，「核苷懸垂物」係指在由反義 RNAi 寡核苷酸與有義 RNAi 寡核苷酸雜交形成的雙鏈體之任一或兩個末端處的未配對核苷酸。

【0058】　如本文所用，「經修飾之核苷」意謂包含經修飾之核鹼基及/或經修飾之糖部分的核苷。

【0059】　「連接核苷」係以相連次序連接之核苷(亦即連接之核苷之間不呈現其他核苷)。

【0060】　如本文所用，「寡聚化合物」意謂寡核苷酸及視情況存在之一或多個其他特徵，諸如結合基團或端基。寡聚化合物可與同第一寡聚化合物互補之第二寡聚化合物配對，或可未配對。「單股寡聚化合物」係未配對之寡聚化合物。術語「寡聚雙鏈體」意謂由具有互補核鹼基序列之兩個寡聚化合物形成之雙鏈體。寡聚雙鏈體之各寡聚化合物可稱為「雙鏈體寡聚化合物」。

【0061】　如本文所用，「寡核苷酸」意謂經由核苷間鍵連接之連接核苷之聚合物，其中各核苷及核苷間鍵可經修飾或未經修飾。除非另外指示，否則寡核

苷酸由 8-50 個連接核苷組成。寡核苷酸可與同該寡核苷酸互補之第二寡核苷酸配對，或寡核苷酸可未配對。「單股寡核苷酸」係未配對之寡核苷酸。「雙股寡核苷酸」為與第二寡核苷酸配對之寡核苷酸。「寡核苷酸雙鏈體」意謂由兩個具有互補核鹼基序列之配對寡核苷酸形成之雙鏈體。寡核苷酸雙鏈體之各寡核苷酸為「雙鏈寡核苷酸」或「雙股寡核苷酸」。

【0062】　如本文所用，「經修飾之寡核苷酸」意謂其中至少一個核苷或核苷間鍵經修飾之寡核苷酸。如本文所用，「未經修飾之寡核苷酸」意謂不包含任何核苷修飾或核苷間修飾之寡核苷酸。因此，未經修飾之寡核苷酸之各核苷為 DNA 或 RNA 核苷且各核苷間鍵為磷酸二酯鍵。

【0063】　如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑」意謂適用於投與動物之任何物質。某些此類載劑使醫藥組合物可調配為例如錠劑、丸劑、糖錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及口含錠供個體口服。在某些實施例中，醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑為無菌水、無菌鹽水、無菌緩衝溶液或無菌人工腦脊髓液。

【0064】　如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」意謂化合物之生理學上及醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之鹽保留母體化合物之所需生物活性且不賦予不希望之毒理效應。

【0065】　如本文所用，「醫藥組合物」意謂適合於投與個體之物質之混合物。舉例而言，醫藥組合物可包含寡聚化合物及無菌水溶液。在某些實施例中，醫藥組合物在自由吸收分析中在某些細胞株中展示活性。

【0066】　如本文所用，「前藥」意謂在體外呈第一形式，在動物或其細胞內轉變成第二形式之治療劑。通常動物內前藥之轉變由酶(內源性或病毒性酶)之作

用，或細胞或組織中存在之化學物質及/或生理條件推動。在某些實施例中，前藥之第一形式之活性不如第二形式大。

【0067】　如本文所用，「降低或抑制量或活性」係指相對於未經處理或對照樣品中之轉錄表現或活性，轉錄表現或活性減少或受到阻斷，且不一定指示轉錄表現或活性全部消除。

【0068】　如本文所用，「RNAi 化合物」意謂至少部分地經由 RISC 或 Ago2 來調節標靶核酸及/或由標靶核酸編碼之蛋白質的反義化合物。RNAi 化合物包括(但不限於)雙股 siRNA、單股 RNA (ssRNA)及微型 RNA，包括微型 RNA 模擬物。RNAi 化合物可包含結合基團及/或端基。在某些實施例中，RNAi 化合物調節標靶核酸之量、活性及/或剪接。術語 RNAi 化合物排除經由 RNA 酶 H 起作用之反義化合物。

【0069】　如本文所用，「RNAi 寡核苷酸」意謂反義 RNAi 寡核苷酸或有義 RNAi 寡核苷酸。

【0070】　如本文所用，「反義 RNAi 寡核苷酸」意謂包含與標靶序列互補且包括至少一個適合於 RNAi 之化學修飾之區域的寡核苷酸。

【0071】　如本文所用，「有義 RNAi 寡核苷酸」意謂包含與反義 RNAi 寡核苷酸之區域互補且能夠與此類反義 RNAi 寡核苷酸形成雙鏈體之區域的寡核苷酸。由反義 RNAi 寡核苷酸及有義 RNAi 寡核苷酸形成之雙鏈體稱為雙股 RNAi 化合物(dsRNAi)或短干擾 RNA (siRNA)。

【0072】　如本文所用，「RNA 酶 H 化合物」意謂至少部分地經由 RNA 酶 H 來調節標靶核酸及/或由標靶核酸編碼之蛋白質的反義化合物。在某些實施例中，RNA 酶 H 化合物為單股的。在某些實施例中，RNA 酶 H 化合物為雙股的。RNA 酶 H 化合物可包含結合基團及/或端基。在某些實施例中，RNA 酶 H 化合物調

節標靶核酸之量或活性。術語 RNA 酶 H 化合物排除主要經由 RISC/Ago2 起作用之反義化合物。

【0073】　如本文所用，「反義 RNA 酶 H 寡核苷酸」意謂包含與標靶序列互補且包括至少一個適合於 RNA 酶 H 介導之核酸還原之化學修飾的區域的寡核苷酸。

【0074】　如本文所用，關於寡核苷酸之「自我互補」意謂至少部分與本身雜交之寡核苷酸。

【0075】　如本文所用，「單股」意謂未配對且不為雙鏈體之一部分的核酸(包括但不限於寡核苷酸)。單股化合物能夠與互補核酸雜交，形成雙鏈體，此時其不再為單股的。

【0076】　如本文所用，「穩定化之磷酸酯基」意謂在代謝上比 DNA 或 RNA 上天然存在之 5'-磷酸酯更穩定的 5'-磷酸酯類似物。

【0077】　如本文所用，「標準細胞分析」意謂實例 1 或 5 中描述之分析及其合理變體。

【0078】　如本文所用，在具有一致分子式之一群分子之背景下「立體結構無規的對掌性中心」意謂具有無規立體化學組態之對掌性中心。舉例而言，在包含立體結構無規的對掌性中心之一群分子中，具有立體結構無規的對掌性中心之(*S*)組態之分子的數目可但不一定與具有立體結構無規的對掌性中心之(*R*)組態之分子的數目相同。當由未設計成控制立體化學組態之合成方法產生時，對掌性中心之立體化學組態視為無規。在某些實施例中，立體結構無規的對掌性中心為立體結構無規的硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0079】　如本文所用，「糖部分」意謂未經修飾之糖部分或經修飾之糖部分。如本文所用，「未經修飾之糖部分」意謂如在 RNA 中發現之 2'-OH(H)核糖基部

分(「未經修飾之 RNA 糖部分」)或如在 DNA 中發現之 2'-H(H)去氧核糖基糖部分(「未經修飾之 DNA 糖部分」)。未經修飾之糖部分在 1'、3'及 4'位每一者上具有一個氫，在 3'位上具有一個氧，且在 5'位上具有兩個氫。如本文所用，「經修飾之糖部分」或「經修飾之糖」意謂經修飾之呋喃糖基糖部分或糖替代物。

【0080】　如本文所用，「糖替代物」意謂除呋喃糖基部分以外的可連接核鹼基至寡核苷酸中之另一基團、諸如核苷間鍵、結合基團或端基的經修飾之糖部分。包含糖替代物之經修飾之核苷可併入寡核苷酸內之一或多個位置中，且此類寡核苷酸能夠與互補寡聚化合物或標靶核酸雜交。

【0081】　如本文所用，「症狀或標誌」意謂指示疾病或病症之存在或程度的任何物理特徵或測試結果。在某些實施例中，症狀對個體或者檢查或測試該個體之醫學專家而言係顯而易見的。在某些實施例中，標誌在包括(但不限於)死後測試之侵入性診斷測試後係顯而易見的。

【0082】　如本文所用，「標靶核酸」及「標靶 RNA」意謂反義化合物經設計用於影響之核酸。除非另作說明，否則標靶 RNA 意謂 RNA 轉錄產物且包括前 mRNA 及 mRNA。

【0083】　如本文所用，「標靶區域」意謂寡聚化合物經設計用於雜交之標靶核酸之一部分。

【0084】　如本文所用，「端基」意謂共價連接於寡核苷酸之末端的化學基團或一組原子。

【0085】　如本文所用，「治療有效量」意謂為動物提供治療益處之醫藥劑或組合物之量。舉例而言，治療有效量使疾病之症狀好轉。

某些實施例

【0086】　本發明提供以下非限制性編號實施例：

【0087】　實施例 1. 一種寡聚化合物，其包含由 12 至 30 個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 APP RNA 之同等長度部分至少 80%互補，且其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個選自經修飾之糖、糖替代物及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【0088】　實施例 2. 一種寡聚化合物，其包含由 12 至 30 個連接核苷組成且具有包含 SEQ ID NO: 12-501 中之任一者之至少 12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個或 18 個核鹼基的核鹼基序列的經修飾之寡核苷酸。

【0089】　實施例 3. 一種寡聚化合物，其包含由 12 至 30 個連接核苷組成且具有包含 SEQ ID NO: 502-516 中之任一者之至少 12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個或 20 個核鹼基的核鹼基序列的經修飾之寡核苷酸。

【0090】　實施例 4. 一種寡聚化合物，其包含由 12 至 30 個連接核苷組成且具有與以下各者之至少 8 個、至少 9 個、至少 10 個、至少 11 個、至少 12 個、至少 13 個、至少 14 個、至少 15 個、至少 16 個、至少 17 個、至少 18 個、至少 19 個或至少 20 個相連核鹼基互補的核鹼基序列的經修飾之寡核苷酸：

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 40-78 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 69-146 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 83-129 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 194-231 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 194-238 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 236-268 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 258-284 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 285-311 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 296-321 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 307-330 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 339-383 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 415-439 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 415-477 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 477-506 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 477-523 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 477-541 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 530-557 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 636-661 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 652-697 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 920-950 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1152-1179 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1227-1265 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1227-1274 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1518-1543 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1531-1593 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1544-1593 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1635-1657 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1778-1800 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1882-1908 之同等長度部分；或

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 2051-2074 之同等長度部分。

【0091】　實施例 5. 實施例 1-4 中任一項之寡聚化合物，其中當跨越該經修飾之寡核苷酸之整個核鹼基序列量測時，該經修飾之寡核苷酸具有與 SEQ ID NO:

1-5 或 SEQ ID NO: 517-518 之核鹼基序列中之任一者至少 80%、85%、90%、95%或 100%互補的核鹼基序列。

【0092】　實施例 6. 實施例 1-5 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷。

【0093】　實施例 7. 實施例 6 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個包含經修飾之糖部分的經修飾之核苷。

【0094】　實施例 8. 實施例 7 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個包含雙環糖部分之經修飾之核苷。

【0095】　實施例 9. 實施例 8 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個包含具有 2'-4'橋之雙環糖部分的經修飾之核苷，其中該 2'-4'橋係選自-O-CH_2-及-O-CH(CH_3)-。

【0096】　實施例 10. 實施例 5-9 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個包含非雙環之修飾糖部分的經修飾之核苷。

【0097】　實施例 11. 實施例 7 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個包含具有 2'-4'橋之雙環糖部分的核苷及至少一個包含非雙環之修飾糖部分的核苷。

【0098】　實施例 12. 實施例 10 或 11 之寡聚化合物，其中該非雙環之修飾糖部分為 2'-MOE 修飾糖部分或 2'-OMe 修飾糖部分。

【0099】　實施例 13. 實施例 11 之寡聚化合物，其中該雙環之修飾糖部分具有 2'-4'橋，其中該 2'-4'橋係選自-O-CH_2-及-O-CH(CH_3)-。

【0100】　實施例 14. 實施例 1-13 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個包含糖替代物之經修飾之核苷。

【0101】　實施例 15. 實施例 14 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個包含選自嗎啉基及 PNA 之糖替代物的經修飾之核苷。

【0102】　實施例 16. 實施例 1-13 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸具有包含以下之糖基元：

由 1-5 個連接 5'-區核苷組成之 5'-區；

由 6-10 個連接中央區核苷組成之中央區；及

由 1-5 個連接 3'-區核苷組成之 3'-區；其中

該等 5'-區核苷中之各者及該等 3'-區核苷中之各者包含經修飾之糖部分且該等中央區核苷中之各者包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分。

【0103】　實施例 17. 實施例 16 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸具有包含以下之糖基元：

由 5 個連接 5'-區核苷組成之 5'-區；

由 10 個連接中央區核苷組成之中央區；及

由 5 個連接 3'-區核苷組成之 3'-區；其中

該等 5'-區核苷中之各者及該等 3'-區核苷中之各者包含 cEt 修飾糖部分或 2'-MOE 修飾糖部分，且該等中央區核苷中之各者包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分。

【0104】　實施例 18. 實施例 1-17 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷間鍵。

【0105】　實施例 19. 實施例 18 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之各核苷間鍵為經修飾之核苷間鍵。

【0106】　實施例 20. 實施例 18 或 19 之寡聚化合物，其中至少一個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0107】　實施例 21. 實施例 18 或 20 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷間鍵。

【0108】　實施例 22. 實施例 18、20 或 21 中任一項之寡聚化合物，其中各核苷間鍵係獨立地選自磷酸二酯核苷間鍵或硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0109】　實施例 23. 實施例 1-22 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含經修飾之核鹼基。

【0110】　實施例 24. 實施例 23 之寡聚化合物，其中該經修飾之核鹼基為 5-甲基胞嘧啶。

【0111】　實施例 25. 實施例 1-24 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由 12-22 個、12-20 個、14-18 個、14-20 個、15-17 個、15-25 個、16-20 個、16-18 個、18-22 個或 18-20 個連接核苷組成。

【0112】　實施例 26. 實施例 1-25 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由 18 個連接核苷組成。

【0113】　實施例 27. 實施例 1-25 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由 20 個連接核苷組成。

【0114】　實施例 28. 實施例 1-27 中任一項之寡聚化合物，其由該經修飾之寡核苷酸組成。

【0115】　實施例 29. 實施例 1-27 中任一項之寡聚化合物，其包含含有結合部分及結合連接子之結合基團。

【0116】　實施例 30. 實施例 29 之寡聚化合物，其中該結合連接子由單鍵組成。

【0117】　實施例 31. 實施例 29 之寡聚化合物，其中該結合連接子係可裂解的。

【0118】　實施例 32. 實施例 29 之寡聚化合物，其中該結合連接子包含 1-3 個連接子-核苷。

【0119】　實施例 33. 實施例 29-32 中任一項之寡聚化合物，其中該結合基團在該經修飾之寡核苷酸之 5'-末端附接於該經修飾之寡核苷酸。

【0120】　實施例 34. 實施例 29-32 中任一項之寡聚化合物，其中該結合基團在該經修飾之寡核苷酸之 3'-末端附接於該經修飾之寡核苷酸。

【0121】　實施例 35. 實施例 1-27 及 29-34 中任一項之寡聚化合物，其包含端基。

【0122】　實施例 36. 實施例 1-35 中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物為單股寡聚化合物。

【0123】　實施例 37. 實施例 1-31 或 33-36 中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物不包含連接子-核苷。

【0124】　實施例 38. 一種寡聚雙鏈體，其包含實施例 1-27、29-35 或 37 中任一項之寡聚化合物。

【0125】　實施例 39. 一種反義化合物，其包含實施例 1-37 中任一項之寡聚化合物或實施例 38 之寡聚雙鏈體或由實施例 1-37 中任一項之寡聚化合物或實施例 38 之寡聚雙鏈體組成。

【0126】　實施例 40. 一種醫藥組合物，其包含實施例 1-37 中任一項之寡聚化合物或實施例 38 之寡聚雙鏈體及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【0127】　實施例 41. 實施例 40 之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之稀釋劑為人工腦脊髓液、無菌鹽水或 PBS。

【0128】　實施例 42. 實施例 41 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上由該經修飾之寡核苷酸及無菌鹽水組成。

【0129】　實施例 43. 一種方法，其包括向動物投與實施例 40-42 中任一項之醫藥組合物。

【0130】　實施例 44. 一種治療與 APP 相關之疾病的方法，其包括向患有與 APP 相關之疾病或處於發展出該疾病之風險下的個體投與治療有效量之根據實施例 40-42 中任一項之醫藥組合物；從而治療該與 APP 相關之疾病。

【0131】　實施例 45. 實施例 44 之方法，其中該與 APP 相關之疾病為阿茲海默氏症、唐氏症候群患者中之阿茲海默氏症或澱粉樣腦血管病變。

【0132】　實施例 46. 實施例 43-45 中任一項之方法，其中該與 APP 相關之疾病之至少一種症狀或標誌得到改善。

【0133】　實施例 47. 實施例 46 之方法，其中該症狀或標誌為包括記憶力及語言技能下降之認知損傷、諸如冷漠及缺乏動力之行為症狀及心理症狀、步態不穩及癲癇發作、進行性癡呆及/或異常澱粉樣沈積。

【0134】　實施例 48. 一種 RNAi 化合物，其包含由 17 至 30 個連接核苷組成之反義 RNAi 寡核苷酸，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之核鹼基序列包含含有至少 15 個相連核鹼基之靶向區域，其中該靶向區域與 APP RNA 之同等長度部分至少 90%互補，且其中該反義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷為包含經修飾之糖部分或糖替代物的經修飾之核苷。

【0135】　實施例 49. 實施例 48 之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸由 18-25 個連接核苷組成。

【0136】　實施例 50. 實施例 48 之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸由 20-25 個連接核苷組成。

【0137】　實施例 51. 實施例 48 之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸由 21-23 個連接核苷組成。

【0138】　實施例 52. 實施例 48 之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸由 21 個連接核苷組成。

【0139】　實施例 53. 實施例 48 之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸由 23 個連接核苷組成。

【0140】　實施例 54. 實施例 48-53 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該靶向區域與該 APP RNA 之同等長度部分至少 95%互補。

【0141】　實施例 55. 實施例 48-53 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該靶向區域與該 APP RNA 之同等長度部分 100%互補。

【0142】　實施例 56. 實施例 48-55 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該靶向區域包含至少 19 個相連核鹼基。

【0143】　實施例 57. 實施例 48-55 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該靶向區域包含至少 21 個相連核鹼基。

【0144】　實施例 58. 實施例 48-55 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該靶向區域包含至少 25 個相連核鹼基。

【0145】　實施例 59. 實施例 48-55 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該靶向區域佔該反義 RNAi 寡核苷酸之整個核鹼基序列。

【0146】　實施例 60. 實施例 48-59 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義寡核苷酸之該靶向區域與 SEQ ID NO : 1-7 之同等長度部分互補。

【0147】　實施例 61. 實施例 48-60 中任一項之 RNAi 化合物，其中該 APP RNA 具有 SEQ ID NO: 1-3 或 SEQ ID NO: 4-7 中之任一者之核鹼基序列。

【0148】　實施例 62. 實施例 48-61 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 化合物之該靶向區域之核鹼基序列為 SEQ ID NO: 8-188、370-380 或 391-395 中

之任一者之至少 12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、10 個、21 個核鹼基。

【0149】　實施例 63. 實施例 48-62 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷包含選自 2'-F、2'-OMe、2'-NMA、LNA 及 cEt 之經修飾之糖部分；或選自 GNA 及 UNA 之糖替代物。

【0150】　實施例 64. 實施例 48-63 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖部分或糖替代物。

【0151】　實施例 65. 實施例 48-64 中任一項之化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該等核苷之至少 80%包含選自 2'-F 及 2'-OMe 之經修飾之糖部分。

【0152】　實施例 66. 實施例 65 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該等核苷之至少 90%包含選自 2'-F 及 2'-OMe 之經修飾之糖部分。

【0153】　實施例 67. 實施例 66 之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之各核苷包含選自 2'-F 及 2'-OMe 之經修飾之糖部分。

【0154】　實施例 68. 實施例 48-67 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之 1-4 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。

【0155】　實施例 69. 實施例 68 之 RNAi 化合物，其中包含 2'-F 修飾糖部分的該反義 RNAi 寡核苷酸之至少 2 個核苷彼此相鄰。

【0156】　實施例 70. 實施例 69 之 RNAi 化合物，其中包含 2'-F 修飾糖部分的該反義 RNAi 寡核苷酸之至少 3 個核苷係相連的。

【0157】　實施例 71. 實施例 48-66 或 68-70 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之 1 個核苷包含 GNA 糖替代物。

【0158】　實施例 72. 實施例 71 之 RNAi 化合物，其中該 GNA 糖替代物為 (*S*)-GNA。

【0159】　實施例 73. 實施例 71 或 72 之 RNAi 化合物，其中包含該 GNA 糖替代物之核苷在自 5'-末端計數之該反義 RNAi 寡核苷酸之位置 7 處。

【0160】　實施例 74. 實施例 48-66 或 68-73 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之 1 個核苷為 UNA。

【0161】　實施例 75. 實施例 74 之 RNAi 化合物，其中包含該 UNA 糖替代物之核苷在自 5'-末端計數之該反義 RNAi 寡核苷酸之位置 7 處。

【0162】　實施例 76. 實施例 48-75 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷包含經修飾之核鹼基。

【0163】　實施例 77. 實施例 76 之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷為肌苷。

【0164】　實施例 78. 實施例 48-77 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷間鍵為經修飾之核苷間鍵。

【0165】　實施例 79. 實施例 78 之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0166】　實施例 80. 實施例 48-79 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之各核苷間鍵係選自未經修飾之磷酸二酯核苷間鍵及硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0167】　實施例 81. 實施例 79-80 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之各末端處的 1-3 個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0168】　實施例 82. 實施例 81 之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之各末端處的 1-3 個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵且該反義 RNAi 寡核苷酸之剩餘核苷間鍵全部為磷酸二酯核苷間鍵。

【0169】　實施例 83. 實施例 48-82 中任一項之 RNAi 化合物，其包含由 17 至 30 個連接核苷組成之有義 RNAi 寡核苷酸，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之核鹼基序列包含含有最少 15 個相連核鹼基之反義雜交區，其中該反義雜交區與該反義 RNAi 寡核苷酸之同等長度部分至少 90%互補，其中該有義 RNAi 寡核苷酸及該反義 RNAi 寡核苷酸彼此雜交，形成雙鏈體。

【0170】　實施例 84. 實施例 83 之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸由 18-25 個連接核苷組成。

【0171】　實施例 85. 實施例 83 之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸由 20-25 個連接核苷組成。

【0172】　實施例 86. 實施例 83 之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸由 21-23 個連接核苷組成。

【0173】　實施例 87. 實施例 83 之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸由 21 個連接核苷組成。

【0174】　實施例 88. 實施例 83 之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸由 23 個連接核苷組成。

【0175】　實施例 89. 實施例 83-88 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之該反義雜交區與該反義 RNAi 寡核苷酸之同等長度部分至少 95%互補。

【0176】　實施例 90. 實施例 83-88 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之該反義雜交區與該反義 RNAi 寡核苷酸之同等長度部分 100%互補。

【0177】　實施例 91. 實施例 83-90 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之該反義雜交區包含至少 20 個相連核鹼基。

【0178】　實施例 92. 實施例 83-90 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之該反義雜交區包含至少 21 個相連核鹼基。

【0179】　實施例 93. 實施例 83-90 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之該反義雜交區包含至少 25 個相連核鹼基。

【0180】　實施例 94. 實施例 83-93 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之該反義雜交區佔該有義 RNAi 寡核苷酸之整個核鹼基序列。

【0181】　實施例 95. 實施例 83-94 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之 1-4 個最 3'-核苷為懸垂核苷。

【0182】　實施例 96. 實施例 83-95 中任一項之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之 1-4 個最 5'-核苷為懸垂核苷。

【0183】　實施例 97. 實施例 83-96 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之 1-4 個最 3'-核苷為懸垂核苷。

【0184】　實施例 98. 實施例 83-97 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之 1-4 個最 4'-核苷為懸垂核苷。

【0185】　實施例 99. 實施例 83-94 中任一項之 RNAi 化合物，其中該雙鏈體在該反義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端進行鈍端化。

【0186】　實施例 100. 實施例 83-94 或 99 中任一項之 RNAi 化合物，其中該雙鏈體在該反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端進行鈍端化。

【0187】　實施例 101. 實施例 95-97 中任一項之 RNAi 化合物，其中至少一個懸垂核苷為去氧核糖核苷。

【0188】　實施例 102. 實施例 83-101 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷為經修飾之核苷。

【0189】　實施例 103. 實施例 102 之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷包含選自 2'-F、2'-OMe、LNA、cEt 之經修飾之糖部分，或選自 GNA 及 UNA 之糖替代物。

【0190】　實施例 104. 實施例 83-103 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖部分或糖替代物。

【0191】　實施例 105. 實施例 83-104 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之該等核苷之至少 80%包含選自 2'-F 及 2'-OMe 之經修飾之糖部分。

【0192】　實施例 106. 實施例 105 之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之各核苷包含選自 2'-F 及 2'-OMe 之經修飾之糖部分。

【0193】　實施例 107. 實施例 83-106 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之 1-4 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。

【0194】　實施例 108. 實施例 83-107 中任一項之 RNAi 化合物，其中包含 2'-F 修飾糖部分的該有義 RNAi 寡核苷酸之至少 2 個核苷彼此相鄰。

【0195】　實施例 109. 實施例 108 之 RNAi 化合物，其中包含 2'-F 修飾糖部分的該有義 RNAi 寡核苷酸之至少 3 個核苷係相連的。

【0196】　實施例 110. 實施例 83-105 或 107-109 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷為 GNA。

【0197】　實施例 111. 實施例 83-105 或 107-109 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之一個核苷為 GNA。

【0198】　實施例 112. 實施例 110 或 111 之 RNAi 化合物，其中該 GNA 糖替代物為(*S*)-GNA。

【0199】　實施例 113. 實施例 83-105 或 107-109 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷為 UNA。

【0200】　實施例 114. 實施例 83-105 或 107-109 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之一個核苷為 UNA。

【0201】　實施例 115. 實施例 83-114 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷包含經修飾之核鹼基。

【0202】　實施例 116. 實施例 115 之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核鹼基為次黃嘌呤。

【0203】　實施例 117. 實施例 83-116 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷間鍵為經修飾之核苷間鍵。

【0204】　實施例 118. 實施例 117 之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0205】　實施例 119. 實施例 118 之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之各核苷間鍵係選自未經修飾之磷酸二酯核苷間鍵及硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0206】　實施例 120. 實施例 117-119 中任一項之 RNAi 化合物，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之各末端處的 1-3 個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0207】　實施例 121. 實施例 120 之 RNAi 化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之各末端處的 1-3 個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵且該反義 RNAi 寡核苷酸之剩餘核苷間鍵全部為磷酸二酯核苷間鍵。

【0208】　實施例 122. 實施例 48-121 中任一項之 RNAi 化合物，其包含穩定化之磷酸酯基，該穩定化之磷酸酯基附接於該反義 RNAi 寡核苷酸之最 5'-核苷之 5'位置。

【0209】　實施例 123. 實施例 122 之 RNAi 化合物，其中該穩定化之磷酸酯基包含(*E*)-膦酸乙烯酯。

【0210】　實施例 124. 實施例 122 之 RNAi 化合物，其中該穩定化之磷酸酯基包含膦酸環丙酯。

【0211】　實施例 125. 實施例 48-124 中任一項之 RNAi 化合物，其中該化合物包含 1-5 個附接於該反義 RNA 寡核苷酸之一個或兩個末端的無鹼基糖部分。

【0212】　實施例 126. 實施例 125 之 RNAi 化合物，其中該化合物包含一個附接於該反義 RNA 寡核苷酸之一個或兩個末端的無鹼基糖部分。

【0213】　實施例 127. 實施例 125 或 126 之 RNAi 化合物，其中各無鹼基糖部分反向。

【0214】　實施例 128. 實施例 125-127 中任一項之 RNAi 化合物，其中該無鹼基糖部分經由硫代磷酸酯鍵附接於該反義 RNA 寡核苷酸。

【0215】　實施例 129. 實施例 48-128 中任一項之 RNAi 化合物，其中該化合物包含 1-5 個附接於該有義 RNA 寡核苷酸之一個或兩個末端的無鹼基糖部分。

【0216】　實施例 130. 實施例 129 之 RNAi 化合物，其中該化合物包含一個附接於該有義 RNA 寡核苷酸之一個或兩個末端的無鹼基糖部分。

【0217】　實施例 131. 實施例 129 或 130 之 RNAi 化合物，其中各無鹼基糖部分反向。

【0218】　實施例 132. 實施例 129-131 中任一項之 RNAi 化合物，其中該無鹼基糖部分經由硫代磷酸酯鍵附接於該有義 RNA 寡核苷酸。

【0219】　實施例 133. 實施例 48-132 中任一項之 RNAi 化合物，其中該 RNAi 化合物為前藥。

【0220】　實施例 134. 實施例 48-132 中任一項之 RNAi 化合物，其中該化合物包含結合基團。

【0221】　實施例 135. 實施例 134 之 RNAi 化合物，其中該結合基團結合於該反義 RNAi 寡核苷酸。

【0222】　實施例 136. 實施例 135 之 RNAi 化合物，其中該結合基團結合於該反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端。

【0223】　實施例 137. 實施例 135 之 RNAi 化合物，其中該結合基團結合於該反義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端。

【0224】　實施例 138. 實施例 134 之 RNAi 化合物，其中該結合基團結合於該有義 RNAi 寡核苷酸。

【0225】　實施例 139. 實施例 138 之 RNAi 化合物，其中該結合基團結合於該有義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端。

【0226】　實施例 140. 實施例 138 之 RNAi 化合物，其中該結合基團結合於該有義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端。

【0227】　實施例 141. 實施例 138-140 中任一項之 RNAi 化合物，其中該結合基團直接附接於該有義 RNAi 寡核苷酸。

【0228】　實施例 142. 實施例 138-141 中任一項之 RNAi 化合物，其中該結合基團經由 1-5 個無鹼基糖部分附接於該有義 RNAi 寡核苷酸。

【0229】　實施例 143. 實施例 142 之 RNAi 化合物，其中該 1-5 個無鹼基糖部分反向。

【0230】　實施例 144. 實施例 134-143 中任一項之 RNAi 化合物，其中該結合基團包含吡咯啶連接子。

【0231】　實施例 145. 實施例 134-144 中任一項之 RNAi 化合物，其中該結合基團包含靶向細胞之部分。

【0232】　實施例 146. 實施例 145 之 RNAi 化合物，其中該靶向細胞之部分為神經傳遞質受體配位體。

【0233】　實施例 147. 實施例 146 之 RNAi 化合物，其中該靶向配位體靶向 GABA 轉運蛋白。

【0234】　實施例 148. 一種醫藥組合物，其包含實施例 48-147 中任一項之 RNAi 化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【0235】　實施例 149. 實施例 148 之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之稀釋劑為人工腦脊髓液、無菌鹽水或 PBS。

【0236】　實施例 150. 實施例 149 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上由該 RNAi 化合物及無菌鹽水組成。

【0237】　實施例 151. 實施例 148 或 149 之醫藥組合物，其包含脂質。

【0238】　實施例 152. 實施例 151 之醫藥組合物，其包含脂質奈米粒子。

【0239】　實施例 153. 一種方法，其包括向動物投與實施例 148-152 中任一項之醫藥組合物。

【0240】　實施例 154. 一種治療與 APP 相關之疾病的方法，其包括向患有與 APP 相關之疾病或處於發展出該疾病之風險下的個體投與治療有效量之根據實施例 148-152 中任一項之醫藥組合物；從而治療該與 APP 相關之疾病。

【0241】　實施例 155. 實施例 154 之方法，其中該與 APP 相關之疾病為阿茲海默氏症、唐氏症候群患者中之阿茲海默氏症或澱粉樣腦血管病變。

【0242】　實施例 156. 實施例 155 之方法，其中該與 APP 相關之疾病之至少一種症狀或標誌得到改善。

【0243】　實施例 157. 實施例 156 之方法，其中該症狀或標誌為包括記憶力及語言技能下降之認知損傷、諸如冷漠及缺乏動力之行為症狀及心理症狀、步態不穩及癲癇發作、進行性癡呆及/或異常澱粉樣沈積。

【0244】　實施例 158. 一種寡聚化合物，其包含由 12 至 30 個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與 APP RNA 之同等長度部分至少 80%互補，且其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個選自經修飾之糖、糖替代物及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【0245】　實施例 159. 一種寡聚化合物，其包含由 12 至 30 個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列包含 SEQ ID NO: 12-501 中之任一者之至少 12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個或 18 個核鹼基；其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個選自經修飾之糖及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【0246】　實施例 160. 一種寡聚化合物，其包含由 12 至 30 個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列包含 SEQ ID NO: 502-516 中之任一者之至少 12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個或 20 個核鹼基；其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個選自經修飾之糖及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【0247】　實施例 161. 一種寡聚化合物，其包含由 12 至 30 個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列包含 SEQ ID NO: 517-665 或 815-888 中之任一者之至少 12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個、22 個或 23 個核鹼基；其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個選自經修飾之糖及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【0248】　實施例 162. 一種寡聚化合物，其包含由 12 至 30 個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與以下各者之至少 8 個、至少 9 個、至少 10 個、至少 11 個、至少 12 個、至少 13 個、至少 14 個、至少 15 個、至少 16 個、至少 17 個、至少 18 個、至少 19 個、至少 20 個或至少 21 個相連核鹼基互補：

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 40-78 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 69-146 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 83-129 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 83-246 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 94-225 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 194-231 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 194-238 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 236-268 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 258-288 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 285-311 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 296-321 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 307-330 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 329-352 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 330-352 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 339-383 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 415-439 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 413-477 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 415-477 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 477-506 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 477-523 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 477-541 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 530-557 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 581-638 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 636-661 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 652-697 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 728-821 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 770-821 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 920-950 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1006-1049 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1152-1179 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1227-1265 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1227-1274 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1268-1332 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1268-1311 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1289-1332 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1518-1543 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1531-1593 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1544-1593 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1634-1657 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1778-1800 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 1882-1908 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 2051-2074 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 2360-3117 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 2402-3117 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 2360-2655 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 2402-2655 之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1 之核鹼基 2675-3054 之同等長度部分；或

SEQ ID NO: 3 之核鹼基 3192-3277 之同等長度部分；其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個選自經修飾之糖及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【0249】　實施例 163. 實施例 158-162 中任一項之寡聚化合物，其中當跨越該經修飾之寡核苷酸之整個核鹼基序列量測時，該經修飾之寡核苷酸具有與 SEQ ID NO: 1-7 之核鹼基序列中之任一者至少 80%、85%、90%、95%或 100%互補的核鹼基序列。

【0250】　實施例 164. 實施例 158-162 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之至少一個核苷為經修飾之核苷。

【0251】　實施例 165. 實施例 164 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸的至少一個經修飾之核苷包含經修飾之糖部分。

【0252】　實施例 166. 實施例 165 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸的至少一個經修飾之核苷包含雙環糖部分。

【0253】　實施例 167. 實施例 166 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸的至少一個經修飾之核苷包含具有 2'-4'橋之雙環糖部分，其中該 2'-4'橋係選自 -O-CH_2-及-O-CH(CH_3)-。

【0254】　實施例 168. 實施例 162-167 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸的至少一個經修飾之核苷包含非雙環之修飾糖部分。

【0255】　實施例 169. 實施例 168 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸的至少一個經修飾之核苷包含具有 2'-4'橋之雙環糖部分且該經修飾之寡核苷酸的至少一個核苷包含非雙環之修飾糖部分。

【0256】　實施例 170. 實施例 168 或 169 之寡聚化合物，其中該非雙環之修飾糖部分為 2'-MOE 修飾糖部分、2'-OMe 修飾糖部分或 2'-F 修飾糖部分。

【0257】　實施例 171. 實施例 158-170 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸的至少一個經修飾之核苷包含糖替代物。

【0258】　實施例 172. 實施例 171 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個包含選自嗎啉基及 PNA 之糖替代物的經修飾之核苷。

【0259】　實施例 173. 實施例 158-172 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷間鍵。

【0260】　實施例 174. 實施例 173 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之各核苷間鍵為經修飾之核苷間鍵。

【0261】　實施例 175. 實施例 173 或 174 之寡聚化合物，其中至少一個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0262】　實施例 176. 實施例 173 或 175 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷間鍵。

【0263】　實施例 177. 實施例 173、175 或 176 中任一項之寡聚化合物，其中各核苷間鍵係獨立地選自磷酸二酯核苷間鍵或硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0264】　實施例 178. 實施例 158-177 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含經修飾之核鹼基。

【0265】　實施例 179. 實施例 178 之寡聚化合物，其中該經修飾之核鹼基為 5-甲基胞嘧啶。

【0266】　實施例 180. 實施例 158-179 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由 12-22 個、12-20 個、14-18 個、14-20 個、15-17 個、15-25 個、16-20 個、16-18 個、18-22 個、18-25 個、18-20 個、20-25 個或 21-23 個連接核苷組成。

【0267】　實施例 181. 實施例 158-180 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由 18 個連接核苷組成。

【0268】　實施例 182. 實施例 158-180 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由 20 個連接核苷組成。

【0269】　實施例 183. 實施例 158-180 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由 21 個連接核苷組成。

【0270】　實施例 184. 實施例 158-180 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由 23 個連接核苷組成。

【0271】　實施例 185. 實施例 158-184 中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物為 RNA 酶 H 化合物。

【0272】　實施例 186. 實施例 185 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸為缺口聚物。

【0273】　實施例 187. 實施例 158-186 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸具有包含以下之糖基元：

由 1-6 個連接 5'-區核苷組成之 5'-區；

由 6-10 個連接中央區核苷組成之中央區；及

由 1-6 個連接 3'-區核苷組成之 3'-區；

其中該 5'-區之最 3'-核苷及該 3'-區之最 5'-核苷包含經修飾之糖部分，且

該等中央區核苷中之各者係選自包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分之核苷及包含 2'-取代之糖部分之核苷；其中該中央區包含至少六個包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分之核苷及至多兩個包含 2'-取代之糖部分之核苷。

【0274】 實施例 188. 實施例 158-183 或 185-187 中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸具有包含以下之糖基元：

由 1-6 個連接 5'-區核苷組成之 5'-區；

由 6-10 個連接中央區核苷組成之中央區；及

由 1-6 個連接 3'-區核苷組成之 3'-區；其中

該等 5'-區核苷中之各者及該等 3'-區核苷中之各者包含經修飾之糖部分且該等中央區核苷中之各者包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分。

【0275】 實施例 189. 實施例 188 之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸具有包含以下之糖基元：

由 5 個連接 5'-區核苷組成之 5'-區；

由 10 個連接中央區核苷組成之中央區；及

由 5 個連接 3'-區核苷組成之 3'-區；其中

該等 5'-區核苷中之各者及該等 3'-區核苷中之各者包含 cEt 修飾糖部分或 2'-MOE 修飾糖部分，且該等中央區核苷中之各者包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分。

【0276】 實施例 190. 實施例 158-184 中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物為 RNAi 化合物。

【0277】 實施例 191. 實施例 158-190 中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物包含含有包含至少 15 個相連核鹼基之標靶區域的反義 RNAi 寡核苷酸，其中該靶向區域與 APP RNA 之同等長度部分至少 90%互補。

【0278】　實施例 192 實施例 191 之寡聚化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該靶向區域與 APP RNA 之同等長度部分至少 95%互補或 100%互補。

【0279】　實施例 193. 實施例 191-192 中任一項之寡聚化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該靶向區域包含至少 19 個、20 個、21 個或 25 個相連核鹼基。

【0280】　實施例 194. 實施例 191-193 中任一項之寡聚化合物，其中該 APP RNA 具有 SEQ ID NO: 1-7 中之任一者之核鹼基序列。

【0281】　實施例 195. 實施例 191-194 中任一項之寡聚化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷包含選自 2'-F、2'-OMe、2'-NMA、LNA 及 cEt 之經修飾之糖部分；或選自 GNA 及 UNA 之糖替代物。

【0282】　實施例 196. 實施例 191-195 中任一項之寡聚化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖部分或糖替代物。

【0283】　實施例 197. 實施例 191-196 中任一項之寡聚化合物，其中該反義 RNAi 寡核苷酸之該等核苷之至少 80%、至少 90%或 100%包含選自 2'-F 及 2'-OMe 之經修飾之糖部分。

【0284】　實施例 198. 實施例 191-197 中任一項之寡聚化合物，其包含穩定化之磷酸酯基，該穩定化之磷酸酯基附接於該反義 RNAi 寡核苷酸之最 5'-核苷之 5' 位置。

【0285】　實施例 199. 實施例 198 之寡聚化合物，其中該穩定化之磷酸酯基包含膦酸環丙酯或(*E*)-膦酸乙烯酯。

【0286】　實施例 200. 實施例 158-199 中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物為單股寡聚化合物。

【0287】　實施例 201. 實施例 158-200 中任一項之寡聚化合物，其由該經修飾之寡核苷酸或該 RNAi 反義寡核苷酸組成。

【0288】　實施例 202. 實施例 158-200 中任一項之寡聚化合物，其包含含有結合部分及結合連接子之結合基團。

【0289】　實施例 203. 實施例 202 之寡聚化合物，其中該結合連接子由單鍵組成。

【0290】　實施例 204. 實施例 202 之寡聚化合物，其中該結合連接子係可裂解的。

【0291】　實施例 205. 實施例 202 之寡聚化合物，其中該結合連接子包含 1-3 個連接子-核苷。

【0292】　實施例 206. 實施例 202-205 中任一項之寡聚化合物，其中該結合基團附接於該經修飾之寡核苷酸或該反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端。

【0293】　實施例 207. 實施例 202-205 中任一項之寡聚化合物，其中該結合基團附接於該經修飾之寡核苷酸或該反義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端。

【0294】　實施例 208. 實施例 158-200 或 202-206 中任一項之寡聚化合物，其包含端基。

【0295】　實施例 209. 實施例 158-204 或 205-208 中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物不包含連接子-核苷。

【0296】　實施例 210. 一種寡聚雙鏈體，其包含第一寡聚化合物及第二寡聚化合物，該第一寡聚化合物包含如實施例 188-209 中任一項之反義 RNAi 寡核苷酸，該第二寡聚化合物包含由 17 至 30 個連接核苷組成之有義 RNAi 寡核苷酸，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之核鹼基序列包含含有最少 15 個相連核鹼基之反義雜交區，其中該反義雜交區與該反義 RNAi 寡核苷酸之同等長度部分至少 90%互補。

【0297】　實施例 211. 實施例 210 之寡聚雙鏈體，其中該有義 RNAi 寡核苷酸由 18-25 個、20-25 個或 21-23 個連接核苷組成。

【0298】　實施例 212. 實施例 211 之寡聚雙鏈體，其中該有義 RNAi 寡核苷酸由 21 個或 23 個連接核苷組成。

【0299】　實施例 213. 實施例 210-212 中任一項之寡聚雙鏈體，其中該反義 RNAi 寡核苷酸或該有義 RNAi 寡核苷酸之 1-4 個最 3'-核苷為懸垂核苷。

【0300】　實施例 214. 實施例 210-213 中任一項之寡聚雙鏈體，其中該反義 RNAi 寡核苷酸或該有義 RNAi 寡核苷酸之 1-4 個最 5'-核苷為懸垂核苷。

【0301】　實施例 215. 實施例 210-214 中任一項之寡聚雙鏈體，其中該雙鏈體在該反義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端進行鈍端化。

【0302】　實施例 216. 實施例 210-214 中任一項之寡聚雙鏈體，其中該雙鏈體在該反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端進行鈍端化。

【0303】　實施例 217. 實施例 210-216 中任一項之寡聚雙鏈體，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷包含選自 2'-F、2'-OMe、LNA、cEt 之經修飾之糖部分；或選自 GNA 及 UNA 之糖替代物。

【0304】　實施例 218. 實施例 217 之寡聚雙鏈體，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖部分或糖替代物。

【0305】　實施例 219. 實施例 218 之寡聚雙鏈體，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之該等核苷之至少 80%、至少 90%或 100%包含選自 2'-F 及 2'-OMe 之經修飾之糖部分。

【0306】　實施例 220. 實施例 210-219 中任一項之寡聚雙鏈體，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷包含經修飾之核鹼基。

【0307】　實施例 221. 實施例 210-220 中任一項之寡聚雙鏈體，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷間鍵為經修飾之核苷間鍵。

【0308】　實施例 222. 實施例 221 之寡聚雙鏈體，其中該有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0309】　實施例 223. 實施例 210-222 中任一項之寡聚雙鏈體，其中該化合物包含 1-5 個附接於該反義 RNA 寡核苷酸或該有義 RNA 寡核苷酸之一個或兩個末端的無鹼基糖部分。

【0310】　實施例 224. 實施例 210-223 中任一項之寡聚雙鏈體，其由該反義 RNAi 寡核苷酸及該有義 RNAi 寡核苷酸組成。

【0311】　實施例 225. 實施例 210 之寡聚雙鏈體，其中該第二寡聚化合物包含含有結合部分及結合連接子之結合基團。

【0312】　實施例 226. 實施例 225 之寡聚雙鏈體，其中該結合連接子由單鍵組成。

【0313】　實施例 227. 實施例 225 之寡聚雙鏈體，其中該結合連接子係可裂解的。

【0314】　實施例 228. 實施例 225 之寡聚雙鏈體，其中該結合連接子包含 1-3 個連接子-核苷。

【0315】　實施例 229. 實施例 225-228 中任一項之寡聚雙鏈體，其中該結合基團附接於該有義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端。

【0316】　實施例 230. 實施例 225-225 中任一項之寡聚化合物，其中該結合基團附接於該有義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端。

【0317】　實施例 231. 實施例 225-225 中任一項之寡聚化合物，其中該結合基團經由該有義 RNAi 寡核苷酸內之內部位置處的核糖基糖部分之 2'-位附接。

【0318】　實施例 232. 實施例 202-207 中任一項之寡聚化合物或實施例 225-231 中任一項之寡聚雙鏈體，其中至少一個結合基團包含 C_{16} 烷基。

【0319】　實施例 233. 實施例 210 之寡聚雙鏈體，其中該第二寡聚化合物包含端基。

【0320】　實施例 234. 一種醫藥組合物，其包含實施例 158-209 中任一項之寡聚化合物或實施例 210-233 之寡聚雙鏈體及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【0321】　實施例 235. 實施例 234 之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之稀釋劑為人工腦脊髓液、無菌鹽水或 PBS。

【0322】　實施例 236. 實施例 234 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上由該經修飾之寡核苷酸及無菌鹽水組成。

【0323】　實施例 237. 一種方法，其包括向動物投與實施例 234-236 中任一項之醫藥組合物。

【0324】　實施例 238. 一種治療與 APP 相關之疾病的方法，其包括向患有與 APP 相關之疾病或處於發展出該疾病之風險下的個體投與治療有效量之實施例 234-236 中任一項之醫藥組合物；從而治療該與 APP 相關之疾病。

【0325】　實施例 239. 實施例 238 之方法，其中該與 APP 相關之疾病為阿茲海默氏症、唐氏症候群患者中之阿茲海默氏症或澱粉樣腦血管病變。

【0326】　實施例 240. 實施例 238-239 中任一項之方法，其中該與 APP 相關之疾病之至少一種症狀或標誌得到改善。

【0327】　實施例 241. 實施例 240 之方法，其中該症狀或標誌為包括記憶力及語言技能下降之認知損傷、諸如冷漠及缺乏動力之行為症狀及心理症狀、步態不穩及癲癇發作、進行性癡呆及/或異常澱粉樣沈積。

I. 某些寡核苷酸

【0328】　在某些實施例中，本文提供包含由連接核苷組成之寡核苷酸之寡聚化合物。寡核苷酸可為未經修飾之寡核苷酸(RNA 或 DNA)或可為經修飾之寡核

苷酸。相對於未經修飾之 RNA 或 DNA，經修飾之寡核苷酸包含至少一個修飾。亦即，經修飾之寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷(包含經修飾之糖部分及/或經修飾之核鹼基)及/或至少一個經修飾之核苷間鍵。在某些實施例中，本文提供包含與 APP 互補之反義 RNAi 寡核苷酸且視情況包含與反義 RNAi 寡核苷酸互補之有義 RNAi 寡核苷酸的 RNAi 化合物。反義 RNAi 寡核苷酸及有義 RNAi 寡核苷酸通常包含至少一個經修飾之核苷及/或至少一個經修飾之核苷間鍵。以下描述適用於經修飾之寡核苷酸中的某些經修飾之核苷及經修飾之核苷間鍵。

A. 某些經修飾之核苷

【0329】　經修飾之核苷包含經修飾之糖部分或經修飾之核鹼基或經修飾之糖部分與經修飾之核鹼基兩者。在某些實施例中，包含以下經修飾之糖部分及/或以下經修飾之核鹼基的經修飾之核苷可併入反義RNAi寡核苷酸及/或有義RNAi寡核苷酸中。

1. 某些糖部分

【0330】　在某些實施例中，經修飾之糖部分為非雙環之修飾糖部分。在某些實施例中，經修飾之糖部分為雙環或三環糖部分。在某些實施例中，經修飾之糖部分為糖替代物。此類糖替代物可包含一或多個與其他類型經修飾之糖部分對應之取代。

【0331】　在某些實施例中，經修飾之糖部分為包含具有一或多個取代基團之呋喃糖基環的非雙環之修飾糖部分，該等取代基團中無一者橋接呋喃糖基環之兩個原子來形成雙環結構。此類非橋接取代基可在呋喃糖基之任何位置上，包括但不限於在 2'、3'、4'及/或 5'位上之取代基。在某些實施例中，非雙環之修飾糖部分的一或多個非橋接取代基係分支的。適合於非雙環之修飾糖部分之 2'-取代基團的實例包括但不限於：2'-F、2'-OCH_3 (「OMe」或「O-甲基」)及

2'-$O(CH_2)_2OCH_3$（「MOE」）。在某些實施例中，2'-取代基團係選自：鹵基、烯丙基、胺基、疊氮基、SH、CN、OCN、CF_3、OCF_3、O-C_1-C_{10}烷氧基、O-C_1-C_{10}經取代之烷氧基、O-C_1-C_{10}烷基、O-C_1-C_{10}經取代之烷基、S-烷基、$N(R_m)$-烷基、O-烯基、S-烯基、$N(R_m)$-烯基、O-炔基、S-炔基、$N(R_m)$-炔基、O-烯基-O-烷基、炔基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基、O-芳烷基、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$或$OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$，其中各R_m及R_n獨立地為H、胺基保護基或經取代或未經取代之C_1-C_{10}烷基、-O(CH2)2ON(CH3)2（「DMAOE」）、2'-OCH2OCH2N(CH2)2（「DMAEOE」），及以下中所述之 2'-取代基團：Cook等人, U.S. 6,531,584；Cook等人, U.S. 5,859,221；及Cook等人, U.S. 6,005,087。此等 2'-取代基團之某些實施例可進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基團取代：羥基、胺基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基(NO_2)、硫醇基、硫烷氧基、硫烷基、鹵素、烷基、芳基、烯基及炔基。在某些實施例中，非雙環之修飾糖部分在 3'-位置包含取代基團。適合於經修飾之糖部分之 3'-位置的取代基團之實例包括但不限於烷氧基(例如甲氧基)、烷基(例如甲基、乙基)。在某些實施例中，非雙環之修飾糖部分在 4'-位置包含取代基團。適合於非雙環之修飾糖部分之 4'-取代基團的實例包括但不限於：烷氧基(例如甲氧基)、烷基及Manoharan等人, WO 2015/106128中所述之彼等取代基團。適合於非雙環之修飾糖部分之 5'-取代基團的實例包括但不限於：5'-甲基(R或S)、5'-乙烯基、乙基及5'-甲氧基。在某些實施例中，非雙環之修飾糖部分包含超過一個非橋接糖取代基，例如 2'-F-5'-甲基糖部分，及Migawa等人, WO 2008/101157及Rajeev等人, US2013/0203836中所述之經修飾之糖部分及經修飾之核苷。

【0332】　在某些實施例中，2'-取代之非雙環經修飾之核苷包含含有選自以下之非橋接 2'-取代基團之糖部分：F、NH_2、N_3、OCF_3、OCH_3、$O(CH_2)_3NH_2$、

$CH_2CH=CH_2$、$OCH_2CH=CH_2$、$OCH_2CH_2OCH_3$、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$、$O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$及N上經取代之乙醯胺($OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$)，其中各$R_m$及$R_n$獨立地為H、胺基保護基或經取代或未經取代之$C_1$-$C_{10}$烷基。

【0333】　在某些實施例中，2'-取代之非雙環經修飾之核苷包含含有選自以下之非橋接2'-取代基團之糖部分：F、OCF_3、OCH_3、$OCH_2CH_2OCH_3$、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$、$O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$、O(CH2)2ON(CH3)2（「DMAOE」）、OCH2OCH2N(CH2)2（「DMAEOE」）及$OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$（「NMA」）。

【0334】　在某些實施例中，2'-取代之非雙環經修飾之核苷包含含有選自以下之非橋接2'-取代基團之糖部分：F、OCH_3及$OCH_2CH_2OCH_3$。

【0335】　在天然存在之核酸中，糖 3'至 5'彼此連接。在某些實施例中，寡核苷酸包括一或多個以交替位置，例如在2'或反向5'至3'連接之核苷或糖部分。舉例而言，在鍵處於2'位置下，2'-取代基團可改為在3'-位置。

【0336】 某些經修飾之糖部分包含橋接呋喃糖基環之兩個原子以形成第二環，產生雙環糖部分之取代基。包含此類雙環糖部分之核苷已稱為雙環核苷(BNA)、鎖核苷或構象受限之核苷酸(CRN)。某些此類化合物描述於美國專利公開案第2013/0190383號及PCT公開案WO 2013/036868中。在某些此類實施例中，雙環糖部分在4'與2'呋喃糖環原子之間包含橋。在某些此類實施例中，呋喃糖環為核糖環。此類4'至2'橋接糖取代基之實例包括但不限於：4'-CH_2-2'、4'-$(CH_2)_2$-2'、4'-$(CH_2)_3$-2'、4'-CH_2-O-2'（「LNA」）、4'-CH_2-S-2'、4'-$(CH_2)_2$-O-2'（「ENA」）、4'-$CH(CH_3)$-O-2'（當呈*S*組態時稱為「經約束之乙基」或「cEt」）、4'-CH_2-O-CH_2-2'、4'-CH_2-N(R)-2'、4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2'（「經約束之MOE」或「cMOE」）及其類似物(參見例如Seth等人, U.S. 7,399,845；Bhat等人, U.S. 7,569,686；Swayze等人, U.S. 7,741,457；及Swayze等人, U.S. 8,022,193)、4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2'及其類

似物(參見例如 Seth 等人, U.S. 8,278,283)、4'-CH_2-N(OCH_3)-2'及其類似物(參見例如 Prakash 等人, U.S. 8,278,425)、4'-CH_2-O-N(CH_3)-2' (參見例如 Allerson 等人, U.S. 7,696,345 及 Allerson 等人, U.S. 8,124,745)、4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2' (參見例如 Zhou, 等人, *J. Org. Chem.*, 2009, *74*, 118-134)、4'-CH_2-C(=CH_2)-2'及其類似物(參見例如 Seth 等人, U.S. 8,278,426)、4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2'、4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2'、4'-CH_2-O-N(R)-2'及 4'-CH_2-N(R)-O-2'，其中各 R、R_a及 R_b獨立地為 H、保護基或 C_1-C_{12}烷基(參見例如 Imanishi 等人, U.S. 7,427,672)。

【0337】 在某些實施例中，此類 4'至 2'橋獨立地包含 1 至 4 個獨立地選自以下之連接基團：-[C(Ra)(Rb)]n-、-[C(Ra)(Rb)]n-O-、-C(Ra)=C(Rb)-、-C(Ra)=N-、-C(=NRa)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(Ra)2-、-S(=O)x-及-N(Ra)-；

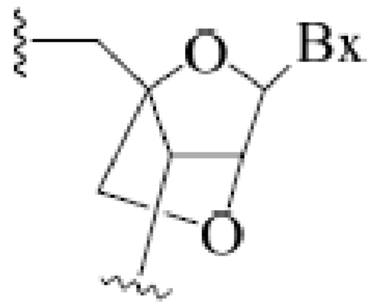
其中：

x 為 0、1 或 2；

n 為 1、2、3 或 4；

各 Ra 及 Rb 獨立地為 H、保護基、羥基、C1-C12 烷基、經取代之 C1-C12 烷基、C2-C12 烯基、經取代之 C2-C12 烯基、C2-C12 炔基、經取代之 C2-C12 炔基、C5-C20 芳基、經取代之 C5-C20 芳基、雜環基、經取代之雜環基、雜芳基、經取代之雜芳基、C5-C7 脂環族基、經取代之 C5-C7 脂環族基、鹵素、OJ1、NJ1J2、SJ1、N3、COOJ1、醯基(C(=O)-H)、經取代之醯基、CN、磺醯基(S(=O)2-J1)或亞硫醯基(S(=O)-J1)；且各 J1 及 J2 獨立地為 H、C1-C12 烷基、經取代之 C1-C12 烷基、C2-C12 烯基、經取代之 C2-C12 烯基、C2-C12 炔基、經取代之 C2-C12 炔基、C5-C20 芳基、經取代之 C5-C20 芳基、醯基(C(=O)-H)、經取代之醯基、雜環基、經取代之雜環基、C1-C12 胺基烷基、經取代之 C1-C12 胺基烷基或保護基。

【0338】 其他雙環糖部分為所屬領域中已知，參見例如：Freier 等人, Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443；Albaek 等人, J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740；Singh 等人, Chem. Commun., 1998, 4, 455-456；Koshkin 等人, Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630；Wahlestedt 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638；Kumar 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222；Singh 等人, J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039；Srivastava 等人, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 8362-8379；Elayadi et al., Curr. Opinion Invens. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243；Wengel 等人, U.S. 7,053,207；Imanishi 等人, U.S. 6,268,490；Imanishi 等人 U.S. 6,770,748；Imanishi 等人, U.S. RE44,779；Wengel 等人, U.S. 6,794,499；Wengel 等人, U.S. 6,670,461；Wengel 等人, U.S. 7,034,133；Wengel 等人, U.S. 8,080,644；Wengel 等人, U.S. 8,034,909；Wengel 等人, U.S. 8,153,365；Wengel 等人, U.S. 7,572,582；及 Ramasamy 等人, U.S. 6,525,191；Torsten 等人, WO 2004/106356；Wengel 等人, WO 1999/014226；Seth 等人, WO 2007/134181；Seth 等人, U.S. 7,547,684；Seth 等人, U.S. 7,666,854；Seth 等人, U.S. 8,088,746；Seth 等人, U.S. 7,750,131；Seth 等人, U.S. 8,030,467；Seth 等人, U.S. 8,268,980；Seth 等人, U.S. 8,546,556；Seth 等人, U.S. 8,530,640；Migawa 等人, U.S. 9,012,421；Seth 等人, U.S. 8,501,805；及 Allerson 等人, US2008/0039618 及 Migawa 等人, US2015/0191727。在某些實施例中，雙環糖部分及併入此類雙環糖部分之核苷藉由異構體組態進一步定義。舉例而言，LNA 核苷(本文所述)可呈 α-L 組態或呈 β-D 組態。



LNA (β-D-組態)
橋 = 4'-CH_2-O-2'



α-*L*-LNA (α-*L*-組態)
橋 = 4'-CH_2-O-2'

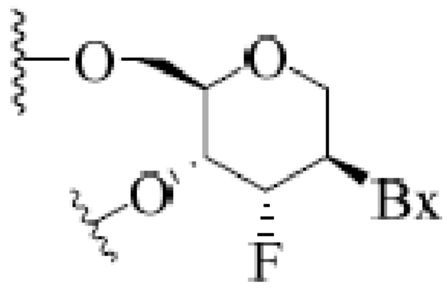
【0339】 α-L-亞甲基氧基(4'-CH_2-O-2')或 α-L-LNA 雙環核苷已併入展示反義活性之寡核苷酸中(Frieden 等人, *Nucleic Acids Research,* 2003, *21*, 6365-6372)。鎖核酸添加至 siRNA 已顯示增加血清中之 siRNA 穩定性及降低脫靶效應(Elmen, J. 等人, (2005) Nucleic Acids Research 33(1):439-447；Mook, OR.等人, (2007) Mal Cane Ther 6(3):833-843；Grunweller, A.等人, (2003) Nucleic Acids Research 31(12):3185-3193)。本文中，雙環核苷之概述包括兩種異構體組態。當在本文中之例示實施例中確定特定雙環核苷(例如 LNA 或 cEt)之位置時，除非另作說明，否則其呈 β-D 組態。

【0340】 在某些實施例中，經修飾之糖部分包含一或多個非橋接糖取代基及一或多個橋接糖取代基(例如 5'上經取代及 4'-2'橋接糖)。

【0341】 在某些實施例中，經修飾之糖部分為糖替代物。在某些此類實施例中，糖部分之氧原子例如經硫原子、碳原子或氮原子置換。在某些此類實施例中，此類經修飾之糖部分亦包含如本文所述之橋接及/或非橋接取代基。舉例而言，某些糖替代物包含 4'-硫原子及在 2'位(參見例如 Bhat 等人, U.S. 7,875,733 及 Bhat 等人, U.S. 7,939,677)及/或 5'位上之取代。

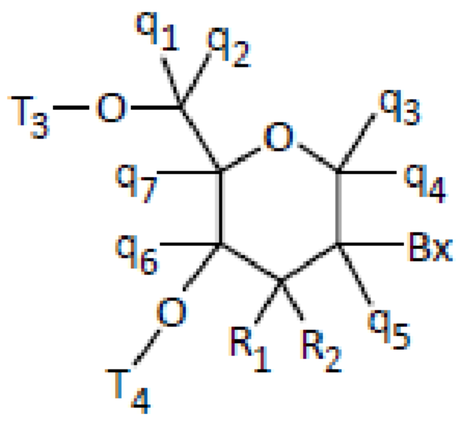
【0342】 在某些實施例中，糖替代物包含具有除 5 以外之個數之原子的環。舉例而言，在某些實施例中，糖替代物包含六員四氫呋喃(「THP」)。此類四氫哌喃可進一步經修飾或經取代。包含此類經修飾之四氫哌喃之核苷包括但不限

於己糖醇核酸(「HNA」)、安醇(anitol)核酸(「ANA」)、甘露糖醇核酸(「MNA」)(參見例如 Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, *10*, 841-854)、氟 HNA：



F-HNA

(「F-HNA」，參見例如 Swayze 等人, U.S. 8,088,904；Swayze 等人, U.S. 8,440,803；Swayze 等人, U.S. 8,796,437；及 Swayze 等人, U.S. 9,005,906；F-HNA 亦可稱為 F-THP 或 3'-氟四氫哌喃)及具有下式之包含其他經修飾之 THP 化合物的核苷：



其中對於該經修飾之 THP 核苷中之每一者：

Bx 為核鹼基部分；

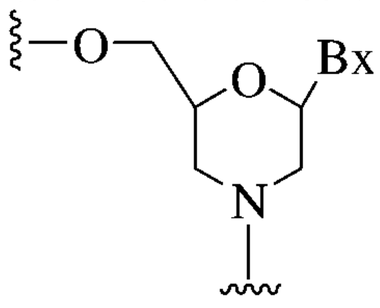
T_3 及 T_4 各獨立地為將經修飾之 THP 核苷連接於寡核苷酸之其餘部分的核苷間連接基團，或 T_3 與 T_4 中之一者為將經修飾之 THP 核苷連接於寡核苷酸之其餘部分的核苷間連接基團且 T_3 與 T_4 中之另一者為 H、羥基保護基、連接之結合基團或 5'或 3'-端基；

q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6 及 q_7 各獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、經取代之 C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基或經取代之 C_2-C_6 炔基；且

R_1 及 R_2 中之每一者獨立地選自：氫、鹵素、經取代或未經取代之烷氧基、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、$OC(=X)J_1$、$OC(=X)NJ_1J_2$、$NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ 及 CN，其中 X 為 O、S 或 NJ_1 且各 J_1、J_2 及 J_3 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基。

【0343】　在某些實施例中，提供經修飾之 THP 核苷，其中 q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6及 q_7 各為 H。在某些實施例中，q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6及 q_7 中之至少一者不為 H。在某些實施例中，q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6及 q_7 中之至少一者為甲基。在某些實施例中，提供經修飾之 THP 核苷，其中 R_1 及 R_2 中之一者為 F。在某些實施例中，R_1 為 F 且 R_2 為 H，在某些實施例中，R_1 為甲氧基且 R_2 為 H，且在某些實施例中，R_1 為甲氧基乙氧基且 R_2 為 H。

【0344】　在某些實施例中，糖替代物包含具有超過 5 個原子及超過一個雜原子的環。舉例而言，已報導包含嗎啉基糖部分之核苷及其在寡核苷酸中之使用(參見例如 Braasch 等人, Biochemistry, 2002, *41*, 4503-4510 及 Summerton 等人, U.S. 5,698,685；Summerton 等人, U.S. 5,166,315；Summerton 等人, U.S. 5,185,444；及 Summerton 等人, U.S. 5,034,506)。如這裡所用，術語「嗎啉基」意謂具有以下結構之糖替代物：



。

【0345】　在某些實施例中，嗎啉基可例如藉由自以上嗎啉基結構添加或改變多種取代基團而修飾。此類糖替代物在本文中稱為「經修飾之嗎啉基」。

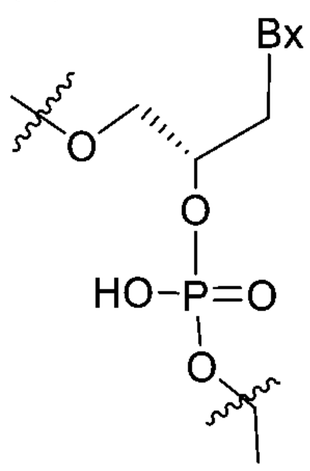
【0346】　在某些實施例中，糖替代物包含非環狀部分。包含此類非環狀糖替代物之核苷及寡核苷酸的實例包括但不限於：肽核酸(「PNA」)、非環狀丁基核酸(參見例如 Kumar 等人, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, *11*, 5853-5865)及 Manoharan 等人, WO2011/133876 中所述之核苷及寡核苷酸。在某些實施例中，糖替代物包含非環狀部分。包含此類非環狀糖替代物之核苷及寡核苷酸的實例包括(但不限於)：肽核酸(「PNA」)、非環狀丁基核酸(參見例如 Kumar 等人, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, *11*, 5853-5865)及 Manoharan 等人, US2013/130378 中描述之核苷及寡核苷

酸。教示 PNA 化合物之製備的代表性美國專利包括(但不限於)美國專利第 5,539,082 號、第 5,714,331 號及第 5,719,262 號。適用於本發明之 RNAi 寡核苷酸中之額外 PNA 化合物描述於例如 Nielsen 等人, *Science,* 1991, 254, 1497-1500 中。

【0347】　在某些實施例中，糖替代物為 UNA (解鎖核酸)核苷之「解鎖」糖結構。UNA 為解鎖非環狀核酸，其中已移除糖之任一鍵，形成解鎖糖替代物。教示 UNA 製備之代表性美國公開案包括(但不限於)美國專利第 8,314,227 號；及美國專利公開案第 2013/0096289 號、第 2013/0011922 號及第 2011/0313020 號，各者之整個內容在此以引用之方式併入本文中。

【0348】　在某些實施例中，糖替代物為如在 GNA (乙二醇核酸)核苷中發現之丙三醇，如下所描繪：

(*S*)-GNA



其中 Bx 表示任何核鹼基。

【0349】　所屬領域中已知可用於經修飾之核苷中的許多其他雙環及三環糖及糖替代物。

2. 某些經修飾之核鹼基

【0350】　在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含一或多個包含未經修飾之核鹼基之核苷。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含一或多個包含經修飾之核鹼基之核苷。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含一或多個不包含核

鹼基之核苷，稱為無鹼基核苷。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含一或多個肌苷核苷(亦即包含次黃嘌呤核鹼基之核苷)。

【0351】　在某些實施例中，經修飾之核鹼基係選自：5 上經取代之嘧啶、6-氮雜嘧啶、經烷基或炔基取代之嘧啶、經烷基取代之嘌呤及經 N-2、N-6 及 O-6 取代之嘌呤。在某些實施例中，經修飾之核鹼基係選自：5-甲基胞嘧啶、2-胺基丙基腺嘌呤、5-羥基甲基胞嘧啶、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、6-N-甲基鳥嘌呤、6-N-甲基腺嘌呤、2-丙基腺嘌呤 、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶及 2-硫胞嘧啶、5-丙炔基(-C≡C-CH_3)尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-核糖基尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-硫醇基、8-硫烷基、8-羥基、8-氮雜及其他 8 上經取代之嘌呤、5-鹵基、尤其 5-溴、5-三氟甲基、5-鹵基尿嘧啶及 5-鹵基胞嘧啶、7-甲基鳥嘌呤、7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-胺基腺嘌呤、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、3-去氮鳥嘌呤、3-去氮腺嘌呤、6-N-苯甲基腺嘌呤、2-N-異丁醯基鳥嘌呤、4-N-苯甲醯基胞嘧啶、4-N-苯甲醯基尿嘧啶、5-甲基 4-N-苯甲醯基胞嘧啶、5-甲基 4-N-苯甲醯基尿嘧啶、通用鹼基、疏水性鹼基、混雜鹼基、尺寸擴大之鹼基及氟化鹼基。其他經修飾之核鹼基包括三環嘧啶，諸如 1,3-二氮雜啡噁嗪-2-酮、1,3-二氮雜啡噻嗪-2-酮及 9-(2-胺基乙氧基)-1,3-二氮雜啡噁嗪-2-酮(G-夾)。經修飾之核鹼基亦可包括其中嘌呤或嘧啶鹼基經其他雜環置換的核鹼基，例如 7-去氮-腺嘌呤、7-去氮鳥苷、2-胺基吡啶及 2-吡啶酮。其他核鹼基包括以下中揭示之彼等鹼基：Merigan 等人, U.S. 3,687,808；*The Concise Encyclopedia Of Polymer Science and Engineering*, Kroschwitz, J.I.編輯, John Wiley & Sons, 1990, 858-859；Englisch 等人, *Angewandte Chemie*, 國際版, 1991, *30*, 613；Sanghvi, Y.S., 第 15 章, *Antisense Research 及 Applications*, Crooke, S.T.及 Lebleu, B.編輯, CRC Press, 1993, 273-288；

及第 6 及 15 章, *Antisense Drug Technology*, Crooke S.T.編輯, CRC Press, 2008, 163-166 及 442-443。

【0352】 教示某些以上提出之經修飾之核鹼基以及其他經修飾之核鹼基的製備的公開案包括不限於：Manoharan 等人, US2003/0158403；Manoharan 等人, US2003/0175906；Dinh 等人, U.S. 4,845,205；Spielvogel 等人, U.S. 5,130,302；Rogers 等人, U.S. 5,134,066；Bischofberger 等人, U.S. 5,175,273；Urdea 等人, U.S. 5,367,066；Benner 等人, U.S. 5,432,272；Matteucci 等人, U.S. 5,434,257；Gmeiner 等人, U.S. 5,457,187；Cook 等人, U.S. 5,459,255；Froehler 等人, U.S. 5,484,908；Matteucci 等人, U.S. 5,502,177；Hawkins 等人, U.S. 5,525,711；Haralambidis 等人, U.S. 5,552,540；Cook 等人, U.S. 5,587,469；Froehler 等人, U.S. 5,594,121；Switzer 等人, U.S. 5,596,091；Cook 等人, U.S. 5,614,617；Froehler 等人, U.S. 5,645,985；Cook 等人, U.S. 5,681,941；Cook 等人, U.S. 5,811,534；Cook 等人, U.S. 5,750,692；Cook 等人, U.S. 5,948,903；Cook 等人, U.S. 5,587,470；Cook 等人, U.S. 5,457,191；Matteucci 等人, U.S. 5,763,588；Froehler 等人, U.S. 5,830,653；Cook 等人, U.S. 5,808,027；Cook 等人, US 6,166,199；及 Matteucci 等人, U.S. 6,005,096。

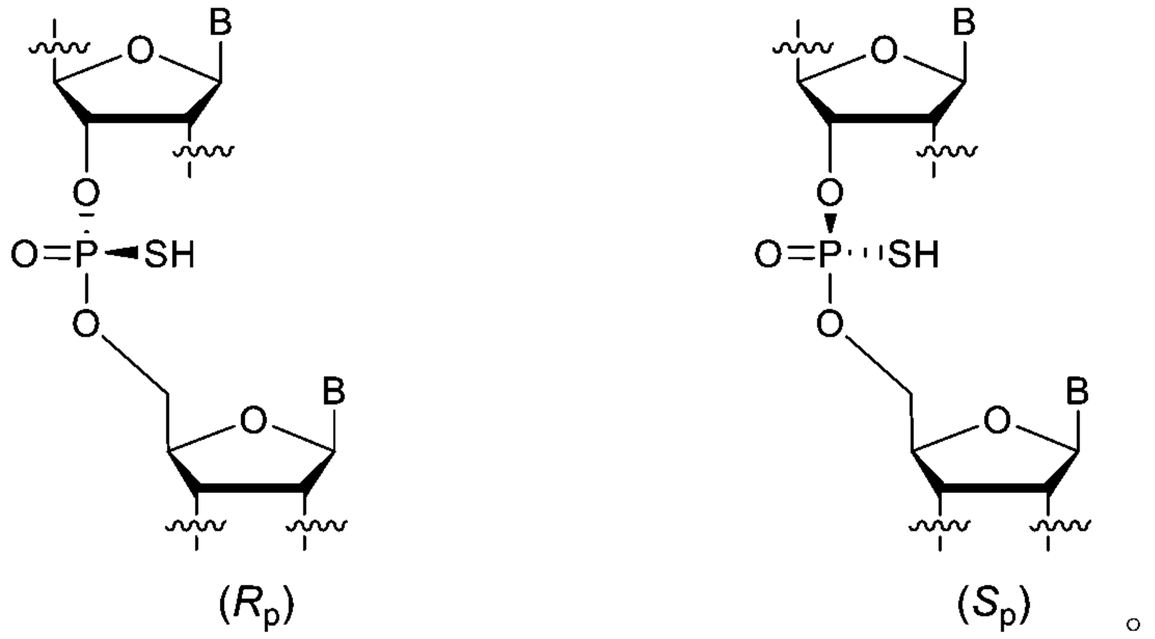
3. 某些經修飾之核苷間鍵

【0353】 RNA 及 DNA 之天然存在之核苷間鍵為 3'至 5'磷酸二酯鍵。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸之核苷可使用一或多個經修飾之核苷間鍵連接在一起。兩類主要核苷間連接基團由磷原子之存在或缺乏定義。代表性含磷核苷間鍵包括但不限於含有磷酸二酯鍵(「P = O」) (亦稱為未經修飾或天然存在之鍵)的磷酸酯、磷酸三酯、甲基膦酸酯、胺基磷酸酯及硫代磷酸酯(「P = S」)及二硫代磷酸酯(「HS-P=S」)。代表性不含磷核苷間連接基團包括但不限於亞甲基甲基亞胺基(-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-)、硫二酯、硫代胺基甲酸酯(-O-C(=O)(NH)-S-)；

矽氧烷(-O-SiH_2-O-)；及 N,N'-二甲基肼(-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-)。與天然存在之磷酸酯鍵相比，經修飾之核苷間鍵可用於改變，通常增加寡核苷酸之核酸酶抗性。在某些實施例中，具有對掌性原子之核苷間鍵可製備為外消旋混合物或分開之對映異構體。含磷及不含磷核苷間鍵之製備方法為所屬領域之技術人員所熟知。

【0354】　具有對掌性中心之代表性核苷間鍵包括但不限於烷基磷酸酯及硫代磷酸酯。包含具有對掌性中心之核苷間鍵的經修飾之寡核苷酸可製備為包含立體結構無規的核苷間鍵之經修飾之寡核苷酸群體，或製備為包含呈特定立體化學組態之硫代磷酸酯鍵的經修飾之寡核苷酸群體。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸群體包含硫代磷酸酯核苷間鍵，其中所有硫代磷酸酯核苷間鍵均為立體結構無規的。此類經修飾之寡核苷酸可使用隨機選擇各硫代磷酸酯鍵之立體化學組態之合成法產生。但是，各個別寡核苷酸分子之各個別硫代磷酸酯具有界定之立體組態。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸群體富集包含一或多個呈特定之獨立選擇之立體化學組態的特定硫代磷酸酯核苷間鍵的經修飾之寡核苷酸。在某些實施例中，特定硫代磷酸酯鍵之特定組態存在於群體中至少 65% 分子中。在某些實施例中，特定硫代磷酸酯鍵之特定組態存在於群體中至少 70% 分子中。在某些實施例中，特定硫代磷酸酯鍵之特定組態存在於群體中至少 80% 分子中。在某些實施例中，特定硫代磷酸酯鍵之特定組態存在於群體中至少 90% 分子中。在某些實施例中，特定硫代磷酸酯鍵之特定組態存在於群體中至少 99% 分子中。經修飾之寡核苷酸之此類對掌性富集群體可使用所屬領域中已知之合成法，例如以下中所述之方法產生：Oka 等人, *JACS* 125, 8307 (2003)；Wan 等人 *Nuc. Acid. Res.* 42, 13456 (2014)；及 WO 2017/015555。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸群體富集具有至少一個呈(*Sp*)組態之所指示硫代磷酸酯的經修飾之

寡核苷酸。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸群體富集具有至少一個呈(*R*p)組態之硫代磷酸酯的經修飾之寡核苷酸。在某些實施例中，包含(*R*p)及/或(*S*p)硫代磷酸酯之經修飾之寡核苷酸分別包含下式中之一或多種，其中「B」指示核鹼基：

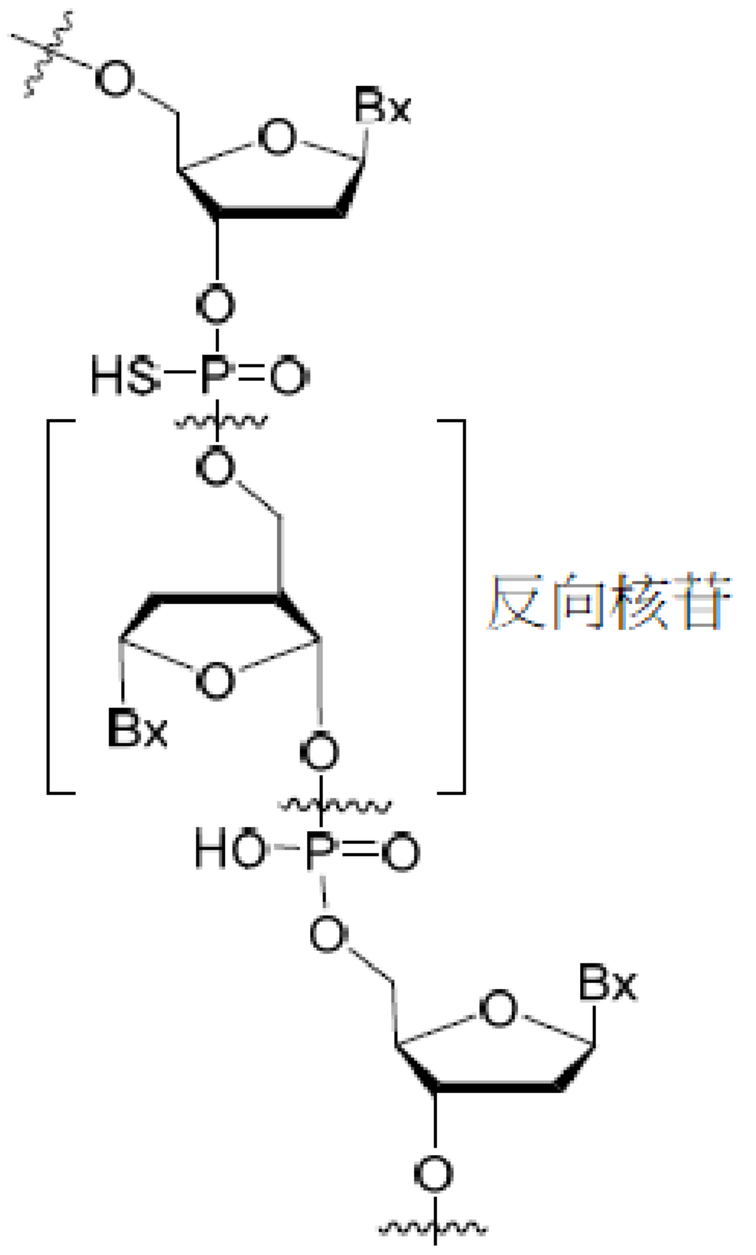


(R_p) (S_p) 。

【0355】 除非另外指示，否則本文所述之經修飾之寡核苷酸的對掌性核苷間鍵可為立體結構無規的或呈特定立體化學組態。

【0356】 中性核苷間鍵包括不限於磷酸三酯、甲基膦酸酯、MMI (3'-CH_2-N(CH_3)-O-5')、醯胺-3 (3'-CH_2-C(=O)-N(H)-5')、醯胺-4 (3'-CH_2-N(H)-C(=O)-5')、甲縮醛(3'-O-CH_2-O-5')、甲氧基丙基(MOP)及硫代甲縮醛(3'-S-CH_2-O-5')。其他中性核苷間鍵包括包含矽氧烷(二烷基矽氧烷)、羧酸酯、羧醯胺、硫化物、磺酸酯及醯胺之非離子鍵(參見例如 *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*; Y.S. Sanghvi 及 P.D. Cook 編輯, ACS Symposium Series 580; 第 3 章及第 4 章, 40-65)。其他中性核苷間鍵包括包含混合 N、O、S 及 CH_2 構成部分之非離子鍵。

【0357】 在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸(諸如反義 RNAi 寡核苷酸及/或有義 RNAi 寡核苷酸)包含一或多個反向核苷，如下所示：



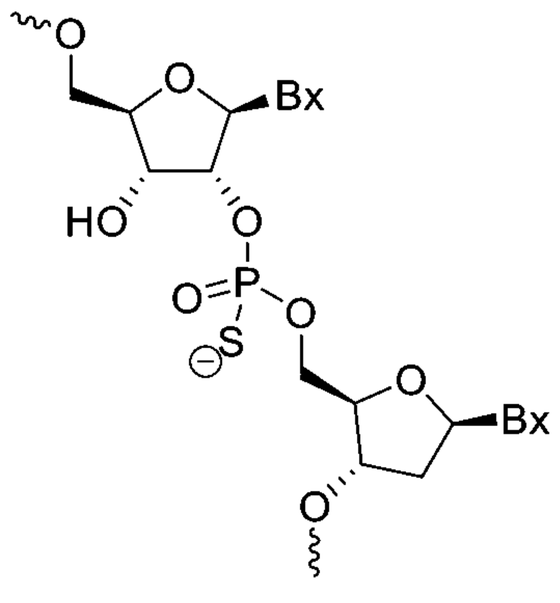
，

其中各 Bx 獨立地表示任何核鹼基。

【0358】　在某些實施例中，反向核苷在末端(亦即寡核苷酸之一個末端上之最後一個核苷)，因此僅存在一個以上所描繪之核苷間鍵。在某些此類實施例中，額外特徵(諸如結合基團)可附接至反向核苷。此類末端反向核苷可附接於寡核苷酸之任一或兩個末端。

【0359】　在某些實施例中，此類基團缺乏核鹼基且在本文中稱為反向糖部分。在某些實施例中，反向糖部分在末端(亦即附接至寡核苷酸之一個末端上之最後一個核苷)，因此僅存在一個上述之核苷間鍵。在某些此類實施例中，額外特徵(諸如結合基團)可附接至反向糖部分。此類末端反向糖部分可附接於寡核苷酸之任一或兩個末端。

【0360】　在某些實施例中，核酸可 2'至 5'連接，而非標準 3'至 5'連接。此類連接如下所示。



，

其中各 Bx 表示任何核鹼基。

B. 某些基元

【0361】　在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含一或多個包含經修飾之糖部分之核苷。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含一或多個包含經修飾之核鹼基的經修飾之核苷。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含一或多個經修飾之核苷間鍵。在此類實施例中，經修飾之寡核苷酸的經修飾、未經修飾及經不同修飾之糖部分、核鹼基及/或核苷間鍵界定一模式或基元。在某些實施例中，糖部分、核鹼基及核苷間鍵之模式各彼此無關。因此，經修飾之寡核苷酸可藉由其糖基元、核鹼基基元及/或核苷間鍵基元來描述(如本文所用，核鹼基基元描述與核鹼基序列無關的對核鹼基之修飾)。

1. **某些糖基元**

【0362】　在某些實施例中，寡核苷酸包含一或多個類型之沿著寡核苷酸或其區域排列的呈界定模式或糖基元的經修飾之糖及/或未經修飾之糖部分。在某些情況下，此類糖基元包括但不限於本文中論述之任一糖修飾。

經統一修飾之寡核苷酸

【0363】　在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含具有經充分修飾之糖基元之區域或由其組成。在此類實施例中，經修飾之寡核苷酸的經充分修飾之區域的各核苷包含經修飾之糖部分。在某些實施例中，整個經修飾之寡核苷酸之各

核苷包含經修飾之糖部分。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含具有經充分修飾之糖基元的區域或由其組成，其中經充分修飾之區域內的各核苷包含相同經修飾之糖部分，本文中稱為經統一修飾之糖基元。在某些實施例中，經充分修飾之寡核苷酸為經統一修飾之寡核苷酸。在某些實施例中，經統一修飾之核苷酸之各核苷包含相同 2'-修飾。

缺口聚物寡核苷酸

【0364】　在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含具有缺口聚物基元之區域或由其組成，其由兩個外部區域或「翼」及中央或內部區域或「缺口」界定。缺口聚物基元(5'-翼、缺口及 3'-翼)之三個區域形成核苷之相連序列，其中各翼之核苷的至少一些糖部分與缺口之核苷的至少一些糖部分不同。特定言之，至少最靠近缺口之各翼之核苷(5'-翼之最 3'-核苷及 3'-翼之最 5'-核苷)的糖部分與相鄰缺口核苷之糖部分不同，因此界定翼與缺口之間的邊界(亦即翼/缺口接合處)。在某些實施例中，缺口內之糖部分彼此相同。在某些實施例中，缺口包括一或多個具有與缺口之一或多個其他核苷之糖部分不同的糖部分的核苷。在某些實施例中，兩個翼之糖基元彼此相同(對稱缺口聚物)。在某些實施例中，5'-翼之糖基元與 3'-翼之糖基元不同(不對稱缺口聚物)。

【0365】　在某些實施例中，缺口聚物之翼包含 1-6 個核苷。在某些實施例中，缺口聚物之各翼之各核苷包含經修飾之糖部分。在某些實施例中，缺口聚物之各翼之至少一個核苷包含經修飾之糖部分。在某些實施例中，缺口聚物之各翼之至少兩個核苷包含經修飾之糖部分。在某些實施例中，缺口聚物之各翼之至少三個核苷包含經修飾之糖部分。在某些實施例中，缺口聚物之各翼之至少四個核苷包含經修飾之糖部分。

【0366】　在某些實施例中，缺口聚物之缺口包含 7-12 個核苷。在某些實施例中，缺口聚物之缺口之各核苷包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分。在某些實施例中，缺口聚物之缺口之至少一個核苷包含經修飾之糖部分。

【0367】　在某些實施例中，缺口聚物為去氧缺口聚物。在某些實施例中，各翼/缺口接合處之缺口側上的核苷包含 2'-去氧核糖基糖部分，且各翼/缺口接合處之翼側上的核苷包含經修飾之糖部分。在某些實施例中，缺口之各核苷包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分。在某些實施例中，缺口聚物之各翼之各核苷包含經修飾之糖部分。在某些實施例中，缺口聚物之缺口之至少一個核苷包含經修飾之糖部分。在某些實施例中，缺口聚物之缺口之至少一個核苷包含 2'-OMe 糖部分。

【0368】　本文中，缺口聚物之三個區域之長度(核苷數目)可使用以下記數法來提供：[5'-翼中之核苷數目] - [缺口中之核苷數目] - [3'-翼中之核苷數目]。因此，3-10-3 缺口聚物由各翼中 3 個連接核苷及缺口中 10 個連接核苷組成。在此類命名法後面為特定修飾之情況下，該修飾為各翼之各糖部分中之修飾且缺口核苷包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分。因此，5-10-5 MOE 缺口聚物由 5'-翼中 5 個連接 2'-MOE 核苷、缺口中 10 個連接 2'-β-D-去氧核苷及 3'-翼中 5 個連接 2'-MOE 核苷組成。3-10-3 cEt 缺口聚物由 5'-翼中 3 個連接 cEt 核苷、缺口中 10 個連接 2'-β-D-去氧核苷及 3'-翼中 3 個連接 cEt 核苷組成。5-8-5 缺口聚物由 5'-翼中 5 個包含經修飾之糖部分之連接核苷、缺口中 8 個連接 2'-β-D-去氧核苷及 3'-翼中 5 個包含經修飾之糖部分之連接核苷組成。5-8-5 混合缺口聚物在 5'-翼及/或 3'-翼中具有至少兩個不同的經修飾之糖部分。

【0369】　在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸為 5-10-5 MOE 缺口聚物。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸為 3-10-3 BNA 缺口聚物。在某些實施例中，經

修飾之寡核苷酸為 3-10-3 cEt 缺口聚物。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸為 3-10-3 LNA 缺口聚物。

【0370】 在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸為由 5'-翼中 5 個連接 2'-MOE 核苷、缺口中 8 個連接 2'-β-D-去氧核苷及 3'-翼中 cEt 與 2'-MOE 核苷之混合物組成的 5-8-5 混合缺口聚物。在某些實施例中，經修飾之核苷具有 eeeeeddddddddkkeee 之糖基元，其中各「e」表示包含 2'-MOE 修飾糖部分之核苷，各「d」表示包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分之核苷，且各「k」表示包含 cEt 修飾糖部分之核苷。在某些實施例中，經修飾之核苷具有 eeeeeddddddddkeeee 之糖基元，其中各「e」表示包含 2'-MOE 修飾糖部分之核苷，各「d」表示包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分之核苷，且各「k」表示包含 cEt 修飾糖部分之核苷。

反義 RNAi 寡核苷酸

【0371】 在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷之糖部分為經修飾之糖部分。

【0372】 在某些此類實施例中，至少一個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 2 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 5 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 8 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 10 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 12 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 14 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 15 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 17 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些此類實施例中，至少 18 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些此類實施例中，至少 20 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些此類實施例中，至少 21 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。

【0373】　在某些實施例中，至少一個核苷包含 2'-F 修飾糖。在某些實施例中，至少 2 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 3 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 4 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，一個但不超過一個核苷包含 2'-F 修飾糖。在某些實施例中，1 或 2 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，1-3 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 1-4 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸具有 2-4 個相連 2'-F 修飾核苷之嵌段。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸之 4 個核苷為 2'-F 修飾核苷且彼等 2'-F 修飾核苷中之 3 個係相連的。在某些此類實施例中，核苷之其餘部分經 2'OMe 修飾。

有義 RNAi 寡核苷酸

【0374】　在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個核苷之糖部分為經修飾之糖部分。

【0375】　在某些此類實施例中，至少一個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 2 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 5 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 8 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 10 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 12 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 14 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 15 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 17 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些此類實施例中，至少 18 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些此類實施例中，至少 20 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。在某些此類實施例中，至少 21 個核苷包含 2'-OMe 修飾糖部分。

【0376】　在某些實施例中，至少一個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 2 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 3 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 4 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，一個但不超過一個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，1 或 2 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，1-3 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，至少 1-4 個核苷包含 2'-F 修飾糖部分。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸具有 2-4 個相連 2'-F 修飾核苷之嵌段。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸之 4 個核苷為 2'-F 修飾核苷且彼等 2'-F 修飾核苷中之 3 個係相連的。在某些此類實施例中，核苷之其餘部分經 2'OMe 修飾。

2. 某些核鹼基基元

【0377】　在某些實施例中，寡核苷酸包含沿著寡核苷酸或其區域排列的呈界定模式或基元的經修飾及/或未經修飾之核鹼基。在某些實施例中，各核鹼基經修飾。在某些實施例中，核鹼基中無一者經修飾。在某些實施例中，各嘌呤或各嘧啶經修飾。在某些實施例中，各腺嘌呤經修飾。在某些實施例中，各鳥嘌呤經修飾。在某些實施例中，各胸腺嘧啶經修飾。在某些實施例中，各尿嘧啶經修飾。在某些實施例中，各胞嘧啶經修飾。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸中的一些或所有胞嘧啶核鹼基為 5-甲基胞嘧啶。在某些實施例中，所有胞嘧啶核鹼基均為 5-甲基胞嘧啶，且經修飾之寡核苷酸之所有其他核鹼基均為未經修飾之核鹼基。

【0378】　在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含經修飾之核鹼基之嵌段。在某些此類實施例中，嵌段在寡核苷酸之 3'-末端。在某些實施例中，嵌段在寡核苷酸之 3'-末端之 3 個核苷內。在某些實施例中，嵌段在寡核苷酸之 5'-末端。在某些實施例中，嵌段在寡核苷酸之 5'-末端之 3 個核苷內。

缺口聚物寡核苷酸

【0379】　在某些實施例中，具有缺口聚物基元之寡核苷酸包含含有經修飾之核鹼基的核苷。在某些此類實施例中，一個包含經修飾之核鹼基的核苷在具有缺口聚物基元之寡核苷酸的中央缺口中。在某些此類實施例中，該核苷之糖部分為 2'-去氧核糖基糖部分。在某些實施例中，經修飾之核鹼基係選自：2-硫代嘧啶及 5-丙炔嘧啶。

反義 RNAi 寡核苷酸

【0380】　在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸之一個核苷為 UNA。

【0381】　在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸之一個核苷為 GNA。

【0382】　在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸之 1-4 個核苷為 DNA。在某些此類實施例中，1-4 個 DNA 核苷在反義 RNAi 寡核苷酸中之一個或兩個末端。

有義 RNAi 寡核苷酸

【0383】　在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸之一個核苷為 UNA。

【0384】　在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸之一個核苷為 GNA。

【0385】　在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸之 1-4 個核苷為 DNA。在某些此類實施例中，1-4 個 DNA 核苷在有義 RNAi 寡核苷酸中之一個或兩個末端。

3. 某些核苷間鍵基元

【0386】　在某些實施例中，寡核苷酸包含沿著寡核苷酸或其區域排列的呈界定模式或基元的經修飾及/或未經修飾之核苷間鍵。在某些實施例中，各核苷間連接基團為磷酸二酯核苷間鍵(P = O)。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸的各核苷間連接基團為硫代磷酸酯核苷間鍵(P = S)。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸的各核苷間鍵獨立地選自硫代磷酸酯核苷間鍵及磷酸二酯核苷間鍵。在

某些實施例中，各硫代磷酸酯核苷間鍵獨立地選自立體結構無規的硫代磷酸酯、(*S*p)硫代磷酸酯及(*R*p)硫代磷酸酯。

缺口聚物寡核苷酸

【0387】　在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸之糖基元為缺口聚物且缺口內之核苷間鍵均經修飾。在某些此類實施例中，翼中一些或所有核苷間鍵為未經修飾之磷酸二酯核苷間鍵。在某些實施例中，末端核苷間鍵經修飾。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸之糖基元為缺口聚物，且核苷間鍵基元在至少一個翼中包含至少一個磷酸二酯核苷間鍵，其中至少一個磷酸二酯鍵不為末端核苷間鍵，且剩餘核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。在某些此類實施例中，硫代磷酸酯鍵均為立體結構無規的。在某些實施例中，翼中之所有硫代磷酸酯鍵為(Sp)硫代磷酸酯，且缺口包含至少一個 Sp,Sp,Rp 基元。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸群體富集包含此類核苷間鍵基元之經修飾之寡核苷酸。

【0388】　在某些實施例中，經修飾之核苷酸具有 sosossssssssssosss 之核苷間鍵基元，其中各「s」表示硫代磷酸酯核苷間鍵且各「o」表示磷酸酯核苷間鍵。在某些實施例中，經修飾之核苷酸具有 sooossssssssssooss 之核苷間鍵基元，其中各「s」表示硫代磷酸酯核苷間鍵且各「o」表示磷酸酯核苷間鍵。在某些實施例中，經修飾之核苷酸具有 sooossssssssssooss 之核苷間鍵基元，其中各「s」表示硫代磷酸酯核苷間鍵且各「o」表示磷酸酯核苷間鍵。

反義 RNAi 寡核苷酸

【0389】　在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸之至少一個鍵為經修飾之鍵。在某些實施例中，最 5'-鍵(亦即來自 5'-末端之第一核苷連接至來自 5'-末端之第二核苷)經修飾。在某些實施例中，兩個最 5'-鍵經修飾。在某些實施例中，來自

3'-末端之起始 1 個或 2 個鍵經修飾。在某些此類實施例中，經修飾之鍵為硫代磷酸酯鍵。在某些實施例中，剩餘鍵均為未經修飾之磷酸二酯鍵。

【0390】　在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸之至少一個鍵為反向鍵。

有義 RNAi 寡核苷酸

【0391】　在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個鍵為經修飾之鍵。在某些實施例中，最 5'-鍵(亦即來自 5'-末端之第一核苷連接至來自 5'-末端之第二核苷)經修飾。在某些實施例中，兩個最 5'-鍵經修飾。在某些實施例中，來自 3'-末端之起始 1 個或 2 個鍵經修飾。在某些此類實施例中，經修飾之鍵為硫代磷酸酯鍵。在某些實施例中，剩餘鍵均為未經修飾之磷酸二酯鍵。

【0392】　在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸之至少一個鍵為反向鍵。

C. 某些長度

【0393】　可在不消除活性下增加或減小寡核苷酸之長度。舉例而言，在 Woolf 等人(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992)中，測試一系列 13-25 個核鹼基長度之寡核苷酸誘導標靶 RNA 在卵母細胞注射模型中之裂解的能力。在寡核苷酸之末端附近具有 8 或 11 個錯配鹼基的 25 個核鹼基長度之寡核苷酸能夠指導標靶 RNA 之特異性裂解，不過裂解程度低於不含錯配之寡核苷酸。類似地，標靶特異性裂解使用 13 個核鹼基之寡核苷酸，包括具有 1 或 3 個錯配之寡核苷酸實現。

【0394】　在某些實施例中，寡核苷酸(包括經修飾之寡核苷酸)可具有多個範圍之長度中之任一者。在某些實施例中，寡核苷酸由 X 至 Y 個連接核苷組成，其中 X 表示在該範圍中之最小數目核苷，且 Y 表示在該範圍中之最大數目核苷。在某些此類實施例中，X 及 Y 各獨立地選自 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、

33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 及 50；限制條件為 X≤Y。舉例而言，在某些實施例中，寡核苷酸由 12 至 13 個、12 至 14 個、12 至 15 個、12 至 16 個、12 至 17 個、12 至 18 個、12 至 19 個、12 至 20 個、12 至 21 個、12 至 22 個、12 至 23 個、12 至 24 個、12 至 25 個、12 至 26 個、12 至 27 個、12 至 28 個、12 至 29 個、12 至 30 個、13 至 14 個、13 至 15 個、13 至 16 個、13 至 17 個、13 至 18 個、13 至 19 個、13 至 20 個、13 至 21 個、13 至 22 個、13 至 23 個、13 至 24 個、13 至 25 個、13 至 26 個、13 至 27 個、13 至 28 個、13 至 29 個、13 至 30 個、14 至 15 個、14 至 16 個、14 至 17 個、14 至 18 個、14 至 19 個、14 至 20 個、14 至 21 個、14 至 22 個、14 至 23 個、14 至 24 個、14 至 25 個、14 至 26 個、14 至 27 個、14 至 28 個、14 至 29 個、14 至 30 個、15 至 16 個、15 至 17 個、15 至 18 個、15 至 19 個、15 至 20 個、15 至 21 個、15 至 22 個、15 至 23 個、15 至 24 個、15 至 25 個、15 至 26 個、15 至 27 個、15 至 28 個、15 至 29 個、15 至 30 個、16 至 17 個、16 至 18 個、16 至 19 個、16 至 20 個、16 至 21 個、16 至 22 個、16 至 23 個、16 至 24 個、16 至 25 個、16 至 26 個、16 至 27 個、16 至 28 個、16 至 29 個、16 至 30 個、17 至 18 個、17 至 19 個、17 至 20 個、17 至 21 個、17 至 22 個、17 至 23 個、17 至 24 個、17 至 25 個、17 至 26 個、17 至 27 個、17 至 28 個、17 至 29 個、17 至 30 個、18 至 19 個、18 至 20 個、18 至 21 個、18 至 22 個、18 至 23 個、18 至 24 個、18 至 25 個、18 至 26 個、18 至 27 個、18 至 28 個、18 至 29 個、18 至 30 個、19 至 20 個、19 至 21 個、19 至 22 個、19 至 23 個、19 至 24 個、19 至 25 個、19 至 26 個、19 至 29 個、19 至 28 個、19 至 29 個、19 至 30 個、20 至 21 個、20 至 22 個、20 至 23 個、20 至 24 個、20 至 25 個、20 至 26 個、20 至 27 個、20 至 28 個、20 至 29 個、20 至 30 個、21 至 22 個、21

至 23 個、21 至 24 個、21 至 25 個、21 至 26 個、21 至 27 個、21 至 28 個、21 至 29 個、21 至 30 個、22 至 23 個、22 至 24 個、22 至 25 個、22 至 26 個、22 至 27 個、22 至 28 個、22 至 29 個、22 至 30 個、23 至 24 個、23 至 25 個、23 至 26 個、23 至 27 個、23 至 28 個、23 至 29 個、23 至 30 個、24 至 25 個、24 至 26 個、24 至 27 個、24 至 28 個、24 至 29 個、24 至 30 個、25 至 26 個、25 至 27 個、25 至 28 個、25 至 29 個、25 至 30 個、26 至 27 個、26 至 28 個、26 至 29 個、26 至 30 個、27 至 28 個、27 至 29 個、27 至 30 個、28 至 29 個、28 至 30 個或 29 至 30 個連接核苷組成。

反義 RNAi 寡核苷酸

【0395】　在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 17-30 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 17-25 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 17-23 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 17-21 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 18-30 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 20-30 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 21-30 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 23-30 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 18-25 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 20-22 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 21-23 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 23-24 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 20 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 21 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 22 個連接核苷組成。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸由 23 個連接核苷組成。

有義 RNAi 寡核苷酸

【0396】　在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 17-30 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 17-25 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 17-23 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 17-21 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 18-30 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 20-30 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 21-30 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 23-30 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 18-25 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 20-22 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 21-23 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 23-24 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 20 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 21 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 22 個連接核苷組成。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸由 23 個連接核苷組成。

D. 某些經修飾之寡核苷酸

【0397】　在某些實施例中，以上修飾(糖、核鹼基、核苷間鍵)併入經修飾之寡核苷酸中。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸藉由其修飾基元及全長表徵。在某些實施例中，此類參數各彼此無關。因此，除非另外指示，否則具有缺口聚物糖基元之寡核苷酸的各核苷間鍵可經修飾或未經修飾，且可遵循或可不遵循糖修飾之缺口聚物修飾模式。舉例而言，糖缺口聚物之翼區域內的核苷間鍵可彼此相同或不同，且可與糖基元之缺口區域之核苷間鍵相同或不同。同樣，

此類糖缺口聚物寡核苷酸可包含一或多個與糖修飾之缺口聚物模式無關的經修飾之核鹼基。除非另外指示，否則所有修飾均與核鹼基序列無關。

E. 某些經修飾之寡核苷酸群體

【0398】　其中群體之所有經修飾之寡核苷酸具有相同分子式的經修飾之寡核苷酸群體可為立體結構無規的群體或對掌性富集群體。立體結構無規的群體中所有經修飾之寡核苷酸之所有對掌性中心均為立體結構無規的。在對掌性富集群體中，該群體之經修飾之寡核苷酸中至少一個特定對掌性中心不為立體結構無規的。在某些實施例中，對掌性富集群體之經修飾之寡核苷酸富集 β-D 核糖基糖部分，且所有硫代磷酸酯核苷間鍵均為立體結構無規的。在某些實施例中，對掌性富集群體之經修飾之寡核苷酸富集 β-D 核糖基糖部分與至少一個呈特定立體化學組態之特定硫代磷酸酯核苷間鍵。

F. 核鹼基序列

【0399】　在某些實施例中，寡核苷酸(未經修飾或經修飾之寡核苷酸)藉由其核鹼基序列進一步描述。在某些實施例中，寡核苷酸具有與第二寡核苷酸或所確定之參考核酸，諸如標靶核酸互補的核鹼基序列。在某些此類實施例中，寡核苷酸之區域具有與第二寡核苷酸或所確定之參考核酸，諸如標靶核酸互補的核鹼基序列。在某些實施例中，寡核苷酸之區域或整個長度之核鹼基序列與第二寡核苷酸或核酸，諸如標靶核酸至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或 100%互補。

II. 某些寡聚化合物

【0400】　在某些實施例中，本文提供由寡核苷酸(經修飾或未經修飾)及視情況一或多個結合基團及/或端基組成之寡聚化合物。結合基團由一或多個結合部分及將結合部分連接於寡核苷酸之結合連接子組成。結合基團可附接於寡核苷酸

之任一個或兩個末端及/或任何內部位置。在某些實施例中，結合基團附接於經修飾之寡核苷酸之核苷的 2'-位。在某些實施例中，附接於寡核苷酸之任一個或兩個末端的結合基團為端基。在某些此類實施例中，結合基團或端基附接在寡核苷酸之 3'及/或 5'-末端。在某些此類實施例中，結合基團(或端基)附接在寡核苷酸之 3'-末端。在某些實施例中，結合基團附接在寡核苷酸之 3'-末端附近。在某些實施例中，結合基團(或端基)附接在寡核苷酸之 5'-末端。在某些實施例中，結合基團附接在寡核苷酸之 5'-末端附近。

【0401】　端基之實例包括但不限於結合基團、封端基團、磷酸酯部分、保護基、經修飾或未經修飾之核苷及兩個或更多個獨立地經修飾或未經修飾之核苷。

A. 某些 RNAi 化合物

【0402】　RNAi 化合物包含反義 RNAi 寡核苷酸且視情況包含有義 RNAi 寡核苷酸。RNAi 化合物亦可包含可附接於反義 RNAi 寡核苷酸或有義 RNAi 寡核苷酸(存在時)之端基及/或結合基團。

雙鏈體

【0403】　包含反義 RNAi 寡核苷酸及有義 RNAi 寡核苷酸之 RNAi 化合物形成雙鏈體，因為有義 RNAi 寡核苷酸包含與反義 RNAi 寡核苷酸互補之反義雜交區。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸及有義 RNAi 寡核苷酸之各核鹼基彼此互補。在某些實施例中，兩個 RNAi 寡核苷酸相對於彼此具有至少一個錯配。

【0404】　在某些實施例中，反義雜交區佔有義 RNAi 寡核苷酸及反義 RNAi 寡核苷酸之整個長度。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸及有義 RNAi 寡核苷酸中之一或兩者在一或兩個末端包含未雜交之額外核苷(懸垂核苷)。在某些實

施例中，懸垂核苷為 DNA。在某些實施例中，懸垂核苷以硫代磷酸酯鍵彼此連接(在存在超過一個之情況下)且連接於第一非懸垂核苷。

B. 某些結合基團

【0405】　在某些實施例中，寡核苷酸共價附接於一或多個結合基團。在某些實施例中，結合基團對所附接之寡核苷酸的一或多種性質進行改質，包括但不限於藥效學、藥物動力學、穩定性、結合、吸收、組織分佈、細胞分佈、細胞吸收、電荷及清除。

【0406】　在某些實施例中，一或多個碳水化合物部分結合於經修飾之寡核苷酸可優化經修飾之寡核苷酸的一或多種特性。在某些實施例中，碳水化合物部分附接於經修飾之寡核苷酸的經修飾之次單元。舉例而言，經修飾之寡核苷酸之一或多個核糖核苷酸次單元的核糖可替換為另一部分，例如碳水化合物配位體附接之非碳水化合物(較佳環狀)載劑。次單元之核糖經替換之核糖核苷酸次單元在本文中稱為核糖替換修飾次單元(RRMS)，其為經修飾之糖部分。環狀載劑可為碳環系統，亦即一或多個環原子可為雜原子，例如氮、氧、硫。環狀載劑可為單環系統，或可含有兩個或更多個環，例如稠環。環狀載劑可為完全飽和環系統，或其可含有一或多個雙鍵。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸為缺口聚物。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸為反義 RNAi 寡核苷酸。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸為有義 RNAi 寡核苷酸。

【0407】　在某些實施例中，結合基團賦予所附接之寡核苷酸新特性，例如使寡核苷酸能夠偵測到之螢光團或報導基團。先前已描述某些結合基團及結合部分，例如：膽固醇部分(Letsinger 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556)、膽酸(Manoharan 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, *4*, 1053-1060)、硫醚(例如己基-S-三苯甲基硫醇)(Manoharan 等人, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, *660*,

306-309；Manoharan 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, *3*, 2765-2770)、膽基膽固醇(Oberhauser 等人, *Nucl. Acids Res.*, 1992, *20*, 533-538)、脂肪鏈(例如十二烷二醇)或十一烷基殘基(Saison-Behmoaras 等人, *EMBO J.*, 1991, *10*, 1111-1118；Kabanov 等人, *FEBS Lett.*, 1990, *259*, 327-330；Svinarchuk 等人, *Biochimie*, 1993, *75*, 49-54)、磷脂(例如二-十六烷基-外消旋-丙三醇或 1,2-二-O-十六烷基-外消旋-甘油基-3-H-膦酸三乙銨) (Manoharan 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1995, *36*, 3651-3654；Shea 等人, *Nucl. Acids Res.*, 1990, *18*, 3777-3783)、多胺或聚乙二醇鏈(Manoharan 等人, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, *14*, 969-973)或金剛烷乙酸或棕櫚基部分(Mishra 等人, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, *1264*, 229-237)、十八烷基胺或己基胺基-羰基-氧基膽固醇部分(Crooke 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, *277*, 923-937)、生育酚基團(Nishina 等人, *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, *4*, e220；及 Nishina 等人, *Molecular Therapy*, 2008, *16*, 734-740) 或 GalNAc 簇(例如 WO2014/179620)。

【0408】　在某些實施例中，結合基團可選自以下中之任一者：C22 烷基、C20 烷基、C16 烷基、C10 烷基、C21 烷基、C19 烷基、C18 烷基、C15 烷基、C14 烷基、C13 烷基、C12 烷基、C11 烷基、C9 烷基、C8 烷基、C7 烷基、C6 烷基、C5 烷基、C22 烯基、C20 烯基、C16 烯基、C10 烯基、C21 烯基、C19 烯基、C18 烯基、C15 烯基、C14 烯基、C13 烯基、C12 烯基、C11 烯基、C9 烯基、C8 烯基、C7 烯基、C6 烯基或 C5 烯基。

【0409】　在某些實施例中，結合基團可選自以下中之任一者：C22 烷基、C20 烷基、C16 烷基、C10 烷基、C21 烷基、C19 烷基、C18 烷基、C15 烷基、C14 烷基、C13 烷基、C12 烷基、C11 烷基、C9 烷基、C8 烷基、C7 烷基、C6 烷基及 C5 烷基，其中烷基鏈具有一或多個不飽和鍵。

1. 結合部分

【0410】　結合部分包括不限於嵌入劑、報導分子、多胺、聚醯胺、肽、碳水化合物(例如 GalNAc)、維生素部分、聚乙二醇、硫醚、聚醚、膽固醇、氨基膽固醇、膽酸部分、葉酸、脂質、磷脂、生物素、啡嗪、啡啶、蒽醌、金剛烷、吖啶、螢光素、若丹明、香豆素、螢光團及染料。

【0411】　在某些實施例中，結合部分包含活性原料藥，例如阿司匹林(aspirin)、華法令(warfarin)、苯基保泰松(phenylbutazone)、布洛芬(ibuprofen)、舒洛芬(suprofen)、芬布芬(fenbufen)、酮洛芬(ketoprofen)、(*S*)-(+)-普拉洛芬((*S*)-(+)-pranoprofen)、卡洛芬(carprofen)、丹磺基肌胺酸(dansylsarcosine)、2,3,5-三碘苯甲酸、芬戈莫德(fingolimod)、氟滅酸(flufenamic acid)、亞葉酸(folinic acid)、苯噻二嗪(benzothiadiazide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、二氮呯(diazepine)、吲哚美辛(indomethicin)、巴比妥酸鹽(barbiturate)、頭孢菌素(cephalosporin)、磺胺藥(sulfa drug)、抗糖尿病藥、抗細菌劑或抗生素。

2. 結合連接子

【0412】　結合部分經由結合連接子附接於寡核苷酸。在某些寡聚化合物中，結合連接子為單一化學鍵(亦即結合部分經由單鍵直接附接於寡核苷酸)。在某些實施例中，結合連接子包含鏈結構，諸如烴基鏈，或諸如乙二醇、核苷或胺基酸單元之重複單元之寡聚物。

【0413】　在某些實施例中，結合連接子包含吡咯啶。

【0414】　在某些實施例中，結合連接子包含選自烷基、胺基、側氧基、醯胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚及羥基胺基之一或多種基團。在某些此類實施例中，結合連接子包含選自烷基、胺基、側氧基、醯胺及醚基之基團。在某些實施例中，結合連接子包含選自烷基及醯胺基之基團。在某些實施例中，結合

連接子包含選自烷基及醚基之基團。在某些實施例中，結合連接子包含至少一個含磷部分。在某些實施例中，結合連接子包含至少一個磷酸酯基。在某些實施例中，結合連接子包括至少一個中性連接基團。

【0415】　在某些實施例中，結合連接子，包括上述結合連接子，為雙官能連接部分，例如所屬領域中已知可用於將結合基團附接於化合物，諸如本文提供之寡核苷酸的連接部分。一般而言，雙官能連接部分包含至少兩個官能基。官能基之一經選擇以結合於化合物上之特定位點，且另一個經選擇以結合於結合基團。用於雙官能連接部分中之官能基的實例包括但不限於與親核基團反應之親電試劑及與親電子基團反應之親核試劑。在某些實施例中，雙官能連接部分包含一或多種選自胺基、羥基、羧酸、硫醇、烷基、烯基及炔基之基團。

【0416】　結合連接子之實例包括但不限於吡咯啶、8-胺基-3,6-二氧雜辛酸(ADO)、4-(N-順丁烯二醯亞胺甲基)環己烷-1-甲酸丁二醯亞胺酯(SMCC)及 6-胺基己酸(AHEX 或 AHA)。其他結合連接子包括但不限於經取代或未經取代之 C_1-C_{10}烷基、經取代或未經取代之 C_2-C_{10}烯基或經取代或未經取代之 C_2-C_{10}炔基，其中較佳取代基團之非限制性清單包括羥基、胺基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基、硫醇、硫基烷氧基、鹵素、烷基、芳基、烯基及炔基。

【0417】　在某些實施例中，結合連接子包含 1-10 個連接子-核苷。在某些實施例中，結合連接子包含 2-5 個連接子-核苷。在某些實施例中，結合連接子包含準確 3 個連接子-核苷。在某些實施例中，結合連接子包含 TCA 基元。在某些實施例中，此類連接子-核苷為經修飾之核苷。在某些實施例中，此類連接子-核苷包含經修飾之糖部分。在某些實施例中，連接子-核苷未經修飾。在某些實施例中，連接子-核苷包含選自嘌呤、經取代之嘌呤、嘧啶或經取代之嘧啶的視情況保護之雜環鹼基。在某些實施例中，可裂解部分為選自尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞

嘧啶、4-N-苯甲醯基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、4-N-苯甲醯基-5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤、6-N-苯甲醯基腺嘌呤、鳥嘌呤及 2-N-異丁醯基鳥嘌呤之核苷。在寡聚化合物到達標靶組織之後通常需要連接子-核苷自寡聚化合物裂解。因此，連接子-核苷通常經由可裂解鍵彼此連接及連接於寡聚化合物之其餘部分。在某些實施例中，此類可裂解鍵為磷酸二酯鍵。

【0418】　本文中，連接子-核苷不視為寡核苷酸之一部分。因此，在寡聚化合物包含由指定數目或範圍之連接核苷組成及/或與參考核酸具有指定互補百分比之寡核苷酸且寡聚化合物亦包含含有包含連接子-核苷之結合連接子之結合基團的實施例中，彼等連接子-核苷不計入寡核苷酸之長度，且在確定寡核苷酸與參考核酸之互補性百分比中不使用。舉例而言，寡聚化合物可包含(1)由 8-30 個核苷組成之經修飾之寡核苷酸及(2)包含 1-10 個與經修飾之寡核苷酸之核苷相連的連接子-核苷的結合基團。此類寡聚化合物中相連之連接核苷的總數大於 30 個。可替代地，寡聚化合物可包含由 8-30 個核苷組成且無結合基團之經修飾之寡核苷酸。此類寡聚化合物中相連之連接核苷的總數至多 30 個。除非另外指示，否則結合連接子包含至多 10 個連接子-核苷。在某些實施例中，結合連接子包含至多 5 個連接子-核苷。在某些實施例中，結合連接子包含至多 3 個連接子-核苷。在某些實施例中，結合連接子包含至多 2 個連接子-核苷。在某些實施例中，結合連接子包含至多 1 個連接子-核苷。

【0419】　在某些實施例中，需要結合基團自寡核苷酸裂解。舉例而言，在某些情況下，包含特定結合部分之寡聚化合物更好地由特定細胞類型吸收，但一旦吸收寡聚化合物後，希望結合基團裂解以釋放未結合或母體寡核苷酸。因此，某些結合連接子可包含一或多個可裂解部分。在某些實施例中，可裂解部分為可裂解鍵。在某些實施例中，可裂解部分為包含至少一個可裂解鍵之一組原子。

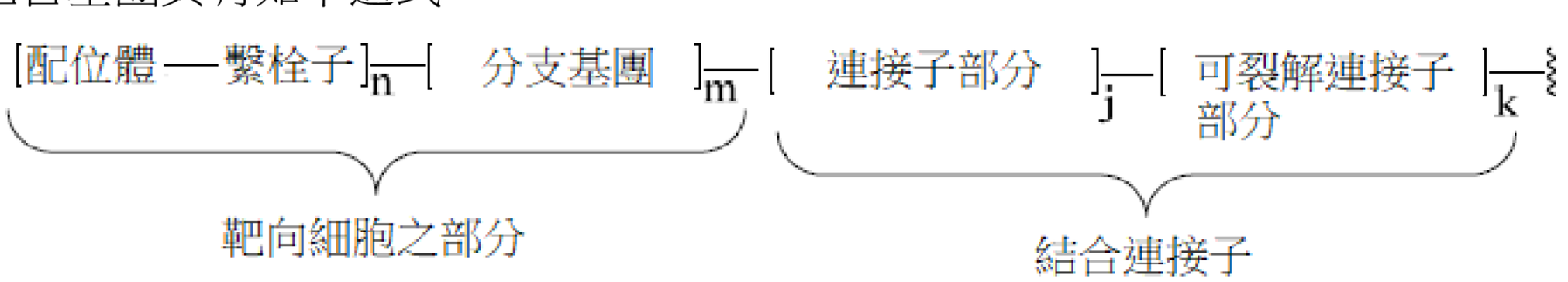
在某些實施例中，可裂解部分包含具有一個、兩個、三個、四個或超過四個可裂解鍵之一組原子。在某些實施例中，可裂解部分在細胞或亞細胞隔室、諸如溶酶體內選擇性地裂解。在某些實施例中，可裂解部分由內源性酶、諸如核酸酶選擇性地裂解。

【0420】 在某些實施例中，可裂解鍵係選自：醯胺、酯、醚、磷酸二酯中之一種或兩種酯、磷酸酯、胺基甲酸酯或二硫化物。在某些實施例中，可裂解鍵為磷酸二酯之酯中的一者或兩者。在某些實施例中，可裂解部分包含磷酸酯或磷酸二酯。在某些實施例中，可裂解部分為介於寡核苷酸與結合部分或結合基團之間的磷酸酯鍵。

【0421】 在某些實施例中，可裂解部分包含一或多種連接子-核苷或由其組成。在某些此類實施例中，一或多種連接子-核苷經由可裂解鍵彼此連接及連接於寡聚化合物之其餘部分。在某些實施例中，此類可裂解鍵為未經修飾之磷酸二酯鍵。在某些實施例中，可裂解部分為藉由磷酸酯核苷間鍵附接於寡核苷酸之 3'-端或 5'-端核苷且藉由磷酸酯或硫代磷酸酯鍵共價附接於結合連接子或結合部分之其餘部分的 2'-去氧核苷。在某些此類實施例中，可裂解部分為 2'-去氧腺苷。

3. 靶向細胞之部分

【0422】 在某些實施例中，結合基團包含靶向細胞之部分。在某些實施例中，結合基團具有如下通式：



其中 n 為 1 至約 3；當 n 為 1 時，m 為 0，當 n 為 2 或更大時，m 為 1，j 為 1 或 0，且 k 為 1 或 0。

【0423】　在某些實施例中，n 為 1，j 為 1 且 k 為 0。在某些實施例中，n 為 1，j 為 0 且 k 為 1。在某些實施例中，n 為 1，j 為 1 且 k 為 1。在某些實施例中，n 為 2，j 為 1 且 k 為 0。在某些實施例中，n 為 2，j 為 0 且 k 為 1。在某些實施例中，n 為 2，j 為 1 且 k 為 1。在某些實施例中，n 為 3，j 為 1 且 k 為 0。在某些實施例中，n 為 3，j 為 0 且 k 為 1。在某些實施例中，n 為 3，j 為 1 且 k 為 1。

【0424】　在某些實施例中，結合基團包含具有至少一個繫栓配位體之靶向細胞之部分。在某些實施例中，靶向細胞之部分包含兩個共價連接至分支基團之繫栓配位體。在某些實施例中，靶向細胞之部分包含三個共價連接至分支基團之繫栓配位體。

【0425】　在某些實施例中，靶向細胞之部分的各配位體對標靶細胞上之至少一種受體類型具有親和力。在某些實施例中，各配位體對哺乳動物肝臟細胞之表面上的至少一種受體類型具有親和力。在某些實施例中，各配位體對肝臟去唾液酸糖蛋白受體(ASGP-R)具有親和力。在某些實施例中，各配位體為碳水化合物。

【0426】　在某些實施例中，靶向細胞之部分靶向神經元。在某些實施例中，靶向細胞之部分靶向神經傳遞質受體。在某些實施例中，靶向細胞之部分靶向神經傳遞質轉運蛋白。在某些實施例中，靶向細胞之部分靶向 GABA 轉運蛋白。參見例如 WO 2011/131693、WO 2014/064257。

C. 某些端基

【0427】　在某些實施例中，寡聚化合物包含一或多個端基。在某些此類實施例中，經修飾之寡核苷酸在經修飾之寡核苷酸之 5'-末端包含含磷基團。在某些實施例中，含磷基團在反義 RNAi 寡核苷酸及/或有義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端。在某些實施例中，端基為磷酸酯穩定之磷酸酯基。5'-末端含磷基團可為 5'-末端

磷酸酯(5'-P)、5'-末端硫代磷酸酯(5'-PS)、5'-末端二硫代磷酸酯(5'-PS_2)、5'-末端乙烯基膦酸酯(5'-VP)、5'-末端甲基膦酸酯(MePhos)或 5'-去氧-5'-C-丙二醯基。當 5'-末端含磷基團為 5'-末端乙烯基膦酸酯時，5'VP 可為 5'-E-VP 異構體(亦即反式-乙烯基膦酸酯)、5'-Z-VP 異構體(亦即順式-乙烯基膦酸酯)或其混合物。雖然此類磷酸酯基可附接於任何經修飾之寡核苷酸，但其尤其展示此類基團附接於反義 RNAi 寡核苷酸可提高某些 RNAi 化合物之活性。參見例如 Prakash 等人, Nucleic Acids Res., 43(6):2993-3011, 2015；Elkayam,等人, Nucleic Acids Res., 45(6):3528-3536, 2017；Parmar,等人 ChemBioChem, 17(11)985-989; 2016；Harastzi, 等人, Nucleic Acids Res., 45(13):7581-7592, 2017。在某些實施例中，磷酸酯穩定基團為 5'-膦酸環丙酯。參見例如 WO/2018/027106。

【0428】　在某些實施例中，端基包含一或多個無鹼基核苷及/或反向核苷。在某些實施例中，端基包含一或多個 2'-連接核苷。在某些此類實施例中，2'-連接核苷為無鹼基核苷。

D. 某些特定 RNAi 基元

【0429】　RNAi 化合物可藉由基元或藉由特定特徵描述。

【0430】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 3'-末端之結合物；及

(iii) 在位置 1、3、5、7、9 至 11、13、17、19 及 21 處之 2'-F 修飾，及在位置 2、4、6、8、12、14 至 16、18 及 20 處之 2'-OMe 修飾(自 5'末端計數)；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3、5、9、11 至 13、15、17、19、21 及 23 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 2、4、6 至 8、10、14、16、18、20 及 22 處之 2'F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 21 與 22 之間以及介於核苷位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

其中反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端的兩個核苷酸為懸垂核苷，且構成反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端及有義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端的 RNAi 化合物雙鏈體之末端為鈍性的(亦即兩個寡核苷酸在該末端均不具有懸垂核苷，而是有義 RNAi 寡核苷酸之雜交區域包括有義RNAi寡核苷酸之最3'核苷且該核苷與反義寡核苷酸之最 5'核苷雜交)。

【0431】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 3'-末端之結合物；

(iii) 在位置 1、3、5、7、9 至 11、13、17、19 及 21 處之 2'-F 修飾，及在位置 2、4、6、8、12、14、16、18 及 20 處之 2'-OMe 修飾(自 5'末端計數)；及

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間以及介於核苷位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3、5、7、9、11 至 13、15、17、19 及 21 至 23 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 2、4、6、8、10、14、16、18 及 20 處之 2'F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 21 與 22 之間以及介於核苷位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

其中該 RNAi 雙鏈體包括在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端之兩個核苷酸懸垂物及在反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端之鈍端。

【0432】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 3'-末端之結合物；

(iii) 在位置 1 至 6、8、10 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 7 及 9 處之 2'-F 修飾，及在位置 11 處之去氧核苷酸(自 5'末端計數)；及

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間以及介於核苷位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3、7、9、11、13、15、17 及 19 至 23 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 2、4 至 6、8、10、12、14、16 及 18 處之 2'F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 21 與 22 之間以及介於核苷位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

其中該 RNAi 雙鏈體具有在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端之兩個核苷酸懸垂物及在反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端之鈍端。

【0433】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 3'-末端之結合物；

(iii) 在位置 1 至 6、8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 7 及 9 至 11 處之 2'-F 修飾；及

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間以及介於核苷位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3 至 5、7、8、10 至 13、15 及 17 至 23 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 2、6、9、14 及 16 處之 2'-F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 21 與 22 之間以及介於核苷位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

其中該 RNAi 雙鏈體具有在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端之兩個核苷酸懸垂物及在反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端之鈍端。

【0434】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 3'-末端之結合物；

(iii) 在位置 1 至 6、8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 7 及 9 至 11 處之 2'-F 修飾；及

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間以及介於核苷位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3 至 5、7、10 至 13、15 及 17 至 23 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 2、6、8、9、14 及 16 處之 2'-F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 21 與 22 之間以及介於核苷位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；其中該 RNAi 雙鏈體具有在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端之兩個核苷酸懸垂物及在反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端之鈍端。

【0435】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 19 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 3'-末端之結合物；

(iii) 在位置 1 至 4、6 及 10 至 19 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 5 及 7 至 9 處之 2'-F 修飾；及

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間以及介於核苷位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3 至 5、7、10 至 13、15 及 17 至 21 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 2、6、8、9、14 及 16 處之 2'-F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 19 與 20 之間以及介於核苷位置 20 與 21 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；其中該 RNAi 雙鏈體具有在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端之兩個核苷酸懸垂物及在反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端之鈍端。

【0436】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於位置 6 之結合物(自 5'末端計數)；

(iii) 在位置 7 及 9 至 11 處之 2'-F 修飾，及在位置 1 至 5、8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾(自 5'末端計數)；及

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 19 與 20 之間以及介於核苷位置 20 與 21 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3 至 5、7、10 至 13、15 及 17 至 23 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 2、6、8、9、14 及 16 處之 2'F 修飾(自 5'末端計數)；

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 21 與 22 之間以及介於核苷位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；及

(iv) 附接於最 5'-核苷之 5'位的穩定化之磷酸酯基；

其中該 RNAi 雙鏈體包括在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端之兩個核苷酸懸垂物及在反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端之鈍端。

【0437】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 3'-末端之結合物；

(iii) 在位置 7 及 9 至 11 處之 2'-F 修飾，及在位置 1 至 6、8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾(自 5'末端計數)；

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間以及介於核苷位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3 至 5、7 至 13、15 及 17 至 23 處之 2'-OMe 修飾、在位置 6 處之 (*S*)-GNA 修飾以及在位置 2、14 及 16 處之 2'F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 21 與 22 之間以及介於核苷位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

其中該 RNAi 雙鏈體包括在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端之兩個核苷酸懸垂物及在反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端之鈍端。

【0438】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 3'-末端之結合物；

(iii) 在位置 7 及 9 至 11 處之 2'-F 修飾，及在位置 1 至 6、8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾(自 5'末端計數)；

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間以及介於核苷位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3 至 6、8 至 13、15 及 17 至 23 處之 2'-OMe 修飾、在位置 7 處之 (*S*)-GNA 修飾以及在位置 2、14 及 16 處之 2'F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 21 與 22 之間以及介於核苷位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

其中該 RNAi 雙鏈體包括在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端之兩個核苷酸懸垂物及在反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端之鈍端。

【0439】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於位置 6 之結合物(自 5'末端計數)；及

(iii) 在位置 7 及 9 至 11 處之 2'-F 修飾，及在位置 1 至 5、8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾(自 5'末端計數)；

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 19 與 20 之間以及介於核苷位置 20 與 21 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3 至 5、7 至 13、15 及 17 至 23 處之 2'-OMe 修飾、在位置 6 處之 (*S*)-GNA 修飾以及在位置 2、14 及 16 處之 2'F 修飾(自 5'末端計數)；

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 21 與 22 之間以及介於核苷位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；及

(iv) 附接於最 5'-核苷之 5'位的穩定化之磷酸酯基；

其中該 RNAi 雙鏈體包括在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端之兩個核苷酸懸垂物及在反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端之鈍端。

【0440】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於位置 6 之結合物(自 5'末端計數)；

(iii) 在位置 7 及 9 至 11 處之 2'-F 修飾，及在位置 1 至 5、8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾(自 5'末端計數)；及

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 19 與 20 之間以及介於核苷位置 20 與 21 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3 至 6、8 至 13、15 及 17 至 23 處之 2'-OMe 修飾、在位置 7 處之 (*S*)-GNA 修飾以及在位置 2、14 及 16 處之 2'F 修飾(自 5'末端計數)；

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 21 與 22 之間以及介於核苷位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；及

(iv) 附接於最 5'-核苷之 5'位的穩定化之磷酸酯基；

其中反義 RNAi 寡核苷酸之 3'末端的兩個核苷酸為懸垂核苷，且構成反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端及有義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端的 RNAi 化合物雙鏈體之末端為鈍性的(亦即兩個寡核苷酸在該末端均不具有懸垂核苷，而是有義 RNAi 寡核苷酸之雜交區域包括有義RNAi寡核苷酸之最3'核苷且該核苷與反義寡核苷酸之最 5'核苷雜交)。

【0441】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 5'-末端之結合物；

(iii) 在位置 1 至 8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 9 至 11 處之 2'-F 修飾；

及

(iv) 附接於最 5'-核苷及最 3'-核苷之反向無鹼基糖部分；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19 及 21 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 2、4、6、8、10、12、14、16、18 及 20 處之 2'-F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 3 與 4 之間以及介於核苷位置 20 與 21 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)。

【0442】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 5'-末端之結合物；

(iii) 在位置 1 至 8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 9 至 11 處之 2'-F 修飾；

(iv) 介於核苷位置 1 與 2 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；及

(v) 附接於最 3'-核苷之反向無鹼基糖部分；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19 及 21 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 2、4、6、8、10、12、14、16、18 及 20 處之 2'F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 3 與 4 之間以及介於核苷位置 20 與 21 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)。

【0443】　在某些實施例中，本文所述之 RNAi 化合物包含：

(a) 具有以下之有義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 19 個核苷酸之長度；

(ii) 附接於 5'-末端之結合物；

(iii) 在位置 2、4、6、8、10、12、14、16、18 及 20 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19 及 21 處之 2'-F 修飾；及

(iv) 介於核苷位置 17 與 18 之間以及介於核苷位置 18 與 19 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)；

及

(b) 具有以下之反義 RNAi 寡核苷酸：

(i) 19 個核苷酸之長度；

(ii) 在位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19 及 21 處之 2'-OMe 修飾，及在位置 2、4、6、8、10、12、14、16、18 及 20 處之 2'F 修飾(自 5'末端計數)；及

(iii) 介於核苷位置 1 與 2 之間、介於核苷位置 2 與 3 之間、介於核苷位置 17 與 18 之間以及介於核苷位置 18 與 19 之間的硫代磷酸酯核苷間鍵(自 5'末端計數)(自 5'末端計數)。

【0444】 在任一以上實施例中，在有義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端之結合物可包含靶向部分。在某些此類實施例中，靶向部分靶向神經傳遞質受體。在某些實施例中，靶向細胞之部分靶向神經傳遞質轉運蛋白。在某些實施例中，靶向細胞之部分靶向 GABA 轉運蛋白。參見例如 WO 2011/131693、WO 2014/064257。

【0445】 在某些實施例中，RNAi 化合物包含 21 核苷酸之有義 RNAi 寡核苷酸及 23 核苷酸之反義 RNAi 寡核苷酸，其中有義 RNAi 寡核苷酸在自 5'-末端之位置 9、10、11 處含有三個相連 2'-F 修飾核苷之至少一個基元；反義 RNAi 寡核苷酸在自 5'-末端之位置 11、12、13 處含有三個連續核苷酸上之三個 2'-O-甲基修飾之至少一個基元，其中 RNAi 化合物之一個末端為鈍性的，而另一末端包含 2 核苷酸懸垂物。較佳地，2 核苷酸懸垂物在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端。

【0446】 在某些實施例中，當 2 核苷酸之懸垂物在反義 RNAi 寡核苷酸之 3'-末端時，末端三個核苷酸之間可存在兩個硫代磷酸酯核苷間鍵，其中三個核苷酸中之兩個為懸垂核苷酸，且第三核苷酸為靠著懸垂核苷酸之配對核苷酸。在某些實施例中，RNAi 化合物另外在有義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端及反義 RNAi 寡核苷酸之 5'-末端的末端三個核苷酸之間具有兩個硫代磷酸酯核苷間鍵。在某

些實施例中，RNAi 化合物之有義 RNAi 寡核苷酸及反義 RNAi 寡核苷酸中之每個核苷酸為經修飾之核苷酸。在某些實施例中，各核苷酸獨立地用 2'-O-甲基或 3'-氟修飾，例如呈交替基元。視情況 RNAi 化合物包含結合物。

【0447】　在某些實施例中，包括作為基元一部分之核苷酸的 RNAi 化合物之有義 RNAi 寡核苷酸及反義 RNAi 寡核苷酸中之每個核苷酸可經修飾。各核苷酸可用相同或不同修飾進行修飾，該修飾可包括非連接磷酸酯氧之一或兩者的一或多個改變；核糖成分，例如核糖上 2'羥基之改變；用「去磷酸酯基」連接子大規模替換磷酸酯部分；天然存在之鹼基的修飾或替換；及核糖-磷酸酯主鏈之替換或修飾。

【0448】　在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸及反義 RNAi 寡核苷酸之各核苷獨立地用 LNA、cEt、UNA、HNA、CeNA、2'-MOE、2'-OMe、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-去氧、2'-羥基或 2'-氟修飾。RNAi 化合物可含有超過一個修飾。在一個實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸及反義 RNAi 寡核苷酸之各核苷獨立地用 2'-O-甲基或 2'-F 修飾。在某些實施例中，修飾為 2'-NMA 修飾。

【0449】　如本文所用，術語「交替基元」係指具有一或多個修飾之基元，各修飾發生在一個 RNAi 寡核苷酸之交替核苷酸上。交替核苷酸可指每隔一個核苷酸一個或每隔兩個核苷酸一個或類似模式。舉例而言，若 A、B 及 C 各表示對核苷酸之一種類型修飾，則交替基元可為「ABABABABABAB……」、「AABBAABBAABB……」、「AABAABAABAAB……」、「AAABAAABAAAB……」、「AAABBBAAABBB……」或「ABCABCABCABC……」等。

【0450】　交替基元中所含之修飾類型可相同或不同。舉例而言，若 A、B、C、D 各表示核苷酸上之一種類型修飾，則交替模式，亦即每隔一個核苷酸上之修

飾，可相同，但有義 RNAi 寡核苷酸或反義 RNAi 寡核苷酸各可選自交替基元內修飾之若干可能性，諸如「ABABAB……」、「ACACAC……」、「BDBDBD……」或「CDCDCD ……」等。

【0451】　在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸上交替基元之修飾模式相對於反義 RNAi 寡核苷酸上交替基元之修飾模式變化。變化可使得有義 RNAi 寡核苷酸之經修飾之核苷酸組與反義RNAi寡核苷酸之經不同修飾之核苷酸組對應，反之亦然。舉例而言，當在 RNAi 雙鏈體中有義 RNAi 寡核苷酸與反義 RNAi 寡核苷酸配對時，在雙鏈體區內有義 RNAi 寡核苷酸中之交替基元可自 RNAi 寡核苷酸之 5'-3'以「ABABAB」開始，且反義 RNAi 寡核苷酸中之交替基元可自 RNAi 寡核苷酸之 5'-3'以「BABABA」開始。再舉例而言，在雙鏈體區內有義 RNAi 寡核苷酸中之交替基元可自 RNAi 寡核苷酸之 5'-3'以「AABBAABB」開始，且反義 RNAi 寡核苷酸中之交替基元可自 RNAi 寡核苷酸之 5'-3'以「BBAABBAA」開始，以使得有義 RNAi 寡核苷酸與反義 RNAi 寡核苷酸之間存在 10 種模式之修飾之完全或部分變化。

【0452】　在某些實施例中，包含最初有義 RNAi 寡核苷酸上 2'-O-甲基修飾及 2'-F 修飾之交替基元之模式的 RNAi 化合物相對於最初反義 RNAi 寡核苷酸上 2'-O-甲基修飾及 2'-F 修飾之交替基元之模式變化，亦即有義 RNAi 寡核苷酸鹼基上之 2'-O-甲基修飾核苷酸與反義 RNAi 寡核苷酸上之 2'-F 修飾核苷酸配對，反之亦然。有義 RNAi 寡核苷酸之 1 位可以 2'-F 修飾開始，且反義 RNAi 寡核苷酸之 1 位可以 2'-O-甲基修飾開始。

【0453】　三個連續核苷酸上三個一致修飾之一或多個基元引入有義 RNAi 寡核苷酸及/或反義 RNAi 寡核苷酸使有義 RNAi 寡核苷酸及/或反義 RNAi 寡核苷酸中存在之最初修飾模式中斷。藉由三個連續核苷酸上三個一致修飾之一或多

個基元引入有義 RNAi 寡核苷酸及/或反義 RNAi 寡核苷酸使有義 RNAi 寡核苷酸及/或反義 RNAi 寡核苷酸之修飾模式發生的此中斷意外地增強針對標靶基因之基因沉默活性。在一個實施例中，當三個連續 25 核苷酸上三個一致修飾之基元引入 RNAi 寡核苷酸中之任一者時，靠著基元之核苷酸的修飾為不同於該基元之修飾的修飾。舉例而言，含有基元之序列之部分為「……NaYYYNb……」，其中「Y」表示三個連續核苷酸上三個一致修飾之基元的修飾，且「Na」及「Nb」表示靠著基元「YYY」之核苷酸的不同於 Y 之修飾的修飾，且其中 Na 及 Nb 可為相同或不同修飾。可替代地，當存在翼修飾時，Na 及/或 Nb 可存在或不存在。

【0454】　在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸可由式(I)表示：

5' n_p-N_a-(X X X)i-N_b-Y Y Y -N_b-(Z Z Z)$_r$$N_a$-$n_q$ 3' (I)

其中：

i 及 j 各獨立地為 0 或 1；

p 及 q 各獨立地為 0-6；

各 N_a 獨立地表示包含至少兩個經不同修飾之核苷的 0-25 個連接核苷；

各 N_b 獨立地表示 0-10 個連接核苷；

各 n_p 及 n_q 獨立地表示懸垂核苷；

其中 N_b 及 Y 不具有相同修飾；且

XXX、YYY 及 ZZZ 各獨立地表示經修飾之核苷，其中各 X 核苷具有相同修飾；

各 Y 核苷具有相同修飾；且各 Z 核苷具有相同修飾。在某些實施例中，各 Y 包含 2'-F 修飾。

【0455】　在某些實施例中，N_a 及 N_b 包含交替模式之修飾。

【0456】　在某些實施例中，YYY 基元出現在標靶核酸之裂解位點上或附近。舉例而言，當 RNAi 化合物具有長度為 17-23 個核苷酸之雙鏈體區時，YYY 基

元可出現在有義 RNAi 寡核苷酸之裂解位點上或附近(例如可出現在位置 6、7、8；7、8、9；8、9、10；9、10、11；10、11、12；或 11、12、13)，計數自 5'-末端之第一核苷酸開始；或視情況計數在雙鏈體區內 5'-末端之第一配對核苷酸開始。

【0457】 在某些實施例中，RNAi 之反義 RNAi 寡核苷酸可由下式表示：

$5'\ n_q\text{-}N_a'\text{-}(Z'Z'Z')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(X'X'X')_l\text{-}N'_a\text{-}n_p\ 3'$ (II)

其中：

k 及 l 各獨立地為 0 或 1；

p'及 q'各獨立地為 0-6；

各 N_a'獨立地表示包含至少兩個經不同修飾之核苷酸的 0-25 個連接核苷酸；

各 N_b'獨立地表示 0-10 個連接核苷酸；

各 n_p'及 n_q'獨立地表示懸垂核苷；

其中 N_b'及 Y'不具有相同修飾；且

X'X'X'、Y'Y'Y'及 Z'Z'Z'各獨立地表示經修飾之核苷，其中各 X'核苷具有相同修飾；各 Y'核苷具有相同修飾；且各 Z'核苷具有相同修飾。在某些實施例中，各 Y'包含 2'-F 修飾。在某些實施例中，各 Y'包含 2'-OMe 修飾。

【0458】 在某些實施例中，N_a'及/或 N_b'包含交替模式之修飾。

【0459】 在某些實施例中，Y'Y'Y'基元出現在標靶核酸之裂解位點上或附近。舉例而言，當 RNAi 化合物具有長度為 17-23 個核苷酸之雙鏈體區時，Y'Y'Y'基元可出現在反義 RNAi 寡核苷酸之位置 9、10、11；10、11、12；11、12、13；12、13、14；或 13、14、15，其中計數自 5'-末端之第一核苷酸開始；或視情況計數在雙鏈體區內 5'-末端之第一配對核苷酸開始。較佳地，Y'Y'Y'基元出現在位置 11、12、13。

【0460】　在某些實施例中，k 為 1 且 l 為 0，或 k 為 0 且 l 為 1，或 k 與 l 均為 1。

【0461】　因此，反義 RNAi 寡核苷酸可由下式表示：

5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_p' 3' (IIb)；

5' n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X' X'X'- n_p' 3' (IIc)；或

5' n_q'-N_a'- Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'- X'X'X'-N_a'-n_p' 3' (IId)。

【0462】　當反義 RNAi 寡核苷酸由式 IIb 表示時，N_b'表示 0-10 個、0-7 個、0-5 個、0-4 個、0-2 個或 0 個連接核苷。各 N_a'獨立地表示 2-20 個、2-15 個或 2-10 個連接核苷。

【0463】　當反義 RNAi 寡核苷酸由式 IIc 表示時，N_b'表示 0-10 個、0-7 個、0-5 個、0-4 個、0-2 個或 0 個連接核苷。各 N_a'獨立地表示 2-20 個、2-15 個或 2-10 個連接核苷。

【0464】　當反義 RNAi 寡核苷酸由式 IId 表示時，N_b'表示 0-10 個、0-7 個、0-5 個、0-4 個、0-2 個或 0 個連接核苷。各 N_a'獨立地表示 2-20 個、2-15 個或 2-10 個連接核苷。較佳地，Nb'為 0、1、2、3、4、5 或 6。

【0465】　在某些實施例中，k 為 0 且 l 為 0，且反義 RNAi 寡核苷酸可由下式表示：

5' n_p'-Na'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q' 3' (Ia)。

【0466】　當反義 RNAi 寡核苷酸由式 IIa 表示時，各 N_a'獨立地表示 2-20 個、2-15 個或 2-10 個連接核苷。

【0467】　各 X'、Y'及 Z'可彼此相同或不同。

【0468】　有義 RNAi 寡核苷酸及反義 RNAi 寡核苷酸之各核苷酸可獨立地用 LNA、UNA、cEt、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-

烯丙基、2'-羥基或 2'-氟修飾。舉例而言，有義 RNAi 寡核苷酸及反義 RNAi 寡核苷酸之各核苷酸獨立地用 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。各 X、Y、Z、X'、Y'及 Z'尤其可表示 2'-O-甲基修飾或 2'-氟修飾。在某些實施例中，修飾為 2'-NMA 修飾。

【0469】 在某些實施例中，當雙鏈體區為 21 個核苷酸時，RNAi 化合物之有義 RNAi 寡核苷酸可含有在 RNAi 寡核苷酸之位置 9、10 及 11 出現之 YYY 基元，計數自 5'-末端之第一核苷酸開始，或視情況，計數自雙鏈體區內 5'-末端之第一配對核苷酸開始；且 Y 表示 2'-F 修飾。有義 RNAi 寡核苷酸可另外在雙鏈體區之相反末端含有 XXX 基元或 ZZZ 基元作為翼修飾；且 XXX 及 ZZZ 各獨立地表示 2'-O-甲基修飾或 2'-氟修飾。

【0470】 在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸可含有在 RNAi 寡核苷酸之位置 11、12、13 出現之 Y'Y'Y'基元，計數自 5'-末端之第一核苷酸開始，或視情況，計數在雙鏈體區內 5'-末端之第一配對核苷酸開始；且 Y'表示 2'-O-甲基修飾。反義 RNAi 寡核苷酸可另外在雙鏈體區之相反末端含有 X'X'X'基元或 Z'Z'Z'基元作為翼修飾；且 X'X'X'及 Z'Z'Z'各獨立地表示 2'-O-甲基修飾或 2'-氟修飾。

【0471】 由以上式 Ia、Ib、Ic 及 Id 中之任一者表示的有義 RNAi 寡核苷酸與分別由式 IIa、IIb、IIc 及 IId 中之任一者表示之反義 RNAi 寡核苷酸形成雙鏈體。

【0472】 因此，本文所述之 RNAi 化合物可包含有義 RNAi 寡核苷酸及反義 RNAi 寡核苷酸，各 RNAi 寡核苷酸具有 14 至 30 個核苷酸，RNAi 雙鏈體由式(III)表示：

有義： 5' n_p-N_a-$(XXX)_i$-N_b-YYY-N_b-$(ZZZ)_j$-N_a-n_q 3'

反義： 3' n_p'-N_a'-$(X'X'X')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(Z'Z'Z')_l$-N_a'-n_q' 5'

其中：

i、j、k 及 l 各獨立地為 0 或 1；

p、p'、q及q'各獨立地為0-6；

各N_a及N_a'獨立地表示0-25個連接核苷，各序列包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各N_b及N_b'獨立地表示0-10個連接核苷；

其中各可存在或不存在之n_p'、n_p、n_q'及n_q各獨立地表示懸垂核苷酸；且

XXX、YYY、X'X'X'、Y'Y'Y'及Z'Z'Z'各獨立地表示三個連續核苷酸上三個一致修飾之一個基元。

【0473】　在某些實施例中，i為0且j為0；或i為1且j為0；或i為0且j為1；或i與j均為0；或i與j均為1。在另一實施例中，k為0且l為0；或k為1且l為0，或k為0且l為1；或k與l均為0；或k與l均為1。

【0474】　形成RNAi雙鏈體之有義RNAi寡核苷酸及反義RNAi寡核苷酸之例示性組合包括下式：

5' n_p - N_a -Y Y Y -N_a-n_q 3'

3' np'-N_a'-Y'Y'Y' -N_a'n_q' 5'

(IIIa)

5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-Nb'-Z'Z'Z'-N_a'n_q' 5'

(IIIb)

5' np-N_a- X X X -N_b -Y Y Y - N_a-n_q 3'

3' np'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q' 5'

(IIIc)

5' np -N_a -X X X -N_b-Y Y Y -N_b- Z Z Z -N_a-n_q 3'

3' np' -N_a' -X'X'X'-N_b' -Y'Y'Y'-N_b' -Z'Z'Z'-N_a-n_q' 5'

(IIId)

當 RNAi 化合物用式 IIIa 表示時，各 N_a 獨立地表示 2-20 個、2-15 個或 2-10 個連接核苷。

【0475】　當 RNAi 化合物用式 IIIb 表示時，各 N_b 獨立地表示 1-10 個、1-7 個、1-5 個或 1-4 個連接核苷。各 N_a 獨立地表示 2-20 個、2-15 個或 2-10 個連接核苷。

【0476】　當 RNAi 化合物用式 IIIc 表示時，各 N_b、N_b'獨立地表示 0-10 個、0-7 個、0-10 個、0-7 個、0-5 個、0-4 個、0-2 個或 0 個連接核苷。各 N_a 獨立地表示 2-20 個、2-15 個或 2-10 個連接核苷。

【0477】　當 RNAi 化合物用式 IIId 表示時，各 N_b、N_b'獨立地表示 0-10 個、0-7 個、0-10 個、0-7 個、0-5 個、0-4 個、0-2 個或 0 個連接核苷。各 N_a、N_a'獨立地表示 2-20 個、2-15 個或 2-10 個連接核苷。各 N_a、N_a'、N_b、N_b'獨立地包含交替模式之修飾。

【0478】　式 III、IIIa、IIIb、IIIc 及 IIId 中之 X、Y 及 Z 各可彼此相同或不同。

【0479】　當 RNAi 化合物由式 III、IIIa、IIIb、IIIc 及/或 IIId 表示時，Y 核苷酸中之至少一個可與 Y'核苷酸中之一個形成鹼基對。可替代地，Y 核苷酸中之至少兩個可與對應 Y'核苷酸形成鹼基對；或 Y 核苷酸中之全部三個可與對應 Y'核苷酸形成鹼基對。

【0480】　當 RNAi 化合物由式 IIIb 或 IIId 表示時，Z 核苷酸中之至少一個可與 Z'核苷酸中之一個形成鹼基對。可替代地，Z 核苷酸中之至少兩個可與對應 Z'核苷酸形成鹼基對；或 Z 核苷酸中之全部三個可與對應 Z'核苷酸形成鹼基對。

【0481】　當 RNAi 化合物由式 IIIc 或 IIId 表示時，X 核苷酸中之至少一個可與 X'核苷酸中之一個形成鹼基對。可替代地，X 核苷酸中之至少兩個可與對應 X'核苷酸形成鹼基對；或 X 核苷酸中之全部三個可與對應 X'核苷酸形成鹼基對。

【0482】　在某些實施例中，Y 核苷酸之修飾不同於 Y'核苷酸上之修飾，Z 核苷酸上之修飾不同於 Z'核苷酸上之修飾，及/或 X 核苷酸上之修飾不同於 X'核苷酸上之修飾。

【0483】　在某些實施例中，當 RNAi 化合物由式 IIId 表示時，N_a 修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。在另一實施例中，當 RNAi 化合物由式 IIId 表示時，N_a 修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，且 n_p'>0，且至少一個 n_p'經由硫代磷酸酯鍵連接於相鄰核苷酸。在其他實施例中，當 RNAi 化合物由式 IIId 表示時，N_a 修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，n_p'>0，且至少一個 n_p'經由硫代磷酸酯鍵連接於相鄰核苷酸，且有義 RNAi 寡核苷酸結合於一或多個經由二價或三價分支連接子附接之靶向細胞之基團。在某些實施例中，當 RNAi 化合物由式 IIId 表示時，N_a 修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，n_p'>0，且至少一個 n_p'經由硫代磷酸酯鍵連接於相鄰核苷酸，有義 RNAi 寡核苷酸包含至少一個硫代磷酸酯鍵且有義 RNAi 寡核苷酸結合於一或多個經由二價或三價分支連接子附接之靶向細胞之基團。

【0484】　在某些實施例中，當 RNAi 化合物由式 IIIa 表示時，N_a 修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，且 np'>0，且至少一個 n_p'經由硫代磷酸酯鍵連接於相鄰核苷酸，有義 RNAi 寡核苷酸包含至少一個硫代磷酸酯鍵且有義 RNAi 寡核苷酸結合於一或多個經由二價或三價分支連接子附接之靶向細胞之基團。

【0485】　在某些實施例中，修飾為 2'-NMA 修飾。

【0486】　在某些實施例中，反義股可包含附接於最 5'-核苷之 5'位的穩定化之磷酸酯基。在某些實施例中，穩定化之磷酸酯基包含*(E)*-膦酸乙烯酯。在某些實施例中，穩定化之磷酸酯基包含膦酸環丙酯。

【0487】　在某些實施例中，反義股可包含種子配對失穩修飾。在某些實施例中，種子配對失穩修飾位於位置 6 處(自 5'末端計數)。在某些實施例中，種子配

對失穩修飾位於位置 7 處(自 5'末端計數)。在某些實施例中，種子配對失穩修飾為 GNA 糖替代物。在某些實施例中，種子配對失穩修飾為(*S*)-GNA。在某些實施例中，種子配對失穩修飾為 UNA。在某些實施例中，種子配對失穩修飾為嗎啉基。

【0488】　在某些實施例中，有義股可包含附接於最 5'-核苷之反向無鹼基糖部分。在某些實施例中，有義股可包含附接於最 3'-核苷之反向無鹼基糖部分。在某些實施例中，有義股可包含附接於最 5'-核苷及最 3'-核苷兩者之反向無鹼基糖部分。

【0489】　在某些實施例中，有義股可包含附接於位置 6 之結合物(自 5'末端計數)。在某些實施例中，結合物附接於核苷之 2'位處。在某些實施例中，結合物為 C_{16}脂質結合物。在某些實施例中，在有義股之位置 6 處之經修飾之核苷具有 2'-O-十六烷基修飾之糖部分。

IV. 反義活性

【0490】　在某些實施例中，寡聚化合物及寡聚雙鏈體能夠與標靶核酸雜交，產生至少一種反義活性；此類寡聚化合物及寡聚雙鏈體為反義化合物。在某些實施例中，當在標準細胞分析中反義化合物降低或抑制標靶核酸之量或活性達 25%或更多時其具有反義活性。在某些實施例中，反義化合物選擇性地影響一或多種標靶核酸。此類反義化合物包含與一或多種標靶核酸雜交，產生一或多種所需反義活性，且不與一或多種非標靶核酸雜交或不以產生顯著非所需之反義活性的方式與一或多種非標靶核酸雜交的核鹼基序列。

【0491】　在某些反義活性中，反義化合物與標靶核酸之雜交募集使標靶核酸裂解之蛋白質。舉例而言，某些反義化合物引起 RNA 酶 H 介導之標靶核酸裂解。RNA 酶 H 為使 RNA:DNA 雙鏈體之 RNA 鏈裂解之細胞核酸內切酶。此類

RNA:DNA 雙鏈體中之 DNA 無需為未經修飾之 DNA。在某些實施例中，本文需要足夠「DNA 樣」而引起 RNA 酶 H 活性之反義化合物。在某些實施例中，容許缺口聚物之缺口中一或多個非 DNA 樣核苷。

【0492】　在某些反義活性中，反義化合物或反義化合物之一部分負載至 RNA 誘導沉默複合物(RISC)中，最終引起標靶核酸裂解。舉例而言，某些反義化合物引起標靶核酸由 Argonaute 裂解。負載至 RISC 中之反義化合物為 RNAi 化合物。RNAi 化合物可為雙股(siRNA 或 dsRNAi)或單股(ssRNA)。

【0493】　在某些實施例中，反義化合物與標靶核酸之雜交不募集使標靶核酸裂解之蛋白質。在某些實施例中，反義化合物與標靶核酸之雜交改變標靶核酸之剪接。在某些實施例中，反義化合物與標靶核酸之雜交抑制標靶核酸與蛋白質或其他核酸之間的結合相互作用。在某些實施例中，反義化合物與標靶核酸之雜交改變標靶核酸之轉譯。

【0494】　可直接或間接觀察反義活性。在某些實施例中，反義活性之觀察或偵測涉及對標靶核酸或由此類標靶核酸編碼之蛋白質之量的變化、核酸或蛋白質之剪接變異體之比率的變化及/或細胞或動物之表型變化的觀察或偵測。

V.　某些標靶核酸

【0495】　在某些實施例中，寡聚化合物包含含有與標靶核酸互補之區域的寡核苷酸或由其組成。在某些實施例中，標靶核酸為內源性 RNA 分子。在某些實施例中，標靶核酸編碼蛋白質。在某些此類實施例中，標靶核酸係選自：成熟 mRNA 及前 mRNA，包括內含子、外顯子及未轉譯區域。在某些實施例中，標靶 RNA 為成熟 mRNA。在某些實施例中，標靶核酸為前 mRNA。在某些實施例中，標靶區域完全在內含子內。在某些實施例中，標靶區域跨越內含子/外顯子接合處。在某些實施例中，標靶區域至少 50%在內含子內。在某些實施例中，

標靶核酸為逆基因之 RNA 轉錄產物。在某些實施例中，標靶核酸為非編碼 RNA。在某些實施例中，標靶非編碼 RNA 係選自：長的非編碼 RNA、短的非編碼 RNA、內含子 RNA 分子。

A. **與標靶核酸之互補性/錯配及雙鏈體互補性**

【0496】　在某些實施例中，在寡核苷酸整個長度上寡核苷酸與標靶核酸互補。在某些實施例中，寡核苷酸與標靶核酸 99%、95%、90%、85%或 80%互補。在某些實施例中，在寡核苷酸整個長度上寡核苷酸與標靶核酸至少 80%互補，且包含與標靶核酸 100%或完全互補之區域。在某些實施例中，完全互補區為 6 至 20 個、10 至 18 個或 18 至 20 個核鹼基長。

缺口聚物寡核苷酸

【0497】　可在不消除活性下引入錯配鹼基。舉例而言，Gautschi 等人(J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, 2001 年 3 月)證明與 bcl-2 mRNA 100%互補且與 bcl-xL mRNA 有 3 個錯配之寡核苷酸在活體外及活體內減少 bcl-2 及 bcl-xL 兩者之表現的能力。此外，此寡核苷酸證明在活體內有效之抗腫瘤活性。Maher 及 Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988)在兔網狀紅血球分析中分別測試一系列串聯 14 核鹼基寡核苷酸及由兩個或三個串聯寡核苷酸之序列構成之 28 及 42 核鹼基寡核苷酸抑制人類 DHFR 轉譯之能力。三個 14 核鹼基寡核苷酸中之每一者單獨情況下能夠抑制轉譯，不過水準比 28 或 42 核鹼基寡核苷酸更低。

【0498】　在某些實施例中，寡核苷酸包含一或多個相對於標靶核酸錯配之核鹼基。在某些實施例中，此類錯配降低針對標靶之反義活性，但針對非標靶之活性降低的量更大。因此，在某些實施例中，提高寡核苷酸之選擇性。在某些實施例中，錯配特定位於具有缺口聚物基元之寡核苷酸內。在某些實施例中，錯配在自缺口區域之 5'-末端之位置 1、2、3、4、5、6、7 或 8。在某些實施例

中，錯配在自缺口區域之 3'-末端之位置 9、8、7、6、5、4、3、2、1。在某些實施例中，錯配在自翼區域之 5'-末端之位置 1、2、3 或 4。在某些實施例中，錯配在自翼區域之 3'-末端之位置 4、3、2 或 1。

反義 RNAi 寡核苷酸

【0499】　　在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸包含相對於標靶核酸之一或多個錯配核鹼基。在某些實施例中，針對標靶之 RNAi 活性因此類錯配而減少，但針對非標靶之活性減少的量更大。因此，在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸之選擇性得到提高。

【0500】　　在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸包含與標靶核酸互補之標靶區域。在某些實施例中，標靶區域包含至少 8 個、至少 9 個、至少 10 個、至少 11 個、至少 12 個、至少 13 個、至少 14 個、至少 15 個、至少 16 個、至少 17 個、至少 18 個、至少 19 個、至少 20 個、至少 21 個、至少 22 個、至少 23 個、至少 25 個或至少 25 個相連核苷酸或由其組成。在某些實施例中，標靶區域佔反義 RNAi 寡核苷酸之核苷的 70%、80%、85%、90%、95%。在某些實施例中，標靶區域佔反義 RNAi 寡核苷酸之核苷的全部。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸之標靶區域與標靶核酸至少 99%、95%、90%、85%或 80%互補。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸之標靶區域與標靶核酸 100%互補。

有義 RNAi 寡核苷酸

【0501】　　在某些實施例中，RNAi 化合物包含有義 RNAi 寡核苷酸。在此類實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸包含與反義 RNAi 寡核苷酸互補之反義雜交區。在某些實施例中，反義雜交區包含至少 8 個、至少 9 個、至少 10 個、至少 11 個、至少 12 個、至少 13 個、至少 14 個、至少 15 個、至少 16 個、至少 17 個、至少 18 個、至少 19 個、至少 20 個、至少 21 個、至少 22 個、至少 23 個、至少

25 個或至少 25 個相連核苷酸或由其組成。在某些實施例中，反義雜交區佔有義 RNAi 寡核苷酸之核苷的 70%、80%、85%、90%、95%。在某些實施例中，反義雜交區佔有義 RNAi 寡核苷酸之核苷的全部。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸之反義雜交區與反義 RNAi 寡核苷酸至少 99%、95%、90%、85%或 80%互補。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸之反義雜交區與反義 RNAi 寡核苷酸 100%互補。

【0502】　　有義 RNAi 寡核苷酸之雜交區與反義 RNAi 寡核苷酸雜交，形成雙鏈體區。在某些實施例中，此類雙鏈體區由 7 對雜交核苷(各對中之一個在反義 RNAi 寡核苷酸上且各對中之另一個在有義 RNAi 寡核苷酸上)組成。在某些實施例中，雙鏈體區包含至少 8 個、至少 9 個、至少 10 個、至少 11 個、至少 12 個、至少 13 個、至少 14 個、至少 15 個、至少 16 個、至少 17 個、至少 18 個、至少 19 個、至少 20 個、至少 21 個、至少 22 個、至少 23 個、至少 25 個或至少 25 個雜交對。在某些實施例中，在雙鏈體區中反義 RNAi 寡核苷酸之各核苷配對(亦即反義 RNAi 寡核苷酸無懸垂核苷)。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸在 3'-末端及/或 5'末端包括未配對核苷(懸垂核苷)。在某些實施例中，在雙鏈體區中有義 RNAi 寡核苷酸之各核苷配對(亦即有義 RNAi 寡核苷酸無懸垂核苷)。在某些實施例中，有義 RNAi 寡核苷酸在 3'-末端及/或 5'末端包括未配對核苷(懸垂核苷)。在某些實施例中，由反義 RNAi 寡核苷酸及有義 RNAi 寡核苷酸形成之雙鏈體不在一或兩個末端包括任何懸垂物。無懸垂物之此類末端稱為鈍端。在反義 RNAi 寡核苷酸具有懸垂核苷之某些實施例中，彼等懸垂核苷中之一或多個與標靶核酸互補。在反義 RNAi 寡核苷酸具有懸垂核苷之某些實施例中，彼等懸垂核苷中之一或多個不與標靶核酸互補。

B. APP

【0503】　在某些實施例中，寡聚化合物包含含有與標靶核酸互補之區域的寡核苷酸或由其組成，其中標靶核酸為 APP。在某些實施例中，APP 核酸具有 SEQ ID NO: 1 中所示之序列(Ensembl 轉錄產物 ENST00000346798.7 之 cDNA)或 SEQ ID NO: 2 之互補序列(自核苷酸 25878001 至 26174000 截短之 GENBANK 登記號 NC_000021.9)。在某些實施例中，APP 核酸具有 APP 之已知剪接變異體中之任一者中所示的序列，包括但不限於 SEQ ID NO: 3 (Ensembl 轉錄產物 ENST00000357903.7 之 cDNA)、SEQ ID NO: 4 (Ensembl 轉錄產物 ENST00000348990.9 之 cDNA)、SEQ ID NO: 5 (Ensembl 轉錄產物 ENST00000440126.7 之 cDNA)、SEQ ID NO: 6 (Ensembl 轉錄產物 ENST00000354192.7 之 cDNA)及/或 SEQ ID NO: 7 (Ensembl 轉錄產物 ENST00000358918.7 之 cDNA)。在某些實施例中，細胞接觸與 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6 或 SEQ ID NO: 7 互補之寡聚化合物可減少 APP RNA 之量，且在某些實施例中，減少 APP 蛋白之量。在某些實施例中，寡聚化合物由經修飾之寡核苷酸組成。在某些實施例中，細胞接觸與 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6 或 SEQ ID NO: 7 互補之寡聚化合物可減少 β-澱粉樣蛋白之聚集。在某些實施例中，寡聚化合物由經修飾之寡核苷酸組成。在某些實施例中，寡聚化合物由經修飾之寡核苷酸及結合基團組成。

C. 某些組織中之某些標靶核酸

【0504】　在某些實施例中，寡聚化合物包含含有與標靶核酸互補之區域的寡核苷酸或由其組成，其中標靶核酸在藥理學相關組織中表現。在某些實施例中，藥理學相關組織為構成中樞神經系統之細胞及組織。此類組織包括皮質、脊髓及海馬體。

VI. 某些醫藥組合物

【0505】　在某些實施例中，本文描述包含一或多種寡聚化合物之醫藥組合物。在某些實施例中，該一或多種寡聚化合物各由經修飾之寡核苷酸組成。在某些實施例中，醫藥組合物包含醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。在某些實施例中，醫藥組合物包含無菌鹽水溶液及一或多種寡聚化合物或由其組成。在某些實施例中，無菌鹽水為醫藥級鹽水。在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種寡聚化合物及無菌水或由其組成。在某些實施例中，無菌水為醫藥級水。在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種寡聚化合物及磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)或由其組成。在某些實施例中，無菌 PBS 為醫藥級 PBS。在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種寡聚化合物及人工腦脊髓液或由其組成。在某些實施例中，人工腦脊髓液為醫藥級。

【0506】　在某些實施例中，醫藥組合物包含經修飾之寡核苷酸及人工腦脊髓液。在某些實施例中，醫藥組合物由經修飾之寡核苷酸及人工腦脊髓液組成。在某些實施例中，醫藥組合物基本上由經修飾之寡核苷酸及人工腦脊髓液組成。在某些實施例中，人工腦脊髓液為醫藥級。

【0507】　在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種寡聚化合物及一或多種賦形劑。在某些實施例中，賦形劑係選自水、鹽溶液、醇、聚乙二醇、明膠、乳糖、澱粉酶、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、羥甲基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮。

【0508】　在某些實施例中，寡聚化合物可與醫藥學上可接受之活性及/或惰性物質混合以製備醫藥組合物或調配物。用於調配醫藥組合物之組合物及方法視許多標準而定，包括(但不限於)投藥途徑、疾病程度或待投與劑量。

【0509】　在某些實施例中，包含寡聚化合物之醫藥組合物涵蓋寡聚化合物之任何醫藥學上可接受之鹽、寡聚化合物之酯或此類酯之鹽。在某些實施例中，包含含有一或多種寡核苷酸之寡聚化合物的醫藥組合物在投與包括人類之動物後能夠提供(直接或間接)生物學上活性代謝物或其殘餘物。因此，舉例而言，本發明亦關於寡聚化合物之醫藥學上可接受之鹽、前藥、此類前藥之醫藥學上可接受之鹽及其他生物同等物。合適醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)鈉鹽及鉀鹽。在某些實施例中，前藥包含一或多個附接於寡核苷酸之結合基團，其中該結合基團在體內由內源核酸酶裂解。

【0510】　脂質部分已用於多種方法中之核酸療法中。在某些此類方法中，核酸，諸如寡聚化合物，引入預先形成之脂質體或由陽離子脂質及中性脂質之混合物製成的脂質複合物中。在某些方法中，在不存在中性脂質下形成 DNA 與單陽離子或聚陽離子脂質之複合物。在某些實施例中，脂質部分經選擇以增加醫藥劑至特定細胞或組織之分佈。在某些實施例中，脂質部分經選擇以增加醫藥劑至脂肪組織之分佈。在某些實施例中，脂質部分經選擇以增加醫藥劑至肌肉組織之分佈。

【0511】　在某些實施例中，醫藥組合物包含遞送系統。遞送系統之實例包括(但不限於)脂質體及乳液。某些遞送系統可用於製備某些醫藥組合物，包括包含疏水化合物之醫藥組合物。在某些實施例中，使用某些有機溶劑，諸如二甲亞碸。

【0512】　在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種經設計以遞送本發明之一或多種醫藥劑至特定組織或細胞類型之組織特異性遞送分子。舉例而言，在某些實施例中，醫藥組合物包括塗有組織特異性抗體之脂質體。

【0513】　在某些實施例中，醫藥組合物包含共溶劑系統。某些此類共溶劑系統包含例如苯甲醇、非極性界面活性劑、水可混溶性有機聚合物及水相。在某些實施例中，此類共溶劑系統用於疏水性化合物。此類共溶劑系統之一非限制性實例為 VPD 共溶劑系統，其為包含 3% w/v 苯甲醇、8% w/v 非極性界面活性劑 Polysorbate 80™及 65% w/v 聚乙二醇 300 之無水乙醇溶液。在不顯著地改變溶解性及毒性特徵下可顯著地改變此類共溶劑系統之比例。此外，共溶劑組分之特性可變化：舉例而言，可使用其他界面活性劑代替 Polysorbate 80™；聚乙二醇之分級尺寸可變化；其他生物相容性聚合物可替換聚乙二醇，例如聚乙烯吡咯啶酮；且其他糖或多醣可代替右旋糖。

【0514】　在某些實施例中，醫藥組合物經製備用於經口投與。在某些實施例中，醫藥組合物經製備用於經頰投與。在某些實施例中，醫藥組合物經製備用於藉由注射投與(例如靜脈內、皮下、肌肉內、鞘內(IT)、腦室內(ICV)等)。在某些此類實施例中，醫藥組合物包含載劑且在水性溶液，諸如水或生理學相容之緩衝液，諸如漢克氏溶液(Hanks's solution)、林格氏(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液中調配。在某些實施例中，包括其他成分(例如幫助溶解或用作防腐劑之成分)。在某些實施例中，可注射懸浮液使用適當液體載劑、懸浮劑及其類似物製備。用於注射之某些醫藥組合物呈單位劑型呈現，例如呈安瓿或呈多劑量容器。用於注射之某些醫藥組合物為於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。適用於注射用醫藥組合物之某些溶劑包括(但不限於)親脂性溶劑及脂油，諸如芝麻油、合成脂肪酸酯(諸如油酸乙酯或甘油三酯)及脂質體。

【0515】　在某些條件下，本文揭示之某些化合物充當酸。雖然此類化合物可繪製或描述成質子化(游離酸)形式，或電離且與陽離子(鹽)形式締合，但此類化

合物之水溶液呈此類形式之平衡存在。舉例而言，水溶液中寡核苷酸之磷酸酯鍵呈游離酸、陰離子及鹽形式之平衡存在。除非另外指示，否則本文所述之化合物意欲包括所有此類形式。此外，某些寡核苷酸具有若干此類鍵，各鍵均處於平衡中。因此，溶液中之寡核苷酸呈在多個位置均處於平衡中之形式集合存在。術語「寡核苷酸」意欲包括所有此類形式。所繪結構必定描繪單一形式。然而，除非另外指示，否則此類圖式同樣意欲包括對應形式。本文中，描繪化合物之游離酸且後面為術語「或其鹽」的結構明確地包括可完全或部分質子化/去質子化/與陽離子締合的所有此類形式。在某些情況下，鑑別一或多種特定陽離子。

【0516】　在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸或寡聚化合物於具有鈉之水溶液中。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸或寡聚化合物於具有鉀之水溶液中。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸或寡聚化合物於 PBS 中。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸或寡聚化合物於水中。在某些此類實施例中，溶液之 pH 值用 NaOH 及/或 HCl 調整以實現所需 pH 值。

【0517】　本文中，描述某些特定劑量。劑量可呈劑量單元形式。為清楚起見，以毫克為單位的經修飾之寡核苷酸或寡聚化合物之劑量(或劑量單元)指示經修飾之寡核苷酸或寡聚化合物之游離酸形式的質量。如上所述，在水溶液中，游離酸與陰離子及鹽形式相平衡。然而，為計算劑量，假定經修飾之寡核苷酸或寡聚化合物呈無溶劑、無乙酸鈉、無水之游離酸形式存在。舉例而言，在經修飾之寡核苷酸或寡聚化合物處於包含鈉之溶液(例如鹽水)中的情況下，經修飾之寡核苷酸或寡聚化合物可部分或完全去質子化且與 Na+離子締合。然而，質子之質量相對於劑量之重量計數，且 Na+離子之質量不相對於劑量之重量計數。因此，舉例而言，10 mg 之劑量或劑量單元之大量完全質子化分子重量為 10 mg。

此將等於 10.58 mg 無溶劑、無乙酸鈉、無水之鈉化化合物編號 699467 或 10.65 mg 無溶劑、無乙酸鈉、無水之鈉化化合物編號 1381709。當寡聚化合物包含結合基團時，在計算此類寡聚化合物之劑量時包括結合基團之質量。若結合基團亦具有酸，則為計算劑量，同樣假定結合基團完全質子化。

VII. 某些熱點區域

1. SEQ ID NO: 3 之核鹼基 3192-9277

【0518】 在某些實施例中，SEQ ID NO: 3 之核鹼基 3192-3277 包含熱點區域。在某些實施例中，寡聚化合物或寡聚雙鏈體包含在 SEQ ID NO: 3 之核鹼基 3192-3277 內互補的經修飾之寡核苷酸。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸長度為 23 個核鹼基。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸為反義 RNAi 寡核苷酸。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸具有 mfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmmm 之糖基元(自 5'至 3')：其中「m」表示 2'-O 甲基核糖基糖，且「f」表示 2'-氟核糖基糖；及 ssoooooooooooooooooss 之鍵基元(自 5'至 3')；其中『o』表示磷酸二酯核苷間鍵且『s』表示硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0519】 SEQ ID No: 821-824 之核鹼基序列在 SEQ ID NO: 3 之核鹼基 3192-3277 內互補。

【0520】 RNAi 化合物 1382120、1382123、1382124 及 1382128 包含在 SEQ ID NO: 3 之核鹼基 3192-3277 內互補之反義 RNAi 寡核苷酸。

【0521】 在某些實施例中，在標準細胞分析中在 SEQ ID NO: 3 之核鹼基 5635-5677 內互補的經修飾之寡核苷酸在活體外實現 APP RNA 至少 92%減少。在某些實施例中，在標準細胞分析中在 SEQ ID NO: 3 之核鹼基 5635-5677 內互補的經修飾之寡核苷酸在活體外實現 APP RNA 平均 94%減少。

2. 額外熱點區域

【0522】　在某些實施例中，下表中所述之範圍包含熱點區域。各熱點區域以「起始位點 SEQ ID NO: 1」列中確定之 SEQ ID NO: 1 之核鹼基開始，且以「終止位點 SEQ ID NO:1」列中確定之 SEQ ID NO: 1 之核鹼基結束。在某些實施例中，寡聚化合物或寡聚雙鏈體包含在熱點區域 1-47 中之任一者內互補的經修飾之寡核苷酸，如下表中定義。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸長度為 18 個核鹼基。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸長度為 20 個核鹼基。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸長度為 23 個核鹼基。在某些實施例中，基於 RNA 酶 H 之反義寡核苷酸及基於 RISC 之 RNAi 寡聚雙鏈體在給定熱點區域內具有活性，如下表中所指示。

【0523】　在某些實施例中，寡聚化合物包含作為缺口聚物之經修飾之寡核苷酸。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸具有糖基元 eeeeeddddddddkkeee，其中各「e」為包含 2'-MOE 糖部分之核苷，各「k」為包含 cEt 糖部分之核苷，且各「d」為包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分之核苷。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸具有糖基元 eeeeeddddddddkeeee，其中各「e」為包含 2'-MOE 糖部分之核苷，各「k」為包含 cEt 糖部分之核苷，且各「d」為包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分之核苷。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸為 5-10-5 MOE 缺口聚物。

【0524】　在某些實施例中，寡聚雙鏈體包含反義 RNAi 寡核苷酸及有義 RNAi 寡核苷酸，其中反義 RNAi 寡核苷酸在給定熱點區域內互補。在某些實施例中，反義 RNAi 寡核苷酸長度為 23 個核苷；具有 mfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmmm 之糖基元(自 5'至 3')；其中「m」表示 2'-O 甲基核糖基糖，且「f」表示 2'-氟核糖基糖；及 ssoooooooooooooooooss 之鍵基元(自 5'至 3')；其中『o』表示磷酸二酯核苷間鍵且『s』表示硫代磷酸酯核苷間鍵。在各情況下有義 RNAi 寡核苷酸長度為 21 個核苷;具有 fmfmfmfmfmfmfmfmfmfmf 之糖基元(自 5'至 3');其中「m」

表示 2'-O 甲基核糖基糖，且「f」表示 2'-氟核糖基糖；及 ssooooooooooooooooss 之鍵基元(自 5'至 3')；其中『o』表示磷酸二酯核苷間鍵且『s』表示硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0525】　　在下表中「缺口聚物反義寡核苷酸」/「以下範圍內之化合物 ID」列下所列出的缺口聚物反義寡核苷酸之核鹼基序列在指定熱點區域內與 SEQ ID NO: 1 互補。在下表中「缺口聚物反義寡核苷酸」/「以下範圍內之 SEQ ID NO:」列下所列出的缺口聚物反義寡核苷酸之核鹼基序列在指定熱點區域內與標靶序列 SEQ ID NO: 1 互補。

【0526】　　與下表中「RNAi 化合物」/「以下範圍內之 RNAi 化合物 ID」列下所列出的 RNAi 化合物 ID 相對應的反義 RNAi 寡核苷酸之核鹼基序列在指定熱點區域內與 SEQ ID NO: 1 互補。在「RNAi 化合物」/「以下範圍內之 SEQ ID NO:」列下所列出的反義 RNAi 寡核苷酸之核鹼基序列在指定熱點區域內與標靶序列 SEQ ID NO: 1 互補。

【0527】　　在某些實施例中，在標準細胞分析中與熱點區域內之核鹼基互補的缺口聚物在活體外實現至少 APP RNA「缺口聚物反義寡核苷酸」/「Min.% Red.」(最小減少%，相對於未經處理之對照細胞)，如下表中所指示。在某些實施例中，在標準細胞分析中與熱點區域內之核鹼基互補的經修飾之寡核苷酸在活體外實現平均 APP RNA「缺口聚物反義寡核苷酸」/「Avg.% Red.」(平均減少%，相對於未經處理之對照細胞)，如下表中所指示。在某些實施例中，在標準細胞分析中與熱點區域內之核鹼基互補的經修飾之寡核苷酸在活體外實現 APP RNA 最大「缺口聚物反義寡核苷酸」/「Max.% Red.」(最大減少%，相對於未經處理之對照細胞)，如下表中所指示。

【0528】　在某些實施例中，在標準細胞分析中具有與熱點區域內之核鹼基互補之反義 RNAi 寡核苷酸的 RNAi 寡聚雙鏈體在活體外實現 APP RNA 至少「RNAi 化合物」/「Min.% Red. RNAi」(最小減少%，相對於未經處理之對照細胞)，如下表中所指示。在某些實施例中，在標準細胞分析中具有與熱點區域內之核鹼基互補之反義 RNAi 寡核苷酸的 RNAi 寡聚雙鏈體在活體外實現 APP RNA 平均「RNAi 化合物」/「Avg.% Red.」(平均減少%，相對於未經處理之對照細胞)，如下表中所指示。在某些實施例中，在標準細胞分析中具有與熱點區域內之核鹼基互補之反義 RNAi 寡核苷酸的 RNAi 寡聚雙鏈體在活體外實現 APP RNA 最大「RNAi 化合物」/「Max.% Red. RNAi」(最大減少%，相對於未經處理之對照細胞)，如下表中所指示。

表 1a APP 熱點活性

熱點區域 ID	起始位點 SEQ ID NO: 1	終止位點 SEQ ID NO: 1	缺口聚物反義寡核苷酸			RNAi 化合物		
			Min. % Red.	Max. % Red.	Avg. % Red.	Min. % Red.	Max. % Red.	Avg. % Red.
1	40	78	54	74	60	8	8	8
2	69	146	41	69	53	8	83	53
3	83	246	40	77	56	62	93	78
4	94	225	45	77	58	62	93	81
5	83	129	41	69	53	67	67	67
6	194	231	45	75	58	80	80	80
7	194	238	40	75	57	80	80	80
8	236	268	46	76	62	92	92	92
9	258	288	48	81	66	82	82	82
10	285	311	46	59	51	89	89	89
11	296	321	46	76	61	n/a	n/a	n/a
12	307	330	41	60	50	76	76	76
13	330	352	34	64	55	n/a	n/a	n/a
14	329	352	33	64	51	65	65	65
15	339	383	38	81	56	50	50	50
16	413	477	23	74	55	30	90	68
17	415	477	23	74	55	n/a	n/a	n/a

18	415	439	57	65	62	n/a	n/a	n/a
19	477	506	1	71	52	n/a	n/a	n/a
20	477	523	1	81	59	92	92	92
21	477	541	1	81	59	92	97	95
22	530	557	56	70	65	n/a	n/a	n/a
23	581	638	71	76	73	80	91	85
24	636	661	55	84	68	24	24	24
25	652	697	1	85	62	79	79	79
26	728	821	58	76	67	65	86	78
27	770	821	58	58	58	65	85	75
28	920	950	41	67	53	19	19	19
29	1006	1049	13	62	43	72	72	72
30	1152	1179	40	78	57	n/a	n/a	n/a
31	1227	1274	33	74	50	33	33	33
32	1227	1265	33	74	49	n/a	n/a	n/a
33	1268	1332	0	0	0	85	92	89
34	1268	1311	n/a	n/a	n/a	85	92	88
35	1289	1332	0	0	0	91	92	91
36	1518	1543	39	65	50	28	28	28
37	1531	1593	33	80	55	44	71	57
38	1544	1593	33	80	56	71	71	71
39	1634	1657	0	82	43	n/a	n/a	n/a
40	1778	1800	39	58	51	n/a	n/a	n/a
41	1882	1908	43	90	70	n/a	n/a	n/a
42	2051	2074	51	58	53	n/a	n/a	n/a
43	2360	3117	n/a	n/a	n/a	59	96	88
44	2402	3117	n/a	n/a	n/a	59	96	88
45	2360	2655	n/a	n/a	n/a	83	94	90
46	2402	2655	n/a	n/a	n/a	83	94	90
47	2675	3054	n/a	n/a	n/a	84	96	91

表 1b APP 熱點化合物及序列

熱點區域 ID	起始位點 SEQ ID NO: 1	終止位點 SEQ ID NO: 1	缺口聚物反義寡核苷酸		RNAi 化合物	
			以下範圍內之化合物 ID	以下範圍內之 SEQ ID NO:	以下範圍內之 RNAi 化合物 ID	以下範圍內之 SEQ ID NO: (反義序列)
1	40	78	828404-828407	22、241、315、391	1381712	668
2	69	146	828412-828421	23、24、95、	1381733、	674、

				96、170、171、243、317、392、393	1381734、1381740	675、678
3	83	246	828413-828429	12、23、24、95、96、97、170、171、172、243、244、245、317、318、319、393、394、395	1381733、1381735、1381736、1381740、1381755、1381771、1381773	674、676、677、678、682、686、688
4	94	225	828417-828424	24、96、171、244、317、318、393、394	1381733、1381735、1381736、1381740、1381755、1381771	674、676、677、678、682、686
5	83	129	828413-828420	23、24、95、96、170、243、317、393	1381733	674
6	194	231	699467、828423-828426	12、97、172、318、394	1381771	686
7	194	238	699467、828423-828429	12、97、172、245、318、319、394、395	1381771	686
8	236	268	828434-828438	26、99、174、320、396	1381772	687
9	258	288	828440-828445	27、100、175、248、321、397	1381776	689
10	285	311	828447-828452	28、101、176、249、323、398	1381778	690
11	296	321	828454-828457	29、102、177、250	n/a	n/a
12	307	330	699500、699501、699503、699505	13、88、163、386	1381789	692
13	330	352	699519、828458-828461	15、103、178、251、400	n/a	n/a
14	329	352	699518、	15、103、178、	1381790	693

			699519、828458-828461	251、313 400		
15	339	383	828463-828467	30、104、179、252、401	1381798	697
16	413	477	828480-828491	33、34、107、108、182、183、255、256、327、328、404、405	1381817、1381818、1381825	702、703、704
17	415	477	828480-828491	33、34、107、108、182、183、255、256、327、328、404、405	1381817、1381825	702、704
18	415	439	828480-828482	33、327、404	n/a	n/a
19	477	506	699533、699535、828497-828498、912249-912251、912292	16、257、330、388、475 ,502	n/a	n/a
20	477	523	699533、699535、699537、699539、828497-828499、912249-912255、912292-912294	16、90、165、257、258、330、388、475-477、502-504	1381832	708
21	477	541	699533、699535、699537、699539、828497-828503、912249-912255、912292-912294	16、36、90、110、165、257、258、330、331、388、407、475-477、502-504	1381832、1381904	708、731
22	530	557	828507-828509	37、111、408	n/a	n/a
23	581	638	828526、828527	40、114	1381918、1381923	736、738
24	636	661	828531-828535	41、115、190、264、412	1381935	743

25	652	697	828537-828547、912256-912272、912295-912297、912303-912306	42、43、116、117、191、192、265、266、338、413、414、478-487、505-507、513-516	1381953	748
26	728	821	828550-828551	44、118	1381982、1381988、1382012、1382030	759、760、767、773
27	770	821	828551	118	1382012、1382030	767、773
28	920	950	828769-878774	78、154、228、303、376、452	1382212	804
29	1006	1049	828790-828792	82、157、232	1382237、1382243	807、810
30	1152	1179	828565-828569	46、120、268、341、417	n/a	n/a
31	1227	1274	699590、699592、699594、699596、699600、828577-828583	17、18、48、92、122、166、270、271、343、344、390、419	1381746	679
32	1227	1265	699590、699592、699594、699596、828577-828583	17、48、92、122、166、270、271、343、344、390、419	n/a	n/a
33	1268	1332	828584	197	1381751、1381752、1381756	680、681、683
34	1268	1311	n/a	n/a	1381751、1381752	680、681
35	1289	1332	828584	197	1381752、1381756	681、683
36	1518	1543	828598-828602	51、125、200、274、422	1381828	706
37	1531	1593	699631、828604-828617	19、52、53、126-128,201、202、275、276、349、	1381835、1381840	709、710

				350、423-425		
38	1544	1593	699631、828605-828617	19、52、53、126-128,201、202、275、276、349、350、424、425	1381840	710
39	1634	1657	828641-828643、912285-912291、912298-912300	207、281、354、498-510	n/a	n/a
40	1778	1800	828656-828658	60、135、432	n/a	n/a
41	1882	1908	828674-828678	62、138、213、287、360	n/a	n/a
42	2051	2074	828708-828710	68、144、441	n/a	n/a
43	2360	3117	n/a	n/a	1381981、1381994、1381995、1381998、1381999、1382004、1382006、1382019、1382020、1382025、1382033、1382034、1382039、1382051-1382054、1382059、1382063、1382069-1382071、1382075、1382078、1382080、1382087-1382090、1382103-1382107、1382116、1382119	758、761-766、769、770、772、774、775、777、779、780-794、795-801
44	2402	3117	n/a	n/a	1381995、1381998、	762-766、769、

					1381999、 1382004、 1382006、 1382019、 1382020、 1382025、 1382033、 1382034、 1382039、 1382051-1382054、 1382059、 1382063、 1382069-1382071、 1382075、 1382078、 1382080、 1382087-1382090、 1382103-1382107、 1382116、1382119	770、 772、 774、 775、 777、 779、 780-794、 795-801
45	2360	2655	n/a	n/a	1381981、 1381994、 1381995、 1381998、 1381999、 1382004、 1382006、 1382019、 1382020、 1382025、 1382033、 1382034、 1382039、1382051	758、 761-766、 769、 770、 772、 774、 775、 777、779
46	2402	2655	n/a	n/a	1381995、 1381998、 1381999、 1382004、 1382006、 1382019、	762-766、 769、 770、 772、 774、 775、

					1382020、1382025、1382033、1382034、1382039、1382051	777、779
47	2675	3054	n/a	n/a	1382052、1382054、1382059、1382063、1382069-1382071、1382075、1382078、1382080、1382087-1382090、1382103-1382105、1382116	780、782-794、795-797、800

非限制性揭示內容及以引用之方式併入

【0529】 本文中列出之各文獻及專利公開案以引用之方式整體併入。

【0530】 雖然本文所述之某些化合物、組合物及方法已根據某些實施例特定描述，但以下實例僅僅用於說明本文所述之化合物且不意欲限制其。本申請案中敍述之各參考文獻、GenBank 寄存編號、ENSEMBL 標識符及其類似物以引用之方式整體併入本文中。

【0531】 雖然伴隨本申請之序列表根據需要將各序列確定為「RNA」或「DNA」，但實際上，彼等序列可藉由化學修飾之任何組合來修飾。所屬領域之技術人員容易瞭解諸如「RNA」或「DNA」之描述經修飾之寡核苷酸的名稱在某些情況下為任意的。舉例而言，包含含有 2'-OH 糖部分及胸腺嘧啶鹼基之核苷的寡核苷酸可稱作具有經修飾之糖(2'-OH 代替 DNA 之 2'-H)的 DNA 或稱作具有經修飾之鹼基(胸腺嘧啶(甲基化尿嘧啶)代替 RNA 之尿嘧啶)的 RNA。因此，本文提供之核酸序列，包括(但不限於)序列表中之序列，意欲涵蓋含有天然或經修飾之 RNA

及/或 DNA 之任何組合的核酸，包括(但不限於)具有經修飾之核鹼基的此類核酸。藉助於其他實例且不受限制，具有核鹼基序列「ATCGATCG」之寡聚化合物涵蓋具有無論經修飾或未經修飾之此類核鹼基序列之任何寡聚化合物，包括(但不限於)包含 RNA 鹼基之此類化合物，諸如具有序列「AUCGAUCG」之化合物，及具有一些 DNA 鹼基及一些 RNA 鹼基，諸如「AUCGATCG」之化合物，及具有其他經修飾之核鹼基，諸如「AT^{m}CGAUCG」之寡聚化合物，其中 ^{m}C 指示在 5 位包含甲基之胞嘧啶鹼基。

【0532】　本文所述之某些化合物(例如經修飾之寡核苷酸)具有一或多個不對稱中心，因此產生對映異構體、非對映異構體及可根據絕對立體化學界定之其他立體異構組態，如(*R*)或(*S*)，如諸如糖變旋異構物之 α 或 β，或如諸如胺基酸之(D)或(L)等等。描繪或描述為具有某些立體異構組態之本文提供之化合物僅包括所指示之化合物。除非另外指定，否則在立體化學未界定下描繪或描述之本文提供之化合物包括所有此類可能異構體，包括其立體結構無規的及光學純形式。同樣，除非另外指示，否則亦包括本文中化合物之互變異構形式。除非另外指示，否則本文所述之化合物意欲包括對應鹽形式。

【0533】　本文所述之化合物包括其中一或多個原子經非放射性同位素或所指示元素之放射性同位素置換的變體。舉例而言，本文中包含氫原子之化合物涵蓋各 ^{1}H 氫原子之所有可能氘取代。本文中化合物涵蓋之同位素取代包括但不限於：^{2}H 或 ^{3}H 代替 ^{1}H，^{13}C 或 ^{14}C 代替 ^{12}C，^{15}N 代替 ^{14}N，^{17}O 或 ^{18}O 代替 ^{16}O，以及 ^{33}S、^{34}S、^{35}S 或 ^{36}S 代替 ^{32}S。在某些實施例中，非放射性同位素取代可賦予寡聚化合物有益於用作治療或研究工具之新特性。在某些實施例中，放射性同位素取代可使化合物適合於達成研究或診斷目的，諸如成像。

實例

【0534】　以下實例說明本發明之某些實施例且無限制性。此外，在提供特定實施例之情況下，本發明人已預期彼等特定實施例之一般應用。舉例而言，具有特定基元之寡核苷酸之揭示為具有相同或類似基元之其他寡核苷酸提供合理支持。且舉例而言，除非另外指示，否則在特定位置出現特定高親和力修飾的情況下，相同位置之其他高親和力修飾視為合適的。

實例 1：在活體外混合翼及混合主鏈之經修飾之寡核苷酸對人類 APP RNA 之作用，單次劑量

【0535】　測試與人類 APP 核酸互補之經修飾之寡核苷酸在活體外對 APP RNA 水準之作用。

【0536】　下表中之經修飾之寡核苷酸長度為 18 個核苷，且具有糖基元 eeeeeddddddddkkeee，其中各「e」為包含 2'-MOE 糖部分之核苷，各「k」為包含 cEt 糖部分之核苷，且各「d」為包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分之核苷。核苷間鍵基元為 sooossssssssssooss，其中各「s」表示硫代磷酸酯核苷間鍵且各「o」表示磷酸二酯核苷間鍵。所有胞嘧啶殘基為 5-甲基胞嘧啶。

【0537】　「起始位點」指示人類基因序列中經修飾之寡核苷酸互補之最 5'-核苷。「終止位點」指示人類基因序列中經修飾之寡核苷酸互補之最 3'-核苷。下表中列出之各經修飾之寡核苷酸與 SEQ ID NO: 1 (Ensembl 轉錄產物 ENST00000346798.7 之 cDNA)、SEQ ID NO: 2 之互補序列(自核苷酸 25878001 至 26174000 截短之 GENBANK 登記號 NC_000021.9)、SEQ ID NO: 3 (Ensembl 轉錄產物 ENST00000357903.7 之 cDNA)、SEQ ID NO: 4 (Ensembl 轉錄產物 ENST00000348990.9 之 cDNA)、SEQ ID NO: 5 (Ensembl 轉錄產物 ENST00000440126.7 之 cDNA)、SEQ ID NO: 6 (Ensembl 轉錄產物 ENST00000354192.7 之 cDNA)及/或 SEQ ID NO: 7 (Ensembl 轉錄產物

ENST00000358918.7 之 cDNA) 100%互補。若經修飾之寡核苷酸與 SEQ ID NO: 1 及/或 SEQ ID NO: 2 100%互補，則其亦可與 SEQ ID NO: 3-7 中之任一者 100%互補，但此資訊未在下表中示出。『N/A』指示經修飾之寡核苷酸不與該特定基因序列 100%互補。

【0538】　藉由電穿孔，用 7,000 nM 經修飾之寡核苷酸處理以每孔 20,000 個細胞之密度培養的 SH-SY5Y 細胞。在大約 24 小時之處理期之後，自細胞分離總 RNA 且藉由定量即時 RTPCR 量測 APP RNA 水準。使用人類 APP 引子探針組 HTS96 (正向序列，CCTTCCCGTGAATGGAGAGTT，本文中稱為 SEQ ID NO: 910；反向序列，CACAGAGTCAGCCCCAAAAGA，本文中稱為 SEQ ID NO: 911；探針序列，CCTGGACGATCTCCAGCCGTGG，本文中稱為 SEQ ID NO: 912)量測 RNA 水準。如藉由 RIBOGREEN®所量測，根據總 RNA 含量調整 APP RNA 水準。結果呈相對於未經處理之對照細胞之 APP RNA 水準百分比呈現於下表。

表 2

具有混合翼及混合主鏈之 5-8-5 缺口聚物對 APP RNA 之減少

化合物 ID	SEQ ID NO: 1 起始位點	SEQ ID NO: 1 終止位點	SEQ ID NO: 2 起始位點	SEQ ID NO: 2 終止位點	序列(5'至 3')	APP RNA (對照%)	SEQ ID NO.
699467	207	224	61970	61987	CAATGCAGGTTTTGGTCC	42	12
699501	308	325	83977	83994	CCAGTTCTGGATGGTCAC	40	13
699511	321	338	83990	84007	GGCCCCGCTTGCACCAGT	47	14
699519	331	348	84000	84017	CACTGCTTGCGGCCCCGC	36	15
699535	489	506	N/A	N/A	ATGTCTCTTTGGCGACGG	52	16
699594	1246	1263	N/A	N/A	ATGACCTGGGACATTCTC	26	17
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTCTCATGACCT	29	18
699631	1544	1561	218297	218314	TAGGGTGTGCTGTCTGTC	28	19
699660	1844	1861	262161	262178	CACGGGAAGGAGCTCCAC	69	20
828401	36	53	3382	3399	GTGCCAAACCGGGCAGCA	58	21
828407	61	78	3407	3424	GCCGTCCAGGCGGCCAGC	46	22
828413	83	100	N/A	N/A	AGTGGGTACCTCCAGCGC	54	23

828419	98	115	61861	61878	GCCAGCATTACCATCAGT	53	24
828430	224	241	61987	62004	GATGCCTTCCTTGGTATC	70	25
828436	246	263	N/A	N/A	AGACTTCTTGGCAATACT	24	26
828442	260	277	83929	83946	CTGCAGTTCAGGGTAGAC	28	27
828448	286	303	83955	83972	TGGTTGGCTTCTACCACA	54	28
828454	296	313	83965	83982	GGTCACTGGTTGGTTGGC	40	29
828464	341	358	84010	84027	ATGGGTCTTGCACTGCTT	19	30
828470	370	387	84039	84056	AAGCAGCGGTAGGGAATC	49	31
828476	379	396	N/A	N/A	TCACCAACTAAGCAGCGG	70	32
828482	422	439	120685	120702	GAATTTGCACTTGTCAGG	36	33
828488	451	468	120714	120731	TCGCAAACATCCATCCTC	32	34
828494	466	483	120729	120746	CAGTGAAGATGAGTTTCG	73	35
828502	516	533	122821	122838	CATGCAAGTTGGTACTCT	36	36
828508	533	550	122838	122855	CAGCAACATGCCGTAGTC	30	37
828514	549	566	122854	122871	TGTCAATTCCGCAGGGCA	60	38
828520	563	580	122868	122885	TACCCCTCGGAACTTGTC	38	39
828526	589	606	122894	122911	TCAGCCAGTGGGCAACAC	29	40
828532	638	655	122943	122960	ATCCGAGTCATCCTCCTC	19	41
828538	654	671	122959	122976	CTCCGCCCCACCAGACAT	46	42
828544	674	691	122979	122996	ATCTGCATAGTCTGTGTC	47	43
828550	752	769	152014	152031	GTCATCATCGGCTTCTTC	24	44
828562	1130	1147	191529	191546	GGTACTGGCTGCTGTTGT	26	45
828568	1159	1176	191558	191575	GTCTCGAGATACTTGTCA	42	46
828574	1186	1203	191585	191602	TGGGCATGTTCATTCTCA	15	47
828580	1233	1250	191632	191649	TTCTCTCTCGGTGCTTGG	31	48
828587	1453	1470	198892	198909	GCGGTGATGTAGTTCTCC	35	49
828593	1476	1493	N/A	N/A	GCCGAGGAGGAACAGCCT	46	50
828599	1520	1537	218273	218290	TTCTGCGCGGACATACTT	49	51
828610	1564	1581	218317	218334	CGCACATGCTCGAAATGC	20	52
828616	1575	1592	218328	218345	GATCCACCATGCGCACAT	48	53
828622	1586	1603	218339	218356	GGCTTTCTTGGGATCCAC	42	54
828628	1598	1615	218351	218368	CCGGATCTGAGCGGCTTT	46	55
828634	1605	1622	218358	218375	CCTGGGACCGGATCTGAG	37	56
828639	1629	1646	219319	219336	AAATCACACGGAGGTGTG	72	57
828645	1648	1665	219338	219355	GACTGATTCATGCGCTCA	13	58
828651	1765	1782	262082	262099	TCACTAATCATGTTGGCC	45	59
828657	1781	1798	262098	262115	GTAACTGATCCTTGGTTC	42	60
828663	1816	1833	262133	262150	GTTTCGGTCAAAGATGGC	44	61
828674	1882	1899	262199	262216	TGCCACGGCTGGAGATCG	57	62
828680	1947	1964	268927	268944	GGCGGGCATCAACAGGCT	99	63
828686	1970	1987	268950	268967	GGTCAGTCCTCGGTCGGC	106	64
828692	1979	1996	268959	268976	TGGTCGAGTGGTCAGTCC	71	65

828697	1988	2005	N/A	N/A	CCCAGAACCTGGTCGAGT	86	66
828703	2017	2034	276347	276364	GAGATCTCCTCCGTCTTG	57	67
828709	2053	2070	276383	276400	GAGTCATGTCGGAATTCT	42	68
828715	2070	2087	276400	276417	GATGAACTTCATATCCTG	70	69
828721	2128	2145	282162	282179	CCAATGATTGCACCTTTG	43	70
828727	2141	2158	282175	282192	GCCCACCATGAGTCCAAT	54	71
828733	2153	2170	282187	282204	TATGACAACACCGCCCAC	70	72
828739	2173	2190	282207	282224	GTGATGACGATCACTGTC	74	73
828745	2286	2303	292270	292287	AGCCGTTCTGCTGCATCT	79	74
828751	885	902	N/A	N/A	CCTCTCGAACCACCTCTT	65	75
828757	897	914	N/A	N/A	GTTCAGAGCACACCTCTC	35	76
828763	910	927	173829	173846	CCCGTCTCGGCTTGTTCA	46	77
828769	920	937	173839	173856	TCGGCACGGCCCCGTCTC	55	78
828775	934	951	173853	173870	CGGGAGATCATTGCTCGG	78	79
828781	946	963	173865	173882	TCAAAGTACCAGCGGGAG	58	80
828785	989	1006	173908	173925	ACATCCGCCGTAAAAGAA	69	81
828790	1015	1032	173934	173951	GTGTCAAAGTTGTTCCGG	46	82
828796	1038	1055	173957	173974	ACACGGCCATGCAGTACT	46	83
828802	1069	1086	176586	176603	TTGAGTAAACTTTGGGAC	69	84
828808	1094	1111	176611	176628	TCGGGCAAGAGGTTCCTG	77	85
828814	1102	1119	176619	176636	ACAGGATCTCGGGCAAGA	42	86
828820	N/A	N/A	33811	33828	ACAAGTCCTCTAATTGGT	56	87

表 3

具有混合翼及混合主鏈之 5-8-5 缺口聚物對 APP RNA 之減少

化合物 ID	SEQ ID NO: 1 起始位點	SEQ ID NO: 1 終止位點	SEQ ID NO: 2 起始位點	SEQ ID NO: 2 終止位點	序列(5'至 3')	APP RNA (對照 %)	SEQ ID NO.
699503	311	328	83980	83997	GCACCAGTTCTGGATGGT	49	88
699512	323	340	83992	84009	GCGGCCCCGCTTGCACCA	77	89
699537	491	508	N/A	N/A	GCATGTCTCTTTGGCGAC	72	90
699568	948	965	173867	173884	CATCAAAGTACCAGCGGG	70	91
699596	1248	1265	N/A	N/A	TCATGACCTGGGACATTC	48	92
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTCTCATGACCT	34	18
828402	38	55	3384	3401	CAGTGCCAAACCGGGCAG	69	93
828408	63	80	3409	3426	GAGCCGTCCAGGCGGCCA	80	94
828414	84	101	N/A	N/A	CAGTGGGTACCTCCAGCG	59	95
828420	112	129	61875	61892	GGTTCAGCCAGCAGGCCA	39	96
828425	212	229	61975	61992	GGTATCAATGCAGGTTTT	25	97

828431	225	242	61988	62005	GGATGCCTTCCTTGGTAT	63	98
828437	250	267	N/A	N/A	GGGTAGACTTCTTGGCAA	38	99
828443	265	282	83934	83951	GTGATCTGCAGTTCAGGG	22	100
828449	288	305	83957	83974	GTTGGTTGGCTTCTACCA	47	101
828455	300	317	83969	83986	GGATGGTCACTGGTTGGT	24	102
828459	332	349	84001	84018	GCACTGCTTGCGGCCCCG	36	103
828465	343	360	84012	84029	GGATGGGTCTTGCACTGC	39	104
828471	372	389	84041	84058	CTAAGCAGCGGTAGGGAA	70	105
828477	381	398	N/A	N/A	ACTCACCAACTAAGCAGC	52	106
828483	429	446	120692	120709	GGTGTAAGAATTTGCACT	61	107
828489	453	470	120716	120733	TTTCGCAAACATCCATCC	49	108
828495	473	490	120736	120753	GGTGTGCCAGTGAAGATG	64	109
828503	524	541	122829	122846	GCCGTAGTCATGCAAGTT	37	110
828509	540	557	122845	122862	CGCAGGGCAGCAACATGC	31	111
828515	551	568	122856	122873	CTTGTCAATTCCGCAGGG	74	112
828521	564	581	122869	122886	CTACCCCTCGGAACTTGT	67	113
828527	621	638	122926	122943	CCGCATCAGCAGAATCCA	24	114
828533	639	656	122944	122961	CATCCGAGTCATCCTCCT	16	115
828539	657	674	122962	122979	CTGCTCCGCCCCACCAGA	47	116
828545	676	693	122981	122998	CCATCTGCATAGTCTGTG	24	117
828551	804	821	152066	152083	CGTAGGGTTCCTCAGCCT	42	118
828563	1131	1148	191530	191547	GGGTACTGGCTGCTGTTG	41	119
828569	1162	1179	191561	191578	GGTGTCTCGAGATACTTG	52	120
828575	1224	1241	191623	191640	GGTGCTTGGCCTCAAGCC	71	121
828581	1235	1252	191634	191651	CATTCTCTCTCGGTGCTT	67	122
828588	1455	1472	198894	198911	GAGCGGTGATGTAGTTCT	65	123
828594	1485	1502	N/A	N/A	CGTGACGAGGCCGAGGAG	88	124
828600	1521	1538	218274	218291	GTTCTGCGCGGACATACT	35	125
828605	1546	1563	218299	218316	TTTAGGGTGTGCTGTCTG	29	126
828611	1566	1583	218319	218336	TGCGCACATGCTCGAAAT	52	127
828617	1576	1593	218329	218346	GGATCCACCATGCGCACA	46	128
828623	1588	1605	218341	218358	GCGGCTTTCTTGGGATCC	60	129
828629	1599	1616	218352	218369	ACCGGATCTGAGCGGCTT	50	130
828635	1607	1624	N/A	N/A	AACCTGGGACCGGATCTG	69	131
828640	1632	1649	219322	219339	CATAAATCACACGGAGGT	61	132
828646	1650	1667	219340	219357	GAGACTGATTCATGCGCT	30	133
828652	1768	1785	262085	262102	GGTTCACTAATCATGTTG	50	134
828658	1783	1800	262100	262117	CCGTAACTGATCCTTGGT	43	135
828664	1833	1850	262150	262167	GCTCCACGGTGGTTTTCG	69	136
828669	1848	1865	262165	262182	CATTCACGGGAAGGAGCT	39	137
828675	1883	1900	262200	262217	ATGCCACGGCTGGAGATC	43	138
828681	1961	1978	268941	268958	TCGGTCGGCAGCAGGGCG	98	139

828687	1971	1988	268951	268968	TGGTCAGTCCTCGGTCGG	87	140
828693	1981	1998	268961	268978	CCTGGTCGAGTGGTCAGT	91	141
828698	1991	2008	N/A	N/A	CAACCCAGAACCTGGTCG	88	142
828704	2019	2036	276349	276366	CAGAGATCTCCTCCGTCT	46	143
828710	2057	2074	276387	276404	TCCTGAGTCATGTCGGAA	49	144
828716	2073	2090	276403	276420	GATGATGAACTTCATATC	80	145
828722	2130	2147	282164	282181	GTCCAATGATTGCACCTT	51	146
828728	2143	2160	282177	282194	CCGCCCACCATGAGTCCA	91	147
828734	2155	2172	282189	282206	GCTATGACAACACCGCCC	41	148
828740	2175	2192	282209	282226	AGGTGATGACGATCACTG	75	149
828746	2288	2305	292272	292289	GTAGCCGTTCTGCTGCAT	85	150
828752	887	904	N/A	N/A	CACCTCTCGAACCACCTC	49	151
828758	900	917	173819	173836	CTTGTTCAGAGCACACCT	55	152
828764	912	929	173831	173848	GCCCCGTCTCGGCTTGTT	42	153
828770	924	941	173843	173860	TTGCTCGGCACGGCCCCG	33	154
828776	935	952	173854	173871	GCGGGAGATCATTGCTCG	53	155
828786	992	1009	173911	173928	GCCACATCCGCCGTAAAA	72	156
828791	1017	1034	173936	173953	CTGTGTCAAAGTTGTTCC	38	157
828797	1039	1056	173958	173975	CACACGGCCATGCAGTAC	38	158
828803	1077	1094	176594	176611	GGGTAGTCTTGAGTAAAC	54	159
828809	1095	1112	176612	176629	CTCGGGCAAGAGGTTCCT	90	160
828815	1105	1122	176622	176639	TTAACAGGATCTCGGGCA	58	161
828821	N/A	N/A	33815	33832	ACCAACAAGTCCTCTAAT	105	162

表 4

具有混合翼及混合主鏈之 5-8-5 缺口聚物對 APP RNA 之減少

化合物 ID	SEQ ID NO: 1 起始位點	SEQ ID NO: 1 終止位點	SEQ ID NO: 2 起始位點	SEQ ID NO: 2 終止位點	序列(5'至 3')	APP RNA (對照 %)	SEQ ID NO:
699505	313	330	83982	83999	TTGCACCAGTTCTGGATG	53	163
699514	325	342	83994	84011	TTGCGGCCCCGCTTGCAC	61	164
699539	493	510	N/A	N/A	CTGCATGTCTCTTTGGCG	42	165
699590	1237	1254	191636	191653	GACATTCTCTCTCGGTGC	66	166
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTCTCATGACCT	60	18
699669	1983	2000	N/A	N/A	AACCTGGTCGAGTGGTCA	166	167
828403	39	56	3385	3402	GCAGTGCCAAACCGGGCA	73	168
828409	66	83	3412	3429	CCCGAGCCGTCCAGGCGG	70	169
828415	86	103	N/A	N/A	ATCAGTGGGTACCTCCAG	56	170
828421	129	146	61892	61909	AGAACATGGCAATCTGGG	45	171

828426	214	231	61977	61994	TTGGTATCAATGCAGGTT	37	172
828432	233	250	61996	62013	ATACTGCAGGATGCCTTC	108	173
828438	251	268	N/A	N/A	AGGGTAGACTTCTTGGCA	54	174
828444	266	283	83935	83952	GGTGATCTGCAGTTCAGG	19	175
828450	289	306	83958	83975	GGTTGGTTGGCTTCTACC	52	176
828456	302	319	83971	83988	CTGGATGGTCACTGGTTG	38	177
828460	334	351	84003	84020	TTGCACTGCTTGCGGCCC	40	178
828466	361	378	84030	84047	TAGGGAATCACAAAGTGG	62	179
828472	373	390	N/A	N/A	ACTAAGCAGCGGTAGGGA	63	180
828478	409	426	120672	120689	TCAGGAACGAGAAGGGCA	67	181
828484	432	449	120695	120712	CCTGGTGTAAGAATTTGC	38	182
828490	456	473	120719	120736	GAGTTTCGCAAACATCCA	26	183
828496	474	491	120737	120754	CGGTGTGCCAGTGAAGAT	98	184
828504	525	542	122830	122847	TGCCGTAGTCATGCAAGT	82	185
828510	541	558	122846	122863	CCGCAGGGCAGCAACATG	76	186
828516	555	572	122860	122877	GGAACTTGTCAATTCCGC	115	187
828522	567	584	122872	122889	ACTCTACCCCTCGGAACT	101	188
828528	624	641	122929	122946	CCTCCGCATCAGCAGAAT	24	189
828534	643	660	122948	122965	CAGACATCCGAGTCATCC	45	190
828540	662	679	122967	122984	TGTGTCTGCTCCGCCCCA	49	191
828546	677	694	122982	122999	CCCATCTGCATAGTCTGT	33	192
828552	881	898	152143	152160	TCGAACCACCTCTTCCAC	88	193
828564	1147	1164	191546	191563	TTGTCAACGGCATCAGGG	88	194
828570	1164	1181	191563	191580	CAGGTGTCTCGAGATACT	80	195
828576	1225	1242	191624	191641	CGGTGCTTGGCCTCAAGC	88	196
828584	1315	1332	198029	198046	TGGATAACTGCCTTCTTA	150	197
828589	1457	1474	198896	198913	CAGAGCGGTGATGTAGTT	74	198
828595	1512	1529	218265	218282	GGACATACTTCTTTAGCA	67	199
828601	1524	1541	218277	218294	TCTGTTCTGCGCGGACAT	55	200
828606	1548	1565	218301	218318	GCTTTAGGGTGTGCTGTC	36	201
828612	1568	1585	218321	218338	CATGCGCACATGCTCGAA	48	202
828618	1577	1594	218330	218347	GGGATCCACCATGCGCAC	68	203
828624	1590	1607	218343	218360	GAGCGGCTTTCTTGGGAT	106	204
828630	1600	1617	218353	218370	GACCGGATCTGAGCGGCT	75	205
828636	1608	1625	N/A	N/A	TAACCTGGGACCGGATCT	105	206
828641	1635	1652	219325	219342	GCTCATAAATCACACGGA	40	207
828647	1684	1701	219374	219391	TCGGCCACTGCAGGCACG	87	208
828653	1771	1788	262088	262105	CTTGGTTCACTAATCATG	70	209
828659	1784	1801	262101	262118	TCCGTAACTGATCCTTGG	78	210
828665	1837	1854	262154	262171	AGGAGCTCCACGGTGGTT	165	211
828670	1849	1866	262166	262183	CCATTCACGGGAAGGAGC	31	212
828676	1885	1902	262202	262219	GAATGCCACGGCTGGAGA	17	213

828682	1963	1980	268943	268960	CCTCGGTCGGCAGCAGGG	151	214
828688	1973	1990	268953	268970	AGTGGTCAGTCCTCGGTC	97	215
828699	2001	2018	276331	276348	TGATATTTGTCAACCCAG	51	216
828705	2021	2038	276351	276368	TTCAGAGATCTCCTCCGT	101	217
828711	2058	2075	276388	276405	ATCCTGAGTCATGTCGGA	88	218
828717	2117	2134	282151	282168	ACCTTTGTTTGAACCCAC	47	219
828723	2132	2149	282166	282183	GAGTCCAATGATTGCACC	92	220
828729	2146	2163	282180	282197	ACACCGCCCACCATGAGT	94	221
828735	2157	2174	282191	282208	TCGCTATGACAACACCGC	47	222
828741	2209	2226	282243	282260	ATGGATGTGTACTGTTTC	46	223
828747	2289	2306	292273	292290	CGTAGCCGTTCTGCTGCA	157	224
828753	889	906	N/A	N/A	CACACCTCTCGAACCACC	56	225
828759	901	918	173820	173837	GCTTGTTCAGAGCACACC	63	226
828765	914	931	173833	173850	CGGCCCCGTCTCGGCTTG	119	227
828771	926	943	173845	173862	CATTGCTCGGCACGGCCC	59	228
828777	937	954	173856	173873	CAGCGGGAGATCATTGCT	75	229
828782	952	969	173871	173888	GTCACATCAAAGTACCAG	53	230
828787	993	1010	173912	173929	CGCCACATCCGCCGTAAA	100	231
828792	1032	1049	173951	173968	CCATGCAGTACTCTTCTG	87	232
828798	1041	1058	173960	173977	CACACACGGCCATGCAGT	80	233
828804	1080	1097	176597	176614	CCTGGGTAGTCTTGAGTA	114	234
828810	1097	1114	176614	176631	ATCTCGGGCAAGAGGTTC	69	235
828816	1108	1125	N/A	N/A	AGTTTAACAGGATCTCGG	71	236

表 5

具有混合翼及混合主鏈之 5-8-5 缺口聚物對 APP RNA 之減少

化合物 ID	SEQ ID NO: 1 起始位點	SEQ ID NO: 1 終止位點	SEQ ID NO: 2 起始位點	SEQ ID NO: 2 終止位點	序列(5'至 3')	APP RNA (對照 %)	SEQ ID NO.
699506	314	331	83983	84000	CTTGCACCAGTTCTGGAT	60	237
699516	327	344	83996	84013	GCTTGCGGCCCCGCTTGC	85	238
699573	995	1012	173914	173931	GCCGCCACATCCGCCGTA	97	239
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTCTCATGACCT	57	18
699623	1428	1445	198867	198884	GGCGGCGGCGGTCATTGA	105	240
828404	40	57	3386	3403	AGCAGTGCCAAACCGGGC	26	241
828410	67	84	3413	3430	GCCCGAGCCGTCCAGGCG	66	242
828416	89	106	N/A	N/A	ACCATCAGTGGGTACCTC	46	243
828422	150	167	61913	61930	TGTGCATGTTCAGTCTGC	23	244
828427	216	233	61979	61996	CCTTGGTATCAATGCAGG	45	245

828433	235	252	61998	62015	CAATACTGCAGGATGCCT	80	246
828439	252	269	N/A	N/A	CAGGGTAGACTTCTTGGC	104	247
828445	267	284	83936	83953	TGGTGATCTGCAGTTCAG	31	248
828451	291	308	83960	83977	CTGGTTGGTTGGCTTCTA	48	249
828457	304	321	83973	83990	TTCTGGATGGTCACTGGT	54	250
828461	335	352	84004	84021	CTTGCACTGCTTGCGGCC	48	251
828467	366	383	84035	84052	AGCGGTAGGGAATCACAA	58	252
828473	375	392	N/A	N/A	CAACTAAGCAGCGGTAGG	61	253
828479	410	427	120673	120690	GTCAGGAACGAGAAGGGC	117	254
828485	437	454	120700	120717	CCTCTCCTGGTGTAAGAA	42	255
828491	460	477	120723	120740	AGATGAGTTTCGCAAACA	52	256
828497	477	494	120740	120757	CGACGGTGTGCCAGTGAA	35	257
828499	506	523	122811	122828	GGTACTCTTCTCACTGCA	32	258
828505	527	544	122832	122849	CATGCCGTAGTCATGCAA	66	259
828511	543	560	122848	122865	TTCCGCAGGGCAGCAACA	57	260
828517	557	574	122862	122879	TCGGAACTTGTCAATTCC	82	261
828523	568	585	122873	122890	AACTCTACCCCTCGGAAC	79	262
828529	633	650	122938	122955	AGTCATCCTCCTCCGCAT	81	263
828535	644	661	122949	122966	CCAGACATCCGAGTCATC	40	264
828541	664	681	122969	122986	TCTGTGTCTGCTCCGCCC	33	265
828547	680	697	N/A	N/A	ACTCCCATCTGCATAGTC	43	266
828553	882	899	152144	152161	CTCGAACCACCTCTTCCA	100	267
828565	1152	1169	191551	191568	GATACTTGTCAACGGCAT	22	268
828571	1167	1184	191566	191583	CCCCAGGTGTCTCGAGAT	50	269
828577	1227	1244	191626	191643	CTCGGTGCTTGGCCTCAA	44	270
828582	1238	1255	191637	191654	GGACATTCTCTCTCGGTG	40	271
828590	1461	1478	198900	198917	CCTGCAGAGCGGTGATGT	98	272
828596	1515	1532	218268	218285	CGCGGACATACTTCTTTA	54	273
828602	1526	1543	218279	218296	CTTCTGTTCTGCGCGGAC	51	274
828607	1550	1567	218303	218320	ATGCTTTAGGGTGTGCTG	66	275
828613	1569	1586	218322	218339	CCATGCGCACATGCTCGA	67	276
828619	1579	1596	218332	218349	TTGGGATCCACCATGCGC	64	277
828625	1592	1609	218345	218362	CTGAGCGGCTTTCTTGGG	84	278
828631	1601	1618	218354	218371	GGACCGGATCTGAGCGGC	62	279
828637	1610	1627	N/A	N/A	CATAACCTGGGACCGGAT	38	280
828642	1637	1654	219327	219344	GCGCTCATAAATCACACG	55	281
828648	1692	1709	219382	219399	GAATCTCCTCGGCCACTG	38	282
828654	1773	1790	262090	262107	TCCTTGGTTCACTAATCA	67	283
828660	1788	1805	262105	262122	CGTTTCCGTAACTGATCC	83	284
828666	1839	1856	262156	262173	GAAGGAGCTCCACGGTGG	139	285
828671	1851	1868	262168	262185	CTCCATTCACGGGAAGGA	35	286
828677	1887	1904	262204	262221	AAGAATGCCACGGCTGGA	25	287

828683	1965	1982	268945	268962	GTCCTCGGTCGGCAGCAG	198	288
828689	1975	1992	268955	268972	CGAGTGGTCAGTCCTCGG	130	289
828694	1984	2001	N/A	N/A	GAACCTGGTCGAGTGGTC	131	290
828700	2010	2027	276340	276357	CCTCCGTCTTGATATTTG	291	291
828706	2046	2063	276376	276393	GTCGGAATTCTGCATCCA	50	292
828712	2059	2076	276389	276406	TATCCTGAGTCATGTCGG	84	293
828718	2119	2136	282153	282170	GCACCTTTGTTTGAACCC	48	294
828724	2134	2151	282168	282185	ATGAGTCCAATGATTGCA	55	295
828730	2147	2164	282181	282198	AACACCGCCCACCATGAG	113	296
828736	2162	2179	282196	282213	CACTGTCGCTATGACAAC	139	297
828742	2223	2240	282257	282274	CCACACCATGATGAATGG	84	298
828748	2305	2322	292289	292306	TTGTAGGTTGGATTTTCG	76	299
828754	890	907	N/A	N/A	GCACACCTCTCGAACCAC	71	300
828760	904	921	173823	173840	TCGGCTTGTTCAGAGCAC	90	301
828766	916	933	173835	173852	CACGGCCCCGTCTCGGCT	71	302
828772	928	945	173847	173864	ATCATTGCTCGGCACGGC	45	303
828778	940	957	173859	173876	TACCAGCGGGAGATCATT	68	304
828783	954	971	173873	173890	CAGTCACATCAAAGTACC	33	305
828793	1034	1051	173953	173970	GGCCATGCAGTACTCTTC	90	306
828799	1047	1064	173966	173983	CGCTGCCACACACGGCCA	73	307
828805	1081	1098	176598	176615	TCCTGGGTAGTCTTGAGT	124	308
828811	1098	1115	176615	176632	GATCTCGGGCAAGAGGTT	74	309
828817	1111	1128	N/A	N/A	GGAAGTTTAACAGGATCT	80	310

表 6

具有混合翼及混合主鏈之 5-8-5 缺口聚物對 APP RNA 之減少

化合物 ID	SEQ ID NO: 1 起始位點	SEQ ID NO: 1 終止位點	SEQ ID NO: 2 起始位點	SEQ ID NO: 2 終止位點	序列(5'至 3')	APP RNA (對照%)	SEQ ID NO
699498	305	322	83974	83991	GTTCTGGATGGTCACTGG	83	311
699508	316	333	83985	84002	CGCTTGCACCAGTTCTGG	65	312
699518	329	346	83998	84015	CTGCTTGCGGCCCCGCTT	67	313
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTCTCATGACCT	61	18
699644	1612	1629	N/A	N/A	GTCATAACCTGGGACCGG	77	314
828405	42	59	3388	3405	GGAGCAGTGCCAAACCGG	44	315
828411	68	85	3414	3431	CGCCCGAGCCGTCCAGGC	81	316
828417	94	111	61857	61874	GCATTACCATCAGTGGGT	39	317
828423	194	211	61957	61974	GGTCCCTGATGGATCTGA	50	318
828428	219	236	61982	61999	CTTCCTTGGTATCAATGC	29	319
828434	236	253	61999	62016	GCAATACTGCAGGATGCC	48	320

828440	258	275	N/A	N/A	GCAGTTCAGGGTAGACTT	51	321
828446	279	296	83948	83965	CTTCTACCACATTGGTGA	88	322
828452	294	311	83963	83980	TCACTGGTTGGTTGGCTT	41	323
828462	337	354	84006	84023	GTCTTGCACTGCTTGCGG	84	324
828468	367	384	84036	84053	CAGCGGTAGGGAATCACA	71	325
828474	376	393	N/A	N/A	CCAACTAAGCAGCGGTAG	76	326
828480	415	432	120678	120695	CACTTGTCAGGAACGAGA	35	327
828486	439	456	120702	120719	ATCCTCTCCTGGTGTAAG	77	328
828492	462	479	120725	120742	GAAGATGAGTTTCGCAAA	80	329
828498	478	495	120741	120758	GCGACGGTGTGCCAGTGA	64	330
828500	509	526	122814	122831	GTTGGTACTCTTCTCACT	64	331
828506	528	545	122833	122850	ACATGCCGTAGTCATGCA	114	332
828512	545	562	122850	122867	AATTCCGCAGGGCAGCAA	63	333
828518	561	578	122866	122883	CCCCTCGGAACTTGTCAA	96	334
828524	570	587	122875	122892	CAAACTCTACCCCTCGGA	75	335
828530	634	651	122939	122956	GAGTCATCCTCCTCCGCA	70	336
828536	646	663	122951	122968	CACCAGACATCCGAGTCA	96	337
828542	666	683	122971	122988	AGTCTGTGTCTGCTCCGC	26	338
828548	681	698	N/A	N/A	CACTCCCATCTGCATAGT	71	339
828560	N/A	N/A	191523	191540	GGCTGCTGTTGTAGGAAC	45	340
828566	1154	1171	191553	191570	GAGATACTTGTCAACGGC	41	341
828572	1168	1185	191567	191584	TCCCCAGGTGTCTCGAGA	63	342
828578	1229	1246	191628	191645	CTCTCGGTGCTTGGCCTC	63	343
828583	1239	1256	191638	191655	GGGACATTCTCTCTCGGT	65	344
828585	1451	1468	198890	198907	GGTGATGTAGTTCTCCAG	58	345
828591	1462	1479	198901	198918	GCCTGCAGAGCGGTGATG	100	346
828597	1517	1534	218270	218287	TGCGCGGACATACTTCTT	67	347
828603	1529	1546	218282	218299	GTCCTTCTGTTCTGCGCG	128	348
828608	1557	1574	218310	218327	GCTCGAAATGCTTTAGGG	39	349
828614	1572	1589	218325	218342	CCACCATGCGCACATGCT	28	350
828620	1580	1597	218333	218350	CTTGGGATCCACCATGCG	69	351
828626	1594	1611	218347	218364	ATCTGAGCGGCTTTCTTG	74	352
828632	1603	1620	218356	218373	TGGGACCGGATCTGAGCG	77	353
828643	1640	1657	219330	219347	CATGCGCTCATAAATCAC	52	354
828649	1694	1711	219384	219401	CTGAATCTCCTCGGCCAC	90	355
828655	1775	1792	262092	262109	GATCCTTGGTTCACTAAT	85	356
828661	1804	1821	262121	262138	GATGGCATGAGAGCATCG	88	357
828667	1841	1858	262158	262175	GGGAAGGAGCTCCACGGT	91	358
828672	1853	1870	262170	262187	CTCTCCATTCACGGGAAG	73	359
828678	1891	1908	262208	262225	CCAAAAGAATGCCACGGC	10	360
828684	1967	1984	268947	268964	CAGTCCTCGGTCGGCAGC	233	361
828690	1977	1994	268957	268974	GTCGAGTGGTCAGTCCTC	74	362

828695	1986	2003	N/A	N/A	CAGAACCTGGTCGAGTGG	90	363
828701	2013	2030	276343	276360	TCTCCTCCGTCTTGATAT	242	364
828707	2047	2064	276377	276394	TGTCGGAATTCTGCATCC	84	365
828713	2061	2078	276391	276408	CATATCCTGAGTCATGTC	67	366
828719	2121	2138	282155	282172	TTGCACCTTTGTTTGAAC	76	367
828725	2136	2153	282170	282187	CCATGAGTCCAATGATTG	85	368
828731	2148	2165	282182	282199	CAACACCGCCCACCATGA	257	369
828737	2166	2183	282200	282217	CGATCACTGTCGCTATGA	86	370
828743	2283	2300	292267	292284	CGTTCTGCTGCATCTTGG	90	371
828749	2310	2327	292294	292311	AGAACTTGTAGGTTGGAT	50	372
828755	892	909	N/A	N/A	GAGCACACCTCTCGAACC	85	373
828761	906	923	173825	173842	TCTCGGCTTGTTCAGAGC	62	374
828767	917	934	173836	173853	GCACGGCCCCGTCTCGGC	75	375
828773	932	949	173851	173868	GGAGATCATTGCTCGGCA	35	376
828779	942	959	173861	173878	AGTACCAGCGGGAGATCA	84	377
828784	969	986	173888	173905	GGGCACACTTCCCTTCAG	84	378
828788	996	1013	173915	173932	TGCCGCCACATCCGCCGT	64	379
828794	1036	1053	173955	173972	ACGGCCATGCAGTACTCT	53	380
828800	1048	1065	173967	173984	GCGCTGCCACACACGGCC	67	381
828806	1084	1101	176601	176618	GGTTCCTGGGTAGTCTTG	73	382
828812	1099	1116	176616	176633	GGATCTCGGGCAAGAGGT	80	383
828818	1124	1141	N/A	N/A	GGCTGCTGTTGTAGGAAG	73	384
828830	N/A	N/A	83927	83944	GCAGTTCAGGGTAGACCT	74	385

表 7

具有混合翼及混合主鏈之 5-8-5 缺口聚物對 APP RNA 之減少

化合物 ID	SEQ ID NO: 1 起始位點	SEQ ID NO: 1 終止位點	SEQ ID NO: 2 起始位點	SEQ ID NO: 2 終止位點	序列(5'至 3')	APP RNA (對照%)	SEQ ID NO:
699500	307	324	83976	83993	CAGTTCTGGATGGTCACT	59	386
699509	317	334	83986	84003	CCGCTTGCACCAGTTCTG	43	387
699533	487	504	N/A	N/A	GTCTCTTTGGCGACGGTG	32	388
699572	985	1002	173904	173921	CCGCCGTAAAAGAATGGG	85	389
699592	1244	1261	N/A	N/A	GACCTGGGACATTCTCTC	58	390
699600	1257	1274	197971	197988	CCCATTCTCTCATGACCT	47	18
828406	44	61	3390	3407	CAGGAGCAGTGCCAAACC	45	391
828412	69	86	3415	3432	GCGCCCGAGCCGTCCAGG	51	392
828418	97	114	61860	61877	CCAGCATTACCATCAGTG	31	393
828424	200	217	61963	61980	GGTTTTGGTCCCTGATGG	55	394

828429	221	238	61984	62001	GCCTTCCTTGGTATCAAT	60	395
828435	238	255	62001	62018	TGGCAATACTGCAGGATG	27	396
828441	259	276	N/A	N/A	TGCAGTTCAGGGTAGACT	52	397
828447	285	302	83954	83971	GGTTGGCTTCTACCACAT	51	398
828453	295	312	83964	83981	GTCACTGGTTGGTTGGCT	78	399
828458	330	347	83999	84016	ACTGCTTGCGGCCCCGCT	66	400
828463	339	356	84008	84025	GGGTCTTGCACTGCTTGC	41	401
828469	368	385	84037	84054	GCAGCGGTAGGGAATCAC	85	402
828475	378	395	N/A	N/A	CACCAACTAAGCAGCGGT	102	403
828481	417	434	120680	120697	TGCACTTGTCAGGAACGA	43	404
828487	441	458	120704	120721	CCATCCTCTCCTGGTGTA	54	405
828493	464	481	120727	120744	GTGAAGATGAGTTTCGCA	88	406
828501	513	530	122818	122835	GCAAGTTGGTACTCTTCT	40	407
828507	530	547	122835	122852	CAACATGCCGTAGTCATG	44	408
828513	547	564	122852	122869	TCAATTCCGCAGGGCAGC	72	409
828519	562	579	122867	122884	ACCCCTCGGAACTTGTCA	66	410
828525	571	588	122876	122893	ACAAACTCTACCCCTCGG	90	411
828531	636	653	122941	122958	CCGAGTCATCCTCCTCCG	42	412
828537	652	669	122957	122974	CCGCCCCACCAGACATCC	44	413
828543	671	688	122976	122993	TGCATAGTCTGTGTCTGC	45	414
828549	682	699	N/A	N/A	TCACTCCCATCTGCATAG	94	415
828561	1128	1145	191527	191544	TACTGGCTGCTGTTGTAG	116	416
828567	1157	1174	191556	191573	CTCGAGATACTTGTCAAC	60	417
828573	1169	1186	191568	191585	ATCCCCAGGTGTCTCGAG	78	418
828579	1231	1248	191630	191647	CTCTCTCGGTGCTTGGCC	58	419
828586	1452	1469	198891	198908	CGGTGATGTAGTTCTCCA	71	420
828592	1474	1491	198913	198930	CGAGGAGGAACAGCCTGC	69	421
828598	1518	1535	218271	218288	CTGCGCGGACATACTTCT	61	422
828604	1531	1548	218284	218301	CTGTCCTTCTGTTCTGCG	57	423
828609	1559	1576	218312	218329	ATGCTCGAAATGCTTTAG	59	424
828615	1574	1591	218327	218344	ATCCACCATGCGCACATG	53	425
828621	1582	1599	218335	218352	TTCTTGGGATCCACCATG	112	426
828627	1595	1612	218348	218365	GATCTGAGCGGCTTTCTT	127	427
828633	1604	1621	218357	218374	CTGGGACCGGATCTGAGC	68	428
828638	1624	1641	219314	219331	ACACGGAGGTGTGTCATA	54	429
828644	1642	1659	219332	219349	TTCATGCGCTCATAAATC	100	430
828650	1696	1713	219386	219403	TCCTGAATCTCCTCGGCC	59	431
828656	1778	1795	262095	262112	ACTGATCCTTGGTTCACT	61	432
828662	1812	1829	262129	262146	CGGTCAAAGATGGCATGA	79	433
828668	1842	1859	262159	262176	CGGGAAGGAGCTCCACGG	100	434
828673	1856	1873	262173	262190	GAACTCTCCATTCACGGG	113	435
828679	1939	1956	N/A	N/A	TCAACAGGCTCAACTTCG	178	436

828685	1969	1986	268949	268966	GTCAGTCCTCGGTCGGCA	138	437
828691	1978	1995	268958	268975	GGTCGAGTGGTCAGTCCT	158	438
828696	1987	2004	N/A	N/A	CCAGAACCTGGTCGAGTG	124	439
828702	2014	2031	276344	276361	ATCTCCTCCGTCTTGATA	322	440
828708	2051	2068	276381	276398	GTCATGTCGGAATTCTGC	49	441
828714	2067	2084	276397	276414	GAACTTCATATCCTGAGT	99	442
828720	2123	2140	282157	282174	GATTGCACCTTTGTTTGA	306	443
828726	2138	2155	282172	282189	CACCATGAGTCCAATGAT	114	444
828732	2151	2168	282185	282202	TGACAACACCGCCCACCA	102	445
828738	2170	2187	282204	282221	ATGACGATCACTGTCGCT	96	446
828744	2285	2302	292269	292286	GCCGTTCTGCTGCATCTT	152	447
828750	883	900	N/A	N/A	TCTCGAACCACCTCTTCC	100	448
828756	895	912	N/A	N/A	TCAGAGCACACCTCTCGA	109	449
828762	909	926	173828	173845	CCGTCTCGGCTTGTTCAG	64	450
828768	918	935	173837	173854	GGCACGGCCCCGTCTCGG	70	451
828774	933	950	173852	173869	GGGAGATCATTGCTCGGC	56	452
828780	945	962	173864	173881	CAAAGTACCAGCGGGAGA	79	453
828789	999	1016	173918	173935	GGTTGCCGCCACATCCGC	98	454
828795	1037	1054	173956	173973	CACGGCCATGCAGTACTC	58	455
828801	1062	1079	N/A	N/A	AACTTTGGGACATGGCGC	89	456
828807	1086	1103	176603	176620	GAGGTTCCTGGGTAGTCT	86	457
828813	1101	1118	176618	176635	CAGGATCTCGGGCAAGAG	68	458
828819	N/A	N/A	33809	33826	AAGTCCTCTAATTGGTCC	82	459

表 8

具有混合翼及混合主鏈之 5-8-5 缺口聚物對 APP RNA 之減少

化合物 ID	SEQ ID NO: 3 起始位點	SEQ ID NO: 3 終止位點	SEQ ID NO: 4 起始位點	SEQ ID NO: 4 終止位點	序列(5'至 3')	APP RNA (對照 %)	SEQ ID NO
828554	N/A	N/A	999	1016	GGAACTCGAACCACCTCT	121	460
828555	N/A	N/A	1001	1018	TAGGAACTCGAACCACCT	87	461
828556	N/A	N/A	1002	1019	GTAGGAACTCGAACCACC	56	462
828557	N/A	N/A	1005	1022	GTTGTAGGAACTCGAACC	88	463
828558	N/A	N/A	1008	1025	GCTGTTGTAGGAACTCGA	79	464
828559	N/A	N/A	1010	1027	CTGCTGTTGTAGGAACTC	43	465
828824	1195	1212	N/A	N/A	CTGTTGTAGGAATGGCGC	145	468
828825	1200	1217	N/A	N/A	GGCTGCTGTTGTAGGAAT	57	469

表 9

具有混合翼及混合主鏈之 5-8-5 缺口聚物對 APP RNA 之減少

化合物 ID	SEQ ID NO: 5 起始位點	SEQ ID NO: 5 終止位點	SEQ ID NO: 6 起始位點	SEQ ID NO: 6 終止位點	SEQ ID NO: 7 起始位點	SEQ ID NO: 7 終止位點	序列(5'至 3')	APP RNA (對照%)	SEQ ID NO
828822	241	258	N/A	N/A	N/A	N/A	CAGTGGGTACATAGTTGA	122	466
828823	243	260	N/A	N/A	N/A	N/A	CCATCAGTGGGTACATAG	57	467
828826	N/A	N/A	176	193	N/A	N/A	AGGGTAGACCTCCAGCGC	57	470
828827	N/A	N/A	178	195	N/A	N/A	TCAGGGTAGACCTCCAGC	80	471
828828	N/A	N/A	180	197	N/A	N/A	GTTCAGGGTAGACCTCCA	84	472
828829	N/A	N/A	182	199	N/A	N/A	CAGTTCAGGGTAGACCTC	67	473
828831	N/A	N/A	N/A	N/A	1952	1969	GTCAACCCAGAACCTTCG	121	474

實例 2：在活體外經修飾之寡核苷酸對人類 APP 之作用，多劑量

【0539】　在 SH-S5Y 細胞中測試各種劑量的選自以上實例之經修飾之寡核苷酸。細胞以每孔 20,000 個細胞之密度塗鋪，且藉由電穿孔，用各種經修飾之寡核苷酸處理，如下表中所說明。在大約 24 小時之處理期之後，自細胞分離總 RNA 且藉由定量即時 PCR 量測 APP RNA 水準。使用上文所述之人類 APP 引子探針組 HTS96 量測 RNA 水準。APP RNA 水準相對於 GADPH 標準化。結果呈相對於未經處理之對照細胞之 APP RNA 水準百分比呈現於下表。亦呈現各經修飾之寡核苷酸之半最大抑制濃度(IC_{50})。對 excel 中之數據之對數/線性曲線使用線性回歸，計算 IC_{50}。『N.D.』(『無數據』)指示在該特定實驗中該特定經修飾之寡核苷酸的抑制%未確定。『N.C.』(「未計算」)指示測試濃度範圍不足夠準確計算 IC_{50}。

表 10

SH-S5Y 細胞中人類 APP RNA 表現之劑量依賴性減少

化合物 ID	APP RNA 表現(對照%)				IC50(μM)
	0.31 nM	1.25 nM	5.0 nM	20.0 nM	
828425	87	55	36	18	2.3
828426	84	87	54	27	6.6

828443	126	107	144	62	N.C.
828444	108	83	51	26	5.8
828455	83	96	58	25	7.3
828464	71	43	18	7	0.9
828490	61	38	34	19	0.7
828527	85	52	21	30	1.4
828528	97	63	37	20	3.2
828532	74	49	44	11	1.4
828533	64	49	40	10	1.2
828545	78	52	27	14	1.5
828546	110	62	72	52	N.C.
828550	103	75	82	59	N.C.
828574	59	38	22	21	0.6
828606	151	107	76	63	N.C.
828610	129	81	58	34	7.8
828645	69	58	25	20	1.5

表 11

SH-S5Y 細胞中人類 APP RNA 表現之劑量依賴性減少

	APP RNA 表現(對照%)				IC50(μM)
	0.31 nM	1.25 nM	5.0 nM	20.0 nM	
699533	63	33	25	13	0.6
828404	78	56	30	N.D.	1.7
828417	92	57	48	19	3.2
828418	63	40	27	10	0.7
828422	68	36	23	8	0.8
828428	44	29	40	13	0.1
828435	83	55	34	34	1.9
828445	113	52	37	6	2.7
828463	103	103	13	N.D.	2.6
828480	83	56	30	11	1.9
828499	86	66	32	11	2.3
828501	134	47	38	9	3.2
828531	77	76	39	54	3.6
828541	70	69	40	31	3.1
828542	60	51	31	7	0.9
828565	46	27	14	5	0.2
828614	63	40	26	9	0.7
828645	94	73	35	27	3.8
828773	61	39	43	17	0.8

實例 3：在活體外混合翼及混合主鏈或 MOE 及混合主鏈之經修飾之寡核苷酸對人類 APP RNA 之作用，單次劑量

【0540】　合成具有如下表中所指示之化學修飾模式的與人類 APP 互補之經修飾之寡核苷酸。下表中之經修飾之寡核苷酸為缺口聚物。缺口聚物具有中央缺口區段，該中央缺口區段包含 2'-去氧核苷且在 5'末端及 3'末端上側接包含 cEt 核苷及/或 2'-MOE 核苷之翼區段。遍及各缺口聚物之所有胞嘧啶殘基為 5'-甲基胞嘧啶。核苷間鍵為混合磷酸二酯核苷間鍵及硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0541】　藉由電穿孔，用 4,000 nM 經修飾之寡核苷酸處理以每孔 20,000 個細胞之密度培養的 SH-SY5Y 細胞。在大約 24 小時之處理期之後，自細胞分離總 RNA 且藉由定量即時 RTPCR 量測 APP RNA 水準。使用人類 APP 引子探針組 RTS35571 (正向序列，CCCACTTTGTGATTCCCTACC，本文中稱為 SEQ ID NO: 913；反向序列，ATCCATCCTCTCCTGGTGTAA，本文中稱為 SEQ ID NO: 914；探針序列，TGATGCCCTTCTCGTTCCTGACAA，本文中稱為 SEQ ID NO: 915) 量測 RNA 水準。如藉由 RIBOGREEN®所量測，根據總 RNA 含量調整 APP RNA 水準。結果呈相對於未經處理之對照細胞之 APP RNA 水準百分比呈現於下表。

【0542】　下表 12 中之經修飾之寡核苷酸長度為 18 個核苷，且具有糖基元 eeeeeddddddddkeeee，其中各「e」為包含 2'-MOE 糖部分之核苷，各「k」為包含 cEt 糖部分之核苷，且各「d」為包含 2'-β-D-去氧核糖基糖部分之核苷。核苷間鍵基元為 sosossssssssssosss，其中各「s」表示硫代磷酸酯核苷間鍵且各「o」表示磷酸二酯核苷間鍵。所有胞嘧啶殘基為 5-甲基胞嘧啶。「起始位點」指示人類核酸序列中缺口聚物互補之最 5'-核苷。「終止位點」指示人類核酸序列中缺口聚物互補之最 3'-核苷。

表 12

具有混合翼及混合主鏈之 5-8-5 缺口聚物對 APP 之減少

化合物 ID	SEQ ID NO: 1 起始位點	SEQ ID NO: 1 終止位點	SEQ ID NO: 2 起始位點	SEQ ID NO: 2 終止位點	序列(5'至 3')	APP RNA (對照 %)	SEQ ID NO:
912249	487	504	N/A	N/A	GTCTCTTTGGCGACGGTG	99	388
912250	488	505	N/A	N/A	TGTCTCTTTGGCGACGGT	36	475
912251	489	506	N/A	N/A	ATGTCTCTTTGGCGACGG	29	16
912252	490	507	N/A	N/A	CATGTCTCTTTGGCGACG	36	476
912253	491	508	N/A	N/A	GCATGTCTCTTTGGCGAC	33	90
912254	492	509	N/A	N/A	TGCATGTCTCTTTGGCGA	27	477
912255	493	510	N/A	N/A	CTGCATGTCTCTTTGGCG	19	165
912256	657	674	122962	122979	CTGCTCCGCCCCACCAGA	52	116
912257	659	676	122964	122981	GTCTGCTCCGCCCCACCA	64	478
912258	661	678	122966	122983	GTGTCTGCTCCGCCCCAC	32	479
912259	662	679	122967	122984	TGTGTCTGCTCCGCCCCA	30	191
912260	663	680	122968	122985	CTGTGTCTGCTCCGCCCC	46	480
912261	664	681	122969	122986	TCTGTGTCTGCTCCGCCC	99	265
912262	665	682	122970	122987	GTCTGTGTCTGCTCCGCC	17	481
912263	666	683	122971	122988	AGTCTGTGTCTGCTCCGC	15	338
912264	667	684	122972	122989	TAGTCTGTGTCTGCTCCG	43	482
912265	668	685	122973	122990	ATAGTCTGTGTCTGCTCC	43	483
912266	669	686	122974	122991	CATAGTCTGTGTCTGCTC	28	484
912267	670	687	122975	122992	GCATAGTCTGTGTCTGCT	24	485
912268	671	688	122976	122993	TGCATAGTCTGTGTCTGC	33	414
912269	672	689	122977	122994	CTGCATAGTCTGTGTCTG	41	486
912270	674	691	122979	122996	ATCTGCATAGTCTGTGTC	60	43
912271	676	693	122981	122998	CCATCTGCATAGTCTGTG	24	117
912272	678	695	122983	123000	TCCCATCTGCATAGTCTG	17	487
912273	1614	1631	N/A	N/A	GTGTCATAACCTGGGACC	36	488
912274	1616	1633	N/A	N/A	GTGTGTCATAACCTGGGA	41	489
912275	1618	1635	N/A	N/A	AGGTGTGTCATAACCTGG	61	490
912276	1620	1637	219310	219327	GGAGGTGTGTCATAACCT	52	491
912277	1622	1639	219312	219329	ACGGAGGTGTGTCATAAC	56	492
912278	1624	1641	219314	219331	ACACGGAGGTGTGTCATA	52	429
912279	1626	1643	219316	219333	TCACACGGAGGTGTGTCA	69	493
912280	1628	1645	219318	219335	AATCACACGGAGGTGTGT	51	494
912281	1630	1647	219320	219337	TAAATCACACGGAGGTGT	45	495
912282	1631	1648	219321	219338	ATAAATCACACGGAGGTG	68	496
912283	1632	1649	219322	219339	CATAAATCACACGGAGGT	352	132

912284	1633	1650	219323	219340	TCATAAATCACACGGAGG	362	497
912285	1634	1651	219324	219341	CTCATAAATCACACGGAG	32	498
912286	1635	1652	219325	219342	GCTCATAAATCACACGGA	26	207
912287	1636	1653	219326	219343	CGCTCATAAATCACACGG	85	499
912288	1637	1654	219327	219344	GCGCTCATAAATCACACG	150	281
912289	1638	1655	219328	219345	TGCGCTCATAAATCACAC	63	500
912290	1639	1656	219329	219346	ATGCGCTCATAAATCACA	56	501
912291	1640	1657	219330	219347	CATGCGCTCATAAATCAC	61	354

【0543】　下表 13 中之經修飾之寡核苷酸長度為 20 個核苷，且為 5-10-5 MOE 缺口聚物。核苷間鍵基元為 sosossssssssssosss，其中各「s」表示硫代磷酸酯核苷間鍵且各「o」表示磷酸二酯核苷間鍵。所有胞嘧啶殘基為 5-甲基胞嘧啶。「起始位點」指示人類核酸序列中缺口聚物互補之最 5'-核苷。「終止位點」指示人類核酸序列中缺口聚物互補之最 3'-核苷。

表 13

具有混合主鏈之 5-10-5 MOE 缺口聚物對 APP RNA 之減少

化合物 ID	SEQ ID NO: 1 起始位點	SEQ ID NO: 1 終止位點	SEQ ID NO: 2 起始位點	SEQ ID NO: 2 終止位點	序列(5'至 3')	APP RNA (對照%)	SEQ ID NO:
912292	486	505	N/A	N/A	TGTCTCTTTGGCGACGGTGT	37	502
912293	490	509	N/A	N/A	TGCATGTCTCTTTGGCGACG	25	503
912294	492	511	N/A	N/A	ACTGCATGTCTCTTTGGCGA	23	504
912295	663	682	122968	122985	GTCTGTGTCTGCTCCGCCCC	15	505
912296	665	684	122970	122987	TAGTCTGTGTCTGCTCCGCC	32	506
912297	670	689	122975	122992	CTGCATAGTCTGTGTCTGCT	40	507
912298	1634	1653	219324	219341	CGCTCATAAATCACACGGAG	18	508
912299	1635	1654	219325	219342	GCGCTCATAAATCACACGGA	30	509
912300	1636	1655	219326	219343	TGCGCTCATAAATCACACGG	67	510
912301	1633	1652	219323	219340	GCTCATAAATCACACGGAGG	23	511
912302	1632	1651	219322	219339	CTCATAAATCACACGGAGGT	72	512
912303	669	688	122974	122991	TGCATAGTCTGTGTCTGCTC	27	513
912304	668	687	122973	122990	GCATAGTCTGTGTCTGCTCC	28	514
912305	671	690	122976	122993	TCTGCATAGTCTGTGTCTGC	42	515

912306	672	691	122977	122994	ATCTGCATAGTCTGTGTCTG	48	516

實例 4：具有與人類 APP 核酸互補之反義 RNAi 寡核苷酸之 RNAi 化合物的設計

【0544】　包含與人類 APP 核酸互補之反義 RNAi 寡核苷酸及與反義 RNAi 寡核苷酸互補之有義 RNAi 寡核苷酸的 RNAi 化合物如下設計。

【0545】　下表中之 RNAi 化合物由反義 RNAi 寡核苷酸及有義 RNAi 寡核苷酸組成，其中在各情況下反義 RNAi 寡核苷酸長度為 23 個核苷；具有 mfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmfmmm 之糖基元(自 5'至 3')；其中「m」表示 2'-O 甲基核糖基糖，且「f」表示 2'-氟核糖基糖；及 ssoooooooooooooooooss 之鍵基元(自 5'至 3')；其中『o』表示磷酸二酯核苷間鍵且『s』表示硫代磷酸酯核苷間鍵。在各情況下有義 RNAi 寡核苷酸長度為 21 個核苷;具有 fmfmfmfmfmfmfmfmfmfmf 之糖基元(自 5'至 3')；其中「m」表示 2'-O 甲基核糖基糖，且「f」表示 2'-氟核糖基糖；及 ssoooooooooooooooooss 之鍵基元(自 5'至 3')；其中『o』表示磷酸二酯核苷間鍵且『s』表示硫代磷酸酯核苷間鍵。各反義 RNAi 寡核苷酸與標靶核酸(APP)互補，且各有義 RNAi 寡核苷酸與反義 RNAi 寡核苷酸之 21 個核苷之第一個(自 5'至 3')互補，其中反義 RNAi 寡核苷酸之最後兩個 3'-核苷不與有義 RNAi 寡核苷酸配對(懸垂核苷)。

【0546】　「起始位點」指示人類基因序列中反義 RNAi 寡核苷酸互補之最 5'-核苷。「終止位點」指示人類基因序列中反義 RNAi 寡核苷酸互補之最 3'-核苷。下表中列出之各經修飾之反義 RNAi 寡核苷酸與如下表所指示之 SEQ ID NO: 1 (上述)、SEQ ID NO: 2 (上述)或 SEQ ID No: 3 (上述) 100%互補。

表 14

靶向人類 APP SEQ ID No:1 之 RNAi 化合物

化合物編號	反義寡核苷酸 ID	反義序列 (5'至 3')	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 1 反義起始位點	SEQ ID NO: 1 反義終止位點	有義寡核苷酸 ID	有義序列 (5'至 3')	SEQ ID NO
1381709	1381714	AGCAGUGCCAAACCGGGCAGCAU	517	35	57	1381715	GCUGCCCGGUUUGGCACUGCU	666
1381710	1381713	AUCGCGACCCUGCGCGGGGCACC	518	14	36	1381711	UGCCCCGCGCAGGGUCGCGAU	667
1381712	1381717	GCCGUCCAGGCGGCCAGCAGGAG	519	56	78	1381716	CCUGCUGGCCGCCUGGACGGC	668
1381718	1381720	UUGUCAACGGCAUCAGGGGUACU	520	1142	1164	1381719	UACCCCUGAUGCCGUUGACAA	669
1381721	1381722	AAAUGGGCAUGUUCAUUCUCAUC	521	1184	1206	1381724	UGAGAAUGAACAUGCCCAUUU	670
1381723	1381726	UCCCCAGGUGUCUCGAGAUACUU	522	1163	1185	1381728	GUAUCUCGAGACACCUGGGGA	671
1381725	1381730	AGCCUCUCUUUGGCUUUCUGGAA	523	1205	1227	1381729	CCAGAAAGCCAAAGAGAGGCU	672
1381727	1381732	CUCUCUCGGUGCUUGGCCUCAAG	524	1226	1248	1381731	UGAGGCCAAGCACCGAGAGAG	673
1381733	1381742	AGCAGGCCAGCAUUACCAUCAGU	525	98	120	1381739	UGAUGGUAAUGCUGGCCUGCU	674

1381734	1381737	GUGGGU ACCUCC AGCGCC CGAGC	526	77	99	1381738	UCGGGCG CUGGAGG UACCCAC	675
1381735	1381743	CCAUUC UGGACA UUCAUG UGCAU	527	161	183	1381741	GCACAUG AAUGUCC AGAAUGG	676
1381736	1381745	AUGUUC AGUCUG CCACAG AACAU	528	140	162	1381744	GUUCUGU GGCAGAC UGAACAU	677
1381740	1381748	AUGGCA AUCUGG GGUUCA GCCAG	529	119	141	1381750	GGCUGAA CCCCAGA UUGCCAU	678
1381746	1381749	UCUCUC AUGACC UGGGAC AUUCU	530	1247	1269	1381747	AAUGUCC CAGGUCA UGAGAGA	679
1381751	1381754	UGACGU UCUGCC UCUUCC CAUUC	531	1268	1290	1381753	AUGGGAA GAGGCAG AACGUCA	680
1381752	1381762	GCUUUA GGCAAG UUCUUU GCUUG	532	1289	1311	1381764	AGCAAAG AACUUGC CUAAAGC	681
1381755	1381758	GAUGGA UCUGAA UCCCAC UUCCC	533	182	204	1381757	GAAGUGG GAUUCAG AUCCAUC	682
1381756	1381760	UGGAUA ACUGCC UUCUUA UCAGC	534	1310	1332	1381763	UGAUAAG AAGGCAG UUAUCCA	683
1381759	1381767	UCCACU UUCUCC UGGAAA UGCUG	535	1331	1353	1381768	GCAUUUC CAGGAGA AAGUGGA	684
1381761	1381765	GCUGCU UCCUGU UCCAAA	536	1352	1374	1381766	AUCUUUG GAACAGG AAGCAGC	685

		GAUUC						
1381771	1381769	UCAAUG CAGGUU UUGGUC CCUGA	537	203	225	1381770	AGGGACC AAAACCU GCAUUGA	686
1381772	1381777	GGGUAG ACUUCU UGGCAA UACUG	538	245	267	1381775	GUAUUGC CAAGAAG UCUACCC	687
1381773	1381780	UGCAGG AUGCCU UCCUUG GUAUC	539	224	246	1381774	UACCAAG GAAGGCA UCCUGCA	688
1381776	1381785	ACAUUG GUGAUC UGCAGU UCAGG	540	266	288	1381783	UGAACUG CAGAUCA CCAAUGU	689
1381778	1381779	ACUGGU UGGUUG GCUUCU ACCAC	541	287	309	1381781	GGUAGAA GCCAACC AACCAGU	690
1381782	1381786	ACCAGC UGCUGU CUCUCG UUGGC	542	1373	1395	1381784	CAACGAG AGACAGC AGCUGGU	691
1381789	1381787	UUGCAC CAGUUC UGGAUG GUCAC	543	308	330	1381788	GACCAUC CAGAACU GGUGCAA	692
1381790	1381799	UUGCAC UGCUUG CGGCCC CGCUU	544	329	351	1381800	GCGGGGC CGCAAGC AGUGCAA	693
1381791	1381793	CGGUCA UUGAGC AUGGCU UCCAC	545	1415	1437	1381794	GGAAGCC AUGCUCA AUGACCG	694
1381792	1381797	ACUCUG GCCAUG UGUGUC UCCAC	546	1394	1416	1381796	GGAGACA CACAUGG CCAGAGU	695

1381795	1381804	UUCUCC AGGGCC AGGCGG CGGCG	547	1436	1458	1381803	CCGCCGCC UGGCCCU GGAGAA	696
1381798	1381801	AUCACA AAGUGG GGAUGG GUCUU	548	350	372	1381806	GACCCAU CCCCACU UUGUGAU	697
1381802	1381807	GCCUGC AGAGCG GUGAUG UAGUU	549	1457	1479	1381805	CUACAUC ACCGCUC UGCAGGC	698
1381808	1381815	UGACGA GGCCGA GGAGGA ACAGC	550	1478	1500	1381819	UGUUCCU CCUCGGC CUCGUCA	699
1381809	1381812	AGGGCA UCACUU ACAAAC UCACC	551	392	414	1381811	UGAGUUU GUAAGUG AUGCCCU	700
1381810	1381816	CCAACU AAGCAG CGGUAG GGAAU	552	371	393	1381813	UCCCUAC CGCUGCU UAGUUGG	701
1381817	1381820	AUCCUC UCCUGG UGUAAG AAUUU	553	434	456	1381814	AUUCUUA CACCAGG AGAGGAU	702
1381818	1381823	UUGCAC UUGUCA GGAACG AGAAG	554	413	435	1381821	UCUCGUU CCUGACA AGUGCAA	703
1381825	1381824	AGAUGA GUUUCG CAAACA UCCAU	555	455	477	1381822	GGAUGUU UGCGAAA CUCAUCU	704
1381826	1381829	UUCUUU AGCAUA UUGAAC ACGUG	556	1499	1521	1381827	CGUGUUC AAUAUGC UAAAGAA	705
1381828	1381833	UUCUGU UCUGCG CGGACA	557	1520	1542	1381834	GUAUGUC CGCGCAG AACAGAA	706

		UACUU						
1381830	1381836	UUGGCG ACGGUG UGCCAG UGAAG	558	476	498	1381831	UCACUGG CACACCG UCGCCAA	707
1381832	1381837	CUCUUC UCACUG CAUGUC UCUUU	559	497	519	1381838	AGAGACA UGCAGUG AGAAGAG	708
1381835	1381843	UUUAGG GUGUGC UGUCUG UCCUU	560	1541	1563	1381839	GGACAGA CAGCACA CCCUAAA	709
1381840	1381841	AUGCGC ACAUGC UCGAAA UGCUU	561	1562	1584	1381845	GCAUUUC GAGCAUG UGCGCAU	710
1381842	1381846	GCGGCU UUCUUG GGAUCC ACCAU	562	1583	1605	1381847	GGUGGAU CCCAAGA AAGCCGC	711
1381844	1381849	AUAACC UGGGAC CGGAUC UGAGC	563	1604	1626	1381848	UCAGAUC CGGUCCC AGGUUAU	712
1381850	1381852	UAAAUC ACACGG AGGUGU GUCAU	564	1625	1647	1381851	GACACAC CUCCGUG UGAUUUA	713
1381853	1381856	AGAGAC UGAUUC AUGCGC UCAUA	565	1646	1668	1381857	UGAGCGC AUGAAUC AGUCUCU	714
1381854	1381859	GGCACG UUGUAG AGCAGG GAGAG	566	1667	1689	1381860	CUCCCUG CUCUACA ACGUGCC	715
1381855	1381866	UGAAUC UCCUCG GCCACU GCAGG	567	1688	1710	1381867	UGCAGUG GCCGAGG AGAUUCA	716

1381858	1381865	AGCAGC UCAUCA ACUUCA UCCUG	568	1709	1731	1381862	GGAUGAA GUUGAUG AGCUGCU	717
1381861	1381869	GAAUAG UUUUGC UCUUUC UGAAG	569	1730	1752	1381863	UCAGAAA GAGCAAA ACUAUUC	718
1381864	1381870	AUGUUG GCCAAG ACGUCA UCUGA	570	1751	1773	1381868	AGAUGAC GUCUUGG CCAACAU	719
1381872	1381871	CUGAUC CUUGGU UCACUA AUCAU	571	1772	1794	1381873	GAUUAGU GAACCAA GGAUCAG	720
1381874	1381878	AUGAGA GCAUCG UUUCCG UAACU	572	1793	1815	1381877	UUACGGA AACGAUG CUCUCAU	721
1381875	1381881	GGAAGG AGCUCC ACGGUG GUUUU	573	1835	1857	1381880	AACCACC GUGGAGC UCCUUCC	722
1381876	1381883	UUCGUU UCGGUC AAAGAU GGCAU	574	1814	1836	1381885	GCCAUCU UUGACCG AAACGAA	723
1381879	1381884	UGCCAC GGCUGG AGAUCG UCCAG	575	1877	1899	1381886	GGACGAU CUCCAGC CGUGGCA	724
1381882	1381890	AGGCUG AACUCU CCAUUC ACGGG	576	1856	1878	1381891	CGUGAAU GGAGAGU UCAGCCU	725
1381887	1381888	ACAGAG UCAGCC CCAAAA GAAUG	577	1898	1920	1381889	UUCUUUU GGGGCUG ACUCUGU	726
1381892	1381895	UCGUUU UCUGUG UUGGCU	578	1919	1941	1381894	GCCAGCC AACACAG AAAACGA	727

		GGCAC						
1381893	1381902	CGGGCA UCAACA GGCUCA ACUUC	579	1940	1962	1381903	AGUUGAG CCUGUUG AUGCCCG	728
1381896	1381898	CCAGAA CCUGGU CGAGUG GUCAG	580	1982	2004	1381899	GACCACU CGACCAG GUUCUGG	729
1381897	1381900	AGUCCU CGGUCG GCAGCA GGGCG	581	1961	1983	1381901	CCCUGCU GCCGACC GAGGACU	730
1381904	1381908	CCGUAG UCAUGC AAGUUG GUACU	582	518	540	1381907	UACCAAC UUGCAUG ACUACGG	731
1381909	1381906	AUUCCG CAGGGC AGCAAC AUGCC	583	539	561	1381905	CAUGUUG CUGCCCU GCGGAAU	732
1381910	1381915	UCUACC CCUCGG AACUUG UCAAU	584	560	582	1381916	UGACAAG UUCCGAG GGGUAGA	733
1381911	1381914	UCCGUC UUGAUA UUUGUC AACCC	585	2003	2025	1381913	GUUGACA AAUAUCA AGACGGA	734
1381912	1381919	AUCUUC ACUUCA GAGAUC UCCUC	586	2024	2046	1381917	GGAGAUC UCUGAAG UGAAGAU	735
1381918	1381921	UCCACA UUGUCA CUUUCU UCAGC	587	602	624	1381920	UGAAGAA AGUGACA AUGUGGA	736
1381922	1381924	UCAUGU CGGAAU UCUGCA UCCAU	588	2045	2067	1381926	GGAUGCA GAAUUCC GACAUGA	737

1381923	1381925	GCCAGU GGGCAA CACACA AACUC	589	581	603	1381927	GUUUGUG UGUUGCC CACUGGC	738
1381928	1381932	UGAUGA ACUUCA UAUCCU GAGUC	590	2066	2088	1381936	CUCAGGA UAUGAAG UUCAUCA	739
1381929	1381934	GCAAAG AACACC AAUUUU UGAUG	591	2087	2109	1381931	UCAAAAA UUGGUGU UCUUUGC	740
1381930	1381937	UCCUCC UCCGCA UCAGCA GAAUC	592	623	645	1381938	UUCUGCU GAUGCGG AGGAGGA	741
1381933	1381941	UUGUUU GAACCC ACAUCU UCUGC	593	2108	2130	1381942	AGAAGAU GUGGGUU CAAACAA	742
1381935	1381940	CCCCAC CAGACA UCCGAG UCAUC	594	644	666	1381943	UGACUCG GAUGUCU GGUGGGG	743
1381939	1381945	AUGAGU CCAAUG AUUGCA CCUUU	595	2129	2151	1381944	AGGUGCA AUCAUUG GACUCAU	744
1381946	1381955	GCUAUG ACAACA CCGCCC ACCAU	596	2150	2172	1381951	GGUGGGC GGUGUUG UCAUAGC	745
1381949	1381954	UGUUUC UUCUUC AGCAUC ACCAA	597	2192	2214	1381947	GGUGAUG CUGAAGA AGAAACA	746
1381950	1381956	AAGGUG AUGACG AUCACU GUCGC	598	2171	2193	1381957	GACAGUG AUCGUCA UCACCUU	747
1381953	1381952	GCAUAG UCUGUG UCUGCU	599	665	687	1381948	CGGAGCA GACACAG ACUAUGC	748

		CCGCC						
1381958	1381965	CCAUGA UGAAUG GAUGUG UACUG	600	2213	2235	1381966	GUACACA UCCAUUC AUCAUGG	749
1381959	1381962	GCGGCG UCAACC UCCACC ACACC	601	2234	2256	1381961	UGUGGUG GAGGUUG ACGCCGC	750
1381960	1381968	UGGCGC UCCUCU GGGGUG ACAGC	602	2255	2277	1381964	UGUCACC CCAGAGG AGCGCCA	751
1381963	1381971	UAGGUU GGAUUU UCGUAG CCGUU	603	2297	2319	1381969	CGGCUAC GAAAAUC CAACCUA	752
1381967	1381973	ACUUUG UCUUCA CUCCCA UCUGC	604	686	708	1381975	AGAUGGG AGUGAAG ACAAAGU	753
1381970	1381974	UUCUGC UGCAUC UUGGAC AGGUG	605	2276	2298	1381972	CCUGUCC AAGAUGC AGCAGAA	754
1381976	1381978	UCCUCC UCUGCU ACUUCU ACUAC	606	707	729	1381980	AGUAGAA GUAGCAG AGGAGGA	755
1381977	1381989	UGCAUC UGCUCA AAGAAC UUGUA	607	2318	2340	1381990	CAAGUUC UUUGAGC AGAUGCA	756
1381979	1381984	GCUGUG GCGGGG GUCUAG UUCUG	608	2339	2361	1381985	GAACUAG ACCCCCGC CACAGC	757
1381981	1381983	UGCUGU CCAACU UCAGAG GCUGC	609	2360	2382	1381987	AGCCUCU GAAGUUG GACAGCA	758

1381982	1381991	UCGUCA UCAUCG GCUUCU UCUUC	610	749	771	1381986	AGAAGAA GCCGAUG AUGACGA	759
1381988	1381992	UCUUCC ACCUCA GCCACU UCUUC	611	728	750	1381993	AGAAGUG GCUGAGG UGGAAGA	760
1381994	1381997	UGGGUA GUGAAG CAAUGG UUUUG	612	2381	2403	1381996	AAACCAU UGCUUCA CUACCCA	761
1381995	1382003	UAUUCU AUAAAU GGACAC CGAUG	613	2402	2424	1382000	UCGGUGU CCAUUUA UAGAAUA	762
1381998	1382002	ACAGCA CAGCUG UCAAAA GGCGA	614	2465	2487	1382001	GCCUUUU GACAGCU GUGCUGU	763
1381999	1382007	GAUAAU GAGUAA AUCAUA AAACG	615	2444	2466	1382005	UUUUAUG AUUUACU CAUUAUC	764
1382004	1382011	CGGGUU UGUUUC UUCCCA CAUUA	616	2423	2445	1382008	AUGUGGG AAGAAAC AAACCCG	765
1382006	1382010	GUUCAG GCAUCU ACUUGU GUUAC	617	2486	2508	1382009	AACACAA GUAGAUG CCUGAAC	766
1382012	1382013	UCCUCA GCCUCU UCCUCU ACCUC	618	791	813	1382014	GGUAGAG GAAGAGG CUGAGGA	767
1382015	1382017	UCUGUG GCUUCU UCGUAG GGUUC	619	812	834	1382018	ACCCUAC GAAGAAG CCACAGA	768
1382019	1382021	AAAGAG AGAUAG AAUACA	620	2528	2550	1382016	UAAUGUA UUCUAUC UCUCUUU	769

		UUACU						
1382020	1382024	CUGAUG UGUGGA UUAAUU CAAGU	621	2507	2529	1382022	UUGAAUU AAUCCAC ACAUCAG	770
1382023	1382029	GUGGCA AUGCUG GUGGUU CUCUC	622	833	855	1382028	GAGAACC ACCAGCA UUGCCAC	771
1382025	1382027	GUAGUA UAGAGA CCAAAA UGUAA	623	2549	2571	1382026	ACAUUUU GGUCUCU AUACUAC	772
1382030	1382032	UCAUCA CCAUCC UCAUCG UCCUC	624	770	792	1382031	GGACGAU GAGGAUG GUGAUGA	773
1382033	1382038	UACACA AAACCC AUUAAU AAUGU	625	2570	2592	1382035	AUUAUUA AUGGGUU UUGUGUA	774
1382034	1382037	AUACAG CUAAAU UCUUUA CAGUA	626	2591	2613	1382042	CUGUAAA GAAUUUA GCUGUAU	775
1382036	1382041	UCUGUG GUGGUG GUGGUG GUGGU	627	854	876	1382040	CACCACC ACCACCA CCACAGA	776
1382039	1382046	AUCUAU UCAUGC ACUAGU UUGAU	628	2612	2634	1382047	CAAACUA GUGCAUG AAUAGAU	777
1382043	1382044	CGAACC ACCUCU UCCACA GACUC	629	875	897	1382045	GUCUGUG GAAGAGG UGGUUCG	778
1382051	1382064	GUGAUA AAUAAU CAGGAG AGAAU	630	2633	2655	1382060	UCUCUCC UGAUUAU UUAUCAC	779

1382052	1382058	UCACAA ACCACA AGAAUA AUAUA	631	2675	2697	1382055	UAUUAUU CUUGUGG UUUGUGA	780
1382053	1382057	UACAAC UGGCUA AGGGGC UAUGU	632	2654	2676	1382056	AUAGCCC CUUAGCC AGUUGUA	781
1382054	1382061	GUAAAG UAGGAC UUAAUU GGGUC	633	2696	2718	1382062	CCCAAUU AAGUCCU ACUUUAC	782
1382059	1382068	CCAUCG AUUCUU AAAGCA UAUGU	634	2717	2739	1382065	AUAUGCU UUAAGAA UCGAUGG	783
1382063	1382067	CACGUU CACAUG AAGCAU CCCCC	635	2738	2760	1382066	GGGAUGC UUCAUGU GAACGUG	784
1382069	1382076	CAAGAG AAGCAG CUGAAC UCCCA	636	2759	2781	1382072	GGAGUUC AGCUGCU UCUCUUG	785
1382070	1382074	AUCAGG AAAGGA AUACUU AGGCA	637	2780	2802	1382073	CCUAAGU AUUCCUU UCCUGAU	786
1382071	1382077	AUCUGA AAUACU UAAAAA UGUUU	638	2822	2844	1382079	ACAUUUU UAAGUAU UUCAGAU	787
1382075	1382081	UUAACU UUAAAA UGCAUA GUGAU	639	2801	2823	1382082	CACUAUG CAUUUUA AAGUUAA	788
1382078	1382085	GAAAAA AAAUCU CUCUAA AGCAU	640	2843	2865	1382083	GCUUUAG AGAGAUU UUUUUUC	789
1382080	1382086	GUACAG UAAAAU GCAGUC	641	2864	2886	1382084	CAUGACU GCAUUUU ACUGUAC	790

		AUGGA						
1382087	1382095	AUAUAG CAGAAG CAGCAA UCUGU	642	2885	2907	1382098	AGAUUGC UGCUUCU GCUAUAU	791
1382088	1382092	CUCUUA AUUCCU AUAUCA CAAAU	643	2906	2928	1382091	UUGUGAU AUAGGAA UUAAGAG	792
1382089	1382093	GAAGAA ACAAAC GUGUGU AUCCU	644	2927	2949	1382097	GAUACAC ACGUUUG UUUCUUC	793
1382090	1382096	GUGUGC ACAUAA AACAGG CACGA	645	2948	2970	1382100	GUGCCUG UUUUAUG UGCACAC	794
1382103	1382101	CUUGAA GUCUCA AUGCCU AAUGU	646	2969	2991	1382102	AUUAGGC AUUGAGA CUUCAAG	795
1382104	1382099	ACGUGG ACAAAA AAAGAA AAGCU	647	2990	3012	1382094	CUUUUCU UUUUUUG UCCACGU	796
1382105	1382110	CUUUAU CAAAGA CCCAAA GAUAC	648	3011	3033	1382118	AUCUUUG GGUCUUU GAUAAAG	797
1382106	1382112	ACCAGC AGAGCA CCCCUC CCCAC	649	3074	3096	1382108	GGGGAGG GGUGCUC UGCUGGU	798
1382107	1382111	ACCCGC CCCGUA AAAGUG CUUAC	650	3053	3075	1382114	AAGCACU UUUACGG GGCGGGU	799
1382116	1382113	ACAAUG AACAGG GAUUCU UUUCU	651	3032	3054	1382109	AAAAGAA UCCCUGU UCAUUGU	800

1382119	1382115	GAGAAU UCUUGG UAAUUG AAGAC	652	3095	3117	1382117	CUUCAAU UACCAAG AAUUCUC	801
1382207	1382216	CCUCUC GAACCA CCUCUU CCACA	653	880	902	1382215	UGGAAGA GGUGGUU CGAGAGG	802
1382208	1382210	UCUCGG CUUGUU CAGAGC ACACC	654	901	923	1382211	UGUGCUC UGAACAA GCCGAGA	803
1382212	1382217	UCAUUG CUCGGC ACGGCC CCGUC	655	922	944	1382218	CGGGGCC GUGCCGA GCAAUGA	804
1382222	1382230	CAUCAA AGUACC AGCGGG AGAUC	656	943	965	1382232	UCUCCCG CUGGUAC UUUGAUG	805
1382229	1382235	GGGCAC ACUUCC CUUCAG UCACA	657	964	986	1382236	UGACUGA AGGGAAG UGUGCCC	806
1382237	1382241	CCAUGC AGUACU CUUCUG UGUCA	658	1027	1049	1382242	ACACAGA AGAGUAC UGCAUGG	807
1382239	1382244	CACAUC CGCCGU AAAAGA AUGGG	659	985	1007	1382245	CAUUCUU UUACGGC GGAUGUG	808
1382240	1382249	ACAUGG CGCUGC CACACA CGGCC	660	1048	1070	1382248	CCGUGUG UGGCAGC GCCAUGU	809
1382243	1382238	CAAAGU UGUUCC GGUUGC CGCCA	661	1006	1028	1382247	GCGGCAA CCGGAAC AACUUUG	810
1382256	1382263	CUCGGG CAAGAG GUUCCU	662	1090	1112	1382260	CCCAGGA ACCUCUU GCCCGAG	811

		GGGUA						
1382259	1382261	UAGUCU UGAGUA AACUUU GGGAC	663	1069	1091	1382262	CCCAAAG UUUACUC AAGACUA	812
1382269	1382266	ACUGGC UGCUGU UGUAGG AAGUU	664	1122	1144	1382267	CUUCCUA CAACAGC AGCCAGU	813
1382273	1382276	UUGUAG GAAGUU UAACAG GAUCU	665	1111	1133	1382275	AUCCUGU UAAACUU CCUACAA	814

表 15

靶向人類 APP SEQ ID No: 3 之 RNAi 化合物

化合物編號	反義寡核苷酸 ID	反義序列(5'至 3')	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 3 反義起始位點	SEQ ID NO: 3 反義終止位點	有義寡核苷酸 ID	有義序列(5'至 3')	SEQ ID NO
1376142	1378900	GCCGUCUC CCGGGGCC CCCGCGC	815	63	85	1378899	GCGGGG GCCCCG GGAGAC GGC	841
1376283	1376285	CGCCUACC GCUGCCGA GGAAACU	816	21	43	1378828	UUUCCU CGGCAG CGGUAG GCG	842
1378827	1378829	GCACGCUC CUCCGCGU GCUCUCG	817	42	64	1378830	AGAGCA CGCGGA GGAGCG UGC	843
1378897	1378901	UCUGCCCG CGCCGCCA CCGCCGC	818	84	106	1378898	GGCGGU GGCGGC GCGGGC AGA	844
1381703	1381705	UGGGAUCC GCCGCGUC CUUGCUC	819	105	127	1381704	GCAAGG ACGCGG CGGAUC CCA	845

1381706	1381708	CCGAGUGCGCUGCUGUGCGAGUG	820	126	148	1381707	CUCGCACAGCAGCGCACUCGG	846
1382120	1382121	AUCCUGCAGAAAAUUGUUUUGGA	821	3192	3214	1382122	CAAAACAAUUUUCUGCAGGAU	847
1382123	1382129	UAAUUUAUUUAUGUAAUACAGUG	822	3255	3277	1382126	CUGUAUUACAUAAAUAAAUUA	848
1382124	1382131	UGUAGAAAGCGAUCAUGUCAUAA	823	3234	3256	1382125	AUGACAUGAUCGCUUUCUACA	849
1382128	1382134	AAGCAAUGAUUCUGUACAAUCAU	824	3213	3235	1382127	GAUUGUACAGAAUCAUUGCUU	850
1382130	1382136	CUUGCCCGGGGUUAUUUUAUUUA	825	3276	3298	1382135	AAUAAAAUAACCCCGGGCAAG	851
1382132	1382137	AGUCAUCCUUCAAAGAAAAGUCU	826	3297	3319	1382139	ACUUUUCUUUGAAGGAUGACU	852
1382133	1382138	CUUCGAUUAUUUAAUGUCUGUAG	827	3318	3340	1382140	ACAGACAUUAAAUAAUCGAAG	853
1382141	1382145	UUAAAGAAAAUUGAAUCUGCCUC	828	3360	3382	1382146	GGCAGAUUCAAUUUUCUUUAA	854
1382142	1382148	UCUUCUCCCCACCCAAAAUUACU	829	3339	3361	1382143	UAAUUUUGGGUGGGGAGAAGA	855
1382144	1382150	AUUUUCAUCUUCUUUUGUAUCAU	830	3402	3424	1382149	GAUACAAAAGAAGAUGAA	856

							AAU	
1382147	1382153	AUAAAUG AAACUUCA GACUGGUU	831	3381	3403	1382155	CCAGUC UGAAGU UUCAUU UAU	857
1382151	1382154	UGUCCAGG CAUGCCUU CCUCAUC	832	3444	3466	1382157	UGAGGA AGGCAU GCCUGG ACA	858
1382152	1382156	UCCCCUUA UAUUGCCA CUUCCAU	833	3423	3445	1382158	GGAAGU GGCAAU AUAAGG GGA	859
1382159	1382164	ACACAUCU UAAAAGA AGGGUUU G	834	3465	3487	1382160	AACCCU UCUUUU AAGAUG UGU	860
1382161	1382168	UGUAUUU AUUUACAU GAAAACAC	835	3507	3529	1382167	GUUUUC AUGUAA AUAAAU ACA	861
1382162	1382166	ACCAUUUU AUACAAAU UGAAGAC	836	3486	3508	1382165	CUUCAA UUUGUA UAAAAU GGU	862
1382163	1382169	UGCUCCUC CAAGAAUG UAUUUAU	837	3521	3543	1382170	AAAUAC AUUCUU GGAGGA GCA	863
1382270	1382271	GAAUGGCG CUGCCACA CACGGCC	838	1181	1203	1382272	CCGUGU GUGGCA GCGCCA UUC	864
1382274	1382277	UACUGGCU GCUGUUGU AGGAAUG	839	1199	1221	1382197	UUCCUA CAACAG CAGCCA GUA	865
1382278	1382279	ACUGACGG AGCCCGAG CGCGGCG	840	1	23	1382280	CCGCGC UCGGGC UCCGUC AGU	866

表 16

靶向人類 APP SEQ ID No: 4 之 RNAi

化合物編號	反義寡核苷酸 ID	反義序列 (5'至 3')	SEQ ID NO	SEQ ID NO: 4 反義起始位點	SEQ ID NO: 4 反義終止位點	有義寡核苷酸 ID	有義序列 (5'至 3')	SEQ ID NO
1382173	1382178	GGAACUCGAACCACCUCUUCCAC	867	994	1016	1382177	GGAAGAGGUGGUUCGAGUUCC	889
1382172	1382179	UAGGAACUCGAACCACCUCUUCC	868	996	1018	1382174	AAGAGGUGGUUCGAGUUCCUA	890
1382175	1382183	AACUCGAACCACCUCUUCCACAG	869	992	1014	1382180	GUGGAAGAGGUGGUUCGAGUU	891
1382176	1382182	AGGAACUCGAACCACCUCUUCCA	870	995	1017	1382184	GAAGAGGUGGUUCGAGUUCCU	892
1382181	1382185	GAACUCGAACCACCUCUUCCACA	871	993	1015	1382188	UGGAAGAGGUGGUUCGAGUUC	893
1382171	1382186	ACUCGAACCACCUCUUCCACAGA	872	991	1013	1382187	UGUGGAAGAGGUGGUUCGAGU	894
1382191	1382194	UACUGGCUGCUGUUGUAGGAACU	873	1011	1033	1382197	UUCCUACAACAGCAGCCAGUA	865
1382190	1382199	UUGUAGGAACUCGAACCACCUCU	874	999	1021	1382192	AGGUGGUUCGAGUUCCUACAA	895
1382193	1382198	ACUGGCUGCUGUUGUAGGAACUC	875	1010	1032	1382200	GUUCCUACAACAGCAGCCAGU	896

1382189	1382195	GUAGGA ACUCGA ACCACC UCUUC	876	997	1019	1382196	AGAGGU GGUUCG AGUUCC UAC	897
1382206	1382204	GUACUG GCUGCU GUUGUA GGAAC	877	1012	1034	1382201	UCCUAC AACAGC AGCCAG UAC	898
1382205	1382203	GUUGUA GGAACU CGAACC ACCUC	878	1000	1022	1382202	GGUGGU UCGAGU UCCUAC AAC	899
1382209	1382214	CUGUUG UAGGAA CUCGAA CCACC	879	1002	1024	1382213	UGGUUC GAGUUC CUACAA CAG	900
1382219	1382223	UGUAGG AACUCG AACCAC CUCUU	880	998	1020	1382221	GAGGUG GUUCGA GUUCCU ACA	901
1382220	1382226	UGUUGU AGGAAC UCGAAC CACCU	881	1001	1023	1382224	GUGGUU CGAGUU CCUACA ACA	902
1382228	1382234	UGCUGU UGUAGG AACUCG AACCA	882	1004	1026	1382233	GUUCGA GUUCCU ACAACA GCA	903
1382225	1382231	GCUGUU GUAGGA ACUCGA ACCAC	883	1003	1025	1382227	GGUUCG AGUUCC UACAAC AGC	904
1382250	1382251	CUGCUG UUGUAG GAACUC GAACC	884	1005	1027	1382253	UUCGAG UUCCUA CAACAG CAG	905
1382246	1382254	GGCUGC UGUUGU AGGAAC UCGAA	885	1007	1029	1382252	CGAGUU CCUACA ACAGCA GCC	906
1382255	1382257	UGGCUG CUGUUG UAGGAA	886	1008	1030	1382258	GAGUUC CUACAA CAGCAG	907

		CUCGA					CCA	
1382268	1382265	GCUGCU GUUGUA GGAACU CGAAC	887	1006	1028	1382264	UCGAGU UCCUAC AACAGC AGC	908
1382048	1382050	CUGGCU GCUGUU GUAGGA ACUCG	888	1009	1031	1382049	AGUUCC UACAAC AGCAGC CAG	909

實例 5：在活體外 RNAi 化合物對人類 APP RNA 之作用，單次劑量

【0547】　在一系列實驗中在相同培養條件下測試上述雙股 RNAi 化合物。以下單獨表中呈現各實驗之結果。

【0548】　使用 RNAiMAX，利用 20 nM 雙股 RNAi 轉染以每孔 6000 個細胞之密度培養的 HeLa 細胞。在大約 24 小時之處理期之後，自細胞分離 RNA 且藉由定量即時 RTPCR 量測 APP RNA 水準。使用人類引子探針組 RTS35571 (上文所述)量測 RNA 水準。如藉由 RIBOGREEN®所量測，APP RNA 水準相對於總 RNA 含量標準化。結果呈相對於 PBS 對照物之 APP RNA 變化百分比呈現。符號「ǂ」指示經修飾之寡核苷酸與引子探針組之擴增子區內之標靶轉錄產物互補，因此相關數據不可靠。在此類情況下，必須進行使用替換引子探針之額外分析以準確地評定此類經修飾之寡核苷酸之效力及功效。

表 17

RNAi 對 APP RNA 之減少

化合物編號	APP RNA (對照 %)
1376283	96
1378827	102
1376142	135
1378897	96
1381703	59

1381706	40
1381710	81
1381709	18
1381712	92
1381734	91
1381733	33
1381735	8
1381736	38
1381740	17
1381755	7
1381771	20
1381772	8
1381778	11
1381773	30
1381776	18
1381789	24
1381790	35
1381798	50
1381809	26
1381810	33
1381817	70
1381818	16
1381825	10
1381830	88
1381832	8
1381835	56
1381842	58
1381909	76
1381904	3
1381910	90
1381918	9
1381923	20
1381930	85
1381935	76
1381953	21
1381982	14
1381988	25
1382030	15
1382173	88
1382172	94
1382176	89
1382175	49

1382181	82
1382171	26
1382191	28
1382189	88
1382193	105
1382190	87
1382205	99
1382206	75
1382208	27
1382209	83
1382207	75
1382212	81
1382219	66
1382220	87
1382222	58
1382225	108
1382228	109
1382229	40
1382243	28
1382237	28
1382239	63
1382240	60
1382250	86
1382246	101
1382255	96
1382259	55
1382256	83
1382268	100
1382269	64
1382270	66
1382273	51
1382274	47
1382278	93

表 18

RNAi 對 APP RNA 之減少

化合物編號	**APP RNA (對照 %)**
1381718	51

1381721	53
1381723	61
1381725	51
1381727	98
1381746	66
1381751	15
1381756	9
1381752	8
1381761	68
1381759	50
1381782	21
1381791	32
1381792	76
1381795	90
1381802	66
1381808	98
1381826	9
1381828	72
1381840	29
1381844	63
1381850	45
1381853	7
1381854	71
1381858	23
1381855	44
1381861	8
1381864	13
1381872	42
1381874	6
1381875	56
1381876	8
1381879	72
1381887	82
1381882	32
1381892	5
1381896	89
1381897	73
1381893	17
1381911	19
1381912	17
1381922	9
1381928	10

1381929	14
1381933	16
1381939	7
1381949	13
1381946	49
1381950	37
1381959	62
1381958	8
1381960	97
1381963	12
1381967	13
1381970	8
1381976	70
1381981	13
1381979	97
1381977	16
1381994	12
1381998	13
1381995	9
1381999	8
1382006	10
1382004	8
1382012	35
1382015	60
1382019	7
1382020	11
1382025	8
1382023	38
1382034	6
1382033	10
1382036	89
1382043	62
1382039	17
1382048	89
1382053	38
1382051	9
1382059	8

表 19

RNAi 對 APP RNA 之減少

化合物編號	APP RNA (對照%)
1382052	12
1382054	5
1382063	16
1382070	10
1382069	10
1382071	10
1382075	7
1382078	11
1382080	13
1382088	14
1382089	5
1382087	9
1382090	7
1382104	4
1382103	6
1382105	5
1382107	30
1382106	41
1382116	7
1382119	7
1382120	8
1382123	5
1382124	7
1382128	5
1382130	67
1382132	51
1382133	57
1382141	60
1382142	67
1382144	68
1382147	56
1382151	66
1382152	62
1382159	62
1382162	54
1382161	51
1382163	64

實例 6：在轉殖基因小鼠中與人類 APP 互補之經修飾之寡核苷酸的活性

【0549】　在 Tc1 轉殖基因小鼠模型中測試上述寡聚化合物，該小鼠模型含有具有 92%所有已知 Hsa21 基因(包括 APP)的自由分離之幾乎完整人類染色體 21 (Hsa21)(O'Doherty 等人, Science 2005 309(5743):2033-2037)。亦在 R1.40 YAC 轉殖基因小鼠模型中測試經修飾之 ASO，該模型含有具有瑞典突變(Swedish mutation)(K670N/M671L)之整個人類 APP 基因，如 Lamb 等人, Human Mol Genetics 1997, 6(9):1535-41 中所述。2-3 隻一組之成組小鼠 ICV 注射 300 ug ASO 或 PBS 對照物，且在給藥後 2 週處死。收集各種 CNS 組織。如以上實例 1 中所述，藉由 RT-PCR 量測 APP RNA。

【序列表】

<110> 美商IONIS製藥公司

<120> 用於減少APP表現之化合物及方法

<130> BIOL0351WO

<150> 62/915,764
<151> 2019-10-16

<150> 62/841,169
<151> 2019-04-30

<150> 62/798,353
<151> 2019-01-29

<160> 915

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 3120
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1
cagcagcgca ctcggtgccc cgcgcagggt cgcgatgctg cccggtttgg cactgctcct 60

gctggccgcc tggacggctc gggcgctgga ggtacccact gatggtaatg ctggcctgct 120

ggctgaaccc cagattgcca tgttctgtgg cagactgaac atgcacatga atgtccagaa 180

tgggaagtgg gattcagatc catcagggac caaaacctgc attgatacca aggaaggcat 240

cctgcagtat tgccaagaag tctaccctga actgcagatc accaatgtgg tagaagccaa 300

ccaaccagtg accatccaga actggtgcaa gcgggggccgc aagcagtgca agacccatcc 360

ccactttgtg attccctacc gctgcttagt tggtgagttt gtaagtgatg cccttctcgt 420

tcctgacaag tgcaaattct tacaccagga gaggatggat gtttgcgaaa ctcatcttca 480

ctggcacacc gtcgccaaag agacatgcag tgagaagagt accaacttgc atgactacgg 540

catgttgctg ccctgcggaa ttgacaagtt ccgaggggta gagtttgtgt gttgcccact 600

ggctgaagaa agtgacaatg tggattctgc tgatgcggag gaggatgact cggatgtctg 660

gtggggcgga gcagacacag actatgcaga tgggagtgaa gacaaagtag tagaagtagc 720

agaggaggaa gaagtggctg aggtggaaga agaagaagcc gatgatgacg aggacgatga 780

ggatggtgat gaggtagagg aagaggctga ggaaccctac gaagaagcca cagagagaac 840

caccagcatt gccaccacca ccaccaccac cacagagtct gtggaagagg tggttcgaga 900

ggtgtgctct gaacaagccg agacggggcc gtgccgagca atgatctccc gctggtactt 960

tgatgtgact gaagggaagt gtgccccatt ctttacggc ggatgtggcg gcaaccggaa 1020

caactttgac acagaagagt actgcatggc cgtgtgtggc agcgccatgt cccaaagttt 1080

actcaagact acccaggaac ctcttgcccg agatcctgtt aaacttccta caacagcagc 1140

cagtacccct gatgccgttg acaagtatct cgagacacct ggggatgaga atgaacatgc 1200

ccatttccag aaagccaaag agaggcttga ggccaagcac cgagagagaa tgtcccaggt 1260

catgagagaa tgggaagagg cagaacgtca agcaaagaac ttgcctaaag ctgataagaa 1320

ggcagttatc cagcatttcc aggagaaagt ggaatctttg gaacaggaag cagccaacga 1380

gagacagcag ctggtggaga cacacatggc cagagtggaa gccatgctca atgaccgccg 1440

ccgcctggcc ctggagaact acatcaccgc tctgcaggct gttcctcctc ggcctcgtca 1500

cgtgttcaat atgctaaaga agtatgtccg cgcagaacag aaggacagac agcacaccct 1560

aaagcatttc gagcatgtgc gcatggtgga tcccaagaaa gccgctcaga tccggtccca 1620

ggttatgaca cacctccgtg tgatttatga gcgcatgaat cagtctctct ccctgctcta 1680

caacgtgcct gcagtggccg aggagattca ggatgaagtt gatgagctgc ttcagaaaga 1740

gcaaaactat tcagatgacg tcttggccaa catgattagt gaaccaagga tcagttacgg 1800

aaacgatgct ctcatgccat ctttgaccga aacgaaaacc accgtggagc tccttcccgt 1860

gaatggagag ttcagcctgg acgatctcca gccgtggcat tcttttgggg ctgactctgt 1920

gccagccaac acagaaaacg aagttgagcc tgttgatgcc cgccctgctg ccgaccgagg 1980

actgaccact cgaccaggtt ctgggttgac aaatatcaag acggaggaga tctctgaagt 2040

gaagatggat gcagaattcc gacatgactc aggatatgaa gttcatcatc aaaaattggt 2100

gttctttgca gaagatgtgg gttcaaacaa aggtgcaatc attggactca tggtgggcgg 2160

tgttgtcata gcgacagtga tcgtcatcac cttggtgatg ctgaagaaga aacagtacac 2220

atccattcat catggtgtgg tggaggttga cgccgctgtc accccagagg agcgccacct 2280

gtccaagatg cagcagaacg gctacgaaaa tccaacctac aagttctttg agcagatgca 2340

gaactagacc cccgccacag cagcctctga agttggacag caaaaccatt gcttcactac 2400

ccatcggtgt ccatttatag aataatgtgg gaagaaacaa acccgtttta tgatttactc 2460

attatcgcct tttgacagct gtgctgtaac acaagtagat gcctgaactt gaattaatcc 2520

acacatcagt aatgtattct atctctcttt acattttggt ctctatacta cattattaat 2580

gggttttgtg tactgtaaag aatttagctg tatcaaacta gtgcatgaat agattctctc 2640

ctgattattt atcacatagc cccttagcca gttgtatatt attcttgtgg tttgtgaccc 2700

aattaagtcc tactttacat atgctttaag aatcgatggg ggatgcttca tgtgaacgtg 2760

ggagttcagc tgcttctctt gcctaagtat tcctttcctg atcactatgc attttaaagt 2820

taaacatttt taagtatttc agatgcttta gagagatttt ttttccatga ctgcatttta 2880

ctgtacagat tgctgcttct gctatatttg tgatatagga attaagagga tacacacgtt 2940

tgtttcttcg tgcctgtttt atgtgcacac attaggcatt gagacttcaa gcttttcttt 3000

ttttgtccac gtatctttgg gtctttgata aagaaaagaa tccctgttca ttgtaagcac 3060

ttttacgggg cgggtgggga ggggtgctct gctggtcttc aattaccaag aattctccaa 3120

<210> 2
<211> 296000
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2

gtactgtaaa aagacacaga caagccagaa cacatttaga gaatggccaa ggtgtggaag 60

gaaccagaaa ccatgccatt atgcaactgt tgaaggaagt gcctgtttta ccttgtgaag 120

agaagactct agaggaagaa gtagcatgaa aaccgctggc aaatttgtaa agatctgaag 180

tgtggaaaag aattattctg cttggtcact ggggatacaa ggatatctga gtgggagttt 240

aaaggcgggg gatgtgagct ttaaatggga taagaacatt ctagtaacca gaaatgccca 300

aagatagaat gcacagtctg gagagccagt gaatatctca caaatggaga cacttgaaac 360

taggatgggg atgctgttgt aggaattcca gcagacaagt ggttgttggt tccttcccca 420

actttgtagg gttataacta gggatgttcc tgcgttttct gcttggagga tctgcaagac 480

acctcagggc aggaaatggc attaaatgca gaacagagct agtggctgaa aagcaaaaag 540

ccatcaggat ctctgagtag tgaaggaacc agagaacatg caggcaatgt ccatcattct 600

gacgcaatca gcagcataat catcttcccc caggaacatc ttgaccaggg aatgtgtcag 660

tgtggtgaat ttcaacagtg gaaagagaaa ctgctaaatc taagaacttt aatttttata 720

gattatgatc tcatctctac aattttgaat ttcatgctca ataaaagttc cttactctct 780

ttttttttt ttgagacgga gtctcgctct gtcgcccagg ctggagtgca gtggcgcgat 840

ctcggctcac ttcaagctca gcctcccggg ttcacgccat tctcctgcct cagcctcccc 900

agtagctggg actacaggcg cccgccacga cgcccggcta attttttgta ttttagtag 960

agacggggtt tcaccgtgtt agccaggatg gtgttgatct cctgacctcg tgatccgccc 1020

gcctcagcct cccaaagaaa agtccctcac tcttaaagtt gcctcctcct tcccagggct 1080

ggcttcatgg gcatgcaacc ctggagagtc tcacaggccc tgcggtggga ggagccccat 1140

gcttggttta acgctctgcc attgccatct taaaattctt aatttaattt ttttctttt 1200

ttttgaggtg gagtctcgct ctgtcgccca ggctggagtg caatggcaca atcttggctc 1260

actgcaacct ccgcctccca ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctct ggagtagctg 1320

ggattacagg caggagtaac cacgctcggc taatttttgc atttttagta gagatggggg 1380

tttcaccatg ttggccaggc tggtctagaa ctcctgacct caggtgatct gcccacctgg 1440

gcctcctaaa gtgctgggat tacaggcatg agccaccagg cccggcctta aaattcttaa 1500

taatgtaaca aagggtctca cgtttgcatt ttgcagtgga ctctgcaaga tttgtagctt 1560

tggaccacgt ttctctttgc attcagatac cttctttttt gccttatttg ctcatgcaga 1620

cccggaacaa atacggaatt gcggtgggta aatgtggtgc agaaagtgaa caactgggtt 1680

tgtcctgtca ctttaggctt ttccctgctg tcccagcttc atgtcactta cttgctatta 1740

gatttgggag ttcattagct tcattttcct gatgtataaa taggaataat agtaacagcc 1800

tctttggctt ttgtaggaag taaatgacat gaagcgtata aacaaatact gcatgacaat 1860

aaatatttgt ccttatttgt tgaggacatc caaaggacat tcaggggcaa aagtaatcca 1920

agagtcaaga ctgaatgcct agtgcgggaa aagacacaca agacaacatt taggggagct 1980

ggtacagaaa tgacttccca ggaaggaagt ctgtaccccg ctggctgagc catccttccc 2040

gggcctaggc acccttgtca gcgcaatgag caagggagag aaggcaggct gcagtgcagc 2100

cctcagaagg gccagagcac tccctggctt cagtccttcg ctccaagccc tgtgtggagt 2160

gggctgtggc ttggtaacta aatgctactt caggtcaaga gcaggggata tatctgggca 2220

gttctagagc attctaaact atctggacac taactggaca gtggacggtt tgtgtttaat 2280

ccaggagaaa gtggcatggc agaaggttca tttctataat tcaggacaga cacaatgaag 2340

aacaagggca gcgtttgagg tcagaagtcc tcatttacgg gggtcgaata cgaatgatct 2400

ctcctaattt ttccttcttc cccaactcag atggatgtta catccctgct taacaacaaa 2460

aaaagacccc ccgccccgca aaatccacac tgaccacccc ctttaacaaa acaaaaccaa 2520

aaacaaacaa aaatataaga aagaaacaaa acccaagccc agaaccctgc tttcaagaag 2580

aagtaaatgg gttggccgct tctttgccag gtcctgcgcc ttgctccttt ggttcgttct 2640

aaagatagaa attccaggtt gctcgtgcct gcttttgacg ttgggggtta aaaaatgagg 2700

ttttgctgtc tcaacaagca aagaaaatcc tatttccttt aagcttcact cgttctcatt 2760

ctcttccaga aacgcctgcc ccacctctcc aaaccgagag aaaaaacgaa atgcggataa 2820

aaacgcaccc tagcagcagt cctttatacg acacccccgg gaggcctgcg gggtcggatg 2880

attcaagctc acggggacga gcaggagcgc tctcgacttt tctagagcct cagcgtccta 2940

ggactcacct ttccctgatc ctgcaccgtc cctctcctgg ccccagactc tccctcccac 3000

tgttcacgaa gcccaggtgg gccgtcggcc ggggagcgga gggggcgcgt ggggtgcagg 3060

cggcgccaag ggcgcgtgca cctgtgggcg cggggcgcga gggcccctcc cggcgcgagc 3120

gggcgcagtt ccccggcggc gccgctaggg gtctctctcg ggtgccgagc ggggtgggcc 3180

ggatcagctg actcgcctgg ctctgagccc cgccgccgcg ctcgggctcc gtcagtttcc 3240

tcggcagcgg taggcgagag cacgcggagg agcgtgcgcg ggggccccgg gagacggcgg 3300

cggtggcggc gcgggcagag caaggacgcg gcggatccca ctcgcacagc agcgcactcg 3360

gtgccccgcg cagggtcgcg atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga 3420

cggctcgggc gctggaggtg ggtgccgcgc ctcggaaggc gggggggaggc tgcacggtgg 3480

ggacgcgata ccccccaaga ccttaaccca agtctttaat gcagagaagc cgggggtccg 3540

tcaatgggac ccctctcctc tccgcccccg cttgcggacg tccagcgcat ccccgctttc 3600

ggcccagccc tgccccaggg agtcgcgctc cggcccgctg agagggagcg ggcgaggcgc 3660

tggtctccct ggttccgcgc cagcccgggg cgagaagggt agggggcgac cctgagccca 3720

gaccccgact tagtccctgc cttggaagcg ggggtcgggg gaggcgagag acattcagac 3780

agggggggaag ggggaaggag cacgtgggga aaaccgaaaa cgcagcgtcc ctaaagccag 3840

tccttcgctc ttgaatcgtt gccctttcct ttctcttggg ccctggggag gaggaggagg 3900

agtcgggaca gcccaggaag ctaggagccc ctcgcttttc cctgcgttct ccgcctcgtt 3960

tcaccttcct ctctcacccc catccccctt ccttgctcca acctcttttc gcggctgctg 4020

gcggcggcag cctgggtgcg accctagccc gagccggcgt cggggtcgcg caccgccttc 4080

cacaggcaaa ctttgtgcat gtccgcgtct ccctttttgtg taacttgcga gaaatgggag 4140

gggtcggaga cccatagcca ccccgcgcct tccccaagtc tggacgtccc gggagttcgc 4200

tcgcacccta agctctgtct gagaggcaga aggtccgcgg gaacaaaagc cgcgacaccc 4260

cgccctcgcc gtgggccgag ccgcgttagt ctcagtgcgc caccgaggct cccgcccggc 4320

tcccttcccg gggctgcgcg tccgcctggg agggggcaga gacgctgccg gggcttctgg 4380

cggagcctcg gggcccctct gcttcccacc ctcggatcac ctccgaggct taattctgtg 4440

ctgggctgta aagtccttgg cggggaggaa ataaggcgga gagtgggatg tgcgtctgga 4500

aagggcagtg gcggatggtg gggaggcacg ggctctgtcc tgtgcatcca aggaggcgtt 4560

tgtctgatta aggcgcggcc tcttccctgg cagctctggg gactctggtt tagttcccct 4620

gggggcacag gatgctgggg agggtccgaa gggtcttttt tttagggtgc agataaaagg 4680

atcgaattga gtgaagatta agacggagaa gatggcgcct ctgcagtgca gcaaagaaaa 4740

gctgtgtgga ggctgcagcc tagtgaaatc cacccaccac taggtgtata acaagtcttc 4800

cccattcatc caactctcga acattcagct aacgcctgtg cacaatgact gtttttcttt 4860

acatctgaag atgcttagaa gttgtttgca tgacagttgg gccagaggag gctgtatttc 4920

acttcggact tcggttgggt tcctgtttgg catcttaaca tttgcaacct tccttacccg 4980

tttttccct cttttccccc agcctcctag taattttcca aaagaaaaaa agcaatttcc 5040

gggcagatgt tttcctgtaa ttccactgag gctgtacaga ctatcacacc attagttttt 5100

tagtttctaa tttgcaaggt cattgaactt ttttctcttc tgatttttac ccacaagtgg 5160

ctcaggaatc accttagggc tagttaagac aggttgtttt aagagttaaa gaatttcgtt 5220

ttccatgttt taaaaaaatg cacttaacta agagaattct gatttctctc atgacttact 5280

tacatttatt tgtagaatta ttccagtttt cccgaatggt cttactacag attaaaaacc 5340

atacatttaa ggaattaaaa gcatatgata accgtatttt tgaagctttt gtcaaaactt 5400

aaatatgtaa ctttgttgag caatatttct ttctgtataa aaagaggaag catgtaggca 5460

gattcgaatt tagtttttgg tctgtttaat tgcattaata tgctctttct gccatctttt 5520

gggacctttt cagtagctat tgttaactcc tttaaagggt ggaggtgaga ttcacattat 5580

gccattttgc gaagtgttgg tagaagggta ggtaattcag tctactgagg tttgagggtg 5640

gtttatctgg ttctctctgt gtccactgaa aagatgtaat tacgagttga ctgtctttta 5700

tagagcttag aaaataggtc tgctgcaggt ggctgtagaa aagaaatgaa taagggcaat 5760

gataatgggg ccttggctat cgggggaaac atggttatta tctgggttga tgattttggc 5820

tggtatgttg atagaggtgt gagtttaaca aaccctaatc tatatgatgt ttcactaccc 5880

taatatttat ttatttattt atttttaaat ctagcttcct cttaagtttt atttccctct 5940

gttgagggtt taacctagtc acaatcatct tacctttgtg gtagtgctaa tttatagttt 6000

atggaaacct gctgctactg actagtacct cgctaaaggt agaagccgac acacagaata 6060

gtaaagctca ggtttgatgg tgatctgtaa ggagtcacgg ttcttgctaa tcgatgagaa 6120

accatgataa ctggcagact gcagaagctt ttctcttgtc accggaacca gcagaggctc 6180

ctgaacgaca tttgcaaggc tattagtact gcggagaagt tactagatgg aataatactg 6240

gtcctgactg aggaaatgaa aaggaacatg caagttcacg aggttaaatg aggaatggct 6300

gattcaaaaa aattaaaaag aaataacgtg atcaacaata ttggtttgaa ggaatgggag 6360

aggttgtctt tatgttaagt cttgttgcta gaggatctct attttatgtt actgtttttt 6420

gcatactaga gtcttctaca gatatttgta tgaatgttgt cagtcattct ggaaataagc 6480

atagctatta cttgcatttc acgtggccac taaactatca gtgagaagtg cattaaattc 6540

agtagaaatg tacattgttt ctgcaaattg tattaccttg agaatcttac aaagcatctt 6600

tcattaatac atttctttta aaatctctat caattacaaa tgtaaagata aacctgtaca 6660

gatgcatttt aaatttaaag cttccagaat gtaaggttta gttcgactgc atacctcatt 6720

acctcccctt ccctcctccc tccccttact cccaggaagt ttgcagggta aataaaacat 6780

gcacatgata ataaaacaaa gtggaatgta ctaaaatacc aaaaggaaaa tacagattag 6840

gtatactgag taaatatgtt acagagaaaa cttcctgtat ttaaaaagta aggaacaatg 6900

ggatgagatc atagataatc ctggagcatt tcctggtagt aaatttccag ccaggtttat 6960

atcccaggtc tggggattgg aggttaagtt tctgcatata caatatttgt ttacattcct 7020

ctctgcctct accagacaga cagacagaca cacacacaca cacacacaca caccctctgt 7080

ctctttctct ctctttctct ctctctctct ctctctctca cttgagtgac 7140

agatgctggt gcagggtatt ctcaacagga gtagggaatt tgaaataagg agttgagagg 7200

tcaaaggtaa ggggctgaat gcaggaccag agagcttcag tagcatcttg atgggcagag 7260

tatgagatga acagtggcaa cgaggaggat agggaaaaat cacattttct gtttgtgttt 7320

tgtttttgtc tggtggtttt caacctctct ctgtttcact tgactatgct tgattatgaa 7380

atctttttt tttctttttt taatttaaag atctcaactg gctttgttgt gattctacat 7440

tcaggcaaca ctattctgta aaatagtata aatgttccga tgagttgaac agaggagatt 7500

ggctttgtag acagaaaagg gctgaagaaa acagaaataa aaaaatcttt tccttttcat 7560

agtgagagct cagatgcaaa tgtatggagt gggggatggat gggaaatgcc gtcttttgca 7620

aacccttgga aacgctgtca ccctgtgggt ctcacagcca gtgtacagat aacaccctca 7680

tctgtacaca gaagacagaa ggtggcaggg gaaggaatga gcacacccca gaatgagtag 7740

caagtttaat caataaaata tgtatttctt tttttattgt tgtataagaa gaaaagcaga 7800

cagaactcaa accctgaagc tgattttgca agtgaaaagc ttagtaaagg gggaaatgtt 7860

atgtaactat tttttcagtt tagtgtggat ggcttaagaa ataatcatta ctgtgaggac 7920

actagtattt ttcttggaaa aaaaagtttg gcaaattttc ctctttagat taatcttggt 7980

tatagattat tattatgctt gagtggtacc tcttcagaag tagaaatctg gcaaaaactg 8040

gagtacaatg attgctctag gaataaattc acatatttaa atttaaaagc ctggatatgt 8100

gcatcaatta atagctttat gaaacaggga tgcttagtag attagctagc tgagtattca 8160

gagagggcca cagaagtctc aggttcacat gtattaaatc tgctgaaata gaaacctaag 8220

agatcatttt atttaggttt attttgtgtg gctacatgtt gaagaaacat gcaatagaga 8280

tttagcttga accttgcgag actcacagta tcttacgaaa gaagatagtt aaaatgggga 8340

agatgagagg tttttaaaaa tgtcacctct gtagaacgaa ccagagttgt tctcaattta 8400

taatgttgaa tttgatgcca ggcgtgatgt taggccaata acactgagtc attgagtgtt 8460

tctcaggtat gtagagaagg cagcattgca cactaatcag gagagtttag accagggcag 8520

gaatgcatgg gcataaattc tgtctttgtt tcttttgagc tagtgaccat gggcaagttt 8580

ctgtgcctca gtttttttcct ttgtaaaatg ggatgagtac ttctagttat tgaggatcga 8640

attaatatct ttgttaaatg cttgaaacag tgtgtgagtt aatatatatg taacctgatg 8700

gcatagcata agcactgtgt gttagttgct gctatgtatg gtgatgatgt tgatgtacaa 8760

tgggtatatg taagtttcct gcatagttga aagttaaaaa tctagatgat gtttcactta 8820

ttgacaaatt acttattggc caattaagac tattgcagga aattgacaga ttgttgtcta 8880

tgagtttgat ctaaatttaa aaagcacatg gtatctcaga tacaattttt agaatacatg 8940

ttataaaatt tcatttatta aatatgtatt gtgtatttca attggttttt tgaaaaatga 9000

aaataattca tgctcattga aaaatttaaa acagtacaga aatgtgcaaa aagcataagc 9060

atttttaca caaatgggaa atacctagtt ttttttttc ttttttcca cataacatgg 9120

atgtagacct ttttttttt ttttgagac agaatctccc tctgtcaccc aggctggagt 9180

gcagtggcgc gatctcggct cactgcaacc tccgcctcct gggttcaagc gattctcctg 9240

cctcagcctc ctgagtagct gggactatgg gcactcgcca ccatgcccag ctaatttttg 9300

tatttttaa gtagagatgg ggtttcacca tgttggccag gctggtctca aactcctgac 9360

ctcaagtgat ctgcccacct cggcctccca gagacctatt ttttaatgtt gtacacactg 9420

gcagcttgcc acagatgtct aatattgagc aagtttatac actggcttga ttattaacta 9480

ttagttggct atcagctatg tgcaaggaac tgtgaacaga cttggtttag ttttcagtag 9540

aatctttgct agcaaaacga ataaacaggc tttgccaatc tgggtagaaa tggaagattt 9600

caaatgccag caaaagaatt ttggtcctaa tatggaagct tgaagttatg ttcacccaag 9660

gacagggaaa ccaaaaagca gattgcttga gaatgcggca tttctctagg aaatcagttt 9720

caaaataaaa tgaatttttt gttttgtttt gtttttgaga cggagtctcg ccctgtcgcc 9780

caagctggaa tgcagtggtg cgatctcagc tcactgcaat ctccgcctct caggttcaag 9840

cgattctcct gcctcagcct cccgagtagc tgggattaca ggcgtgtgcc actatgccca 9900

gctaattttt atatttttag tagagacggg gtttcactat gttggtcagg ctggtctcaa 9960

actcttgacc tcgtgatccg cctgcctcgg cctcccaaag tgctgcgatt acaggcgtga 10020

gccaccgcgc ccagctgcag taaagtgaat ttgtgtaacc agccatgtta tggctgttac 10080

atctttaaaa ctttatagtg atctgctgtt taattgaaat tatatatttt ttttaaaaat 10140

cagcatatgt tgctcaaaaa taaaaggttt ttagcttcaa aagcaggcca aggatatttg 10200

aaagccttga gtgtatgaaa ctggtgatac tgtggttaaa tgatgatgaa cgcagggaaa 10260

aatcaagaag cagagtccca aagaattcac atgggttttt gttaaccagc tcatgtaatt 10320

ataattgtcc tgtccaacta aagacaagaa gacaagaagt gggttcacat acgaggatgt 10380

gtaatgacag aagccatatt tgtgataaac atcctgatta cagtagatac agtgaggagt 10440

gattaagatg gttccagaag caggagtgga gggttcatga gcagggatga ggaataaata 10500

ggacaaacat tttggaaaag ggaaaagatg aataagcctg ttttgtaaat taatggatcc 10560

tgatgaatga agtgcagtga ttccttaagg tcttattaat gatggacccc aaacagtgtt 10620

tgaatctctt aatttccaga tggttccttt ttttcttcac aaagtcagaa ggttttctta 10680

tgagaaattt gattcaacaa gaataattgt cacttctttt gttttttggt gatttttttt 10740

ttttttttt ttttttttt tgagactgag ttttactgtg tcacccaggc tggagtgcag 10800

tggcgtgtct tggcttactg caacctctgc ctcccgggtt caagcaattc tcatgcctca 10860

gcctcctgaa tagctgggtt tacaggcatg tgccaccacg cctggctaat ttttgttttt 10920

gttttttttt tttttagtag agacagggtt tcactacatt ggccagggtg gtctcgaact 10980

cctgacttca agtgatccac ccacctaggc ctcccaaagt gctgggataa caggtgtgag 11040

ccactgcacc tggccaattt tttggtgatt ttgataggaa tttttttttt tgcctgatgc 11100

ttttttgag agaatctaat aatttgtctc ttatttaata atttggcttt cattagcttc 11160

cagaaagcca catactgtct tcattgaaaa atgtaaggca tcctagatga tacagactga 11220

taaattactt ttcagccata aaagatactt atgagaataa gagatctgtt gcataaagaa 11280

aagtcatttg tgttaagtga agaaatgcat tattactctt gctgctttgc taaatttcaa 11340

acattgaata actaatatat tttgaccccc tggagatatt ttacaggaag aaaaatgaga 11400

ggtttaatcc tactgttgag atagacttaa cgtgttttag acctgcccct catcccaagt 11460

tactacaaac tcatttgttt agtttttcct tgtctgtgtg ctcgttattt cacagtaaaa 11520

ttagtgaggc aacataaatt ttatttttaa gagaaagtaa agaaaatggc tttatccatt 11580

aaaggtttat tcatcttaaa aaaggacttg ttatatctac tcctactatt ggatgaattt 11640

tcaaaagcat attgatactg tgtttggttt tgtttgtttt cgggacaagt cctcactctg 11700

tcacccaggc tgaagtgcag tggtgtgatc tgtagccgtg gcctcctggg ctgaagccat 11760

cttcctgccc cagcctccag agtagctggg actacaggca tgtgccacca catctgacta 11820

atttcttaaa tgttttgtag agatggggtc cccactatgt tgcccaggct gatcttgaac 11880

tcctgggctc aagcgatcct cctgcctcga ccttccaaag tgctagatta caggtgtgag 11940

ctattgtgcc tggccaatgt tgtttttata aatatcatta ctcagttatt ttgtttataa 12000

ttgaattgat aggctcatag aataaagatg gataagcact gtttcttaac tgtatttatt 12060

gatttttta tctttcaaaa aaaaaatcct catctacttc aaagattaag cctttaaaac 12120

cgatgcaaag tttttgaagt cttagcttaa gtcttcagag actaacatta aaacccatca 12180

tatgaaaagt gatatgtagt agcaaatatt ctccatcctg atgctctcaa ttgcttatta 12240

tggtttaaca caaatataat tttgtcatta cagtaaatta gtttgaggat ataactgaag 12300

agtacctaag aaactcccat agaaatgtga aaatatgcag actaattatt ctaagaataa 12360

ttaatcatag atacttacat attaaattga ttagcaattt aaaattaaag ccaaatttct 12420

gtggaaatta gcttattttc atacacaaag aaacctagat tcttaggggt acaaccaaga 12480

aagggccact ccttcatttc acaaatattt tcgaggtcct tgcccccaag agggtagaca 12540

gaataaaaag gaggaaggaa gtgacttgga aaaaattaag ttgggtaagg aatataagag 12600

aatgctacgt agaaggatgt gtgttgtgaa tgcaatagtt tctgtagtat tgtcaaagtt 12660

ctctgatcat ttcagtatgt gaaggtaaac ttagataact ggggggaagga actatatatt 12720

tactacattg taaaagaata attgtagaca gaagatctac tttgggtgat taaatgttga 12780

aaacaagtgg tgggagagag aagttagtgt tgattgtgat cacacacttt tctatacagt 12840

aatttgtttg atcactcatg ataatgcctt acattttgta tgtactaaat aaatgagttc 12900

tctagaaatt ctatgttgtg gtgataaaga attacgttca gattgaagat tcgaacagct 12960

gtgcaacctt ctcaacattt aagaaactgc gaacaagcat agaaagaaga ttaaagcctt 13020

ttaaataaga ttctttttt tcagcctctt tttggaacat tttattgtga aaaggtttca 13080

taaatactgt caatacatca cgttcagtca tttgcaattg tatttcaaaa attcagttgg 13140

cctgcaaaaa gaaaaaatgc ctcatttttg aaatatttca tccatgccct gattgattgg 13200

gacactttca atagagggtg cctagacata attttgtgtg aagaagttag tagagtttgg 13260

aaagaaaatg tgtattggaa ttaaatttag tggcatgaaa atgaaaattt ctctgtcatt 13320

gtctttttt ttggctcctt ttttggccat tttacagcta gtgtttagtg tgacaaggat 13380

caaaattggc cctttaaaaa aatatattga attctattac ctctgttatc taaaagaatt 13440

gtatttttca atttgaagag cttgaagcca atactactat ataccattaa cttgacagga 13500

attgaaaatc taattgaggt cattatgatt agccttgtat cttgctagta ttttctcaat 13560

cttattttga atgttttgtg tcaagtgtta aatcctctta taccacagaa tccagaaaat 13620

ttaaatgcaa cagaagtaaa acgaatataa aaattctatg gttgttgtgg aggggcgttc 13680

ttggctaacc catagggtgt ttgaatgtaa aggcagctta cagaactgct gctagttgaa 13740

ttgtggaggg tttcactttt aagagtacat ttgagacaaa attgcaattt tggaatcact 13800

tattcctgct tgttcagtga aataggagag gggggaattc ctgagggaag ctgggagatt 13860

tccaggtgat gatagagtag ccatgtgagt atttggctga aacagagtag aagccacctc 13920

tgtctgttgg acagaggtgg ccttaacact gagtatcaat cagcatggcc attagagctg 13980

tccaggacaa acataatgaa tgttgtggtg gcagagaggg tatacttaaa tgaacaaaat 14040

tggaggctga ctttccttgt ttcttggtag ttcctttctt cgtatttgct atttggatat 14100

ttcacttcac ttttgtgagc tagactcaaa ggttaaattt atatcattgt gaattttctg 14160

ggtcatattg tagggacaca gatgggaagc atcccttcag tttattgaga gtatttctta 14220

tgcgcatgtg tttttaattg tatttattga tttaataaat agccgatgag atgagaaaaa 14280

aatattagtg tcttgttgtt gcagagaaaa agacattgga tgcattctta gaatttatta 14340

tcacatgcga agttatttag atttacaaag caatctgaca tgttgacttc attgctcgtt 14400

tgctcatttc tatcagaggt tgaacacaaa gccaagccta agcccgtgat tcttctgtgt 14460

gcagatgagg gggaaggttt aatgcagaat gtttagctga atatttggat tgtgcattcc 14520

ccttttatgt ctctactgca agttttctca gggcatttgt gattgacttc tgtgatgttg 14580

acatttattt ggagttagat gtttaaaaaa ttactaattt atggcctggt gcggtggctt 14640

acacctgtaa tcccagcact ttgggaggcc aaggcgggtg gatcacgagg tcaggagatc 14700

cagtccatcc tggctaacat ggtgaaaccc tgtctccact aaaaatacaa caaattaacc 14760

gggcgtggtg acaggcacct gtagtcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaatggt 14820

gtgaacctgg gaggcagagc ttgcagtgag ccatcgtgcc actgcactcc agcctaggca 14880

acagagcgag actccgtctc aaaaaaaaaa aaaatttact atcttattgt ttctctcatt 14940

ttgaatttgt gaaattatta ttcattttat ggacatactg catggattct gtgtttcagt 15000

tatgacagga gatctagaat ctgggtgggg ctgtgagtaa atagaaaggt aactcagtct 15060

gtgccttgag gaattccgca gtccagtgga ggaagaaaga gacggagaaa taattaggta 15120

cagtgtgcca aaggctataa tagaggaggt acaaactctt cccagagaag gcaggcagaa 15180

tttgaactag gtttcaagga tgtgtgaagg tgaactgggg tggggagggc ttcccagaca 15240

gaaaaaacag cgagggtgta gagtttcaaa gggggaagcc caggggtata ataagtgaag 15300

gagacagtgt gaaattataa attttggatg cccttaatga gtttgaactt cattttctta 15360

gaaatggagt actttaaat gttcctaaaa tggggacgag gcattgatat tcatggttca 15420

gttaggttta ggagcttttg tagaagtcct tttcaaggtc tgcttaatct catgggccag 15480

atagtgacac ctcgatgcaa gggagcatgt aaatgtgctc tattagctgg gagcattgct 15540

atcagaaatt acatttccgg ctctcttctt aagggtaaag gagaggtagg atattgagtg 15600

gcaactggca ttctgggatg tagaagaaat acagtaccat aaagggatag aggaaaatgg 15660

gtagacttaa cgttctgaac caaagctaag attctccgtg agcgattaga gtaggctttt 15720

gggatttgct taccttctct tatctgctag ccagccacac aggaagcaca tctttgtgga 15780

gtgacagagg aggaggtagg aaatgctttc tcatttttat ggtagaaaca tccaagagct 15840

gagccttcat tctggctgag agaactctag atggttcaga cttgcattcc tgggaaggcc 15900

ttccagctag agtgatggaa caaagcaatg atttctgtgg ccctgtgtgg acagcagtgg 15960

cagtcagttt actctccctg ttggttaact gtctttcgtt tgatctagag acttcctcaa 16020

aacaattttg ttgtgcttgt tctttgaaag caacagcaga caaaacaagc tttgaggttt 16080

ttagaaaaga gcttgacact gagcacctct tttgagctag atctgtctgt catgctgaac 16140

ctgttttctg tggctgcgta gcttttcaaa tctgtttatg cttgctggtg ttattgaaac 16200

agaatgggaa gatctatgca aaaaggaaca ttgatcttaa taaatttatg tcagtaagaa 16260

tgggactgcc attttaaaat ttattttaat tccttaccta ttttcttgtt caattattct 16320

aaaagtgatt aaatgaagat acgtcacaga aagtatgctt tgaaatcaag atgtggggaa 16380

aacctgtagt tctgagtagg cctgatagaa tcatcattgt tagagtattt ggaggttttg 16440

tagtagggat tttgtcttca cttaaatatt tagttgaaat atgttccaat agtttgacac 16500

attacagaat ctgtctgaaa gaaatgtcta aaatatgatt cctcagaagc tgctcttggt 16560

tttactttct gctgttggtt ttactttcta acatttcatt ttgatcccgc agttttaaga 16620

gtaatcaaaa aggccgggca cggtggctca cacctgtaat cccagcactt cgggagactg 16680

aggtgggtgg atcacttgag gtcaggagtt caaggccagc ctggccaaca tggtgaaacc 16740

ccgtctctac aaaaaataca aaaatcagcc gagcgtggtg gtgcatgcct gtagtctcag 16800

ttactcggga ggctgagaca ggagaatccc ttgaacccag gaggcggagg ttgcagtgag 16860

ccgagatcat accactgcat tccagcctgg gcaacagagc cagactctgt ctcaaaaaaa 16920

aagagtaatc aaaaagctac attatttaaa tcttggcatg tctttaaaaa atgttaaact 16980

gtcaggaaaa ttatcacttc tggataccac cttcagaaaa acacatgaaa atttgtgcat 17040

gtctcaaata gttgttaatt tatgaaaaat tagaaagagt gtttgaatgt atatttctgt 17100

catattatat tgctcatatt tttaaattat actttttttc acccgtgaag cccatatagt 17160

taagtttgaa aattttaatt atattagaat ttgaaaatta aataaatctc ctttaattca 17220

tgcataattt tctaatagtc atatagtttg tattatataa tttgagaaac ttggttctaa 17280

aaaaattgtc tgccaaagaa tgtatatttc tgaattctgt tctgctttca tacatctgaa 17340

aatatttgag ctatcataac tggctatgct tcaaacccag tctgaaatgg gtgacctttg 17400

ctggctttgg attgcagagc tgggggctgt tgtttgcttt atctgattta aaatagtcag 17460

tagtttattt tgcaggcagt tagatgtata cctttgcata aaatcattga actgaaaagg 17520

ttggcactcc aagaatacgt tgtgagaaaa gagaacttga gtactcactc tcgactcacc 17580

tgaatcttat taatatttta ttgattaata tctgttgtat ttttaagtaa ataagctctc 17640

tagaaactat ctctgcttct ttgttcattt aaaatatatt aaacaaattg atacagattg 17700

caaaaattag ttgcaacgtt cctagttaga tatcaatgaa ataaaaatgg tctattcata 17760

cgagttcatt ttagttattc ctactaatat caaatgtgtt ttaaaaaatg ggagattata 17820

atcttttttat gaagtaagat aaattattac tttgtatatt taattcaaag aaaacaaaaa 17880

ggccacaagt gcctgcataa aggcacatcc acttaggatt attgttaagg cctacagttg 17940

ataattagga ttcaggcata gcataaatga agtggtatct ttttttttct ttttttttct 18000

gagacgaagt ctcgctctgt tgtccaggct ggagtgcagt ggcacggtct cggctcactg 18060

caagctctgc ctccctcctg ggttcacgcc attctcctcc ctcagcctcc cgagtagctg 18120

ggactacagg cttccgccac cactcccagc tacgtttttt tgtatttttg gtagagacag 18180

ggtttcacca tgttagccag gatggtcttg atctcctgac ctcatgatcc acccgtctcg 18240

gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccaccgcg cccagccaga tatcaattat 18300

ttttagaccc aatgatattt gctgttgatt tattgttggt gcacaaaata agaaaacaaa 18360

agcatggttt taaaacagcc ctttacacat ttaatatgga aatggtaacc tacaggtctg 18420

tattccatac agattcctgg gctcatttta tctgtgaatt cctctgggcg tcatgcatgc 18480

ccaggactga ctttaaagca gaattatcca gtagaggtat aataggaccg ttagatctaa 18540

tttaaagttt tcaagtagcc acataaaaaa ataagcaggc gaaattaatt ttagtctgtc 18600

actaaattca aaatgttatt tcaacagggg gtcaatataa aagctattta tgaaatacat 18660

tatttttca tattatgtct tcaaaatgtt cacatttcac atatttattt tttattttat 18720

tattactatt tttttgagac ggagtctcac tcagtcggtt gcccaggcta gagtgcaatc 18780

tagcttgctc attgcaatct tggctcattg caacctccac ctcctgggtt caagcagttt 18840

tcctgcctca gcctcctgag tagctgggat tacaggcgtg tgccatcaca cccagctaat 18900

ttttttattt ttggtaggga tgagatttca ccatgttggc caggctggtc ttgaactcct 18960

gacctcaagt gacttgccgc tttggcctcc caaagtgccg ggattacagt tgtgagccac 19020

cgcacctgat tacatatttc acatatttta attcagacca gctgcatgtc aagtacttag 19080

tagccacaga tggctagtgg ttactgtatt ggacagtgca gctctaggag agtctcttca 19140

acctgcagct gtctaggaag agaatcatag tttctggaac aggtagaatc tataagacct 19200

ccttttaag cttctccact ttacagatga agaaagtaat atctggagat gttgagttgt 19260

tcaaaatcac ccacatttta aggatcaaga gcccagtccc tgttctctaa cttctaatct 19320

ctttcttcat cacttttct gcttcatgtt gctgcatccc ctttagttac taaggtacta 19380

acgttaggtt gttgctatca gttaaatatt aagccaggag ctttaagaca atctggccca 19440

cttgaaggca tggcctgatt tggacaaaac ttgtggggta ggatgaatag agttaccagg 19500

catatcttca acctctctgt ggactagtat tatacatata tgagatgatg tagggtccag 19560

tgatcagttc atctttttct attgtgagca ctgttggaat aggaatgggg ggacctttg 19620

ggacccagga tatgtgattc tgaaccctga aatgtcagat gcccactaaa aggaagggga 19680

gagatggacc tgtcattacc ttacacattt tattgtctgt atgggtatgt aaacatgtac 19740

agattataag gaattgcact tcatttctgg gcttctggaa acacaggtat taagatttca 19800

tttacctccc cttgttttgg aaggcttatt gtgtgtgtgc ccatagttct tacccagtta 19860

cacttaaagt atgatacttt ttgacagctt aagcctattg cattcctggc atgtaaaata 19920

gttattttca gaatgtaagc aaatgtggaa agcttactgc ctgacatgga gggttggaga 19980

agtgggattg gtgttctttt gttgtaaact cattttgtg aaatatttgc tttacaacgt 20040

gaagcatgca tgatggatga acttttagaa ttgaaagtta ttttcattt cattcctgaa 20100

atatttacca gcatggatgt tgactgagtg ctttgaagag tttgcttagt catataactt 20160

aggttttatg attttagatt taattaaact taaagttttc ctgtttgatc ctcaggactt 20220

ctcatctgtg gcaaggcttt actcacaaag gaaatatcaa ccttgaagtt aagcatgccc 20280

tgtgtttctt tatattctga tgaaaacgat tgaagtttgc cagtgctgtg tctgggacaa 20340

tgcttagagg attcatggct tgtaggaatg agttaaaagt acaaggatat tggctggcat 20400

ggtgactgtc gcctgtagtc ccaaaacttt gagagtctga ggtcagagga ttgcttgagc 20460

tcaggagttt gagacaagcc tgggcagcat aaggagatcc catctctatg ttttttaaaa 20520

aagtgaaaaa caacaacaac aacaaggtac aggggtatct gcgtttcctt aggcagctgt 20580

cttatatacc tttaacctta aaaaaatcca ccatttttaa aacagtgttt tctgttgttt 20640

ttcttagtaa atataaacaa taggaactga agtttagggc ttaaaatttt tgagagaata 20700

atttttattt cagtagcttt tggggtacaa gtggtttctt gttacttagt tgaattacgt 20760

agtggtgaat tctgagattt tagtgcactt aagtagggta ccttgtacct aatgtctagt 20820

ttttctttta atccctagtc ccctattacc ctcctcctcg tgagtctcta aagtccaata 20880

tgtccctctg tgtgcctttg cttattccta acttagttcc cacttataag agagaacata 20940

cggttttgg ttttccaatt cctgaattac tttacttaga ataatggcct ccagctctat 21000

ccaagttgtt gcaaaagaca ttattttgtt ccttgtaatg gctgagtagt agtccctgat 21060

atatatatgc cacatcttct ttatcctctc attagtcagt ggccacttag gttggttctg 21120

catctttgca tttgtgaatt gtggtcctgt aaacatatgt gtacaagtgt ctttttcata 21180

caatgacttc ttttcctccg ggtagatacc cagtattaag attgctggat caaatggtag 21240

atctactttt aactctttag gaaatctcca taatgttttc catagaggtg gtactagttt 21300

acattctgag agaataattt ttgtaaaatt atgtttaagc tagatttgga attgggaaag 21360

aattacattc tttataggaa gcttttgaaa aatatattta aaaatatata aaaatatgca 21420

taatcctacc acccacaaat gtctgtatta ttatgtcatt tctaaaccat ttttgagatt 21480

atgctataga ttacgtttta gatcctacat tttatttctt aacattaaat ctcatactat 21540

tttaagttct ttgtacatgt aatgtttact gaatgggtaa atctgtttag ggaaactgga 21600

gctatgtagt tgtggacttg tgcttttgtt ttgttttgtt ttgtttgttt gtacatttgc 21660

ttttttagaaa tgtctattca gatccttggc ccatttttttt ttttttttttt ttttttgaga 21720

tggagtcttg ctctgtcgcc cagactggag tgcagtggcg cgatctcggc tcactgcaag 21780

ctccgcctcc cgggttcacg ccattctccc gcctcagcct cccgagtagc tgggactacg 21840

ggcgcccgcc accacgcccg gctaattttg ttttttgtttt gtatttttag tagagatagg 21900

gtttcaccat gttggccagg atggtcttga tctcctgacc tcgtgatccc cccgcctcgg 21960

cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccgtgc ccagacagac atgtgctttt 22020

ttatttggca tttctagcct gaacataggc tggaagtagt gacttagaga gggattgttt 22080

gccaaatatc aggtaatatt ttaattattt attatttatt gtaatgctgt gaatcaggag 22140

tccctaaccc ctgggccatg gactggtacc ggtctgtggc gtgttaggag ctttgctgca 22200

cagcagtagg tgagcaatgg gtgagtgagt gttgctgcct gagccctgcc tcttgtcaca 22260

tcagcagggc attagatgct cataggagcg caaaccctat tgtgaaccgc atgtaagaaa 22320

gtgagagctg cgttgcacac tccttattag aatctaatgc ctgatgatct gaggtggagc 22380

agtttcatcc cgaaaccaaa ccacaaaatt gtctttcatc aaaccattcc ctggtgccag 22440

aaaggctggg gaccactgct ataaattgct gctgtcaagt agtgttacgc atggtggtct 22500

ttaacataaa aaaaaaaggt aatgaacgta caccacacag attagcaaaa ataaggaaag 22560

gctgatctag tagttcaaac aagcaatcct cttatttaat ggttctgtga ttgctcgtgt 22620

aggcagaagc ttaactgtaa gttgttgcat ttgacaggca aatgtagctg gagctggaat 22680

gtagatatta gtgaaattgt gatttcagtt tactggagcc attcagtggg agcatgaagt 22740

gggttacatg attacacgga tataaataaa gcgtcctcct tgccacttca ctgctgttaa 22800

agtctctcct gatgttatgt ggtgaaaaac aagtcaaaaa cattaattct gtcaagtttc 22860

caaagatata agaatctttg accagaaaag agacggtatt tatcttcaaa tttaacaaat 22920

tgtgatgaaa tgctgctgtt acagaaccta gtgtaaggtc gtggagtcca ttcagccaga 22980

cacatgtaat tttgattatt aactgccgtt tctgtggtca gtcggccagt tttatatatt 23040

tcacattata ggtatttgga gcaaagacag tgttgtttat tgtttacttt aaaaaaatac 23100

aatactgtaa ctacataatg agtaaatgtt gatactgttg aaaactaata aaaacaaatt 23160

cttacactat caacatcaca gaaattctaa ttgtaagaaa atattgatat aatatggaaa 23220

tccgttcatt tatttggtgc attaattgaa caccaacact atgccaagca ttgggataca 23280

accatgaaag aggccagctt cctgatctca cagagcttgt actttgttgg gtggggcaga 23340

gagcaaatca gtcaatctgt ctgtctgtct gtctatctat ctgtctatct atctgtctat 23400

ctagatgtca atcagtatac tctgtgccac ttggtggtca gtgctatgaa gaaaaattaa 23460

gccagtgagg agctggatag agacacagtc tggaagggta tgaaggggat cagaatatgc 23520

taccccaaa tatgccattt cagcaaagta ctaatttgag ctgaagacaa tcgagaaata 23580

gcagacccag gacaagcttt acccccttttt tataaaaatt ttgctgtgtg aaggtatcct 23640

ccttcccctc tccatccctg gagagaccac tagaggtggc accatcgcct gcagaaacaa 23700

accttattga aataaccctt atcttctatt agtttccccc atatatttac cttaccacac 23760

ttcccctgga agccctaatc ccctctcctt tgtcttgtga cttctccaca gtttattgct 23820

ctttgttaaa atggtgtgta tgctctcagg cctaactgct tcttttgggt ttttgctttt 23880

ctgtggagct ccctcctctc ccctccctca tgtaaaaata ataacattaa ataaaatttg 23940

tgttttttcc cctgcgaatc tgtctcgtca gtttaattgg caaggcctca tgtgctgaac 24000

ctaacagggt agagaaaaaa ggttttttttc ccctttttcta caagtattaa acctggagag 24060

aacaatacag tgtaaaggct gtgaggtggg agcatgctgg ggtgttggaa gaagcacatg 24120

agcttacaaa cattccatca atttgcattc attccaaaaa ttgtatgcaa tttttcagtg 24180

acgattccca ttgatcaatc atttataaaa actaatggtg agggtcttcc atactcagtt 24240

tactcccttc ttggaaaaga atgtacattt taatcaagat gatttcatga aagacattct 24300

gtactccaaa catttaaaag agcgtttaga gtatacagca attcatcttt tcttctgtat 24360

tttaaaattt aagacaggga gaattattgt attatactta gttcagattt ggtggtggtt 24420

ttgttttttg gttccagtga aaagaaattg catcagtaac ctggcggtca accgtgccat 24480

attgtttgtg atttattagt ctggaaaaaa taactgtatt tctggcatat gtaaaaatag 24540

tttgctgaga ggcctccttg gttgtggcaa tagtaatact aattaccagg tactgtatgt 24600

agctcattct atgaaccagg ccttgttgaa aagtgctttc acttaatttt ttcttttcag 24660

cagcctgtga ggtacctact gttatcccca gctgggaggg agctggccag tggactgggt 24720

ttaaactatg ttttcattgt ctttactctt aaccacttat cttctctgcc tccagcaaaa 24780

taagtcaaag agttcagcca gtgtttcttc ttggactaag cagtcagcct cctaagtaag 24840

caagccttgg aatgcaattg attggtaaga tactaaagta atcagtaagg ccctcagttc 24900

ctggctgcca gcttctttca ccctctcctg caggaagttc tgaatgctga tatctctact 24960

tggtgtcttc tctccccctc ccaattccat tatttccctt tttctcaatc ccaagtgaag 25020

gaagttctga gtgtggatgt tggagtcatt cagaccttgg atctgagtca caactctttc 25080

aatttactag aaatatgact gcaagaaaat gatgtaagct tccctaaacc aatttccaca 25140

tctacaaagt atctaaatag attgcttagg agaaaaattg aattaaattg aataaagtgc 25200

aaagcacaga acatggccag gagtaggccc tggatgaatg agggaaaaat ggttctgatt 25260

tttatttttg agcctctttg taacatttgt tggccccttc agaataatcc ttagagttca 25320

tatcagccac ccttcatccc tcctgggatg ggccaggggga gaggcccagt tgcctgtgac 25380

actgcttcgt ttcacatttc actgctttag catctcaaca tttcattgat aacatttttg 25440

atgcctgaaa acagaataac ttatttgtaa ttctacatac attttgtttg tgatcaagtt 25500

gttagagttt gaaatgagcc tcatttcctt gggttttgtc cctccccatc tgaccttcct 25560

cttctcagtg aaccctgaag aaaaaacact agcaaaggaa tctcaagaat gttggttcgg 25620

gacacagctc tctccatcta ctctcctgcc ctagtcctgc ccctccttgt gttttcagcg 25680

gtgaccaggc actggtgaca gccttggctg cttggaccag ctggaggtag ctgcaaaatg 25740

cctgcctgct agctttgaaa aatctctgcc aacctcattg aaataattgt ttaccacata 25800

tcagagggga ctgggaagtg ggtaattgag agatcttttt gaaggggttt gtggcttctc 25860

cacttgcaga ggcttcctga aatggtgggt aatgctcatg cctcagggag aatcaatatc 25920

cttctcctaa aacctgctca cacgtagctc taagtattag acatgcattt ttgttaacat 25980

tttatcagtg catttttcta cctgtgtcat ttggacctta gattcgggag aaaatcactg 26040

tgtatctttg gtggtttcag gtggctctta aatttcatta attcacaaaa tctgaattga 26100

atggaatagt ctgttttggg aggtttttt gggggggttg gggagggatt ggatttttca 26160

gtccttccaa gagacttcag gttttttttt tgatgttctg attagcccgg tgtgtgtaag 26220

gccctatcag gtgttcgcct gtgtgatcct atcacaccca catcctgtag ctgcatccaa 26280

gtgctttgag gccgacttaa tggggattaa cttaacagtt gctctgtggg aacagatgct 26340

ctttgccgct tatttctaat aaattgattg agccatttaa aagatttttt ttttctttta 26400

agttacatct tcttaagaaa ctgtagacaa taaagcaaaa ctaaaatact tgggtctaaa 26460

attagtgtat tatatttaaa acactgggct tcagactgat tatatcatgc tcttttactg 26520

actttctagt cagatgctta tttataaaaa taaagcttat ataaagggca gcattcaaat 26580

gttacaccag tcggttttag cagtttgacc ttccacagta gctaaatatt ttttacactg 26640

agagaagaat tctttaacat tatatgctat cagcatgtca agtgaattct gagcttgcat 26700

gcaacagatg agaccctagg tggaaacata aaaacatacc agtgtgaaag agaaaagcag 26760

gctctctgtc tttgggaagg agttctgcag ggaggggtgt ttataagtgt agtagatact 26820

taggaaaatt aatacaatta ttataaaagt catctgggaa aaaccattag gtaagaatag 26880

ccaataaaaa accagaagca aaatgtaaag atatagaaat taaaactgca catcccatgc 26940

atagataggt caatggggca aactggaagt ctagaaataa agttgtgcat atattggaaa 27000

ttagtgcaag ataaaagtgt ctttttacat cagaaagggg aaagatggat tatttagtta 27060

atggtgttgg gttatctgac tgtacataga aggaaggtgg gtaattattt acccagtacc 27120

aatactggat tacctagtat tatgtaccca gtacagtttg tcagcaacaa aaggcaaact 27180

tttttattcc atgaagtgtt cttacaaatc agtaagaaat actaaatatg aacatcttca 27240

gagaaaaatg aacatttttg aaaacttatt atgaaaagaa ttaaacatac acaagagaga 27300

atagtgcgct gaatgctcag caatgatcag ctctcaccca gtcttgtttt atctgtattc 27360

ccctttctca acctgctcaa ttctcttttc cctcactggg ttattttgaa ataatttcaa 27420

ttctataatt ttatgtataa atatttcagt gtggatgtct aacagaatct ctattagacg 27480

tggacaaaaa aggcaaagaa ttttatagta cacaggaaaa aatacacagc caataaacct 27540

atgaagatat gctcaatctc atagtcgtca gggaaatgca aagtaaaaca gtgatataac 27600

attgtttttt aaaaccctga tgggcaaaga ctaaaaaggc ttgccagatt ggcattttca 27660

tctactgtca attgataaca gatatttctt tgcttggagt acagtggcac agtctggact 27720

cactgcaacc tctgcctccc aggttcaagt gattctcctg cctcagcctc ccgagtacct 27780

gggattacag gtgtgagcca ccacgcctgg ctcatttttt gtatttttag tagaagcagg 27840

gtttcaccat gttggccagg ctggtctcga attcctgacc tcaagtgatc tgcccactgc 27900

aggcatgagc cgctgcatgc agctggtaca gaaatttttt agatcagtca tttagaattt 27960

tatgtacata tcccttgatc taggaattct agaaactaat tagttcatag tatattgtat 28020

aaatgcgcac agatgaggat attatgagag cattatttgt atcaactaag caagccttta 28080

aaaaactctt atacagtaga atattatgct gatacattaa aagtgggcat aaccatactg 28140

atgtatagaa atatctaaaa tcataccgat ataagtgaaa acattcagaa tgcaggcata 28200

atcacagatt aaacagtaat ttatataaaa aacagaaaat ttatatgtgt attatgtcag 28260

tagcagattc aagtgaatct gacaaaatct gactctgggc aatgagaaca ttggaatgga 28320

ggagaaggta gtacatattt actttgtata ttatcacctt ttgtactatt tgagtctttt 28380

taactgtacg cagatacttt agagcagggg tccccaacac ccagccatgg acaggtactg 28440

gtccatggcc tgctaggaac cgggccacac agcaggaggt gagtggcagg caggtgagcc 28500

agtgagcatt actgcctgag tgctgcttcc tggcagtaga ttctcacagg agcacaaaac 28560

ctattgtgaa ctaaacatgg gagggatcca ggttgcctgg tccagtcctt gtgagaatct 28620

aactaatgtc tgatgatctg aggtggaaga gtttcatccc aaaaccatcc catcccatcc 28680

agtctcatgc catcccaccc ccaacacccc atggataaat ggtcttccac aaaaccagtc 28740

cctggtgcca aaaaggttag agatcactgc cttagaggct gctccctctt ggcacatctt 28800

gaatgtagga ctccttggtt ctgccattcc tggtaggtag tcagccagct tttgatagtt 28860

ctccccagag acttcatccc acaggcaagc catcccattc cacgtaaaac atctctaatg 28920

ttaggaaggc acgtattttg atgtgatatc tagaatcctc ccagctgttc ttcagaggaa 28980

cattactttt ataaagttga aaagaacgtt ttattgtatt ataaaactag gtcatttcag 29040

tgaatttcat ctattttcat gggtaactga ttcttatatc aaaacttgct tttgaaagta 29100

ctggaagcat aaattattac ttcaggccca tttgctttac tttgttcagc acattgaaca 29160

tcaaggagca actccctcga tctaaaattt ctagcattgg tgcttgtaat atcatttttc 29220

aagttgacat taatgctatc tttggaattc tcatggtaag tcagaagaaa gcagtttagt 29280

ggaactgttc tttctcccac tgaattgtat actgagatct gttatatttt ctgcatttta 29340

acccagaaag ttgttcaaga gaattgacca tgataagaca tctgtagctt attttgtatt 29400

tttttaatgg aaaattgtaa ctgactttta aatttaagat tgagtgtagc ctttcccaaa 29460

ccaatagcta atgtttttat aactatttag tgtaggagat tataataaaa tccacattgc 29520

ttaagatata aaatgtttgt gcagtaatag gctgtataaa aacagtaaat tgagattgta 29580

tcaggaataa tgtattataa accatatatg aaaccaggta ctaacttggt attctgcata 29640

gctttatcag aaaggcagag caaatactat ctcaaaatga agtataaaca aaatgaggtt 29700

cagtgagtga tgtggtttgg ctccatcccc acctggatct catcttgaat tgtagtcccc 29760

ataatcccca tgtgtagtgg gagggaccag gtggagataa ctgaatcata gaggcggttt 29820

cccccatcct gttctggtaa tagtgagtta gttctcacga gaactgatca ctttataagg 29880

gacttttccc ccctttttgct tggcacttct tcttcctgcc accatgtgaa gaaggacgtg 29940

tttgcctccc cgtctaccct aattgtaagg ttcctgaggc ctccccagcc atgctgaact 30000

gtgagtcagt tcaacctgtt tcttttataa attactgagt cttggatatg tcttcattag 30060

cagcgtgaga tcagattaat acagggaggc tacataattt gacccaagta gcaataaaca 30120

ataggggtga ggttgaaatc caggcccctg gtacttatgg ccttaagcta agtgaaataa 30180

gccagacaca gaaaaacaaa tactgcatga tttcatttat atgtggaacc taaaacactc 30240

aaactcatgg aaacaagagt agaagggtgg tgttaccagg gtttggatgt gggggaagtg 30300

aggcgatgtt ggtcaaaggg tgcaaacttg cagttatgag attaatacct aatgtacagc 30360

ctagtgacta gttaataata gtgaattgta cacttgaaaa cgtctgcgag agtaaatgtt 30420

aaatattctt accacacaga acaaaaaaag taactctgag gtgatggata tgttaattag 30480

cttgattgtg ataatcattt cacagtgtat acatatatca aaacatcacg ttgtatacat 30540

tgaatataca taatttttgt caattatact tcagtaaagc tagggaagaa taaaagaagt 30600

gacctaacca ggacacctat ctgtagctct atggtaaagc caaaagggat aataactttt 30660

gattatcaaa acttcatcat cattattatt ttttaagact gggtcttgct atgttactta 30720

ggctggtctc aaactcctag gctaagtgat cctcctgcct tggcctcccg acatattagg 30780

attataggca tgagccatca cacccagcca gttttgaagg tatctttatt acatttttt 30840

gtttaaatat ttaatagtaa gtgtttaact tgaagcattt ttttctgcct taaaattgat 30900

tttcccactc attttatgga tcaaaactat tatcagattt taattcccac tccaccacat 30960

tgtttataaa agttgacaat tatggaaagt aaagtaatac tgaatttttc taatgcctat 31020

ctttgacatg gaataaagat tataaaattt cttataactt gaatgagttt ttaaaaattg 31080

gacatctttt tataaaaatc tagcattgac catttcaaca taagttttac ttatctctga 31140

aatacaggta gtacctattt ttattaattt tcttaagtga tgctgagtga cactattttt 31200

gttttttttc acttttttctt tacttttttt ttgagacagg atctcagtct gctgccaagg 31260

ctagagtgca gtggtgtggt cttagctcac tgcagcctcg gcttcctggg ctcaagcgat 31320

gctgccacct cagcctcctg agtagctggg actacaggtt tgcaccacca ggcccagcag 31380

ttttaaagat tttttgtaga gatggggtct tgctgtgttg cccagactgg tcttgaactc 31440

ctggcctcag gcgagcctcc gacctctatc tcccaaagtg ctggaattat agacatcaac 31500

caccgtgcct ggccccagtg acactgtctt aattttgaat agggaagtat ctaatggtat 31560

taaaatggtc tggcagagaa ggggatatga ggcttggtga aaataagcac aggatgcacc 31620

atctttgagt aagtgttagt ttctgcagtg agccagcagc aacattctta gcagagccta 31680

gaaagatcga gtgagggctg tgtggtggtg cagcctctta agtctctctg gttccacaac 31740

atgctcagat tggtggcttt gatattttct ccatccagga cgcattgtgc taagcttagg 31800

gaaggtccag tggatattta ccaagcctct tatactgccc cgcatgttgc catgagacag 31860

cagcgttatc accttaaatg gtgcaaatac tccttgtgca taccctaccc ctgagatcta 31920

acatctggat tctggatact gtttcctatt cttccatctt gctgcatggt tcccaggtta 31980

tgtatatagt gtggctaggc accacacatg gccctggctc cttgcagcca tacagaggtg 32040

acctaactgg atgtaattgg gtatgtaccg ggtgttggct acctgtgcag gttgagggcc 32100

ttccacaggt ctagcaaagc aattcattgc ctttctgaat ttttgaatgc ttcatttgtg 32160

aaaccccttga tgtaataact gttgatatta tttctttttg aaaactcccc ttactcttcc 32220

ctgtttcttc atttgtaaac tggaaccgat agaaaagtac caaacttagg gttgttgtga 32280

ggcgtaaaag aaataataca gcccagagaa catagtatat actcagcaag tatttattaa 32340

tatgactact aagccagcat tggtgattga ttggctcata gtgtcttcta tttgccagat 32400

gttttcagag gctctgttca tgttcatacc catgtttgta aatgacagaa tgtaaatttc 32460

ttaatcctct gtcttctcct ttagcatcag ctcttgtccc caaagtaaaa gaactcagtc 32520

atccagaacc cagttttgta gatctatttt tcaaaattgg gcagttaata gaaaattaaa 32580

agcagtctag ggaaaagcct ttcctttggg tttgttgctt tcttttctgt cataataaga 32640

ctgtgcccaa actgtaggga aaaatcaaga aactgtaaaa tacatcatca gggtgtttat 32700

agtaaatgta aaacgttaag taacatttga gttaatctgt gcttgtacaa acctcagaag 32760

cttaaataat gaaccaatga catataattt agaaagtttt cattagactc tttgcgttgg 32820

tatttgcaat atcagatttg catgtcatca ttattagcct tcctctattt tgagtgttga 32880

ctaggtgcca ggcgtcatgt tgagaaattt atgtgcttat ttaattctca cactgactcc 32940

atgagataga tactccattt tacagatgag gaccccacat cataaccttt tggccagaat 33000

tacagttagt gttagaattt aaacctatgc agtctcattc caaatcctct gtctttactc 33060

ctccagaatg ctccattaaa tgaattgttt cttataatcc ggttgtttta acgttggaaa 33120

agaacttgag aacatttagc ccaaccaccc tatgaagttt ggcagtactt cttgccattc 33180

tttcaataga taatttattt gagtttaagg gagagtctat gaattaacac tagtaccaaa 33240

actcccatga gaaaataatg tagacagctt ttgttaaaaa agcagaattt ttaaaggtgt 33300

tcattcagtt atcttcttgc ctaacaagtt cctgtgttgt gatagacttt gaatttgtta 33360

aatatgaatt ggcttcctga ttctagctgt tttgccagag gcctgattta gagaagggat 33420

taaaccactg gtcaaccttg gatggaattt gggccagcag ttccttctcc acagcccctg 33480

acacttggct ttgtgccaag aaaatcctac aaaaggaaat tgatttactc tacccaagac 33540

agagttccgg aggctttggt tgtccattgt tagcttagaa gttggcgcag tgtgcgtgtg 33600

atccacgcct aaatagcaca gccttgctgt gcgtggtaga agttgggtta gtgttgacat 33660

gctgttgact caccctcccg aggatggaag ctctggcctg ggtcaagttg tggtcactgc 33720

agttaacagt ttgttgatct cagggagtat tccacagttg ctgatgtaat tgacaatgat 33780

tggagccagc tcttccccag attcaaatgg accaattaga ggacttgttg gttctgttta 33840

tcaactatgt aagtgagtac tgtgaagttg gcattgtttt tagtctgtat ttgggtaaga 33900

tgaaactctg ttctcagaca gtaatatctt tcaaaagtac aatgttactt attgtgacca 33960

aagtagggat gaagtttgca aattatttgg tgtaatgatt taatttggcc atccatgcag 34020

tgcagttctc taccagtgtg attgttctct ttgtaaaata ctcttacttt gccagaaaat 34080

tgtttgtttg tttgtttgtt tgtttgtttg tttgtttgtt ttgagacgga gtctcgctct 34140

gttgccaggc tggagtgcag tggcccgata ttggctcact gcatccttca agcaattctc 34200

ctccctcagc ctcctgagta gctgggacta caggtgtgtg ccaccacgtc cagctaattt 34260

ctgtattttt aatagagacg aggtttcatc atgttggcca ggatggtctt gatctcttga 34320

cctcgtgatc tgcctgcctc ggcctcctaa agtgctggga tacaggcgtg agccactgag 34380

ccctgttgaa aattcttatt aataagatgt ttctcataga atgtttcaaa aaattgtgac 34440

tggtttcaaa atcagatgat ttgcaagaat tagccatagt ataaacacat agttctcaaa 34500

ccgttttctg ggagtgggcc cagagatcta tttaacaaaa ccttgagtag agtctggtgc 34560

aagttaaaat tggagaacca ctaatgtaac cttaccttat ctgtggacca cattttgagc 34620

tttggaagaa ataacccttt ctatccttca caaggtaaca gatgattttt ttgcacaatt 34680

atttgataat gagcttatat ttgagattaa ggtatgcaca cgataatgta cattctcact 34740

ctaggtctgg ggaccttgat tctttgactc ttctgtcctt ttctctccag ttacttggtt 34800

ttgtgcatta acaaactttt caatttactt attttttttt acttatttac ttatttctca 34860

tcccttacgt aatgttgcat cattgttttt tgtagcctct gcagttcaag atactaatca 34920

ccccttttcta ccacattaaa atacagactc tacctaaaat catgtatggg agtaacttga 34980

tatatacgaa agtgtaaccg tgtcacaatt ccccgcccca ccccgccagt ctacataaaa 35040

ctgcaaacac tttattgctt accaagaaag tagacaataa tatcgaagaa agccctcctt 35100

ttcctcttct ttgaccaaca agggagcagt tcctgacaaa tgtcagtttg ctttttgagt 35160

tccttaggtt tctgtgttgt gtttgcaatg gataaatatt gagtaacagg tactgactgt 35220

attgtataca ttgaaaacta tccaccaaca gaatatttgc aggaggattt tgttttgttt 35280

tgttttgttt tgttttgttt tgttttctga gacaggctat ctctctgtca cccaggatgg 35340

agtgccatgg agtcatcatg gcttactgta gccttaacct ccttgtctca agcgatcctc 35400

ccgcctcagc ctcctaagta gctaggacta caggagagga acaccatgcc tggctaattt 35460

ttttttttt ttttgtagag acagagtttc gctgtgttgg ccaggctagt gttgaactcc 35520

tgggctcaag aaatctccca aagtgctggg attataggca tcagccactg tgcctggctt 35580

gagaatgaca ttctataagt agtttcagtc ccttagttta atcccatatt ttgatcctat 35640

aacatgtaca atatttgtgt atagtatatg atctgccaac tctctaagaa gattttaaaa 35700

cttattatgt taaatttcag acatatacat catccagctt caaaaattga ccacattttg 35760

ctgttcttgt ttcagcacct ccccctgccc cattttcttt tctgaagcat tttaaaataa 35820

ttctcaggta tcatatcatt ttacttctgt tcataggttt ctgaaaggat ttgatgcaga 35880

atgttattat taaaccagta tacagagaga aaggccactg gatattagta catgttttgg 35940

tttcagacgg tccttttaag agtatattaa atcacataag gattttctga gtacccatta 36000

gaaccacaaa aaatacctat gataccccttc ttactgcagt agaagatgag tttcctaggg 36060

tagcccttttg ttgatggaac aaacatgtat tttgtttcat caggaaaatc attggaacag 36120

ccatgactca gatccactaa atgaaggaac aaaaatagga cctgcctcac ctcctgattt 36180

ttttttaaat ctctaggatg agtaaccaga atatttttat gttgtgctaa gtaggtttgt 36240

ttgtttgttt tttactctga cttatattat ttgaattgta gaaatatatt gtttttactt 36300

ttttctttaa aattctatct ggagtttcta aatgagagat tgtagctcct aaaacctttc 36360

ttagttttgg tgtcttgctt tctgttctta gcgtctgtgg tcatttctaa ctcccagtga 36420

ggaaagagct ctctggtctt gtttctttgt taaatgaagg agcaaacctc cgtctcgttg 36480

atccactccc aacccacttg ttttgtaaca atgaaagtta tctcatactt aaaagacaac 36540

ttgaaattat aacacacctg taacaaagta aagggtatgg gtttttactt aggtttaaaa 36600

aaagggcagt aacccttttc ataaaaaagc aaaatttaga tgggatagaa cccccgttta 36660

tagaaaagat tttaaaatct catttgctct cattgaaacc ttaaccttct ctcaaatact 36720

ggcgcacctc tgaggaactt caaatacggt ttgaaaacta atggtttaag gagggccagg 36780

cgcagtggct catgcctgta accccagcac tttgggaggc cgaggtgggc ggatcacttg 36840

atgttagcct gggcaacatg gccaaatgct gtctctactg aaaataggaa aaattagctg 36900

ggtgtggtgg cgcatgcctg tagtcccagc tactcaggag gcggaggtgg aggcgggagg 36960

atctcttgaa cccaggaggc ataggtgcag tgagcagaga tggatctctt gaacccagga 37020

ggcataggtg cagtgagcag agatcgcgcc actgcactcc agcctgggtg acattgagac 37080

tgtctcaaaa aggaagacga atggtctaag gaaactagtt tgtggtttct cagcggagaa 37140

tgacattcta gtttctacag atctggcaac agaagacagg cacataaact ggcctgcttt 37200

ggagtcaggg ccaagactta aatccagatt taaaaccagc ttttttttct tcttcttcta 37260

aaacaaccaa cctgtgtttt aggtccagtg tctgccttgt aagttgctca aagctcagat 37320

acaaggaagt aatcagcaca cattttgtg ataacattcc tgaaaagaaa aagatgaggt 37380

ggactaaggt aaatacactg ctccttaaaa atccatattt ttagattatt tataaatcaa 37440

atgggcatgg ttaccaaaga tgaattctag aggtgtaaaa ctccagtctt atacctcaaa 37500

tttcagtttt ccttagggag caaaacactt ccatgatctt actgaggacc taaaaaagcc 37560

tgtacatatt ttaaaaatag cactccctag ataaagcctg atggatccag ggtacagtag 37620

aatcatgaaa ttgcctgttt ctttttaaaa gatgtatatg attgctcggt ggctgtatat 37680

tgtccatcgt gtgcgtgcct gtgtggtatg ttggttcttt cagagaggca gtggcgtgca 37740

gagtgagagg atcacagatg tgtatgtgac aaaactattt cttttctttc ttttcttttc 37800

tttctttctt tctttctttc tttctttctt ttctttcttt tcttttcttt tcttttcttt 37860

tttctttttt gagacagagt ctcactctgt tgcccaggct ggagtgcaat ggtgtgatct 37920

tggcttactg caacctctgc ctcctgggtt caagcgattc tcctgcctca gcctcctgag 37980

tagctggatt acaggtgtgc accacgatgc ctggctaatt tttgtatttt tagtagaggc 38040

agggtttcac tgtgttgttc aggctggtct cgaacttctg acctcgtgat ccgcctgcct 38100

cggccaccca gcgtgctggg attacaggtg tgagccaccg tgcctggctg acaaaactat 38160

ttctaaaaca caagtccaga tattcctacc aagggctctc tggggcttcg ttttgattta 38220

tatgcaaaac actcctaatg tggtgacatt ggggagataa agatctggga tgatgagaga 38280

gaaaggcagg taggacacat gcccttccag taactttcca gctagggctt gcatttaacc 38340

tctgatggag gcctcaccat ccaggcagat gtacttgctt aggaatgagt ttgagataat 38400

aaggctaaat gtgctgcctt ctgtatataa tttgcatttg tcctaatgta cgactaagga 38460

aatgaaaaat caaagtttga gtgactaaaa taaaagaggt ctgtggagta attggattga 38520

atttgcacca agtcaaggag aaaacttctg tattttgtat gttttgtcat ggttctatga 38580

ttacttgtta gaaagtgata taaaattcaa taacttagtt tgatatgaac ttggctatct 38640

ttaagttata gaagtcgtgc atataatgtg gctgttttca acccccatac cctttctgag 38700

tggttggaga tgtcttgaat ttcgaagtga gaaggtctgg tgctgttaca tagataatca 38760

tgttagccag ctttaccttc tgataagctc tcaatttaag aaagtacttc taatcctggc 38820

tttatctttg gcttgctatc ttattatgca cagagcataa ttgtaagaag ggaataatat 38880

ctcttgctgt ctattcacta agaatagtgt gaggacaggg ctcttaaaaa catgaagaga 38940

tgggcactat tgtatagata tagagatttg atgaaatgtt aaaatgttgg atgattttaa 39000

atgacaagtg gagtggtgag aagtttattt ttaaccttat gtggatacct tggatattta 39060

gaaacatcga agttttaagg aagaacaaat atcttgactc caagaaaatg gtcatgtgat 39120

actgtggcat ctatttggtc ttcctgatgt atatgtttcc tgacatttag ctcctaaaat 39180

ccttggaatc tccagtgcta agaaggtctt atatgctaat gagatgactg gtggctgggt 39240

aacctaccat gtgattagag ggttaggact ttcagtcacc ctccccaacc tccaggagct 39300

gaagtttgag ttgataaact aatgatcaat gatacctaca taatgaagct ttcttaacaa 39360

ccctgaagga ccgcgttctg ggaacttcca gatagctgaa cacatggagg ttcctggagg 39420

gttggatgtc aggaaagggc atggaatctc gttttctctt cagccgcacc tcaccccgtg 39480

catctcttcc atctggctgt tcatctgtgt gtcctttgta atatccttta aaataaatgg 39540

gtgaatgtaa gcaagtattt ctcttagttc tctgaaggtg ctccagcaat gaatcaaaac 39600

gaagtaaggg gtctggggaa tggtagccag ttggtcagaa gcacaggcta caacctgggg 39660

cttgtgattg acatctgaag ttgggggagt tttgtggtac tgagccctca gcctgtggga 39720

tgtgtaatct ccaagtacag tgtcagaatc agttgaatt agaggacact cagctggcat 39780

ccattattgg catgcagtat tccttgtcat gagcctgggc aacataggga gacctcatct 39840

ctacaaatat agctgggagt ggtggtgtgc acctgtggtt ccagctactc aggaggctga 39900

gtgggaagat cgcttgagtc caggaggcaa acattgcttc tcctccaaat gctgtacttt 39960

aacatgtttg gaaactcctg caaaggaatt tcaacataag cgaagtcaat gggttataaa 40020

ggactgaatg ccattttgta aatgtcagaa atcaaagtca caaccaagtt aagttctaga 40080

ttagggccag gaagagaaat gtattatctg gtcaaccata tcaaatctgt attttggtgg 40140

aagagcattt tcttatattg gttctgattg gtttgatacg gacagggaac tgttttcttt 40200

attccagtta tttgttttgt tttgtttctg agacagagtc tcgctctgtc gcccaggctg 40260

gagtgcagtg gtgcgatctc ggctcactgc aacctctgcc cctcaggttc aagcgattct 40320

cctgcctcag cctcccgagt agctgggatt acaagcgtgc tgtagttttt gtatttttag 40380

tagagatgag gtttcaccat cttggccagg ctggtcttca actcctgacc tcatgatccc 40440

acccgcctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccaccgcg cccggcctat 40500

tctagttgtt aatcagttaa catagccaaa agatatagaa taagattgta gactgaatcc 40560

atagtctaat gatttgtctt cctagtaatt gtgaataatt cagacattca aaattagtct 40620

ggcatcatac aaacattaga ctagtcctaa aatgaggata ttggcaagtg tgttaataaa 40680

aattgcatat gcagtattaa taggttcctt acgtaggctg ccgattactc aggaactgtc 40740

agatgttttg ttttgttttg tctttgagag atggggcagg gttttactct gctggagtgc 40800

agtggcacaa tcttggctga ctgcagcctt gacctgctgg gctcaagcga tcctccctcc 40860

acagcctcct aagtagctgg gactacaggc atgcaccacc atgcccagct aatttttgta 40920

tctttttta gagacggggt tttgccatgt tgcccaggct ggtctccaac tcctgagctc 40980

agggatctac ccacccatgc ctccctaagt gctgtgatta caggcatgag ccactgtgcc 41040

cagcccccag atttttaatc ttctctttga cattgagttt cagaaatgaa gtataaatgg 41100

tgaattttta gtgtagaata tgatgcacta ggaagatcac ttacccgttt attcactttc 41160

ttagaccatg tcaacccgat tctgaattta gggttctgtt gtgatggtgt tctttagaag 41220

tgattttaac actcaaaata ctatagtctg taacataatt tactgatttt ttaatttttg 41280

caaactaagt tgaagtaatc aagtatttat gagttctttg ggtgagacca tctgtcaaag 41340

aattctgggc ttaatggaga tacatatatg ttgtgaatac taaacagata tccaagtaat 41400

aaagcagaaa tcatatgctg tgtaacagaa atgtaaagtt ctgaattagt tcacgagtag 41460

gagagaaact ttttttaaa ggtagaggag aactaaaagt aatttcttaa aagagtgcct 41520

attttacatc ttgaatatta aaagtctaat tcagtgcctt gggatcttgt tcttttgta 41580

gattttgatt tgaatgaact tcagtttgct gaaatgtcta atgggtgcaa agtacagatt 41640

taattataag gttgagctaa aatcagaatt taagcatatg gcatatataa taccaattta 41700

atctttcccc cttaaattta gttatttta gtgagtccca aacaccatat ttgagacatc 41760

actttttct tttttaaaga gatagggtct ccctatgtga ggctggagtg cagtagctat 41820

tcacaggctc gatcatagca aactacagcc ttgaactcct ggccccagtg agtgtaatgt 41880

ctcaccatgc caaagtactt ttatcttaaa ttgcttattt ttttgtttat ttttttaact 41940

gactctgttt acaaaattaa ccttttatct agtgacagct agattgtatc acatttgtca 42000

tctatggaca actgatttttt agttgtttaa tatggtaagt ttattattgt ttttccttat 42060

ttaagaaaac aggatctgag tgaaaaaaaa aaaaatctta attcaactat cacgattcca 42120

gtaggaagta gacagacatt catctgtata cattaggtgt caaagtagag ttttgtggtt 42180

tatcattctg aagatttgag attcaagaca tgactatctt tcagtcatat tgtgcaatag 42240

ataacatata atgtttctca ctgatgagaa cagttggtta gatctctcag atgacttgaa 42300

ttaggtatta gttcaagtca gttgtcagta agtttggctt tatcgttcag aggagcttct 42360

tatgactgga catttctcaa gtattgccgt attggtcatt tggctatcaa tgcttaaatt 42420

atactcagta tagtataaat tttcttattt cccttattta agcatgcctc cattacactg 42480

ttgttgtctc taataagagt ttaataatct ttgttttggc ttagtaaaaa gagccaacaa 42540

atatatgagt gactgactga gtgtattgct ctatgcgcaa ttgtcttaaa ggaaaaacgt 42600

ttatagaatc actgtgaaca ataaaatggt tgcatttcgc tggaaaacct cggtgctcct 42660

ttggtaaata atgaagtgtt ttgttttacg ggccttttca ctacttcatt gacaacagac 42720

ctttttttt aaattaatta attaatttat ttatttattt atttattttt tgaggtggcg 42780

tttcgctctt gttacctggg ccggagtgca gtggtgcgat cttggctcac cgcaacctcc 42840

gcctcctggg ttcaagcgat tctcctgcct cagcctcctg agtagctggg attacgggtg 42900

agtgccacca cgcccagcta attttatatt tttagtagag aaggggtttc tccatgttgg 42960

tcaggctggt ctcgaactcc cgacctcacg tgatccacct gcctcggcct cccaaagtgc 43020

tgggattaca ggcgggagcc actgcatctg accaacaaca tatatttata ttacccagta 43080

ataggcatag tctaaggaag ataatagaat ttattcttag tagtgaactc tttggctttt 43140

gaagcagaat tttttttct ttgttctttt ctgtgatagt aaggaaggaa ggaagggaag 43200

gctactacta aaaatataaa ttgctaaata gaagtcaagt ctctgggtgt tgaagctcac 43260

atattggtgc tgtccagacc tgacgcatct agaaacagga atttgccctt agcgtaagct 43320

tagccaaatg gttgagtcat ttctaagtat tttaacatta tagaatgcct taggaaatgt 43380

catgaatatc taaaacaggt cttcttgagg attttattag tttcttaaaa catggaaagg 43440

aacttgattc tcagtgctgg tacctaaaat tcaaagacat tagttgtgag ttgctgtgct 43500

cctcagctct aagccacagt tgtcatggcc aagcctgtct ccttatggag agtggccttg 43560

ctgtttcctg cagagcttct cttgtgcctg gcttgtgcct ggaagtcagc gtgtcaccac 43620

ttcagagaga cactatagaa gcttggtgat cttcaaacaa gaacttaaaa caaagaagtt 43680

ttctttcaca gatatcttaa aacttgtagc taaataaaac gtgaataact gtgagagcct 43740

cattacagca atttttaaaa aagcagtaca tgttttgttg tatcttaaac atcacagaat 43800

ggtattgtgt gtccagtttt gtttgtaaaa tgtaaccttc gtgtgaatga ccatctattc 43860

ctttcttttt ggaaggttag tttgtcagct gttgtgtgat gctcaacatt ttatgtaatg 43920

acatttagca caacgtttca atataacatc tcaggaaaac atttaagaaa tagtgaagtt 43980

ctctgggtat tacattaatc atattaatta cctgttgctt ttaatttatc accgtatcac 44040

cctaatatca caaggcatgt gtagtactat tttgtaaaga ttttctaaag accttccctc 44100

tataggaagg aaaatttaat tcagaaattg ggctgaactc tctttcactt gtgtgaaaat 44160

gggaaaatta gaagtaattt gtatttttta ttgtgaaatc agtgtaggaa cctgtgctcg 44220

tatcatggaa acaacagcac taatgttttt ctcccctcgg gtgtgggctt tgctgcagat 44280

atccatgtct tctacttttt ctgttcttag ttcttattca cttattgtct atacttcgtg 44340

tcactttatt gaatttcaca aatgcaattt aggaatccag ggatgtgata aaatttgtgc 44400

atctgcttgt cattagccat ctcacgttta tatcgctaag tgaaaattta acttagtttg 44460

gaacaaacca ccatgattta gttcacctgt atagtttaaa agacctaaga cctgaaattt 44520

ttttttttt ttgaaacgga gtctcactct gtcacccagg ctggaataca tggtgtgatc 44580

tcagctcact gcaacctctg cctcccgggt tcaagcaatt ctctgcttca gcctcctgag 44640

tagctgggat tacaggcagc tgccaccacg catggctaat ttttgtattt ttagtagaga 44700

cggggtttca ccatcttggc caggctggtc ttgaactcct aacctcatga tccacctgcc 44760

tcggcttccc aaagtgctgg gattacaggc gtgagccatg gtgcctgtcc aagacctgga 44820

attttacact gcattgggac cttataaaat tcttgacttg taccctttg gcattttctg 44880

aatgctcatg atttgcttct gaaatatttt aggcctttgg aaacactcct tcattctaat 44940

cctctctttt cttgctctca attcttcatg tcatgtaatt attttgccta gagccaaatc 45000

tgatgtgtta ttataatcat catttctgca ggagcttggt aacactcctg cttttgttcc 45060

ctttaaggct tcttttggtt ttgtttattt tgtttcactc agaatgatct ggttaagttt 45120

tgcttgatca tccatttcaa atctcttagt acatttttca aattcagttc caagcatgtt 45180

aaatgtgtca caatggaagt ggcccacggt caaatacatt ttgggaaacc ttggttttaa 45240

aaaagttaaa ctgacttcat tattacggtt tttttttca aaagcctcca gtatccatct 45300

tgaatgatcc atttcccata tgtgttttat gacagaattc tccccactcc caggtaataa 45360

ctgttgacat tttctgaaaa ctgtttttga gaacactgaa ttagatatga aatgaggcat 45420

ttattcatac ttcgaaacga atgtcttaaa cctcactggg ccattttgag tatacattac 45480

tagtgatata tttaataact tagtggtata agcatgcaat aacaaatttc ttacacaaga 45540

gaagttctgt gtagaaacaa atttaatact gtggctaaag aaatgaacca aaaaaattta 45600

atatcttgaa atttgcttct tagctctgtt tagaatcatt gtgattcacg gatagtaaat 45660

tgtcagagtg gacttcatga accttatatc agacattctg aaaagagcta aaattgccat 45720

taaactgcat gagttaaaat atcttagata gtttaaaaat actatgtaga cttggtgagt 45780

cagatctgcc acactgagcg tgtagctggg gttgacgaca cacgtgttgc agtgtcgtta 45840

ccagtttgtc tcttttagag acaacttggc aggcagacgt cttgcagata aacaaggaaa 45900

gattgtctat tttaaatggc ataagacatt ctttaaacca gtgtgtcata tgtggttata 45960

tagtcagcat tttctttagt gcaggaaatc ctctctcagg gttcctgaat aaatagcagg 46020

tatctttgta gggatagctc gcaggagatt tcaaatgctg tgtattcatc agttcaggct 46080

ccccagatgt cttacgaacg tgctcatttt agttttcttt tcttttccct cttcctgcta 46140

gatacaagtt gagacaatat gattagctct taaagtgctt actctccatt ttatgtatat 46200

tactgcattt taatcctcat aatatcctgt gaggtgggat gttactatgt ccatttgaga 46260

gataaaggaa atcaagaggt aaagttaact ggctttctcc aaacagctgg taattactaa 46320

atacagaatt gacttttgcc ttttgattcc aaagatcata ttggtacttt catgtgtggg 46380

tcccttcagc cagttcctac agtgaccctg acccagctgt aagtcccctg aggtctctag 46440

agatatagac agtgatggat tagaccctgt tcatagttgc agatacaaga catagagagg 46500

tttctagcaa taatttttt agttatatat tttcataggg cttttgattt atgtaaccta 46560

ttagtatata tttgttattc cagtagagtt aatacattat tcaaagagat tccagttttt 46620

aagccttttc tccgtttgtc taagttgttc attatgaaat gattggctag aatttgaaag 46680

tctttaccta cagagagatt ctgactggct tgcttggtct tggaacccta gttatgagtg 46740

cattgtcttg cttcctggtg aactttgccc agaaatagtt accacctcat ttttttttt 46800

taaatgaaag ctggataatt aaccctcaag atttcttaat taaaagatta ctattataaa 46860

ttgacccaca gggagttaat acaataaaat tatttttgat cattttatat gaaataatta 46920

tggggcaatc ttctgtaatc ttgagttgaa ggggttatct tgcttaatgt taataacttt 46980

tgatacacca actacctttt aaaaattaac gttttttttt tttgcttctg tggaagggag 47040

gctgtatttt gtaggattta cagtttacat agttattgtt ttatatgatg tcagttggat 47100

taattatgtt ttgagtggaa actctgtttg gttcaaccaa tatttgaatg ctaattttgt 47160

tctgtgaaca aatagaaata cagagaacag taagacatga ctctttcccc ctaagtaaag 47220

gcttaggttg gagttttcaa cctgggaatt actgacattt tgagccaaat aattgtttat 47280

gttgggtggg ggagggccta cagcggaggc tgcctgtaca ttgtaggatg tttagtaaca 47340

tccctagctt ctacctacta gatagatgcc agtagcacca cccaagtcgt gacaatcatc 47400

tttgccaaga actttgaacc tctacctaga aacagttcat agggctcaaa aagcaaagtg 47460

gcctaggacc catgtagtta acaagcttac cctgttggag aaccactgca tagctgaaca 47520

acatgggtga gactagtgtc agggtaaagg agctcttgac tggagattgg ccgtacacag 47580

aaaacaaagt gagtgttatg gatatttggg gatttacctt cattagggca cagttggtta 47640

gcgttaggtg tacaccaaca ttattccctc tttagaaaca gccatgcacg taacatttta 47700

gcacatctga agaggcactt ctattctaat tacctaaaat tcttattatc tagaattaca 47760

tgctatgaac aacagcagta aagtcagaag ccagaatcta tgtgatgtta tctgttttgc 47820

gatcacagtt gtgttcttct cttagtttat ttgaacaagt ttgtgaaaaa atttttgtgc 47880

ttatgtaaat actctttgct tagatttttt ggtagaatgt aaatctttcc cacacagtgc 47940

aataccccctc ctgcccaagg gcgagatata gattgtacag tttgttattt ctgtgtttta 48000

gggcttattc ctctgtagac atgtcaaaaa gacatccgtc gggggtaagg aatgcattag 48060

caattcaagc tgataatctg catggtgaga gtccagataa ttttttcccc aggtcacata 48120

ggcagctctg cacaagtctg ttaaacatat gctagttttg aaaattaaaa taagttccca 48180

tcactcaagg caatgaaacg tagatgaatt gctctgccag attgactctt agaactcctg 48240

atgtgatgtg gggctagaca gaatgggatg tttgctaata aatcagggag gtagtgattg 48300

ttttccttct ttttctcccc caccccccgtc aggacaaact cacattctgt agcctggtgc 48360

actctaataa tgcctgttga ccttggccat gaaagcactc tagactcacc ccctaaacac 48420

cgcaccgaat gtgctcatcc ttgaaattta caagccttag aatcttccct acctccactc 48480

ctgtttactg cctcctgtta ctcctggtgc ttccagtcag accgtagtct tggctgtgca 48540

gtacctttag gagccctcaa aaatgtttaa tttcttttaa aatcagaagg aaaaataaag 48600

aacaagataa taatcatgaa tatacaataa tgaatccagc ctgacttaga gttgtcttta 48660

taccaatcaa cagagcccta aaatatagct tttaatgttt ttttaagaga gaaagaggcc 48720

cacgaaagtt gtcctggggc ccccgcatcc tcctcataca ctggtgggat gctgctcttg 48780

cttgctttgg aatgtggcag cagctcccag tgacttcaca cgtttattac aaattcaagg 48840

tcatttggac gctagccttg tgctaccttt catgcttcct gtccgaccca tactcagcct 48900

gggcatgttt tctgctctga tctttggtct gccttccttc tccttctcca agtcaaacca 48960

gtcactcttt cctgagagct cttcggtgta cccttgccag acctctgcat taacactcca 49020

gcacctttgg ttagccaatt tggccttatt tgtgtctcca ccattggatt atctgtccat 49080

caaggtcagg aatgttttcg ggttacccca ctgtccccaa ctttgaatat gttcactgcc 49140

tggaaaatgt ttatctgaat ataaggcatc aagccagaac ttgcccaaaa cttaacctag 49200

gactcaaaca gctttgaaat cttatctgtg tagagtggga acggcatgtg tttgataacc 49260

atcagcattt gctgttttgc ttagccatca acaatccgtt tctatctctt cctcatagta 49320

ttttcagctg tatttttgta cagcagtcat tcacgttagg tgttaggtta cactgaaatc 49380

tctgacaacc agttctgtgc tactgaaggc ttttagcagc aggattaaaa aaatagttga 49440

ttgcacattc gaagtctcac tgctcacact gtttatgtaa ttcttggagt ccagttagat 49500

catctgattt ttaaaatgtt gcctgaatta caaaggagtt caggaatgtg ttatcaaaga 49560

attaggaaat taacattgaa atttattgag caacatagct aataggttgt cttgcttttt 49620

aagccttctt gttttctagg aggagcctga agtccgtgga caagttgaac tgtagctggt 49680

atttaggaat tggtaaagac agaggtgtgg atgctatgtt ttcttttctc tgttaggaaa 49740

ttactctcct ggtgccacaa taaaaaattt cacaggtatc taaagtggaa tttattttgt 49800

attgttccac acctttgtca ataattacat tttctacctt ctagtttatt actgttatta 49860

ttttcatgc caggtgtttc ttaattgttg gcataagtat ttattgaatg cttatatgtg 49920

ggagtgagag agtcaggcca gtgctaaaga gtagggaata acccctagac agtgaagtaa 49980

cttttgtctt gtttgcacat taaaaaaaaa aaaagattag gaatccttgc tctatatact 50040

agaaatgttt gatgttctct tttcttctct tcaaacagag aaaacttaga tgaatactta 50100

taggctctac tgtcaactaa ctgcaccctc ctaatattgg cgtctgcata tttttaccat 50160

tgtcaatatc agattgcctc tgatgttgtg tcactgaaac tgatagtaac attacatcca 50220

agagtaagac tgcagtgtga ttttttggctc ttggtcttct gttctttcgg caacaatttt 50280

ttataaatat agtcaagaaa atagaaataa gagtcttcac tgctacctcc ccttcagaat 50340

tattttctcc tagtattgtg gttcctgata gcctttattc ctatagaaat ggcaattcga 50400

aaaattcctt ctgtgaatct gagggctcta caaagggaga gcttctttga tagtgctttg 50460

gtgtaagtta tttaagaagg acaatctacc caggcttatc aagcaaataa cctggaattt 50520

aaacctggag tattctttag tgttccaagt ctgcaggaaa agaagtaatc ttggcttaaa 50580

ctaaataagt taacagaata caatttgaac aatgaacaag aatgctgttt gaaaattatc 50640

ttgggttttt atgtcaagtt aatattctca ctgaatttct attatgtttg taaagcagct 50700

ttctcctaga ccaaaaatcc tagtaataaa accacaacag tatgagagtt ataagcacac 50760

agtaaaggct gatgagtaaa tgttatgaca ctttgaaagg aaataaacca gacgatataa 50820

tgtaaatatc ctttgtgctt atcaaaaata agtgacttca tgttctgttc ctgcaatatt 50880

tctgtaaatc tgctaaaaat agaaaggtaa aggtctaaga tcataaatct ctgatgccct 50940

ttccttaaaa gtaaggaatt cttgtcttgg attcttatat aatatactta tttataatct 51000

cacttgttct gattgcaggt ggcctcttac tatctttaca tccatgtgaa tgtgtgtgct 51060

ttgatgtgta catatgagag acaagaacaa aagtaaatgt caaatatccg aattcctgtt 51120

tcagtgagct ttcacggagt aaattctttt tgtctacttg cctgtgatct cttctaatat 51180

gacttgcgtt aatgaccttt aagaaatctt ttaataaaat aaaaaatttt attaaaatct 51240

tttaataaaa aaattttatt aaaatcttct aataaaaaat tttattaaaa tcttcttcat 51300

acgtgttact tgaatttact catggcaagg accagttagt accattttat gaaatcacaa 51360

gctcatgggc ttgtgataaa acatataagt gctttaaatt tggcattggt aacggcaggc 51420

cgactcactt gaaaaatgct ctgaactgct ctgcctcatg ctggtgggaa gtcagatgga 51480

aatgactttc tagagagttt agctggcctc caagcttagt gggtactcac tctccttatc 51540

ccccgatagc tgctctgaga ttttaatgca cattgaagac aatatgataa cttaacctgg 51600

aaaattagca ttttggtaag ggtctttaac ttcattagta ttttcatacc actttggtat 51660

tagaaattgt aaagatatta aagggtatgg acaatgtgga atgtatgtac cagactcagc 51720

agtgtatact gactccctca ctatagccca gaactggaaa tcccgctaac tacctctccc 51780

catcctagcc tgaattgccc tctccaccta tgttggtttt acaatggcct gacgcctgaa 51840

agctggtaga aactgtatag gaaaataggg ttgggataaa tttctgggct gacaaaggat 51900

agaggaatat gcttcttttt ccccttgtcc aagtatatca gcaactctaa gatgcagatt 51960

tatcagtatg gctctactgg gcatgttcta gttaaatggt agacccacta cctcttctgg 52020

aatcttgttt tccattatat tcccacctgc agcttttcaa agacttattc tcttctctaa 52080

tggtctcttg gttctttttt ttgcccatgc tctacgttcc gagtgggtca acattgcagt 52140

gggtcaatga gaagaaatag aggggaaaaa taaaagaacc agaaagaaac ctgttaagtt 52200

tgcacttact tgtgcattaa gcatattagc gtaagcctta aactctagaa aactcactgt 52260

agtgctgtaa agtaccactg ataaagtaaa agttcatttt tatgctgtgt cgttatttag 52320

tgatgaatat gatattgcat aaaagatgag gatctgtaag gccaggcgcg gtggctcacg 52380

aggtcaggag ttcgagatca gcctgaccaa catgatgaaa ccccatctct actaaaaata 52440

caaaaattag ccgggtgtgg tgacgcgcgc ctgtaatccc agctactcag gaggctgagg 52500

caggagaatc gcttgaacca gggaagtgga ggttgcagtg agctgagatc acgctactgc 52560

actccagcct gggcgacaga gtgagactcc gtctccaaaa aaaaaagatg aggatctgtg 52620

tataactgcc aggtgttgtg tgaggtacca tgaataacct ggcaatatcc taactgtgca 52680

ggtatgagga gtgaccccca ggaatataat tgcaattaaa cttgcaaatt atgtggggat 52740

actctatttc agggcaataa aataaattat gtctagagct cataactctt acacatattt 52800

ggctaggtct atgcagcaaa acccaggtga taactgaggc tttaactttg ggatttgttt 52860

ggtgctgact ctgccacatg gtgaaatttg gtaggatctc agtgcgagtg tcacatgatc 52920

agtctgcttg acccaacatg ccagaattcc atttctcagc ccactctctt ctctgcatac 52980

atacctacct cccggagagg gctgggcggg agcctacgtg tggcaagagc cctcactgct 53040

tttgttacac agatttcaac acatatggct tgatggagtg tgattgcagt agcatgaatg 53100

tttggtgatg aaatttgcat gtcctttgct gggagaagta taattataag atttttgtat 53160

tcacatagcc acatgtgagg tatgagcagg aacggggtct atttaatagc attagattgc 53220

tttcagattt gaaatatttc cttttagaaa tatattgtgt aaacaaaata tgtttaattt 53280

tttttaaaaa ctatgccttt gtacaaattg tttatcattt gcagaggtct aaaaaatgta 53340

ggagaaaaga agctcacaaa atcaatcaga tctaaagatt gcaaagattg attaccatct 53400

ccttaaaagc ttcagtacat gtgtttacag tatcattcta tttgcctctg ctcagattct 53460

ttccaattct aggacaaccc aaagtgtata gatcataagc cataactgat cctaccttac 53520

ataatacatt aaatataaaa tatttatggc caggcatggt gaccagttct gtaatcccag 53580

cactttagga gaccaaggca ggaggaacac ttgaggccag gaagttgaga ccagcctcgg 53640

caacatactg agaccttgtc tctacagaaa aattagccag gtatggtggt atgggcctgt 53700

actcccagct gcctaaaaaa aggcaacttg agaaagtttc taccttctga aacaatctat 53760

gccttgattc tatcacttag tattttagtt attcctatca aatacatgac tgtgttaatt 53820

tcttttgcca caaaaatgct gcaaagccac aaactcactc caaaatttag tggcttagaa 53880

caataaccat ttattatagc ccacaagctc aagggtcagc tgatcccggc ttagcttggc 53940

tacatttgat ataaaacagt agaaatttag aaattgaata tatgtagaat atctcttgta 54000

ccaaaaatga agaggaataa tagattttga ttttttctttg ttgtattctg tgctgggtgc 54060

taatctgtcc tagctgtcag aacaagtaga agccatactg gaaaatcatt tatttgttac 54120

tatcaaattt atttcagtga atgccattca aaccactctc tctgaggagc ccagttacca 54180

agtcctccac cttgttagca acatggactt aaatgcacta attctagaat gagatcttag 54240

caaagtacca gcatttgaga tttgtgcaaa ttgagctctt aaactgtgtg tatatgtgtg 54300

tgtgtgtgtg tgtgttcatt ctagcactcc cactacatac catacaagta gctgtatagc 54360

aggtatatat acatgtgtat atgtacatag gtaggtatat gtcaactgtt gaaaaactag 54420

aaaatacaca ttaaataaag taagggttga taaacattag tagttggaac attgggagat 54480

ttggacttct actttgcaga ttcagttggc tgcattagat ttaaggaaag aactaacttt 54540

ggagaaattt gtgtttgcat ttcaggagag atttcttaaa gaggaaacta ccagaggtta 54600

gtagatatta acatctagtg atttaaattt gagaaatgca aattagacat ttaagctgtg 54660

ggtttgcttc ccgttttact tgctctaaaa gtaatttttt taaaagccag taacaaagac 54720

atgcaaaata gtactgccat gggggaaaaa ttacttgaaa ataatattca agattgaaga 54780

attaaaaaag cttgacatct agtaccagga atgccagctg gcttgttctg tcaaaaagca 54840

agcatgtgct ttggaataac actcttgagt agactctagg cgggttttga gcccttctga 54900

ttatctaaat agatgtggaa gtgacttatc ttggtttttc tgagtcaaat gagataatga 54960

gcaaaggcct tagtaggtct ttgatttttg cctctaaccc tttttctatc tgcatgttca 55020

caaggtcaag gctgatgaga tatggcaata ttgagagagt cagaatagga taaagatctc 55080

aaatactata tatatatttt tttttcattt ttttttccct ttggtgactg tatgagacat 55140

gtcagtaaaa ctttaaagac aggccaggcg ttgtggctca tgcgtataat cccagcactt 55200

tgggaggccg aggcgggcag atcacttgag gtcaggagtg gcaacatggc aaaaacccgt 55260

ctctactaaa aaatacaaaa attagccagg cgtagtggtg cacgcctgta gtcccagcta 55320

ctcaggaggt taaagcacaa gaatcgcttg aacccaggag gcagaggttg cggtgagccg 55380

agatcacccc gctgcactcc agcctgggcg actgagcaag actctgtctc agaaaacgaa 55440

acaaaacaaa agacacacag aaaaactgta aagacagaat gaaagagatg aacttttac 55500

atctcgctca tttcatcaca tactatatag tatgtgtatg gtttcatata tgttagtgtg 55560

tgtgtatgta tatatatgaa gttaaaagaa aacattcacc ttttaagact aaatggacat 55620

tgactagatt gtaaactgtt tttgaggcta agagtttgtt tgccatgcat aaggctctat 55680

ttttgtaat tccactttta tattcattta tatcagtcct agcagtagat gccactctta 55740

ctgggtcctg cctaaatgca tgcttcaaat gttggttatt aatttcacga gtagtgaata 55800

acaaagactc ctattgaggg acctcttgat ttcctactgg gcaccagcag caagcatgac 55860

ttactggcct tcttatgagt gggtaggagt tttgggtcaa cttgagaaca tctatccttt 55920

gagtagtaaa aaagcttggt attaggttgg cacaaaagta attgcgattt ttgcaccaat 55980

ctaatatcaa cagaggccgt gaaaaacatc aagggaggat agcttgtaat tagaagccag 56040

atcaacagtg acccaaaaag aatttcaggt ttccaggagt gaaatatgta gattactcct 56100

ctgaaaggaa ttgtttttct cctattcgct ttcatggcaa atcatttttt aagccgaaac 56160

tcaagctctg aaataattgt gtagcaaata gtggctgtga atagatgtgg caactctcca 56220

caagggtaaa tagaaaccac ttgcagtttc agtcatcaca ttttatttt cttttttaat 56280

agcttctcta tttttgctca ccacaaatac atgcacacac acacacaggg gcaaagcctt 56340

ggaaaattgc aattttccat tttaatttga gagacagccc ggtcacatta acagaaccct 56400

tgacggaata ggttgaattc ccttctctgt ccctataacc ccatggcctt ggacatatcc 56460

ttacctggtg ccctttcctc cctcttatgg tccacttttg tgattctgat tttaatttca 56520

gttctctgtt agtgatgaaa tgagcaactg cagatgttcc gcttacactg gaaatacttt 56580

tttggcattt aaaagaaaac cctacagatg aattattccc ctgaaagggg ttcactcaga 56640

ttttctagat tatgattcta gaaaatagtt ctttacattt gacaatggag aatttaaatg 56700

ttttaatatg aaaatgtaaa gcactcttgt ggggtatagt tgaattatgc ccaggttaag 56760

ggaatccagt atttatgtca ggaaaccatg gatgtgatag aaatagtatc gctacaaagc 56820

tgggcacagt ggctcatgcc tgtaatccca acattttggg aggccgaggc aggaggatca 56880

cttgaggcca ggagttcgag accagcctgg ccaacatggt gaaaccctgt ctctactaaa 56940

aatacaaaaa ttatctgggc gtggtggcac aggcctgtag tcccagctac ttgggaggct 57000

gaggcaggag aatagcttga acctaggagg cggagaggtt gcagtgagcc gagatcatgc 57060

cactgcactc tagtctgggt ggtggagtgt gacagtgtat ccaaaaaaaa atactgagat 57120

tatgcaagaa tctgactcga agaagtttga actgattaaa aagtaccaaa tacttcatta 57180

tatgaggcca gctatttaga ctagtcagcg ggtggttcaa atgcagaaaa cagatggctt 57240

tcattagcca gaaaccttaa aattacataa atccacggat gcaactaagc tatggatctg 57300

tgccctctcc ttgccaaaca ggacctctca gctagcaaaa cagagagctc cttgttcact 57360

tttccctcct agttgagacc ctgttgggga ggaatgctgc caagcctgct ctataaggaa 57420

ttttgatctc ctagatgata acagagagaa acttttgga gaaagggaac accctgtttg 57480

aaaggacaac aagagaactt gttcaagaag gtggctttgc atttaattga aaattgtagc 57540

aactgtaggc gtagggtttc cagattcaca tctgcagact ggtccagatt aggtatatat 57600

gtttatattc gtttatgtta tcccccttaag cctcttttaa agccatttct aaaaattgct 57660

ttggaaagtc catttcactt cagtattctt tatattgtgg ctcaaaaata tttttttct 57720

ggtaacaaaa atattttctt tctgttttta agacttgtag cattttaag tttgatatgt 57780

acgtctctgt agttcagagc acttggtaaa cagcctcttg cttttgaggc aatttatgaa 57840

tgcttcattg tttttagctg gttattttgt tcattgtcag gaacactgtt ttcccatggg 57900

aaagcatctc cagttttatg atgtcagtgg caagtcattc agtttacaag aattaccttc 57960

atattcagtc ttagaaaagc atagaccaca aacggccagt tatatcacag ttctcatctt 58020

ttaaatgttg tcttagattt ttgcaaagta atcttaactc accttagaat agtgttaaga 58080

cataaataga actaaaatgt agtagttaag tggttatatt tcccatctac taaggtattt 58140

atatttcttt tcttttagaa aataaaaatg tttaaaaaat taggaataat tatctttagg 58200

atgactttgt aagactgtgc ttttttactg gcagcaaata cctgccagat ttcaggtatt 58260

tggcaggtaa attgaatctt aaaagatttc aattttaaga gtgtccatat taacagatcc 58320

tgaataggac cctgtgtatc atttattaag tcatttcttg gaggcttcac tcaggaaaag 58380

ggagttaacc cttggatggc aatgtttaat gtggccacat ttccttctgg ctgaatgcca 58440

gggagtggct gcgcttagca accaggcttt gtttcataaa tgggttattt gatgcaggtg 58500

aggatgccgt gagttgtttg tcttgtttta attcagggag acaggcatat gtagtgaaag 58560

catggaattg tttgcagatg ggcttcagta agaataggaa ggtttctggt tcaatttgta 58620

tctccaagct aattgctctg atttccatat acacatctgg tgttggttcg gggggaaaaa 58680

attttacttg agaaacatgg cttttgtgag ttgatattta tttgtgaagg gcctcttgta 58740

atgtcaaatg taagaagatc tatacacaca accaatttta caatttctaa ttcaacagct 58800

taccctatta ttgaggattc gcagtttaaa ttattaaatg atctccactt gaagaaaata 58860

gagcatgtta atcatcacga ttctccaaac atttattttt aaagttaata ttaaatctca 58920

tctggtggaa aacctgacag gaactgaagc atatattttc tagtctaaac tctcattgtt 58980

aaaatgaaga caacatgaga cagttatagc gccgtaatca agttatttga aaaaaatgtt 59040

ttaaaaatta ccacttttg gtagtcaaca tacacacata tgccaacaga tggcattaaa 59100

aaatggcaag aacatgagac aattataggg tcataataaa tttatttgaa aaaaatgttt 59160

aaaaaattac cacttttga tagtcagcat acacacatat gccaacagat gacattaaaa 59220

tagctgtaaa gtcaagaagc agggaggatg acaaagtgaa aaatagaaga aatcaaagga 59280

agttaagtca aaagaggaaa aaaaaatgaa gcatttactt ggtttgtcag gtagggtgat 59340

ccagtgtatt ttgccaaaaa ctttcctggt tttagcacca aatgtctcag aacatggcag 59400

ctgatgacct ccctcacagt gagtgatccc agagagcaat gaagaattgt gatgcccttc 59460

atgaccttgt tttggatgtt acacatcatc atgcccttca gtgacctttc tggtagcaaa 59520

gggtttgttt ttaaaagagt tgcagcatct ttaagtctaa tatatacatg ctcggaagtt 59580

acaccatcat cacttctgct gtactccatt tgttgcacag acagaccctg atacattgtg 59640

gagtttccca gggtccatga atagcaggag gcagggacta ttgggggcct tcttggaggc 59700

tggctaccct ggggagagaa attgtcaatt tcctctcctt gcggggagga aatggaatca 59760

agtgcatttg tattgacaag aaggtagaac gctttcctta gacattgtaa tgaacagatt 59820

gtggataaac aaaagtacag agagagtttg aggcagagga ggagactgtt tcaacagaat 59880

atttaccagc tatggtaaag gctcattagt gtctccgtac agttaacaac atgctgccaa 59940

gactggaaat ctttgggaca ggaatgaatt cggaaggtga acagaataaa gtactgtggg 60000

aacaatggcg attccattag tggattgtac attccttacg ggcagggccc tccatagcat 60060

ctgatgtagg gccttatcca caggtatctg attattattt gactttcttt aatgtttttg 60120

cagtgttatt atctatacta cttatttcag taagattgac aacatttgca tttcgatttc 60180

taagatcaag acaatgaatt tcctcttaat ccctcaggaa agctgtgaaa tttaaattta 60240

tagagcattc tacttagcct gctgctttgc atctgtcaga gaatgagacc ccccagtttc 60300

atggaagtca caggaagtgg caaggggctc agatggagtt gaggggttct agctatttct 60360

gcagatgatc tggatatttt ggcatcggct gctttgactt aaccatctgg caatgtaaag 60420

gcagaatttc gttaaatatt ggaaaagtta cttgaaaaca tggctctaga gattttgcca 60480

gcagcttttg cactcatgac ttggttcaat ctaagacctg ttttgttttt ttgttgtaag 60540

gacctaagtc ctctgttggg ttttgacgaa gtatgtgtaa aaatgactaa aatggccaga 60600

ggtatcttat tttacattta tgtgggaaga aatgtttgga aactgtttca tttctttaac 60660

tgaaaatttc tcagtgcaat tttagttggt gtttttcctc ctgtggacag tttttaggaa 60720

tgatacaagt tatcgtggaa tcacccagtt cttgagtgtg tgaacgaatg gcttctgctg 60780

gaagttaatt cttcttggca tgggtgtctc acatttcccc agcagctgga tttgacaagg 60840

gagggcctat catgattaat atgccttcta attgattggt ttaataacac ctttactcct 60900

gtggatatat ttttcatttc ttgctgaatt tttttttctt tttgagatac cagaacctgt 60960

taagtgacac ggtatagata tttcaggact tccatttttct cttttaaaaa tatttttgta 61020

aaggtaatgc ctgtacacag aagagtttga aaatacagaa ggcacccttt ttcatgaagt 61080

tattttgtga agtggtctat tgcctgcaat ggtaatagct aggacccctt acttactacc 61140

cagcaggcac tatgtagagc tccaaatgag aaaatgttgg ctccttgcag atggttggga 61200

gaggagacac cagcactctt aacagacttg ttaagagttg agactgataa ccagagaata 61260

ttctgggggga aaccaggagg gatcgccaac atactcagtt atatttgtgg atggtgaatt 61320

ctacagtgaa tttttctgtt caaaatcata atacagtcac ttgctaacta ccaacgccat 61380

acttgctctc agtgctgaga ggtggcacaa atattatttt cagtcttggt catcaggcag 61440

ggcctggcag gcatcatgct ctgtgtgagt cagtggagtt tattataaga atgcggtagc 61500

ctccacagtg attatattta ttataggaaa acgtgtaatt ttgttgtcag aacctttcag 61560

caggtaccac aaaatctcat atgggaaaac gtgtaaattt ttcatgaata aattcctttc 61620

ggtattggta atttccttct ctgttttagt ataaaagaaa gcattgcctt ataggtggct 61680

aagaacatct gtagcataca taacacttaa tctaaaggag tgttgaagac cgggctgatt 61740

cctaattgag aatgagcaag aatagaactc tttttgatag ttatccctgt tcttcctcca 61800

agcctctgcc ttggagctat ggatactata actaactgaa gcttcttctt tcaggtaccc 61860

actgatggta atgctggcct gctggctgaa ccccagattg ccatgttctg tggcagactg 61920

aacatgcaca tgaatgtcca gaatgggaag tgggattcag atccatcagg gaccaaaacc 61980

tgcattgata ccaaggaagg catcctgcag tattgccaag aagtaagtcc tgtccggtgg 62040

ctagcaattc acgttggatc acatgcattt gttttcaaaa aatttaactt cttgtatttt 62100

gcatcagtat tttaacccta cagtaaaaat cttggttcct aatgattcac cataccatta 62160

atatatttat ttgcattacc ctatgatata catataaatg tttttaaaat tatgatgtcg 62220

tattatgacc atcactaaac agtagtttaa gatgtcacag cactttttt tttcctcact 62280

ctgtcaccca ggttggagtg cagtggcaag attatggctt actgtagcct tgacctactg 62340

ggctcaagca atcctcccac ctcagcctcc caagtagctg gactataggc acatgccacc 62400

aggcctgact gatttttttt aatttttagt agagatgggg tctccttgtg ttggccaggc 62460

tgtctgaaac tcctgggctc aagcgatcct ctggctggac ctcccaaagt gctgagatta 62520

cgggtatgag ccaccatgct cagccctcca cactcctttc atcttcagta tatatctcac 62580

cacggctcta cagtcaaggt cttttggtta aaagtgctag cattaatttt tttctgttac 62640

cagcttgata catattttag ttcatttgta tctgtttgta ttctattata gtttggtttt 62700

ttcctccctt attaatttta ctttttgact atcatgttag ttctatgaaa tatactcaga 62760

aagctcactt ttcactcatt ctctattgat aaacattttc attgttcctg atttatttt 62820

ttggcaaaag aaaatacata tttttccttc ttgtacaaaa aaagtacaaa gttcactgtt 62880

ctgcactttg ctttttttt ttttttttt tttaacttaa ctttgtatcc tggaaatcat 62940

cctttgtcat ttcgtggaga tcttcatttt tgtttaattc tttgtagtct ttttgctgtt 63000

actatacagg gtgctccttt cttattcaat ttaaaatagc tggagttcca ggcattttat 63060

ctcacacttc ttagatagtt atctctgcat gtgactgcat cttaagaaca ttagaagtaa 63120

ttagtcttat gcttgttggc aaagcagaat tctcgacact cattataaac agcagatagc 63180

ctggcaacat tttcttttgt tgtaatcctt tttgtactag aaatttttct ttagcctact 63240

tggataatga atgtttgttg tttaattaat attactattc tattgagatc cttttatttt 63300

aaattgtaaa tactaaaatt attattatta aaaggtttaa tttgttttga tagcgctctg 63360

tttaagaaag gacaagctct aattactaat tggtgttttg agaagcaaaa agcatctaca 63420

ttatcacaat atattacata ttaagtaatt tttatcttga aaggagtatg aaccatgatg 63480

tgaaatgatg aatagtggaa atcactaata cttaagttca ttatatgtat tttttgtttt 63540

gttttgtttt tttttgagat gacatcttgc tctgtcgccc aggatggagt gcagtggtgc 63600

aatctcagct tactgcaacc tccacctccc gggtataaat gattctcctg cctcagcctc 63660

ctgagtagat gggactatag gcacccgcca ccacgcccag ctaaattttt ttgtattttt 63720

agtagagaca gggtttcacc atattggcca ggctggtctt gaactactga cattgtgatc 63780

cacccatgtc agcctcccaa agtgctggga ttatagccgt gagctaccac gtatggtcca 63840

ttatatgtat ttttacaaga acattctgtg tgctgattta ctaagtatgg attgataata 63900

aatcagcttt tgcctgggtg tgacttttat aaagtgtcaa tgttagaaat aatatttaca 63960

ttctgctgaa gagttcttgt agtacaattg tgtagataag ttataaattt tataaatcag 64020

aactctgtgc atacttatat gtttttgata ccatttttt gatatatgca tacagactat 64080

gtattctgag tgtcaaataa acttttttta aaggctagaa ttaaaattta gtttatgaca 64140

ttgaccaaat tgtccttttc tggtgaatcg actattttga tacatgtgtc atagtttgca 64200

tctaagtttt tcttccctta gtttcacgta tgaataacca gatgttttca catttgtatg 64260

gtggccatac caaaaattac tcttcttgac cccaggaaca cccctctttt cccgtttcac 64320

ttagagatcc tactaatgcc tgggtagctt tactttctgt cttagcctgt tgtttgtccc 64380

agggtgtatt agtctgttct cacattgctg taataaacta cctgagactg ggtaatttat 64440

aaagaaaaga ggtttaagtg gttcacggtt ccaaaggctg tatgggaagc atggctgggg 64500

aggcctcagg aaacttagaa tcatggcagg aggtgaaggg gaagaagaca catgttcaca 64560

tggccagagc aagaaagaga aagagtgtga agggagaggt gctacacact ttcaaacacc 64620

cggatctcat gagaacactg tcacgggaca gcactcgagg gatggtgctt aaacattgaa 64680

accaccccca tgatccaatc ccttcccacc agaccccact tccaacactg ggaattacaa 64740

ttcgacatga gatttgggta gggacacaga gccaaactgt atcaaagggt tgagcacaga 64800

gtggttcttc ccagttctgg actttaccag attgttggtg gccaccatga gtggggagaa 64860

ttagcccttt gctgtcacct tcctcttgca attctggtat tatctgtcct ctgcctacca 64920

cccacccacg gaagtcttgt tggatgatac acaccagcca gattcttcaa cattaggcgc 64980

cataagtaag aaagggccaa aacatcatac cttgtgagcc attttaatgg atttgggctt 65040

tattttgtag caacaggaag tcactagact ttatttttta tctatttatt ttttctttt 65100

ttttctttt gtttttgaga cagagtcttg ctcttgtggc ccaggctgca gtgcagtggc 65160

acaatctcag ctcactgcaa cctctgcctc ctgggttcaa atgattctcc tgcctcagcc 65220

tcccgagtag ctgggattat aggcgcctgc caccacgccg ggatttttt tatttttagt 65280

agagacaggg tttcaccatg ttggccaggc tggtctcgaa ctcctgacct tgcgatccac 65340

cctcttcggc ctcccagagt gctgggatta caggcgtgag ccacccgcac ccggcctaga 65400

ctttatttt tcagagaaga ggagtgattg tagatttgca tttaaacaaa tcaccttctt 65460

gctttatcac tatgtcccct accatatatc ttcgttctcc cagagactgc catgctgcag 65520

cctctagccg tgtgctgtcc agtactgtag ccactggccc tatgtggttg tttggcactt 65580

gaaatgtggc tagtggaaac tgatgtgtgc tataagtgta agatagatac cgtatctcaa 65640

agatataatg tgagaaaacc tgtaaaatga tcacattcat ttttatatag gtttaacatt 65700

gaaatagtta tgttttgaat atgttgttaa atacatcata aatgttactg agttgtaact 65760

atgtgattaa aattgatttc acttgtttct tttgacgttt cacgtggcag tgaggaaatt 65820

gaggttccat aggcagttgc attctgtttc cgtggaacag tgctgttctc tgtgctatcc 65880

cgagccacca gtgactctga gctgtaaggg tcttagatcc catgatctgg caagtgggag 65940

agggaggtag aaatgagtcc ctccatacct tcaaccagaa cttcactgca tgttgcaagt 66000

cagggaacaa ggcttgtttg gggtcctttt aaatacatct ttcattaaat acatttggat 66060

gtaagatgat tatatgcctt tctagaaccc tgtggtgctc tcttcctcct cagacataat 66120

gtctttggat actaagggtg cattgatgaa cagaacacag ggcctgttct tcaaaggggg 66180

agaaaagctt gtaaaatcat aattttagca atctaaaaac tacatggtga cagtgacact 66240

aataccatca gcattgagca ttcacaaagg gtcacaaagg gtcagctact atgctaagta 66300

cttgcactca ttttacccac tcagtgacac ctgtggagaa gaaccgaagg aaagcacctt 66360

ggggaattgc agcattgaag gcaaacaaag agagacgatt ccccatgagg gagatgagca 66420

gtggccagag agataggata ggaagtagga ggcgttacat gctggaaggc aagccatgta 66480

aatttctaaa tgaggggaaa gataagagtg caagcatgat gcaaacggaa agcagttgaa 66540

gtgtagtttt tgacatggta aaatcatgtc tgtcatgcag actgaacaca tgtcaaatat 66600

tttattcaat tcattaatga gatgaactgt aagatgtgaa aaatggttca ttttgacttg 66660

gagagattta aaattccttc cccagcacac ttgagttgca tggctatgaa caggaatcat 66720

ctggaattat ctggaatatc gtcaaattat ttccatggta caggaacact tgcattgcta 66780

tggggtgtct gcagtatcca tctttacaaa gctctaaggg tgtggaatag cttgtaagga 66840

tgtaagtaat aagggtgtaa gaattttaag ggtgtaagtc gtaaaatagc ttatttagta 66900

gcaagtcaac tggaggaaca tgctgtagaa tcagataatc ctttccccgc caccctcagg 66960

gtctgcaaga caacacctgc atttcaatgc taggacaccc agcaatctct tttgctcata 67020

tcttgttttt ggacatttgt atgtgtgtgt gacaaaacat tgttaggatc tggcaaatag 67080

aaggtcattg ttgaccctgt ggaatagcat ggggagaagt tacgttgtag tccattgcag 67140

gaaaaacaac gtgggtcaat ggtgagtcag ctgtggactc ctggaggaaa gacctagagg 67200

caaaaagctt tgaggtcatt gaagacaaaa ggaaaggctt tgtgattttg atttttaaat 67260

ggaaggaatt tgggcctaag gaagcttaaa ctaaactgtg ggaaggactg atacccatcc 67320

taagcactag ttgcaggtat ctcttaagaa ctaggttttg gccgagctcc gtggctcaga 67380

cctgtagtcg cagcgctttg agtgagagga tcgcttgggc ccaagagtac aaggttacag 67440

taagctatga ctatggtatt cagttctgta agaactaggc agaaaggaga tccagtggat 67500

atgtgattgc ctgggtcttg gaaaggggag ggaacatctc cttttctgag gaagaatggg 67560

gagatagggt gggttaatta ggcagtttct tttgccaggt gataaaaacc ccctaaacaa 67620

tttgtatttt atatatggag aatattttct cccactgatg ggaaggatcg tagtgtgggg 67680

gatgcttacc caatttctta aaaatgtaca cagaaatgag atccctaggt gctggaaccg 67740

agggtcagta ctgcctagaa tttccccatt agggtctctt ttgtttctgc ttaccttcct 67800

gctgtgtgtt tactcctttt ctcctgctaa gatgggtgtc ctcaaggaga ccagggatgt 67860

tggtagccac gacctctggt agtgttagtc ctggtttggc atcccaactt tgttctgccc 67920

atgggcatta tcagggagtg cttctggttg gcactgcttt gagttacacg tctgcccttg 67980

gagccaccac cgtatctgca gggactcagt atcaggacta gcccatcttg gccttgtggg 68040

tgtggccgtg tgatgtgggg agaggagctg ttgccagaag agggatgagg aatggcatgg 68100

gcaaaataga agaatgaccc cagtgctgca acacagtggg tatggattag aaaaggcttg 68160

taggctggac agggcgaggt gagggagtgc atcatgcatt aggattttaa gtggcttttt 68220

ggggagtatt gagcaggtgg caggggagac aagttcactc agaagtttta gacagtgttg 68280

acattttctt tcaaattgtg catcttgaat tctctagaac attctttata gatatttcag 68340

gatcttcctg ccactttcca cattgtagct attctggtgt ttttctttta taattagaaa 68400

taatgaatag ttctcatttg taggcttgga ttttcatgcg tgtgttggaa agtgttcgtt 68460

ttgccttttt tttttaactt catgttttta ttttttaaac cgtattgatg gattcattgc 68520

taggaacggc aaggaaaaga atactctcac aatgttacca cgtttccttc tcacaggttt 68580

tataagttgt attatttttа tattttcaaa gttataatct taccatctcc tctgttgcca 68640

tacttctcat tcatagggtc tgtctttaac tggactcatt gtttacagct agtcttttca 68700

tcagatcatc tcaaaccctg tattacatta atattttgat tccgttttgt tggatgactt 68760

tcatcttaat cattcttatt gttgaacaat gtttttctta ttattgaaca attgcttcat 68820

taggtataga attcctggtt gatgggtgtt tgattcagca ccatgaaaat tcacggtatt 68880

ctggtatctg tcattgggca aattcttctt cttttttttt ttttttttt ttgaaaaaaa 68940

tgcgtggaaa ccattagtta ccattgacag agctactcat ttaatgattt ttttttctc 69000

ccaatagtgg tggatgaatt ttttactttg cgttctcact ttgtgtctct catgaccaaa 69060

atattttaga gataactagc tggctaagtc tgaggtggct gttaacagtc tggtcctagg 69120

atagaacaaa accaacagaa ctcatcaccg tcacgtcgtt ttgacttttt gctcacaagt 69180

ttaactcatt gtttaatttg tttttccaaa ggattgcttt gcagtataca tgttggtgca 69240

tagcttaaca tgatgataaa tacataactt tgactgtgaa ttatctactc tgctcctttc 69300

atagtctcat gcttctctga atttgtattt tgtgttactg ggttgttttg ttgttatcat 69360

tcatagtgtt ttttttgccc ttgattcttt gatccaggtt ttggtcaagg gcaaggttca 69420

agagaaaaag taaaaacaca gtcttttatt tttgctcttg gttataaacc cttgtaaagt 69480

ttgattgaga agataacttg gatcttatgg tttaaattga gtctttgttt aatcccaagt 69540

cttccaaatt ctttgtgctt atgtattctt tcctctttcc caatcgtaat agttttgctt 69600

ctgcctagtc attggtcaaa tacctgcctt tcaatgcatt taaaaaatat tttgtgttag 69660

caccatttga gatttttccc ccctttttt tcaagtatgt attgaggact gttatgggat 69720

gaatgtttgt gttcccccaa aatttagata ttgaaaccct aaccccaggc tattcggaga 69780

tggtattcgg agatgatacc tttgggaggt gataactgtt agatgaggtc atgagtatgt 69840

gccccccgtga tggaactagt gcccttataa gaaaagatac caaagagctt gccttttttct 69900

ccctgctcaa acgaagaagt cacataagga cacagcaagg aggtggctgt ctgcaagcaa 69960

ggaagagcgg cctcaccaga actcggtcat gctggcacct tggttttgga cttccagctt 70020

ccagagctgt gacaaaagac atttttgttg tttaagccat tcacagtaag gcagcatttt 70080

gagctaagac aaagacctac tgtggcttct gtaggcaaaa gccctacaga cccaaagtgt 70140

tgtgagaatt aacatttcta gggatcatgc cttacagtgg attttatcca acacttagct 70200

ctgacctaga gcacgctagt cgtcgttagg taaatgcttg tggatggtag tttctggcac 70260

agagattgga gcggtaatgg gcaggagttc tgtatccagc ttatgctgag agagcttccc 70320

ataaaatgga gcctatactt tccttttgca gagaccattt ctatccattg atagaattct 70380

ttttttttctt tttctttttt ttgacgggat ctcactccat cgcccaggct ggagtgcagt 70440

ggcatgatgt caacccactg caacctctgc ctcctgggtt caagtgattc tcatgcctca 70500

gcctcctgag tagctgggat tacaaggtgc acgccaccac atgtggctaa tttttgtatt 70560

ttggtagaga tggggtttca ccatgttggc taggctggtc ttgaactcta gtgatttacc 70620

tgcctcggcc tcccaaagtg ctgggattac aggcatgagc cactgcaccc agccttccat 70680

cgacagaatt ctaaagacat gtttaggcaa gagttggtgg aatgttggcg tgtagtccag 70740

atttgccttc agtttgtttt tatccgcttc aaatgcaaag gccatgataa ttcaatagta 70800

aagtcataaa tccatagtat gacttaaaat atttggttgt aatattacaa agtatgcttc 70860

caaacacatt aagcatgcaa aatccttata ttgttctttt tgtttagtgt ttagggtagt 70920

ttgtgtgaat catagatgac cacagtagac tgttgagttg ttattttctt ttgacattct 70980

ttgatagaaa acagtgcttt tcctctgtta tttatactag aagcaaaaag tatctctcat 71040

agcattatgg aaacaactcg aatacaacta cgtcaattat tcatcttttt ttttttttt 71100

ttttttttt tgagacagag tcccactcca tcaaccaggc tggagtgcag tggtgcagtc 71160

ttggctcact gcattctttg catcctgggc tcaagtgatt ctcgtgcctc agcctcccaa 71220

gtagctgaga ttacaggtgc ccacaccatt ctcagataat ttttgtattt ttactagaga 71280

tggggtttca ccatgttggc caggctggtc tcgaactcct gacctcaagt gatccacctg 71340

tcttggcctc ccaaagtgct gggattacag gtgcgaacca ctgtgcctgg cagttattca 71400

tcatttaaca gcataaagtg gccacttgct ttaataaact attatagtac caaaattttg 71460

gcctgaggaa tttataaata taaatagaac aaaacaaaaa taatattccc cttgaaacat 71520

attctaaaac caggggctaa aagttagaat tgttagattt tattgtcctg tttctttggg 71580

atgaaatgaa atttttaaa aaccatagtt ttggccgggc gcagtggctc acgcctgtaa 71640

tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggca gatcacgagg tcaggagatc gagaccatcc 71700

cggctaacac ggtgaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aaatatttgc cgggcgtggt 71760

ggtgggcacc tgtagtccca gctacttggg aggctgaggc aggagaatgg cgtgaacccg 71820

ggaggtggag cttgcggtga gccgagatcg cgccgctgca ctccagcctg ggcgacaaga 71880

gcgagactcc ggctccaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaacc acatagtttt acttaaacca 71940

aaggctttgg gattccagaa gaataaagga agtgtacttc aattctacat ctcaagaatc 72000

tatttcttcc caaatttaat acaggcaaat ttagtctata tttattgggc actgttaggt 72060

ttttgtgtca ggtgttgctg agtggcggga taccattctt ggcccataag gaccttataa 72120

atctattaat acaattaaat tgtgaagaaa atttagaaaa ttgcaaaggt agaatgaggt 72180

tgcaaattgg agggtcttat tctggagata ggtggaagct atggcagatt tttagcatga 72240

atgctttctg gtcaagacac ttttagaaaa attagcttgt ttccaagagt agattagatt 72300

ggggagagaa ggaattcaaa ttacaaaata atagtgtgaa aagcattgtg ggagatcatc 72360

ctgtccatcc cctcattcat gatatcctga ggtgctgtat taagggcatc attgctcttt 72420

gtcacccgag cagtccagga aggctgcctg ttcagtctta gactgtatcc tcacagtctt 72480

aaaccatatc ctcactttat gatagaaaca cacaggcaag tgttgtaaga gttacatatt 72540

gtcagttaaa caagaaattg gatgagtccc catactattc ttcctctttt aaagagagaa 72600

cttgggccgg gtgccatggc tcacacctgt aatcccagca cattgggagg ccgagtcggg 72660

ctggtgacga gatcaagaga tcaagaccat cctagccaac atggtgaaac cccgtctcta 72720

ctaaaaatac aaaaattaga tgggcatggt ggcgcacgcc tgtagtccca gctactcggg 72780

agactgaggc aggagaattg cttgaactcg gaggccgagg ttgcagtggg ccgagatcac 72840

gccactgcac tccagcctgg cgacagagtg agactccatc ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa 72900

aaaaaggaaa aaaaaagaga taacttgaaa caggctcttc cagcctctct attctttaa 72960

taacatgcag tgcacttctt ggagctaggg gctagggtct aggggcttct tgaaggtgtt 73020

gatgtctctg gtaacttaca ctgcagggca ggtctctgga gggaactttg aacaggttaa 73080

gcctcaaatg caggcagaga tttccaattg ggaaagttag gtgaacgtgg ctttatcatc 73140

tcttttattg gtttatgggt attttctctt tttcctgttt tctttcccac catttaacat 73200

tatctgttct ctgccttttt aaccttctgg ctttaaatga acagttgctt aatctataga 73260

ttaacaggat cagcaaacaa agcacagcag tgcctgcaca aagcagaaac tgcctgttag 73320

atgagttgag caaaaccatt tcctttgccc aactttctcc tctaaaatac ataactgaac 73380

atgggattcc cagacacgaa ttgtttctca acctttcttt ttccattcta cagttgtatg 73440

aaattaaaat taaataaaaa gcaaacaaca gaggtagtct ttttaatctt accgagttgg 73500

aaggtatact atatacatta tcctatggta gaaggtctgg tacattcttg accattatta 73560

ctttgctatg ggcacccttc acccttgtag gctgaaaatt ggcaaatcat aggcacgtat 73620

acattgtggt tttggaattt gaaagatctc aaattcatat tgagtgagac agtttttgaa 73680

tggagggatc aggctgtcta tatgtggata tattttatgc atttctggtc tgtataaatg 73740

taaggattgc tttactgacc gtagatttct tctagggtta aaaagttgaa gccagtttgg 73800

atattttaaa ataagaaaat tagccctaca ttgaaagaga gaataggaaa atctaggcta 73860

tgtgtacaca tctgcttgtg ttttcacaat tgtgtcctgt cctatttatt tttatttctc 73920

tcccatctct tccctcccac ccacaatttg tttttcattc aacactttga aattagaata 73980

gcttatctat caaacaaggt tctttgacag gattttccaa ctctgagtat gaaagtgtgg 74040

atataacaat atatttatat agaatgtcag aagcagagtt tggccagatt attgggaaat 74100

attctaacgc cctgcagcat tttaccgcct ttgcttttac ataaggccat catttggaaa 74160

catagcatgc tgatacctcc cattattgca gtagcgtttc atcagctgca cgctgcctct 74220

cagcgcctca ttaagttgca agcagagaac gttttcgttt tccagttctc tttctcaatt 74280

aagttagaga ttgtattttc agtattcctc attattaaaa gaatttttgt tgagaatagt 74340

ttaagatgtg atatttcttt gtattccagg aaaatttaaa gaatgtcatt gaaatccaga 74400

aacagaagta tatattgtct aggacatgct ttgtcttggt ttatatgcct aagtccgagt 74460

agtttaaaat ttatgattaa tatactcttt gaatgcttag aaatggcatc gattttagtt 74520

gttctagttt catcttaaat aaattggagt aattactaac tcaggattat gatgtgctac 74580

acataaaaca tttgcagtga tgtctggtac ttaggaaacc ctcagttatg acatttttct 74640

tactttcttc ttggatatgt tctttgaaaa agggactggt atggaaaagc tttgagacga 74700

tgaaaatata caagataggc tatctctgaa acaatttggt atagagcatt tgattctctg 74760

tttcatgtat atattcatat atgctagctg cagtcatgca gacacaattt ggatctgggt 74820

ttttttttt ttccttttc acatgcagtt ataaatttag aaacctggct gtttcctctg 74880

gactaaatgt atttatttaa attttcagtg ctttaaatgc aaaattacaa gcatatgtac 74940

aagtagaaag aatagtaaaa tgaaccctcc catctatctg tcactgaatt gcagtaatga 75000

tcaaatctag tcagtcttgt tcctgagtca gtctggaatg caggtttttt cccttaacta 75060

ttcaggttct ccagcaatcc tggcaaaaca catgcgggtt tcagctcatc tctttcagtg 75120

acctgtaaat taagatgtgc taaagcatca catgttactc attgacgttt tgttaatata 75180

tttaaaacat tttattagta ccacataatt tttagcgttt tcaaaaagaa ataagaattt 75240

ggctaaaggt gaattttaaa aattgaatga ctaagtagaa aagtaggcaa actgttttca 75300

gaattagtag caatttccaa ttccatttac tctgttcatt aactttgttt tcagcctttt 75360

gttagccatg tttgattttg tgtttttgaa ataccttttgg tcattttagg acttttggca 75420

ttaatcacct gtcttaggtg gcctgtttac aaaagggact tttcggttct ccatttgccc 75480

ttaatgttgg gaatagagac aaagtttctg taggactctg acaacatatg gctttacaaa 75540

gttttttttt aatatataca tttctcttct tggctttctt aaatatcatc aatgtctttt 75600

cttgctttac gtatttagca acttaaatgt catcttgtct gagatcaata tatttccaac 75660

ttggagagat agtgagaaga gagacttcag atttttaaaa tgtggaacaa aacattctga 75720

tggtgaccag gttttaaggt atttcttcag tagacaaaac tacttaggct accgatgata 75780

agcttttaat attaataata attattatat ataaaaatat taatataata tgatctaaga 75840

ttgtttctat tccccctctt tcctggttgt taggatttgg aatttcttat gcactctttt 75900

ttttttttt ttttttttc tgagacagag tctggctctg cctcgcaggc tggagtgcag 75960

tggcgcgatc tcggctcact gcaagctccg cctcccaggt tcacgccatt ctcctgcctc 76020

agcctcccaa gtagctgaga ctacaggcgc ctgccaccat gcccggctaa ttttgtatt 76080

ttttagtaga gacggggttt caccatgtta gccaggatgg tctcgatcta ctgaccttgt 76140

gatccacccg tcttggcctc ccaaagtgct gggattacag gcctgagcca ccgcgcccgg 76200

cctatgcact cttaaaatta tttcatgtac tgatacattc actttcaatg ataaaacatg 76260

gctgtatgac caggtaggta ggctgctttt cagactcctg tactaactga atgggcccca 76320

ttagcccaag tgagagctta acttgtcact cttcctaaat gccttcctca gctgagtgct 76380

tatttacagt aatctactgc ttatagcaga tgctatgatt tgtataagct gtccatatct 76440

acttggaaga acaatattga aaggcattga gatacttact ttccctcaaa agcccataat 76500

ccaacaacta tttagaatat cttatttaag agataggttt ataataccca aagggaactt 76560

aatgtatact gaaagtccct gattgaatgg attctgacct taaccagaaa tattaattac 76620

atgcttatca gacacttact gtgctatccc agggtttgcc actgttgagg gaacaccaga 76680

tgaatcatat tgtccctgcc ttcaaggatt atatattcta ataggacaga cagcccatca 76740

gcagaatagg aggtagcaag tggtcaggga tcagataaag tgatcaaggc aagtggagga 76800

tgcagtggta ggacagaatg gtctgcgcac agagattgag ggcatcatgt ggtgggaatt 76860

agtgaactag catgcaagcc gggccttttt cttggctttt gttcaattgg aaggagcata 76920

aagctactaa aggagcttat gtttagaaat agggcttatt gaaggggaca aggcatctcc 76980

tagaatccaa atgcacatcc caagacttaa aagagttaga gggcacaggc aggccctgtc 77040

agatccggtc tctgccagat ccagtcttgt ctgtttctca tcttcccttg tctctctgag 77100

tattccctgt tttcctttcc tggactaact gcttcttcca gatgcctagt ttgagtccac 77160

ccatggtttt ttgggggctt ttctttgttt ttttgttacg ttctgttttt gttttttgtt 77220

tttttgaggc ggggtctcac tctgttgccc agactggagt gcagtgacgt gatcccagtt 77280

cactgcagcc tcgacctcct cgcttaagct gtcctcccac ctcagcctcc cgagtagctg 77340

ggactatagg cgcaagccac catgcaccca tgggtgttga catgccacct gtggctcaga 77400

cttatgctca cctccagtca agtttcttcc ttatctaacg acagcctttg tgtgttcgtg 77460

aaagcccttg agggaaagaa tgctacgtac agtttggttt tcttgggctc taataagcta 77520

taggggatgg tgctgcagag tttgaaatac agtcactaat gagtcctcct tcagagagct 77580

gagggtggga gcaccacata aaaggagttg ggggtcagca gcctcctgat agtctgaaag 77640

ccaaagatga tggatgtggg gctccacggg gaggctataa catgccacgt tatgttttct 77700

gcccttgagg aaagcttctt ttcaccaggc aggcagtaca gatacaaact taatagcgat 77760

gtgaggcaca ctgataaata ccagaaaaca ttctgtaaga ggggttagca ttatttcact 77820

gtgtgcagag gaggtttgtc catgtggggg gaccctaatg ggcgtaggca tttgaagtgt 77880

agtctaaggg atcttaggta agagtgtgtt tggaacacag tgtacgtatt tatacagcaa 77940

atgctctgtg tggctataat ttaggaaaat ttgtaggact tgaggacagc ttatttttct 78000

actagctgac agaggcttgg gtttgcttct gctttaagta taagtatctc gagtcctttt 78060

ttaaaaagga aaatcaagga aatagttgga attgggtttc acataaaaaa cattttagaa 78120

aagaagggga gtatgagagt taggatttgc taatgtttgc tgtattagca aattatttgc 78180

aatgcttgtc atattagcaa tacatgtatg ttttggaaaa cacatgcaaa ttaagcagct 78240

taaggaactt ttatctttat ttcctatgta agatttgaga tgctgcaaag aaaatattaa 78300

aacattgaac cgatacttac agtagtcctc ctatatctgc agaggataac ttccaagacc 78360

cccagtgaat gcccgaaacc ttagatagta ccaaacccaa tatatactat gttttttcc 78420

tataggtaca tacctgtgat aaagttgaat ttacaaatta ggcacagtaa gtaattcaca 78480

acaactaata atagaataga gcaattatga cactacgcca ccatcactac tcttgcactt 78540

tggggccgtt attaagtcaa ataagagtta cttgaacaca agcgctgtga tgaagtgatc 78600

aatggcaggt agcatgtaca gcatggagac gctggacaaa gggatgattc actttctgga 78660

ctgtgtgggt ttgagatttc atcacactgc tcagaatggt gcgcaattta aaacttattg 78720

ttggctgggc atggtggctc atgcctgtaa tcctggtact ttgggaggcc aggacaggag 78780

gatctcttga ggccaggagt ttgagaccag cctgggcaac ataggatgac cctatctctt 78840

tcttaaaatt aaatataggc cgggcacggt ggctcacgcc tgtaatccca acactttggg 78900

aggccaaggc gggtggatca caaggtcagg agattgagag catcctggcc aacatggtga 78960

aaccctgtct ttactgaaaa tacaaaaatt agccgggtgt ggtagtgggt gcctgtagtc 79020

ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa tcgcttgaac ctgggagatg gaggttacag 79080

tgagctgaga ttgcaccact gcactgcaac ctgggcgaca gagtgagagt ccatctcaaa 79140

aaaaaaataa attaattaaa taaatagaaa aataaaactc atttatttat agagctttct 79200

atttaatatt tttggactga aactatggaa agcaaaacca cagataaggg aggactacta 79260

tagttatgat aaaaatcagg aacttaatct agccacgaga acatttgtat ttctgatgaa 79320

atttttattc ttgtctaaaa tgttgaacta tatttatatt tatatcttta aatataaatg 79380

aactatattt atatctttat aaatgagcta tatatttata ttttatataa atataaatat 79440

ttttatatct atgtaaacat aaaaaggctt tttttcctct ctggatgttt actggggtta 79500

tttaataaaa acctagggat gatattggga atttttgttg gaattttaaa ttttaacgtg 79560

tttgtttctt tttttgtttt gtttcgttgt ttgctttctg agctgggagt tggctgtgca 79620

tgtggcagtt gctttatcaa aagggtcttg ctctgcttca gaagaagttt tgttaccttg 79680

attgctaatg ttctcccccc taaataaacc tcctgatgtt ggaacagcaa aattgcatta 79740

tgtttggaaa atctaaatta ataatccctt atctctgaat aaaagtaact gaatcaggtt 79800

gaatttactg cttccatttt aataggacag taggaaaaaa ctatgcatgg gctttatgtg 79860

gttcaaattt ttttttttt ttttttgaga ccgagtctcg ctctgtcacc aggctggagt 79920

gcagtggtgt gatctcagct cactgcaaca tccgcttcct gggttcctgc gattctcctg 79980

cctcagcctc cggagtagct gggacttaac aggcgtgtgc catgacgccc agctaatttt 80040

tgtattttta gtagagacag ggtttcacca tgttggccag gatggtcttg atctcttgac 80100

ctcgtgagcc gcccgcctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggtgtg tgccactgtc 80160

tccggcctgg ttcaaatttt gtaatctcca catccatctg catattaaca attgtcattg 80220

ttggtgttat agagagagaa gctgaagcac agaaaataac acgcatgttc tagatttcct 80280

ggtgggaact ggaagtaaat tctgtgtttg gctgatcact gtataaagtt ctagtactag 80340

tctttaggga aaagccccgt cttcatggat tttaatttgt caatttgcaa ttctacctac 80400

ttggaaatag tcaacctaat cagttactgc cctgttgcac caactattac cataggaatc 80460

tgaagatggt atgcaaccaa catgaaaaag agatcctttt ctcctggtaa tcagtttgta 80520

ccctacaaac aattcgttgg ttttaagttg tatagaggga accatgatgt gaatatgcct 80580

gccactgggt ttatagaaaa ccgatgactc ctgaggaaat tctcagcagg gttgtctttc 80640

agtgaaaaga acccttaga aagatgcagt aactcacact ttactgcaca taaagtcatg 80700

tccctcaggg tggactctca ggtgtcatac agtttatgac tcatgagtgc tgcagctttg 80760

tgatctaata aacaagtaaa gacggtggga gaattatatt cctgtacaaa aagccacttc 80820

acctttcatt atataggaaa aaagccatgg gaatattaaa tttttagtgg catttttaga 80880

gcattttctg tgatctaaag tgcctgcatt gagatattaa gatacttaag aacaaagtaa 80940

aataaagaga agtattaata gcaggatccc tttggagcta ggttactgtg gcagtggttt 81000

caagaataac tctctcagca cccacccccag gattctgatt tagagatttc tttgtgtgtt 81060

ctcttagcat atacctctac cactgagttt atcccctgct gctacactga ttgatacctt 81120

atttttaaat ttttgttttt aaaatagacg gttttttaga gcagttttag attcacagaa 81180

aagttgagag gaaggtacag aggtttccca tatacttgct acctgcacac atgcttagcc 81240

tctcctatta taaacatccc ccacagaatg gtacatttgt tacaatcgat gaaccaacat 81300

tgatacatca ttagcaccca aagtccatag tttccctgag ggttcactct tggcggtata 81360

catttttgg gtttggacaa atgtataatg acatatgtcc atcattgtag taccatacag 81420

agtagtttca ctgccctaaa aatcttctgt gctctatctg ttcatcctcc ccctgccccc 81480

aaccacccaa acccgtggca accactgatc tttttagtct ccatagttct gccttttcca 81540

gaatgtcata tagtgggaag aatgtcatat agtatggagc ctattcagat gggcttcttt 81600

cacttagcaa tattagttaa gttcctccat gtcttttcat gggttcatag cccatttcct 81660

tttagtgttg aatgacattc cattttctag gtgtgtaccc cacagtgtta tttattcatt 81720

cacagtacct tatttttaa ctgatttttt tggggtctgg gactaaggtg aggtaaacaa 81780

ggcagtcagg aattgagatt aagaattttt aatgtaatat ttttaaaaat caaaattact 81840

gcaaaaaaac tccatgatga acaaaatatc aacttttag acagagattg agtcacgctc 81900

aattgacatc aagccatgca tagttctcct actgccttat taaaatggaa gcagtaaatt 81960

cagcctgatt cagttacttt tattcaaaga taagggatta ttaatttaga tttgtcaagc 82020

cctctgaatg tcatggacaa ttgtgagtga aattccgtgt atcgtctaac tccccatgga 82080

tgttatcttg ctcagaaacc ttgttctccc tccaaggaag gcactacttc tcctgtagcc 82140

ttctcaggtc gaagttcttt tctcaaaatc ctcacagcgt tgcccctaga ggtgggaatg 82200

tcctcttttc ctcttcattt cctcttttcc tcttcatttt tgtttccaaa ccactcttcc 82260

tttctcttcc ctaaaagccc ccctacctca gcttgaagtg catgctttca gacaaatcac 82320

tttgctcctc cacctgttgg tcatctccag acctctttct acctcatcga tgttcaccat 82380

tcagactttg aagattttag ctcctgcctt gctgtcatca ggtgtagctg ctcatttgct 82440

gattcttaag tgatcctaat attgatctca atgatccttc cagtattcca atttgtcagt 82500

tcatgattct catccctcca gtgaccttgt tttcatcatt ctccatcacc cattgcttac 82560

aatggtcata ttatactcct tgcaatgacc aatcactgca actcctccaa aattttaatt 82620

tcaattattt gactctccaa gtactactta ttaccacctc actttctcca gtcctgtgcg 82680

ccatacattc tttagcccct ggagtgtgat cagtggactc agattccact ggtccctacc 82740

acctttacc tgtgtctaat tcccctcatg ttctcacttt tgccacttga gattgcatgg 82800

cccagcattc taatcattcc cttgcttata ccgtcacttc tctattcgtt gttatttatc 82860

tggcaaaaca accaccctgt tgcaatgcaa ggtttatgca agggaatgca cattttcgaa 82920

atagattttt atgtttatgt ttttctttca aatctctact cattaataaa tagaagtggt 82980

ttgatatttc acaaatgtga tttaattgat caagtttcac atttcattct aagtgctcag 83040

ttaaacacca tgatgtattc acaacagtaa tcaaagcaag gggctgtagt tagttatagg 83100

agcaaagaga attcatgagt ttatttttat ctaaatgaca cccttgataa cttttcgata 83160

agttattttc atgtaaatta cttggaataa gagcaggatt tttatataga aagctttcta 83220

tgtgtcatat cctgtaaaat gtttgtccga ttagtgagag atagggggag gttgaatttt 83280

actaaacata atatccccag ccatatctac tgtaacgttt gtttaggaca ttacagacta 83340

ttatcctaca ccaatttatt tcacatcaaa aatcacccca tgcttgtaag aatcctcctt 83400

tccccctctt gtttctattt tagctcccct ggaaaaataa tattttaagt ctaaatgagt 83460

acaataaatt aaaaagttgc attgcttaat attttgaatg gaatagctag atgcttgttc 83520

atttgctatc ttttttctttg tactgaattt ctttagcttg gtcagaggta gagcaggctt 83580

gactcttagt ggatagtggt ataggttgag tatcccaaat ttaaaaatcc agagtccgaa 83640

atgctcaaaa acccaaaact atttgcatgt caacatgatg ctcaaaggaa atgctcattg 83700

gagtattttg gattttggac tttccggatt ccagatgctc aaccagtaag tatataatgc 83760

agatgttcta aaatcggaaa aagtcagaga ccttgaaagc acttctggtc ccaagcattt 83820

tggataaggg acactccacc tgtaccttac agtggaggct tgttagatgc ttgtaaatgc 83880

cagcccctgc ctcaagtaac aattgattct ttttgtgtgc tctcccaggt ctaccctgaa 83940

ctgcagatca ccaatgtggt agaagccaac caaccagtga ccatccagaa ctggtgcaag 84000

cggggccgca agcagtgcaa gacccatccc cactttgtga ttccctaccg ctgcttaggt 84060

gagccggccg gccgtggggc tggtgttgat tgggggcctg gtcttgaggg aagaaaaaga 84120

ggatgctcct gttaggtcac atacacagac ttgttcttca gcacattgcc actctgtgtt 84180

gtactgtgtt ttggactctt gcagttacat tctgtgcact gaccctatag gagcagtatt 84240

tttgagttcc ctgcctcaga atgaatttac ccagggtgta tattgaaatt acaaattcct 84300

gggccagttc caggactcct gaatgaaaaa tgcctatagt agcggatccg ggaattctta 84360

ttttaccgta tcgcatagat gattctcatg aacaggggcc ttgtgtgttt cttcacatag 84420

actttctaga agaaagaatc taatgtgaag ctgcagcatt ttgttaattt ctaaaaaaaa 84480

aaaaaaaaaa aaaaaaaagg ctgttctaca ataactactc ctcttatttg gtgatagtag 84540

aggaattgga attgggaagg ctttttttct gcttacatca aactggagga aacagtctga 84600

ttactaatgt ttaatgtttg ttttgtcaca aacctcaaat ttacctcaac attttattta 84660

aaaaaattga gtagttttat gtggtatcgt gctcttttcc tctggaaact gtcatactcc 84720

atatttaatc taacttggtt attagtctgt tcctagttgt tgtttttatg tgaccagtca 84780

ttgcagaagt caagttcttt gctctggtat cttacatcta gatgttttcc acaagtgtat 84840

tcatcagtag gcaggttgta aataaggata tagagattgt ctgtggagat tgtggacaaa 84900

tattgatgta tattctgatg acttcttata aaggttaaaa ggaatatttc aaagaaaatc 84960

caacagcaaa cttacaaagt aaggatattt actgaagatt ccggagatct atgtaatata 85020

tggtcaaaaa tgaatgtcct aagagcatac tgattgctgt tcattcatgt gcataatttg 85080

agacataaaa tgaaaacact gggcattaga aagaagattt cacctggtga atttacttac 85140

aatgtaattg atgaagagag tgtagaaaac tagatttctt aaacatctga taattcaaga 85200

gtttcctttt tcctccttat tccttgttcc tatatgcttt ataaggcctc aactctttc 85260

tggttcatca aaaagtgcag tttaattaga tgaaaataag cagcacttaa attctagata 85320

cagaactcct actcaaaaaa atatagaagt catctgtccc caggaactgt gtattttata 85380

ctcacttagt tattacacca agaaataaca cacagagatt gaacaattca gtacaagtta 85440

ggaagtagat catgagtctg ttaatttgat gggccaggct ttgttaatga tttgtttctt 85500

ttggttctta cttacctgtt ctatgaagta ttccaaatat attttcatta gaatgtaagc 85560

tcactgagaa caggtagggc tttggatggg cattattgct cctggtatga cactcaaaac 85620

tgcagtcatg tttcagaagt gaacttatca ttttacatag atttttctgc ttcatattct 85680

attcagaatg atttgtatta aagttgatgg aaagatgaaa tccacattaa gattgttatt 85740

tactacctag tgccagttgt tgtagcaaat atcctttgaa ccccaggtct attttatcct 85800

atctgttgat cacttccttt gcccctgctc ttcaagcctc ctcatctctg aaaagctctc 85860

cttccactgg gtgtggtggc tcaagcctat aatcccagca ctgtaagagg ccgaggtggg 85920

aagattgctt gagcccagca gttagagacc agcctgggca acataatgag accccgtctc 85980

ttaaaaaaac aaaaacaaac aaaaaaacct ccaagtgaac gaacagtaca acaagtaata 86040

aaggatataa aagatgttct cagatctcaa tatcaagtca gaagatttta taataatatt 86100

ataattacac ggagactgtc caaatatttg tatttgttgt gctacactgc attatgcacc 86160

atttagggaa acaacagcct aagtaatgtg gttttaaata attaatctca tctaccaaat 86220

acctgtttga tagtaaagtt aatgacctgt cctcacctta tgtttttaac cattatggaa 86280

agagaaccac ttgaaaatat atcattccac tgacagataa ttacccagct gtgaagcaca 86340

ggctggagac tggcaaggag aaatggagag aagcctataa aataattctt tctcagggaa 86400

ggagtttatt cctgccaagg ctttgccatc aaccattatc agatttctct ttcatcctcc 86460

gaacagattc tgggctcctt tgatgtggag gtacataatt caaaaagttg ggtcacttgt 86520

gacatgttaa gcaaatttct cagttctggt tgtgtctgat gtgaaatgag cacgttgaca 86580

ctaactgttc ttgactacta tgggactaga taatcatttg ctatttcctg taggtacttg 86640

gcgtgttgaa tcattttacc atattttctc attttatgaa tcactggtcc ttttccattg 86700

gacctgaaat tagaccctaa tatgacaagt agagcatatg ttgtctctta ctttgttatt 86760

aaccttagat tagaattaag gaatataggt gctgcttttt tcttaggtag tggcaaattt 86820

tccaaaggtc tcaagcccag agtataatac agagttgata aaataacctg gtagagtatg 86880

tagagcatgc cttgtctttc aggaaaagga actgaaaaac ataggtttc caataggtgt 86940

aacataggta acatagggac ataggtgtaa ctgatgtaca ttttacttgc acttaataga 87000

caggcagtgt tagttcttcg tctctcttca caggctatac aactaccaag atccagagag 87060

gttgaatttc ttgctataac tcacagcaaa taaatgggag agtcagcact acagtccaag 87120

ctctcttgat tattggtcca gtgtttttta cagtatacac aaaaatttgt tttaaaacaa 87180

atattcacta tgaattagag acaatagcac taaaaaagaa actcacagct atcgttgtgt 87240

tgacagagga gacaaccatg acctagtata ggataaatct ccatgtgata tgttttctac 87300

tttatagtag tagtaggtaa cattcttaca tattattcct gcttaacaaa gaattactgt 87360

tcagcattaa cataagtatg ctctaaaatc tcttgactgt atccaaatat atgttttaga 87420

caagagtttt tttttttac tgacctagca aacaaaataa aattatctta aacattaagc 87480

gtgttaaaat tcaaaacaaa gcttgaagag agaaaaatgc ttgttatgtg tggcatacaa 87540

ccttcctaac ctctttatca gatgaaggat ccagtgtggc actggattat ttttctgtaa 87600

tattttgcct cggacatatg tgctatacat ttcttgtctg catggggaaa gtatgtcagg 87660

ttgctgttgc cactttcttc ccatggagtg gataatttcc cttgagaata agttggcttt 87720

ctcatctcac cctttgcttt tggtagtacc tctggaacca gagggtaaga ttcatcttaa 87780

tcatgtgaac attttattaa ttatctcatg tgtgattcaa gcacatcatt actgttactc 87840

aaggagaata ttttctttgc aaagctttca acccttttcca tttgaatgac tgctcttcat 87900

ggtgtaatag atccactgtt gaaattggca cttttctgta cttgtctctg accagcaaag 87960

gcaaggaaca ttgcgtaaaa taaattactg ttgaattatt ggggcaaagt caggttaata 88020

gcttaatcca aaaaaggaat tacaagtgaa agaattttac cttaaatgtc attctgtttc 88080

attttgtaat taagaccttc caaatgtgta agtagtaatg accagaaatc ttatcagata 88140

tggtcaaatg agaaaggtat tcaattcata ttaattttga attttattgt tttaatacaa 88200

ttttaggaaa agcatgcctt gttttctggg tttcttggct gcctttgtat caattatcta 88260

cagctatctt ctttagcatg gaaaggatgt atttgaatac tgtgacattt tataccaggg 88320

taattctttg aatttatgta aacaacaact ctcttgagac acatcagtac aacacaatag 88380

tcagaaatgt cacatgagag ttcaccaaac tttaaagatg gcgatgagga tggaaaaaca 88440

ttttattgt agactttaag gatcttgtaa atccccgtat gtaatccagt gtgctagaga 88500

attggtgccc atggcgcctc ctctccccac cgacctgcac tgtggaaatc ctactaattt 88560

tgaagtcatg ggagatgcat gtgtgggacc tatacatgca ctgtgatgag aatgatgact 88620

tcatcattct cattatttaa tgagcccagc tgctgcatac aagaaggatg caaattcttg 88680

aatgttcttg attgtttaca tcatggtctc ataaggaatg accagaattg ctgggcattt 88740

cttcatcagg aaaggctaat cagccatcct tggagagaca tcagactcct ttatatgtgg 88800

ccttcccatg ggacctttga atggtcaacg ttaatcatgc ttcagaacca gcatactaag 88860

taaaagaaaa catgtccgga aaagaaatct tatcagtgtt tatctcccaa cagtgggatt 88920

acaggtgatt ttgattttat ttaagcaatt ttctatgact ttgtataata aatgagtagc 88980

ttttataatc agcaaaagat agactatgaa atcagtacat ataattttgt atttgtatgt 89040

agtaccattg aaggataata gaaaaaagtc aaaagacttg aaagtcgaca cagaatgatc 89100

attaatttgt tttatctctt ggtagttgta ctttatgagc tttatacata cagtatggga 89160

aaatacactt tagttttgaa aacaccatga tgccaaaata aaagaaaata acgttcattc 89220

atacgatctt caacaaaatt taagcagcat taatcatcac tgattcttca ggaagattct 89280

tgatcttcct taatttttt tccctccaaa attgcatatg gcagccacat ttgtttcagg 89340

ccagaaggaa gaatgggaag agcttacatt tatctcacag attccttctg ggtgaggaag 89400

acttagaaag tgaagccctc ttccatttga ttaagcaaga acacctataa aaatggtgtc 89460

ttcggccggg cgcggtgctc acgcctgtaa tcccagaact tcgggaggcc gagatgggcg 89520

gatcgcaagg tcaggagatt gagactgtct tggctaacaa cggtgaaacc ccgtctctac 89580

taaaaataca aaaaaattag ccaggcgtgg tgcgggcgcc tgtaatccca gctactcggg 89640

aggctgaggc aggagaatgg cgtgaacccg ggaggcggag cttgccgtga gccgagatcg 89700

cgccactgcg ctccagcctg gggacagag cgagactcag tctcaaaaaa aaaaaaaaaa 89760

aaaaaaaaaa aaatggagcc cttctaggta ggtcatcctc catggctcac tgcagcactt 89820

ccttggccct gtcccaagtt ccataattgc ctcaattgca ttggctcctg cttgatttgc 89880

tttctaaaac tcaggacaga ggatgagttg aggagactga ctttttaac aatcgcattt 89940

tgaaaagaag gaagcgtagt ggtgtttctt ggctccgttt ccagttttgt ttcttttcat 90000

tttaattatt gtacctggta ttgtgtcctc tttctgggac ttttaacaac taatgttttg 90060

attgataaga gctctaatag catgggtgat ttatacttca ttacatcttc agttttgtct 90120

tctttactgg agttgtattc aggtgtcatt aagtaacgag gcattaaaaa gaaacgataa 90180

cttttgaaaa actgctgtta tggcttatga gtgggctttg ctgatatttt cttgaagcac 90240

agaatttatc tatctctgta ggtcctagat gataggtgag aaaaagaaac ccagcttatt 90300

tggcatgata ttgtcccaag gcttgttagt aattgctttg aaaaatgaat agcaaggcta 90360

atggacatct gatttgtagt acatgctaag aattgcaaat gtgtgctcaa aagaaatttc 90420

tctgattaca aaagtaacat atattcaacg tacaaagttg agaaaataca accactagct 90480

aaaaataatc aaaaccattt ggcttccttg cagtctacat ttttttcatg tatgttttgc 90540

ttttgttttt agtgttattt aatcgtttcc tgttttgtga cttgcttttt acacctaaca 90600

tttttagaat actctacctg tgaaattaaa tattcttgga gagcataatt tttaatgtag 90660

catcacacca gacactgtaa tgtgtttact ctttttttatg gtcatttagg tggttttctt 90720

tattttgtgg tggtgtaata gttgttataa atgatgctgt gataaacatc ctggtagata 90780

aatttgtgtt tagttgattt ttatataaca gttattggcg gaatgccttg caaatcttat 90840

agttggtgta ataaaatata tgcgccacat aattgtttat gaaaatatgg aggaaaattt 90900

taatactgat ttatgatcct gagtttaaca taagcatgga tacccctaca tttagctatg 90960

atttttttat tgatagagta aaagcgcctg taatttctac ttaaggccat ttaaaataat 91020

tactatttaa atctatttaa acaattttaa atattgcttt tccaaatttc caccttagga 91080

agtagttaat tgaatattct cagagaaata agtcctacaa aattgaccaa taaaaggtca 91140

gttacgtatt cattgtgtac gttttattga tcacccacag tgtgtgagcc cctggaggtg 91200

ggtgaaatgt gggcctccct cttacagagt tgatagtggg cctgaagggg atgggatttc 91260

agctcaggaa tttaaggaag acttgacagg aagtagcatt gtgagccaag atttcaagga 91320

taagatttca aggcaagaaa ggagatgtat tttaggtatt cagacagagg gtcaacaaag 91380

tctttaaggt aggaactagt tcacttttca aaaagaagag gtaattggtc atgataagag 91440

tagtagtttt taaaaatcat tactgttttc attcatttat aatgaatact attattttat 91500

aattttaaag tttatatcca ataattgtt ttcaagatgg taatgaatgt atattgcttt 91560

tatgtataca catagtactt tttgcttttt ggtaactaag tttataattt ttgagggcag 91620

gaaatatttt tgtttttcac ttacaaagaa actatatttt aataagagtt ttttgacagc 91680

agtgctttat gccaaaggaa aataaagcaa catttaacat atcaaagaaa gccaatgcaa 91740

aacaaggatt atttatttat ttatttattt tattcatttt tgagatggag tttcactctt 91800

gttgccccgg ctggagtgca atggcgtgat ctcggctcac tgcaacctcc acttcctggg 91860

atcaagcgat tctcctgcct cggcctcctg agtagctggg attactggca cccgccacca 91920

cgcccagcta atttttgtc ttttagtag agatggggtt tcatcatgtt ggccaggttg 91980

gtctcaaact cctgacctca ggtgatccac ccatcttggc ctcccaaagt cctgggatta 92040

cagacatgag ccatcatgcc cagccaaaac aaggatttta tattcaatca aactgacatt 92100

cagatatgat cacatgaaat aaatatcaac gtacaataac tcagggcata ttttcacatt 92160

attttcctgt agaatctgct agagaacaag tttcagatac ccaaaatacc tagagaaaaa 92220

ctgatataag gatgggtaat gagcattaag gagaaacata aaaactaaga ctcaacgatg 92280

gtaaaaagta tgataatata gtattccaca gctacatgct gtgacaataa agagattctg 92340

taactgtcag gcctctgagc ccaagctaaa ccatcccctg tgacctgcac gtattcgccc 92400

agatggcccg aagcaagtga agaatcacaa aagaagtgaa aatggcctgt tcctgcctta 92460

actgatgaca ttccaccaca aaagaagtga aaatggccgg tccttgcctt aagtgatgac 92520

attatcttgt gaaattcctt cttctggctc atcctggctc aaaaactccc ccactgagca 92580

ccctgtgacc cccacccctg ccccccagag aacaaccccc tttgactgca attttccttt 92640

acctacccga atcttacaaa atggccctac cccatctccc tttcctgact ctttttcgga 92700

ctcagcctgc ctgcacccag gtgaaataaa cagccttgtt gtgacagtaa ctttaatggg 92760

gaagaatgag aagaagatgt gggtaaagaa acaactgttt ttctattaat ggtggtagta 92820

ttagtgtgta attctgagcc tggtgcataa gtaatatggt gtaacataag tgaatagttg 92880

tgtgatattt taattcaatc atcccatgta tttgagaatc agaattttga tgtggtaaaa 92940

gaagattcac atgtaacata taatctatta aaaagatacc ctgtagtcat gagtttgact 93000

tttaggtatc atttctcagt ataacatatt gttgtagatt tcagataaca ttttttcccc 93060

ataaatactg tccgctgcag gcctaaaaat aatgaaaagg cctaaaagac caactcagta 93120

gcggtaaaca ccagtactgc acctagatta tggtctttag gaaccatttt ccagtaaaag 93180

ataccagtaa tctttggaaa gcaggatttt ttttctttt ttttttttt tgagatagag 93240

tctagcttcg tcgcccaggc tggagtgcag tggtgcgatc ttggctcact gcaacctctg 93300

cctcctgagt tcaagccatt ctctgcctca gcctaccgag tagctgggat tacaggtgcc 93360

tgccaccact actggctaat ttttttttgt atttttagta gagacggaat ttgaccacct 93420

tggccagtct ggtcttgaac tcctgacctc gtgatccacc cgcctcagcc tcccaaagta 93480

ctgagattac aggcatgagc caccacaacc cggcggaaag caggaaattt tttaaaagct 93540

attttaattc agtcatgtaa aaaaaatgag cagaaagaaa caaaaaactt aaaaaaaaac 93600

ttaaaaaatg agcagaatct taggaatcac ctgcgacttt ggttattcat gcttagccat 93660

ttctatagga aattccagca ctatttgagt tagaccacta attatatgtg tgttgtagct 93720

ttctccaaga gataatggaa ttcacaaatc aaaactttga gattattaag tgttacaagt 93780

gaattataac cccagtcatt tgctttcaaa tgaacagcta aacatatttt gtgttaattt 93840

cttatggatg ctgctttgtt tgtttgtttg tttattgaga cggaatttca ctcctgtcac 93900

ctaggctgaa gtgcaatggt gagatctcgg ctcactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa 93960

gtgattctcc tgcctcagcc tcccgagtag ctgggattac aggcgtgcac caccacacct 94020

agcagatttt tgtattttta atagagacag ggtttcacca tgttggccag gctggtttcg 94080

aacttctgac ctcaggtgat ccacccacct tggtctccca aaatgctggg attacaggcg 94140

tgagccacca ttcccggcct agataggctt ttagttggtt tccatataca gtgtatatag 94200

ggagaaacag actaagacag acactggcat ccacagaagt aaaaataaaa agtaaggtat 94260

aatttaaatt tcacacggtc atggtcacat ttttcagctt tttgcaccta tgttgtataa 94320

aaaagacaaa aatgccttta gaggctcaag ttttcaggac ttcctgaagc tgtgtcatag 94380

tttaaaaatg ccataaaaat gccgtcagat ttaataacgt atcagctgaa cactggattt 94440

ctgttatgtt gagtcttcaa aaatttctcc ctgtatgagg aattaatact gttatgtctg 94500

atctggtggt ctgaaatgtg aacttttctg ggccaaccag taaacagctg ctgttgcttt 94560

atagctgcgt aattcagtct tggaaattat tagataattc ccacaccatt tcagcttgct 94620

gttttaccat aaatttaatg tgaacagtat ttctagctaa cctcaagctg tgtttattgt 94680

cgtggaattt tctcttttat tctgaggtaa atgattacaa atggttatga tgaggaatca 94740

aagaagaaag tggactttct tcaaagttct ttttctactc tagccgcttc tgagcatctt 94800

tctcaagcac tgtgtttcca tcagtcccta ccccaagcag agaaaggaaa cagttttccc 94860

ctttgtcttc agaaccctct tctcatcgtg tcattttcca aagcaaataa aaatcttgag 94920

atattgtctt gagtttgatt ttttttttt ttttttgaga tggagtttca ctctttgttg 94980

cccaggctgg agtgcaatgg cacaatctca gctcacccca acctccgcct cctgggttca 95040

agtgattctc ctgcctaagc ctgccaagta gctgggatta caggcatgtg ccaccatgcc 95100

cagctatttt tctgttttta gtagagacgg ggtttctccg tgttggtcag gctggtctcg 95160

agctcccgac ctcaggtgat ccgcgcctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg 95220

agccaccaca ccctgccgag tttgatgttt tttttaacca ttcaagccag taaataactt 95280

tccagacagc tgtagtagaa aacagaattt gtgtgtgaca aaacttaaga ttttgggatt 95340

gagagctcta tggtttatgc catgtggata attgtagcca gatgaagaat atgaaattta 95400

aggaagtgtt tagagtggta cagacagcta ttattacgat tcttggggta gaagagtagc 95460

ttacatacaa cataaaataa tggcattaac tgaattaact tcagcctttg ccatgaaacc 95520

caagctttca ttatgtttta aataatgaac tacattaaaa atagtatata aatatgtaaa 95580

atatattaga catagacttc tcataataaa ttatgggaac ttttgatgta tttcttccct 95640

aggaaaagaa ctaaacaagt gcttctttgt ggacttaaaa tttttcagtt tactattgtg 95700

aattaggtac agcatatctt tataattcca gataataccc ataaaagcag aactgtttat 95760

ttacttatta tgaagggaat actgaaatga aattaaggac aatttttttc tcacgtatta 95820

tatttttaaa aagttatttg atgtttgtga ttaaataaag aatgaatttt taaagccagt 95880

tctcaattag cactgaggaa aagaatatgc ttttttttcag gtacacaaat aagcatcatg 95940

gatataagaa acgacataaa gatgaatcta cagtctggat taagacgtat tttaatttca 96000

gtgtcaaagg ctgttaggaa atattcagat tttagtactt gacaaagaag gttctcaata 96060

tttgtttcag tgttcagtga aaggataaat tctgtcgtct ttctctttta tcatattagt 96120

cactgagtgg tttcattaaa cattccctct tccatatccc ctgataaatt tcaacttgtt 96180

ggtgatgcat cccaggagtg tctgtctttt ttttttttt ttttccttc tcctgtcagt 96240

gagtcttagg ctttggcttt gaaaccctat agtgaaggga aatctcaggc aacagctgtg 96300

caaccgtctg gagagcagct agtccagatt ggaggagacg aacgaggctg gtcgcaggag 96360

agaggcctcc aggaaaaaat ggcattgatg cattacctgc gttaaagatt ttcctgtact 96420

tagcatgctt cttagggttc tactggagcg tttgggaaag atacagtatt gatggatgca 96480

tagaaaatga ggcaaatttt ttaaatgggg caaatattaa ctgtagacaa agaaaagcca 96540

aaagtacaaa ataacagcgt tgtaagatac gaagataaaa atacgcctaa gtatgagcgt 96600

tctggcagac tcacaataca gatgccatat atggggtaaa accataccag taggatggtg 96660

ggaagggaaa ggggtgggct catgttccat agtgggaaga cctacagcgg aaaaatcagg 96720

agaatagtta tttaagcaca gagtttaggg agtaagttgc agaagagaca actaaatgag 96780

atggccgtga atgattttta tgacctcctc ttgttatgga gaaatcgatc aaggaggcct 96840

atatttgatg gcaggaagaa gttgagttta aggtttccag acatttgttt taatctggaa 96900

aatttctttt tttctttctt tctttttttt ttttttttga gacagagtct cactctgtcg 96960

cccaggctgg agcgcagtgg cgcagtcttg gctcatcgca gcctccgcct cctgggttca 97020

cgccattctc ctgtctcagc ctcttgagta gctgggacta caggcgccca caaccacgcc 97080

cggctaattt tttgtatttt tagtggagac tgggtttcat cgtgttagcc aggatggtct 97140

ccatctcctg atctcgtgat ccgcccacct cggcctccca aagtgccggg attacaggcg 97200

tgagccactg cgcccagcct aaaatttctt ttaagcttag aagttgcaag tcaagttact 97260

gttaaaggcg tcctaacttt gaattagata aagctaaact gtggtttaat tgagctgagt 97320

ttgttgtatg ctatatctca acttcacaag atgtttgctt tttcttggct ataacctaag 97380

attatacaaa tataaaatta cctttatgcc catttgatag actttagggc tgaatttccc 97440

tgtgtaagat gttgtagagg tttgtacttg tgattgtttt tactctagaa gcatgtttat 97500

cttcactcct ttagtgacac gtgtttgttc aggaacttca aactcaatgt gatcaaaact 97560

agactcatgt tccctgaata gtctctcctg actacaaatc tgttggaaac ttccaatcct 97620

aattaataat tgtaaacttt ttaatgtaag tcatatgagg ggttgttgtg agcataggag 97680

gtagggagat ggtagtgtga gctggagcat atggtaaaag ttgtttgaaa gaaagtagac 97740

ccatgatgtg gatcctgagg gatacgtaaa gaaaatgaag aggtgtagat ttaaaaatgt 97800

ttatggggcc tgggcgtggt agctcacacc tgtaatccca gcactttggg aggccgaggt 97860

gggcagatca cctgaggtta ggagttggag accagcctgg ccaacatagt gaaaccccgt 97920

ctctactaaa agtacaaaaa ttagccaggc atggtgatgg gcgcctgtaa tcccagctac 97980

tcaggaggct gaggcaggag aatcacttga aaccgggaag cggagattgc agtgagccga 98040

gatcgcgcca ctgcacgcca gcctggatga caagagcgaa actccgtctc aaaaaaaatt 98100

aaacaataaa taaataaata tattcatggg gatgttccag ggaaagtagt ttgtgttggt 98160

agccttgaga aataataata gaaaattaga atagaactaa gttggttcat taaagttgga 98220

acacttgtag agatttttga tttggacaga cattaattca tttgattatt tctcttattc 98280

gatgtccaga aaaatatctg tacattcaat gtggttttat ttgtactgca catgtcatta 98340

ataggctaaa gttacctcta agatacctgc tttcttagtc cttgttacgc tgtaaattct 98400

gggcatcagg atatagcttt ttattatgtt agctctttta atagatgata caattggatt 98460

ggggaaaaaa ctgattatac tctggagtaa tactttcata gcctgtagta tcctgcaaat 98520

agctcctggt catcttcgaa ttttactagc aaacttgtag ggtaataggt tgggacaaag 98580

tattataatc agtggctttg agggcctgat aagaggaaac aataattgtg cagctatatt 98640

gtgaataagt agtgcatgat gctgatggtt aacccttttcc tgcggtgctc aaacattggg 98700

aaataattgc tttttgttca aaatgtaagc tcttcgataa ttgagacttt tgtcaattca 98760

ctgaaatatt cccagagctt gaacatgtct ggtacatagt acatatttaa taaatatata 98820

gatttaatga atgaattgag gatgtagcca aatattggaa aaggaaaggg aaaagaaaga 98880

atagcccaaa cattagaaag acagaagatg tggagcagca atttcacatg cctaaaagaa 98940

tttctgagat tatggcaaaa tcatttactt tacttactcc ttattgatca acaaaggaag 99000

agcaggtttt atgtaacaac caagaagtaa catagggatc tcagaagaga agaaaccaag 99060

tgtctttgga tcttaataaa aagaacattc aactccagaa atagggttaa acctatccta 99120

cacatgtcta gtaaaaagtc agtgtatcag aggcatctgt gtttagagat aaaacatacc 99180

attagattca tttataatag tttcattgtc cttagttttt aaggctaatg ataaagattt 99240

ttttttttt gtgagacaca gtctctctgt cacccaggct ggagtgcagt gacgcaatct 99300

ctgctcactg caacctccgc ctcccgggtt caagcgattc tcttgcctca gccacccaag 99360

tagctaggac tacaggcaca cgccatcatg cctggctaat ttttgtattt ttagtagaga 99420

gggggtttca ccatgttgcc cacgatggtc tcgatctcct gacctcaaca gatctgcccg 99480

cctcggccta gtgctggaat tacaggcgtg agccaccacg cctggcctta agaattaatt 99540

ttcacagaaa tctgcttcta aatattattc agtgataata gattttagaa atttcagatt 99600

cttatgttgt accttaaagg ttaggatact atttataaat gctaaacatg aactcctgtc 99660

atcctatttt aatgtcttta ttaagtgatt acatgaatgt ggcgtttcag taggtgtttg 99720

gtgtattaat agatgtaggt actcccctct taaaccttta agtattttca tgccatgaaa 99780

aatttggggg gcattctctt tatttattga ttaggtacct gtattttcaa gaatattact 99840

cagcttcagt tcccccaaat ctttttttagt gttaactacc ttccgagaac gtggtataac 99900

attttaaaat atatttttttg aaggtttgga tgtcactgaa gatcccccta tttattggat 99960

ggtatcttta tcagctggga agataattag tttcccaatg ttgctatatt tttatgaata 100020

ggtcctgtag ctcttgcttt cttgaaagct tagaattgat tgtaagccat ggactaatga 100080

tattctccaa gcatatttaa catgaatagg ctcatgttca gtatgtcaag aagttaccct 100140

gttgtactat ttaaataatt tgagcttagt tttctttttc caccttttgtt ctaaattctt 100200

aggtgagtct gaattcctgg gcatctgtgc acacagcttc ttcagtaggt cctttactct 100260

cattgtatct gatctttgac ttcataaaga cccttggcct actgaccctg tatttaattt 100320

cacatctcaa tagtatttag ccttctcata tttttcctct tctttagagc tccctgatcc 100380

ctcactccag tcattcaact ctgtgtattc ctttaacttc caccctcgct ctgtctcttc 100440

acagatatgc ttctttatat ggtagtcaga agttcctgtg tgatcttcgt aacctccagt 100500

tccctccaca gtcacctgtt atcaggcatc tgttccttga gctccaggga atgagctctt 100560

tgctatcatt ctggttgtcg gactcactgg gcactgttgt gtcctccaca gtctctcagt 100620

ggcatcggtt gatgggtgca ttctccccac actgatgtca ttctgctgct tctgattttc 100680

tttctgctgt cctccatttt cctttcaggc tcccttcccc gtcctccccg cgccaccttt 100740

tgcaatattt aggattcaga aattccaaat attgcaaaat atttagaatc agaattcaga 100800

aattctaaat atcagtgttt aataggagta ccctggggtt gtccattttc tcacacaaca 100860

catacttgct aggagatctc ataagtgcag tggtttttca gaggcctgca ttgatgattc 100920

ctgagtcatt atgtccaggc caggcctcat acatactatt tactggttct ctttctgcgg 100980

gtgctccacc aagaattcag actcaatgga atatttcttc taagatgtac accagttcct 101040

tatcaaaaaa tggcaaattc agacttctta ggttaaacag agaactcgtg aacatggcat 101100

atgtctgtta ttccattttt ctctgttggc ttattgctga gtaccatttg ggataaaaat 101160

ctgtttcagg caaaggatag gattgttttc agcttttatt aaattctcct agacccttga 101220

ttttatgcag agaactaatt aaatttgaat gaatttaatg tagaaaccct gctattgatg 101280

cagaaatcaa cctgattctg gactagcacc agaatcaact atttttgttg ttttgctttt 101340

ctttttttt gcttttgctt tctctgccgg taaataacaa ctagtatgta agaatcaaat 101400

gaatcaagca taaatcccta ggaaatattt atgcattcat ttttaacaat ttaaagatgt 101460

gaagatatat aattaagcat aatcctctca aagtttgacg ttgaaaagta tttcagatac 101520

ttcaacttaa atatattttt tgcaaaatat ctttttttaa aaaacagatg tggtctcagc 101580

aatgtaatta ttacagtgtg aggagagctt acagttgtac caaaatttat aactaggaag 101640

aagagaatgt gaaataatcc ggaaacctac aaaactgtcc tatacaggaa taccaattaa 101700

acagctacta aaaatgagtg taaaatgaca atatggcttt atcaagtgct tagggtctgg 101760

aaaaatgcac atattgcctg ttatttattg ttatacttaa tgaatgttct tttgcacgtg 101820

agaactgtta taaaagatgt cttttgtaca tacttggtac accagttggc tttttaaccc 101880

attagctgtt ttccccccaaa ggtggcctac tctagatgac gttaaaaata cacattttcc 101940

agggacttat ataaatagtc aactgcccta ttatggaaac ttaaaagcga aggccctgaa 102000

atatccagac agtttgaaca taaaccaaaa atgaagtgaa tctctagaat tgctgtgtaa 102060

tagcgtgagt ggggaggggg tccctcaaga gagggaactg acctttttct tcctcgtggg 102120

tgaccttgag tacacacttt atttagtcat taaaagggtc acctgaagct tagagaatga 102180

agatcctaca gcctgttaat tttatcattg ttagaaactc tctgcctttg gcctgaaaat 102240

ggtaaatcac ctttcttaga agattctcat atccagatat tcttaccaaa tcagaatctt 102300

ttccagcatt ttcttcaaaa aaccacagtt ctgggttaaa acacagcaga tcctaactgt 102360

aattttcctt tcatgtacat tttagtcatc tttataattt taaatgaaag acaggaacta 102420

cattatttga aataagggtt aacccccctct aattataagc attaatcaca cacagttttc 102480

tcatttctaa atgttaaata taaaatggga gctatctctt cagacacttt tctgttgcct 102540

tctgtgtgcg gcaggacctt acttttaagc ttagtttgat ttaaaggctg agtttctgct 102600

tgcttggaat gcttgctctt caaaatattt gctccctgga gagggaaact gaagatggag 102660

ctttcacgtg actttggatt gctgacctgg aagacgtttg gggtaatagg atgggctagg 102720

gcatggttcc actgctttct gtttgagtgg ggtcaggaaa ggaaggcggg gctcgctgtg 102780

tgcaaacagg aaaacatagt ctgaagatgt ttgaagcctg agtgcacttt catttgatgc 102840

cttgctttat tgcttaagag aattttaaac tgccgaatcc gcaaatgtgc tgcagcctat 102900

aatgacacat atttaaatga tttttgcatc taaacaaatg cattcactct ttgcctggtg 102960

tgtacaattt gaatgacact cgtgctctgc ctggaaggaa cagacgtttt tcattataaa 103020

attcagtcaa gcagaaaagt agcaaaggaa gcagaaattt ccatttacat ctatgattga 103080

agttgtagtg ataaaagagg atgactaagt tgaagagtag ccttgttctc attctgctat 103140

ctgacatggg atcttgtcac tttggtaata gtttttaaac ttacattatt gaggaaggct 103200

ctgatcagaa gtctcaaatt atacatgttc ttcaacctta gatttttctg ggtgttttgt 103260

ttcaaaagtc tcaaattata tatgttcttc aaccttagat ttttctgggt gttttgtttg 103320

gttttttggt tatctataga tagatttgag tatctctttt tttcttaaaa tccgttactt 103380

actagtaata aagacttaag tggtagcttt acgctccatt atcacagaga ttcacagtac 103440

tttttagttt ttacttgtga gcctcagcag gtgtagacag ataccttagt tgccactgat 103500

aacatccagt tgccactaga tcaagaaatg gttcaaaatt ctccaggggc attttctgct 103560

aaagaagagt tggtgatctt ccttttggaa gccttaatgt acttaaacct tcttccttag 103620

aagtccagaa attcaattat ttcagctctc tgtggagtga taagtcctgc caaattgatt 103680

tacaataatg aaactaagcc ttgtttacaa atctaagtgg tgatttctaa gtccacagag 103740

gcgtggtaac agagagagag attctgattt atctgggggt ctatccgtgt ttgaacagat 103800

tgtgtgattt ttgaaacatg attcaaaagg gatgttgata aattctaaaa tacatttta 103860

ttgaagagct tgatgaatca tgtatactta ctttatttgt tattctatta gatattgtct 103920

tcctcatccc taggtggtgt tgctagtaca gtgacagaat tcaaatcctt ctttttcctc 103980

tgctctaaca gagctttgtg aactcatagc aatattgtaa tgcctggtaa aaggtggtgc 104040

cagtttcaag tactatatcc taattacttc atggctaact cttgttattg ttaacaatat 104100

tgttaactct tttgttaaat gcagtgacat ctttttttctt tctcattctc tgtgtacttt 104160

ttgccctaaa tagttctgca tcttttaaga tacaagtttg ctttttcttg gaggttttta 104220

tttggaaaat gcctgaaata tatagaccaa catttgttcc tccaatggtt aaattacatt 104280

gtctcccaaa gtgaggcatt ttaagtctgg actataccca ggagaatcta aaagaggcag 104340

ttaataagct cttgaagagc acagtggggt ggttgtgtat ttattgagtc tcacacttag 104400

gagagaaata ggctggacca aatgagcctg ggcatcaaaa gcatgtgggt ggtcgttggt 104460

gatatgtgca gtgatgagtg tgtgtgctga gggtcctaga ccaggctggc agggaaatga 104520

actgaaggca gtgaagcctc ccctgataac tgcagagagt gctgcagcat ccaggacctc 104580

aggatcatga tgaacaagct gtagtggatg gaagggagag gaactatggg aaggatgagt 104640

ttctggccag aaagtggttt actggagtgc tgtgtctgag tattacatga tctgaggacc 104700

atgaggtcca gctttgggag tatggagagt ttgagtggag tagagttata gtcccatggt 104760

cttctgattc acagacattc atgagcgata agtatctatt gagaaagtgg aagcatgatt 104820

tttatgacct cctcttgttg tggggaaatc gatcaacggg gcctatattg gttgggttct 104880

acaaccaaat agaatgtgtt cagcaggagt catgttttgg gctcctcaca atgttcagtg 104940

ttagttctgt tcctttctct tgcttccaca taggaaagac tttgacccaa tgaggaatta 105000

gtcattgtcc tttgggtaca cttccggaat ttgataatca gttgggcact tgattctagt 105060

acatttgcta aaagtaatta ataccctgca attggaagca tgcagcaagc gactgggaat 105120

gctaagtgaa aggtcagaat tgaaagagtg gaggaggctg ttgaccctta ggcatggatg 105180

atatgtctga gtgagaaagc aagaagagta gaagacagag ccttacttta taatcagaat 105240

tatgaaaaga ggagccaatg agagggaaag aatgattggc ttgagataga ttggtggaaa 105300

ctggagaaga ttgaatttaa agaagaaaag tgggccaagt tcagtggccc atgcctagaa 105360

tcccagcaaa ttgggaggct gaagctagga gagttgcttg aggccaggag tttgagatca 105420

gcttgggcaa cgtggcgaga cccctgtctc tacaaaaaat aattaaaaaa aaaattagcc 105480

aggcatgttg gcatgtgccg gtagtcccgg ctacttggaa ggctgagaca ggaaggttgt 105540

ctgagcccag gaggctgcag tgagctatga tcacagcact gcactccagc ctggttgaca 105600

gagggtatcc ccgtctcttt aaaaaaaaaa aaaaaaagag aatgtggcag agtagtcaga 105660

gaactggagg gctgagaaga gactgatggc atttgttgtt cttgaccttg aaagaagagt 105720

tgcagattgt tggagcaagg ccagatggta ataggttgga aagaacaagt gaggggcgtg 105780

agagtgacag tctacaaccc cgttaagaag ttatctgtga aaatgcctct tcctgtcttg 105840

attatagcct ccctcgcaca tggctttctg agtatggtat gtgaaaacag catgctgtat 105900

atttttacct tcccatatga gttaaggttt tggtaatgac ttgtggttct tttgcctcac 105960

ggaacaccaa cctggttggt attttgtcgg caattatgtg gtttttaaaa agccccgtat 106020

ataaccttaa ttaattgcgt ctctaaaatc tatcaggctt tgagtttttt gttttttttt 106080

tttaaataag gcagaaagaa aggaaagtgt taggagaaag caaccagtga gaatacctat 106140

attttgaaga aacaaagtag ggaatttaga attatctcta ctatatctgc ttttttcagct 106200

catctctcgg gatacagagg actgaactaa gctaaagtag gttcaagtct aaaggaaacc 106260

ttaaattaat ttctgtatta gaattaatca cacacctata aatacaattt atgatatgag 106320

aactgcaaca agagaaatgg ggggagatga gcagtttgct gatcaatagg gttaatgatg 106380

gtaacataga atcctagtga tatgcctccc attgactaaa atgtatgcgt taagatagca 106440

tagcgcataa aatggtgtac tgcagtctca gtgtattcaa gcttattatg gtttctctgc 106500

ctaggtttgt gtctttggct ttagattttc tcccataacc ccaacctgtc cacattcaag 106560

tcactactcc ttgaaatata ttattgatct ctaaaatctg atgctaagtc tgtcttgccc 106620

aacggtggcc actagccacc catggccatt gaatatttga aacctggcta gtccaaacta 106680

tgctgtgagt ataaaaaacc caccagatat taaaaagtta gtctgggaga aaaaaacaaa 106740

tgtagaatgt cttaatgata attatttaca ttgattgcat gttgaaatga tgaaatttag 106800

gatgtactgg gttaaaatat attaataaaa ttaattttac ctgtttcttt ttacctttt 106860

atgttaatgt ggctacagga aattttaaat tagatatgtg gcctctatta tatttctgtg 106920

agacaaagct gctccaagct gttttggtcc agaactatat ctcggttctt ttgtatccta 106980

catggacctg catagaatgg tatttagtaa tactcagcag tagcagagat gatctcttat 107040

caaattatgt taagttttaa ttttattct tgtctctcac cctatgtgca cctctctggc 107100

caggaggcat ttatcatatc acctttttaat atttggaaat cacttgatct gcttgagtca 107160

ttgtgttgtt ttcaaatcta gaactctttc taccttattt tgtaacttct ataattaaac 107220

aaaaggcgaa ccaggagcag cttggctctt agggatgtgt gaaaaggcgc tcagtcctta 107280

agttggtgcc aaaagtgaca aatctatagg atgagatgca ggtttatgga agagaagcat 107340

gaaaattttt atttttaaa aggacacagc aagctagtca ccaaaagaca gatacttgat 107400

tctacttata tgcggtacct ttttgaattt gaagagtcaa attcaaaaag atggaaaaca 107460

gaatggtggt ttccaggttc tggaggtggg ggaatgggga gtggaggtgg gggaatgggg 107520

agtggaggtg ggggaatggg gagttgttta atggtgtgca gggttttagt ttagcaagat 107580

gaaaacagtt ctggagatgg aaggtagtga tggttgtaca acgatatgaa tctacttaac 107640

actaaactgt ataattaaaa gtgggtaagc aaagagtgtc ttacaaagca ataacttgta 107700

acttaaaatt tttaaaaacc ttaatgagat tagttgtaat gggttatctt aagtagaccc 107760

ttactgccgg aaggaacagc tgaatcacat cacttgggag cttgttagaa aagcagactc 107820

agtcccaccc tagacttgtc caatcaaaac ctgcatttta acaaggcccc caggtgattc 107880

ataggcactg taaagcttga gaagccctgc tccaaatatc atttctcaaa gtgtgatcca 107940

tgagccacct gaagcagagc caccctggga aggtctgttt tcaggcgcgt cccagaacac 108000

gtaaatcaga tctaggctgt ggagctaggg agaagatgaa tctgcagact gatcaggatc 108060

ccaggtgatt ttgaagcatg gtttgagttt gaaaacccct aatctggaaa gctttaacaa 108120

ctattactct tacaattcca tcttttaacg aatgttggaa ttattaaata cttgtaacaa 108180

gaagtcctgt tattgataaa atcaagatat gactaatagt gcagtcaaaa agaggcaaca 108240

aaaaagcacc tataacttat cttgggttgg ttaatgagga agctgtcatt caaaattagt 108300

aagactactg taacatttct tggggtcctg aacattggaa tgagagtcgg ttttcagagt 108360

tgagcccacc tctgtcatta gctttgtgca aacctcatca ggctcaagat tcctcatttg 108420

taaaggggaa tgaattctct gaccagttag tttacattcc taagacaagg ttaaatttgg 108480

aaagcaaaga attttcggta tatatgtgat aattttgaaa ttcttgaatt tttaaaaaat 108540

ttaaatgcca cattacttat atttttttct aaaaaaaagt caaaccaagc gctgtctagt 108600

tattaataga taccacagat gagatgcctg agttggtaag ctcttttaa ttctagttct 108660

tttcaactac aataatttta tagacttttt tttgaaggct agaatgttga tgtggaatca 108720

aataggtatg cctctatgta tggtagatgc acctgacagg gatcacttga cttgaacatg 108780

ccctgacaat gatcctgtgt ggcaggtgca cctgattctg agttctgagt taagaaatcc 108840

gggagtgggc cgggcggggt ggccggtgcc tgtaatccca gcactttggg aggccgaggc 108900

aggtggatca tttgaggtcg gaagtccaag accagcctgg ccaatgtggc aaaaccccgt 108960

ctctactaaa aatacaaaaa ccagctgggc gtggtggcgc aggcctgtag tcccagctac 109020

tttggaggct gaggcaggag aattgcttga acccgggagg tggaggttgc agtgagccaa 109080

gatcacgcca gtgcactcca gcctgggcga cagaatgaga ctctgtttca aacaacagca 109140

acaacaaaac ccaaaacaaa aaaacaacaa caaagaaatc caggagtggc taacccagag 109200

agccattcct tatctgtaag gaacatctga gccctcatct ccttctgtgg aacatgggcc 109260

tcgccgggga ttgagaccct ttgttatgag ttaagtggaa gttgccaggt ggagattgtt 109320

agggggaggg tgttaaatga gaatgctgta gagaccacat gccttttgca agcggctgcg 109380

gttcctctgt ccaacccacc accactggac tctctaccct gtatgcaagc ccccagtaaa 109440

accctatgag acatacggtt cactagctct gggcctcttc tggctcttga acctggtgcc 109500

atccacattg cagtcagtag gagtttggca tgacacctta ttatgtgaac ttttatatca 109560

agccattaaa ttttttaaa atagacttta tattttacaa cagttttaaa tttacaggaa 109620

aattgagagg atagtccaga gagttcccat aggctttgca tccagttttc cctattgtta 109680

acatcttata ttaatatggt acatttgttg cagtcagtaa accaattttg atacatggtt 109740

attaactaaa gtctatactt tattcagatg tccttagttt ttgtctaatg tcctttctgt 109800

gttccaggat gccatccagg aaggcgcatt atatttaatt gtcaggtctc catagcctcc 109860

tttcctcttg gctatgacag tttctttata cttctctagt tttttaataa ccttaaaggt 109920

tttgtattgg tcagataatt tgtaggattc ccctctgtgg gaattttctc atgctttgcc 109980

tggggttatt ggttttaaga aggaagacca cagaggtaaa atgcccattt catcacatca 110040

tatcaagggt acgtgtttat caacatgata cagccctgtt ggcattgacc ttgatcacct 110100

ggctcaggtg gtggttgttg agtttctcca cttgaaaatt actcttcttc ccactttatg 110160

tgctctactc tttggaagga agtcagtttg cacagcccac aattaaggag cagagaatta 110220

tgcttcattt tcttgagggc agagtatcta cataaattat ttggaattct tctgcgcagg 110280

agatttgtct ctttttcct atttatgtat tcattcattc agtcatttag actcatggat 110340

atttacattg tactttgatt tctaatccag cactacttca taatttttat tgctcaaatt 110400

attccggctt tagctattag aagccctttc acttggttcc tatgctcatt tgacatagcc 110460

tctttttttt ttttcttaca agatgctgca gtctcatctt gcatattttc agccctaatc 110520

ctagaatcag ctgttcctcc aaggagccct tgttcctttt attggagagt aatgttattg 110580

gagaatagta ttaaaatctg gatgttaagg atgctcgttg ccactggagt ttctttgctt 110640

ttaagacttc tcagttgata gagcaaggca atgtatttgt ccatgttcac ccttatgtta 110700

tgcagatcta taaatatttc tatagctaac tagttgtatt tatattaagc tataatatct 110760

agtctatatt aagctaaata caagttcatc cggatgtttc ctactctaac gtattaccac 110820

atggacacta tatctctcct ccttggttat gtataaattc tcactccatc caccatctat 110880

gtacttaatt gttcagtttc agtatatgtg cgtagccgta tcagaattgt taacccaggc 110940

tgggtacagt ggctcatgcc tgtaatccca atactttggg aggctgaggc aggtggattg 111000

cttgagccca ggaatttgag accagcctgg gcaacatggc ataaccccat gtctactaaa 111060

aatacaaaaa aattgctggt catggtagca tgtgcctgta gtcccagcta cccgagaagc 111120

tgaggtggga ggatcacctg agcccaggaa gtcaaggctg cagtgagctg tgatcgtgcc 111180

attgcactcc agcctgggag acagagtaag actctttctt aaaaaaataa aaaataaaaa 111240

atataaaaaa atttgttaac ccacacctat atggatcttt ttaaaagctg caagactgct 111300

aacaaatatt tatttattta tttatttatt tatttatttg agacagagtc tccctctgtc 111360

acccaggctg gagtgcaatg acacaatctc agcccactgc aacctctgct tccccggctc 111420

aggcgattct cctgccccag cctcccgagt agctaagatt acaggcaccc gccaccatgc 111480

ccagctaatt ttgtattttt agtagagacg gggtttcacc atgttagcca ggctggtctc 111540

gaactcctga cctcaggtga tccacttgcc tcggcctccc aaattgctgg gattataggt 111600

gtgagccacc atgcctggcc ataaatactt attttgttcc cgtggttttt ttttctttt 111660

ctcttttta aagtaaatcc tttgcactat ttttattatt ttaagaccag tgttattcag 111720

agcctgggtt aaacactatt ctgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt ttgtttgttt 111780

gtttgttttt tgagacagag tctcgctctg tcacccatgc tggagtgcag tggtgtgatc 111840

ttggctcact gcaacctccg cctccctggt tcgggagatt cttcggcctc agcctcccga 111900

gtagctggga ctataggtgc gcgccaacat gctcagctaa tttttgtatt tttagtagag 111960

acggagtgtc accatattgg ccaggctggt ttcaaactcc tgaccttgtg atccacctcg 112020

gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccaccact cccggccagc actattctgt 112080

cttatactca ctctgccatc tgtgtgtgta tatggtacgt atgtgaggct ggatctgtgc 112140

acttggaaaa gttggagaga tgatttaggt aaaactttta gttttcactt cttttgcctt 112200

tttgcttatc ttgatccatt tagttcctac catctggcaa atagttctca tctgaagaat 112260

cccatctgtc agttctcact attatccggt aatagttaca gtgaaatgct ggtgacggca 112320

acagccactt tttaaaagga tgtgtaattc accctcatgt cctctttgag aacccagtaa 112380

ctgcccacac tctgaagcta aaaccataac agttttatca catggaaagt ttgttgagaa 112440

atgtttggct gtttctgtga agtaatcgtc ccgtctcttg agtacagatg cctcccagga 112500

aaattttccc agcctatttg ttaatgtgaa agttacaaaa gatagcatat aatgagcaca 112560

ttcaagacaa aaaaatttgt ggagtaagag tctgaaatgg taaaataaaa aatcacttaa 112620

gaaaacattt atctgtagct gtcattttca tatacacata tctagtgtat acaagttagt 112680

aagtacataa ttctcaaaag ttctacctgt ctacacatct acacagaaaa attaggaaag 112740

tcttgtccag acttttccat catcttcagt ataaagcatc ttctagctgt tggaatagaa 112800

acaagctaga ttcttgactc ctttctattt gattatttag atctgacctt cagacgacat 112860

ccagaatctg agaacacgca ccacctctac tgctctcatc ctggtccaag tcattgtcat 112920

ctcccacctg gattaatgcc agagcccccc tcctggtctt ctcacttcta gtcttgaccc 112980

cctagggcaa gaataattag cttagaaaac caccccagag ccttccagca ttactctgag 113040

tactggccag agttggacaa tgtttaaggc cccgtgcagt cagctgtccc tgtcctgtcc 113100

tggctgtcac tcactcgctt gcccactgat ctcttccaca tcattcctcc acgacagcac 113160

tgatctcctt gttcttctgt gagttcacca ggcatgcatc tgcctcaaga ctttgtgtaa 113220

tacttgttgc ttcctctggc tagaatattc ttccctttga ttctgaatac tttgttccct 113280

cacttcctca agtcttcact gaaatgtcat attttcaagt aggcattccc tgaccaccct 113340

atttaaaatt tcacccctca gaaaaaacaa acaaaccacc cctttctctg ctttatctat 113400

gtaacattta ttaccatcca acagacactg tatttttatc tgtatttttt atcgcttccc 113460

cgctaggatc atatatcgtt ttatctgttt tgttcactgc tgtattctta gcactgagac 113520

ataattgtaa gtatgcagtg aagagttagt ggataaagga cagtggctgc aagaggggat 113580

ttaggaaaca ccccctccca gccaggacca gcactcggtg caagagttga aagagttgat 113640

cactcagatt ctctgcttct ccagtcgtag ggactccacc ccgctgtgtt gattgctgtc 113700

atgtattcac cccatcataa gcagtactca catgtaaaac agtaccatgt catctctgtg 113760

gggctacaag taggtggtga tggtgcaatg aacatataaa accccagtgt cttcagtagg 113820

tgcgaaatag gtgattagtg aatgatgaag agtagctgtt gctgttttga ttactatgat 113880

tattattatg agaaactact gtggttgatg agatagatac tggggagaag gatactatta 113940

atataattta ttgagcaact ttgttctggg cactagttga gtactttagg gatattaatt 114000

catttaattc tcccagttct gccatttact ctctatgtga cctggactgt tacatagtct 114060

ctcagtctca ccctctcttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt gagacggagt 114120

ctcgctcttt cgctcagtct ggactgcagt ggtgctatct tggctcactg caacctccac 114180

ctcccaggtt caagcgattc tcctgcctca gcctactgag tagctgggat tacaggcatg 114240

caccaccacg cctggctaat ttttttgtat ttttagtaga gacggggttt caccatatta 114300

gccagactgg tctcgaactc ctgaccttgt gatccacccg tctcggcctc ccaaagtgct 114360

gggattacag acttgagcca ctgtgcccgg cccttgcctt ctcttataaa gtgaaatcat 114420

tgtagctgct ttggtgtggt tctgaggacg gtgagagaag acgcacgtga agtattgagg 114480

gtggtggcag gcacacagtt cagagttact aacaatactg gtgttttatc ttcacaaggc 114540

agatctgggc ccatagcaca aggaaaccga ggctttggca ttttacagta attacattgc 114600

cagaacattt cccccacttt cttgaatcat ctttacctct tgagagatga ggaagagagg 114660

gcacacctcg ggcagaagtc caaagacctc aggcattttt ggcctttcat tcccatgatt 114720

ctggccaaca tcattttagt ccccagcagt tcatagaaat attgtctttt aatctgatat 114780

tcaaataatc tgtgccttga agaacctgtg tatggctcta gaatctttta cattaatcta 114840

ctcaacccca ctctgatgct caaaacttca gcagtctgtt tttttttat tttaatgtct 114900

ttattattat ttttttttt gagacggagt ctcgctctgt cgcccaggct ggagtgcagt 114960

ggcgcgatct cggctcactg caagctccgc ctcccgggtt cacgccattc tcctgcctca 115020

gcctcccgag tagctgggac tacaggcgcc cgctaccacg cccggctaat tttttgtatt 115080

tttagtagag acggggtttc accgtgttag ccaggatggt ctcgatctcc tgaccttgtg 115140

atccgcccgc ctcggcctcc caaagtgctg ggattacagg cgtgagccac cgcgcccggc 115200

ctaatgtctt tattttaaac atttatttt agaggtaggg tctctctaag ttatgcaggc 115260

tggcctcaaa ttcctgggct caagtgatcc tcccaccaca gcctcccaag tagctgggat 115320

gacaccccca ggtgccgcca tcctggcagc agagtcagtt ttgatacatc tttcccttct 115380

cattcttccc aatgtcatgg attgggaagt tactgtggtt ttagttgcag tacttttac 115440

tctgaattct gtttgcttcc tggaattctg tctgtctttt gaaaagacaa cataaagaaa 115500

tcgaaaaata tactttaaat tccatagtgt gggagcctct gctactcgcc tgtttgatat 115560

tcattcccat tttttccttt ctaaaagaat tccagatttt ttttgttcag ggtgacaatg 115620

tgctctgctg aaaatacttt cacagattcc cttgcaggtg catgtgacca gatcacagta 115680

atggcacata tggcctcagt ggaatttgct gaggagtatg tccctcccaa gtaacagcaa 115740

agctttatta gaggaaaaaa caacaacaga aaacctttca cctttgtctt gtttctcctg 115800

ccttctgtct ggaacttgga cacagagtct tgaatttctg tgaccataaa acacgaggat 115860

aaaaccaacg tgctcaggat ggcagtacag aaagatagga atacgctggt ccctgatggc 115920

atcatggaat atctgcagtg gccctagctt cagtgtcact tcttaggtga gatacataat 115980

cctaccgtgt gtttaagcca cggtttgaca tgtggtctat tctctgccgc tgactgcatt 116040

cccagctgtt ctatatggct tgctagctaa tttaagtcta gttttattgt caaattgacc 116100

acattgtaga ttataatatt aaagtacttc acagtctaaa agtgaactac ttttgtaaaa 116160

gccaaaggaa atgggccaaa tgaaccattt tgaacagagt ttaaatgagt gagttgagtt 116220

accactcttg gatggagaac tggagacctg gattttcagt ctagttcttc tgccagttgg 116280

ctctgtgggc aagtcacttg acctgagctc ttttcctccc atctgcaaaa tgaggtaatt 116340

tgagctagac agtcctccca aagaccacca aagagctagc agattgaggc ctgcagactc 116400

ctattgaatt tgccatcctt gttcaccttg ccaagacttc atagccaaga agccagaccc 116460

agattttgtt cattagcttt gaaaacaccc tttcagttgg gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 116520

gtgtgtggtg tgtgacatgc gttttgaata taaattgtga attgttttag caagaaacca 116580

ggttgtatgt ttctcaataa acatgcatac tgtatattga tgaatttatc cacttgaaat 116640

aaatggtgcc aaattgccta aagtttgctg taaacaggaa catgatttct cattatgatg 116700

tttaatttgt tttagtcttt gatctcttac atcagaattc tgttaagaac tctttttacc 116760

tgaaagatca aagcaaataa gcagaagcat ttataaaaat aaggtatacg tggctgtgga 116820

gagaaactcc aggtatatac gatcataggc tttttaaaat taataaactt tgtttttaaa 116880

aacaaagcag tggaagttca cagcaagttt gagtagaaag tacagtttcc atgtaactgc 116940

tgtcctagca aagattttta agtacaatat tttttaatta aaaagagaaa atataaaccg 117000

tgctaagcca gttggtgaaa aaggcttcat tatactttta gcactcttaa cgcttattaa 117060

aagtttttaa aaacagattt ttgtggttga atcgcttaca atttctgatg tgtaaccttc 117120

taacatgttt catcaaattt taaaagtaat gtaagcagtg ctgtccactg ctaaatttta 117180

ttttaatgtt agaatacaat gaggtttcta ttttgccatt agtcctgaga gcttattaag 117240

taaccagttt taatccttta aaaaaccatt ctcattttga gggacacata tttcttagct 117300

ttgtgcaata taagaagcta agaccatctt ggcagtatca aatgaaatgt tttgcaagtt 117360

agaaagttca gtaaccactt ataaacataa tgaacaattg ttatagtcag tctaatgcag 117420

aaatacaggt gttgggggca gggggggtggt gggtgggcag acttggtcca caagtagtag 117480

tttgccaacc tctgtcctaa acacaagttc aagaatatgg ttctcttgga tagattttct 117540

gccagatgaa agtaagagta acatccttag ctaatgaact cctaatatcc aaggcaactt 117600

ttaattaatt caggctttta agaaaagctt gtttaccaac tcctcattaa aaatgttcag 117660

actggctggt cgtggtggct catgtctgta atcccggcac tttgggaggc tgaggcaggc 117720

agattgcttg agcctaggag ttcgagacca gcctgggcaa catatctaga ccctgtctct 117780

gcaaaaagtg aaataattag ctgggcatga tggtgcacag ctgtagtccc agctactcag 117840

gaggctgagg tgggaggatt gcatgacccc cggaggtcga agctgcagtg agccattgat 117900

ccaaccacta cattccagcc agggtgacag agtgagacct tgtctgaaaa caaacaaaca 117960

aaaagattaa tgcagtacat gtccttttgg tgaataagta aatatgtttt ggtaacttta 118020

gctttgcatt ataatctagt cgtcagcaga ttgactaagg gcagataaaa caagatgatt 118080

tggttttgtg gtttggcact tactgtctga tttatgcccc caagaactct tgcaggccaa 118140

ggtcgagtgt atctgatacc tgctctggct cttctcacga actgatttag tagctttggg 118200

ccagcattag atttttaaa ctctttgacc tatttgtaca tgacaggcat ttaatctttc 118260

cagtagttac ttgtcaaata gaaaagcatc acttcttagt ttggacattt gcaaatatga 118320

ctgagcagag ctgacagatg aggtgggcat cttcaggcca tagggtactt ctggcctcct 118380

gtaacctaga aaattgggat gcctcagata tcaggtattc ttccaagcag ctagggttag 118440

tccctgacct cagaaaccct gagagccctc agaaaccctg agaaatccac ctgggaatgg 118500

tgtatttgtt ttggatgaga ttacctttac tttccattct ccaggtcttc ttgtgttttt 118560

tgtttttgtt ttgttttgtt ttgttttata tcattctatg taaaagagaa atgtggtatc 118620

atttgcatta tcatgttatt tctttcctta taatttatat cttaatgctt atctctgggg 118680

ctaggttata atctcctgag ttaggtagcc ttaggtttct tggcggagat tcctcccctg 118740

ggaagtgagg tttataaaag aacccgtgat gtggccctgt ggagctgcat ggggtgtgtg 118800

ctcagtactc actggtttct tccctgcaaa gtgacacctg cagcctttgg ggtaccatgt 118860

ctcataattt ttgcattccc tgcaacacac actatactgc tatgggcatc attgatcatt 118920

ttaaagattt aaggaatgac aagatacagt gcttattctc ccctatgatt tgcttagatt 118980

tttatctaaa tagtacttat tgaaataagt acttcagtat catgctacat cttacatgtt 119040

tgagctagaa acagactaaa gtttaaaccc ttttatgaga atgaaaagtt acttccttcc 119100

ccttcttagg gcttttaatc cctctttatg ttgcatttca gaaaatgccc tatagcgtac 119160

tatgaaagaa agacattcat tcctgtcttt gctgctgtgt ggacgatctg tattccttgc 119220

tccgtgggag ttgtgggttt atgtctattc ttgcatgttt tgcctgaagg accacagtga 119280

cctacttggt ggtctccctg ctttcatggt ttcactatgc tgatctatcc ttcacttaat 119340

tatagagtct atcttaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa cttttggcct atgttgcttc 119400

ttccaaaatg gcatccaaaa cctaagcctc tttaaaattg gagtccagca tgcttcccca 119460

gtgctacttc cttctggact ccctttgcca cttgctttct gcttccaccc atatccagat 119520

gggctgcaaa tatgccttgc tggttcttta ctctgtcttt gcacaggagg ctccctcatt 119580

ttgaagggtc ttttgctacc catccatcca tccatttgga ttctataata gagttcttga 119640

tgtttgacag aactaggcca ggaattgtgg gggtataatg gcaagcaaga cagagtctat 119700

ccttacgtta tggaagttca attcatttcc catgtggcat actacttctc accattcaga 119760

ttcatctcga atattgtttc ttctttgagg tttttcccac tgcacccaag atactggcct 119820

gacactttcc ttatctctat tacagaattt aacttgttca ttcattaaca gatatttatt 119880

gcctactatg tgcaagaatc tgtgctaaaa gctgggaata ttgcagtaaa caaaaattaa 119940

gtttacagct tacatataat gtggtaatta tccatctttt accttcatta gactgagttc 120000

atgtaggact ttatgtaata tctttatatc ttcaatacca gaaatgccta gaaataattt 120060

gcataatata cattttcttt aaagatttaa caaaagtctg agggacagtt ttcagaataa 120120

actgaattaa actctctctc tcttatgtgt gttatgtaaa catatatata aaatacactt 120180

ttgggttttt tgcttaggaa gtagaaaaat gctaaaattt ctgttactta caagcagatt 120240

aaaatgtcca agaaagaaaa gtagggattt atattgattc tgctcaaatg cttacctaga 120300

caatgtcaat atttatattt tactcccctg ttgtagtaga atggtaattg gttctctagt 120360

taagcagctt ttttaggatt aattttgaag caagaaattc agattaatta agggacaatt 120420

tcacttgcag catttaggca ttattttaac catcaaactt gaagtggcaa gaaacggagt 120480

tgcttaagga ggccagacgt aacattctaa aggtagtagg gtcttgattg ggttgcttag 120540

gcattaaaag gctgtttaac ttgtcttgaa gtctatcttt ccttgatgtc ttctgcggta 120600

agaacactgt gatacagatg gaatgacggg aagtggtttt cctttctttc agttggtgag 120660

tttgtaagtg atgcccttct cgttcctgac aagtgcaaat tcttacacca ggagaggatg 120720

gatgtttgcg aaactcatct tcactggcac accgtcgcca aagaggtacc agcccataaa 120780

ttctttctta ttgcaaagtg aagatttcct ggggacgtgc ttaatggcat tttaggggta 120840

ttttgaggca acagctatgt tgataagtta tttaagaaaa aaacccagtg ctactatccg 120900

taacccagat tttagttttt agagtgattt taggttcaca gcaaaatcga acagaaaata 120960

gagttcccgt gtacccccctg tccccacaca tgcgcagcct ccccatccat gaatattttt 121020

aaaaagtcaa aaatagggcc agttgaacta gattcattat gtgcctgtgc cgtgtttcgc 121080

aacttaaaaa tataagttgt ctgtgccatg ccttataact taaaaatata atctctaata 121140

gttataactt taaagtttac ccttcagatt atttttatgc acctgttgtt ttcttttgtc 121200

atatacaatt ttttaataat ttagcctttt cccctgttat ctattagtga atacagtggt 121260

agaacagtga agtagctttt ttataccagc ctgaaagctc cagttagaat tcagtttctc 121320

agttatacca tccagtttta tattcagcag gccatgccta ccatcttgat ttttccacag 121380

ggtgagtctg accgagcact tggttaacct ctgcttttgg ctaagccaat aaaagatgta 121440

agatacttag catgaaaagg tcactgtgtg gtaagaccac cttcacagct gctgtgtccc 121500

cttgataggt ttcctaataa atttatatag gtttatttgt ggcaagatca gtcttaggct 121560

aactagaatt aggctccttt atctagctca tagtgcttca cttgagtcaa ttttgatccc 121620

ctgtccctca ccggaacatg tctggagaca ttttttgtta ttacagcttg agggagtggt 121680

gttactggca tctgatagtg cccagaggcc agagattctg ctaaacatcc tacagtcaac 121740

aggataacca cccgccaccc ccaagaatta ggcagtccaa aacatcaata gtgctggggt 121800

tgagaaatct gatctagctt agcttaacca ttgtatcata gctttatagc tgttagacag 121860

aaaataccac tgaagattta gtattatttt atgcctctta taaaatagta tatttggatc 121920

cactgtagaa taaaatgttt tttatgtaaa aatgtgtttt ggaggtttaa gagcttgctg 121980

agtttaagaa aacaaaccaa ataatttgaa gtccagctac ctatttgata acctcatttt 122040

ttattccttc tgtgttttca aaagaaaaat cctttgtctc taagaaacgg aaatgactcc 122100

cataaggtca aaatacagtc tgtaatattt tcattgtcta cctttatgtc ttgaattatt 122160

catccttcat ttatcactag tggatgctct cagaacttta tgctaatcta gatttgtgca 122220

aatttagcaa atcccagaaa agcaaaaaga cattcaagga gaaatctcta atgactgtaa 122280

gttctgattc ttagtggctg caggggataa tttcttctct tcccaggatt gttactctga 122340

aagtgaacca agagagtcag aatttctagg ataaggcagg tccatgtgag ataaacttcc 122400

atctgtaagg gaggtaggag tgagctgggg atctacctgg aatgcgcaca atttctggat 122460

acacgaatta agccagaagg cattaattct ctggtatctg ttcaccagtg gagactgcta 122520

catcttattt cccaattagt ttccattcca gttgttcgta taaacctcta ttatataaca 122580

tcgtggtctt attaaataaa taataaacaa gaataaaaag agtaccaaag tgtaacccat 122640

gctaaaaaaa atcctgttgt aaattcactc aaaaagcaaa taatctttтc ctttgtgaaa 122700

ttggttccta atatattggg tctgcatgtt gattatttta tgtggagttt tcttacaatg 122760

aaacacatct actctaccac tcactgtttt ctccttacac tttgtagaca tgcagtgaga 122820

agagtaccaa cttgcatgac tacggcatgt tgctgccctg cggaattgac aagttccgag 122880

gggtagagtt tgtgtgttgc ccactggctg aagaaagtga caatgtggat tctgctgatg 122940

cggaggagga tgactcggat gtctggtggg gcggagcaga cacagactat gcagatggga 123000

ggtaaggtgg cctttgtgtt cagcctcaga gatgctgaaa catcttgtat ggagtatttg 123060

tatcctgtaa attaatcttt ctgtttatca ctgaaaaggt ctctgcccac tcccatcaga 123120

gtctgctgtt atgcaaaaat ctgaactatg aatttttatg gcatcctgtt gaattaataa 123180

tatcagtcac ccatcacaga gttaatttta actatttaat attaaacttg ggatcaaaat 123240

cccactgata actatcatag gttactggta gttctaacag ggagttgaaa taataatggc 123300

gttctgtttt ggtcattaat ttaaaaatat ttttaaatgc tctctgggat tgtcagtcat 123360

tagtttaagg tgaattttcg ttaaaggttt ggtttgagat tttgggcgtt ctctgtgtgg 123420

atgtgtaagg gtttttttt ggccttttat catttctttt ccttcatagt ggaagtcaaa 123480

ggcattaata aatgcttgtt aatttttttt aactaccttt gatttgttga ttgtaaagaa 123540

acctattttc gcctcttttt cttagggagc ttagtcccgt tacttcttac ctgattctca 123600

ttcttaactg aaggcaaaca tctatattca aatcataaaa ttataaaatg agaatctttg 123660

ggttggaaat gccatctggt tcaggcattg attttatgct gtctcatccc ccgaagggtg 123720

atgattgtat cacttatctt attccttcag tattctctta gatgttccct agagctacag 123780

atttccaaac agcacattca ataggagttg taagtttata atcggcaaac tacaggatgc 123840

ttgttttttt ttcttttaat ttctggtgta atctgctact agggccccca tagagtttat 123900

tgtctatatc agctagaaca ctgggaccac agtcataaac tgaaggatcc aggcaaactg 123960

ggtcatatgg ttacccccac caattacagt cttcagtgat gatgtcacta tccaggttga 124020

tattcagttg aaatgctagc cagctccttc ctagttacct tcatttacat cccatttcag 124080

tacctgaaca cagtcatgct ttagactctg aaattcctta gaaatagtac cataaggttt 124140

atagctttga tattcctctc tgatcatgat cttccctcat aatcacctcc ccagttcagg 124200

cttttagtcc attatcctct ttttccctgc ctgcctttct aatcaggatg gaatcaatgg 124260

ataaccattc ttacctattc cattgaacat ccttgacttg gctgaaaccc ttcacatttt 124320

ctaaacatat ttttgtcaat tctccatagc taggaaaaat taatttcttt ctttagttgc 124380

ttctgggatt tctaaagtat caagtcatgt aaccttacca cttaattcca tttcttattc 124440

atgctgtaac atcagctggg atcttaatgt tactagatgc acctaattat ctctgtcttg 124500

atgacctatc atcttcccca tagcagttga tccagcccaa cttcattctc cttggttccc 124560

agcgtaactc tctctcatgc tctacagatg acccctccac cgtcatccat tgtgaatttc 124620

tgcaacatgg tacctgacat ttggtaggtg cccagtacgt gtttgttgaa taaaccattg 124680

aattttctcc tgtacttcag caactcttgt accttcttct atccctttgt ttcctgtctt 124740

ccctttttatg attatgttct gctggactct caatcatctc ctctcccttt cttgcatttt 124800

cagtctccct ctccccccaca cccccaggct tcatccaccc tcctcccaga taattctttc 124860

ccatgtgtta ctatctttct actatgtgtt tttaatcctg ttgacagttg gtaggaaata 124920

tttgatggtt tattctacct gtagaaaagt ccaaattctc ttgcagggca ttcagaagtc 124980

tcttacatgg cttcagcctg cattttcagc cttatacatg tatgtgactc tcctggcatc 125040

ctaaaaccat tgacctttc tttctctagg ctttcattcc caccgttctg ccccatctga 125100

aatatttttc ctttttttgt caaatggggt taatgtatga taaagatatt tgtcaactct 125160

aaagtgccac ttcttatgac ccgtcaaaat ctatatattt ataaatgttc acctgaaaag 125220

atgcagcctt tacaagtctt tacaggtgcc ttgctctgct atactaccct tgctttacct 125280

ttttcttata agaccataac ttatcttcca attaattgta gtcatatctc tttttatctg 125340

ttagaatcca aactatagtt tatgtgtctg gtatgtcttg cacataggtc ctcaataaat 125400

attagacaaa gtaaattgta tattttaaat ttttttttcat agcttttggt aaggacttca 125460

tggtccacga ttggatattg tagaaagctt atccagccca ctgcccagga cgactttgaa 125520

tgcggaccaa cacaaattca taaactttct taaaacatta tgaaattttt ttgccttttt 125580

ttttctatag gccctgttat agagcctccc atcttttagc aaagaactgt ctaatacaaa 125640

tgtaatgtga gccacatact ttttcgtttt ctttttttaa gatggagtct cgctctgtca 125700

cccaggctgg agtgcagtgg cgtgatctcg gctcactgca acctccacct cccgggttca 125760

agcgattctc ctgcctcagc ctcctaagta gctgggatta cagacatgtg ccagcatgcc 125820

cagctaattt ttttttttttt gtacttttag tagaggtggg gtttcaccat gttggccggg 125880

ctgatctcga actcctgacc tcgtcatcca ccaacctcag cctcccaaag tgctgggatt 125940

acaggcttga gccaccgtgc ctggccttac tttttcattt tctaatagac agtttaaaaa 126000

tagtaaaaag aaacaggtga atttaatttt aacaacattt tatttaatcc agtatatctg 126060

aaatatcatg tgaccaatat gaaaaattta ataagatagt tcacattctt tttttatgtt 126120

tctttctttc gtaagaagtc ttaacacttc ttttaacatt taacagcacg tctcaattca 126180

tactagccac acactgtgtt tgatagttac atgtggctgg tgactactat atttggacag 126240

tgtagttcct ggatgacttg aaatttctta tcactcttta tttttccatt aagacagacg 126300

gtttgtataa cctagtaatg ttttctaagg ctgagccact gaatttttat tattgttttt 126360

aactattctt gtttttaaaa tttaaaaaaa ttggtttgga ttcagtataa ttagtatatc 126420

aggtcacttg caccatttta ttttttaact tcttttcctg tagccctgca ggcgggcagg 126480

gcttctttca tgtggacaaa accagaaagg tgttgcatca ctgatccaca cacaaggtgg 126540

gctcctgcca actggcagcc tccttgttcc aggaaccagc cctccttttg acacttgaaa 126600

tgtaaaatca gaatagaagt ttaacgtacc tgacttaaaa catcttcagg ggatgctacg 126660

tgacaattct tgaagaagga gaaacgagct accattttcc tggaaacaat atttgattca 126720

cagtattttg ttgtttggta gttaatgagg cttgttttga tagaagatga gtgtttttct 126780

atcgctaatg gggcatttag agaaacattc cttgtaggat gagctctgtt ttatgacctc 126840

attgaaaaag aggtatgaaa aagaggtaaa tctttaacat aggcaaaaca ggtagtgttt 126900

cagaaattta tgtgtaaatt accgagtata tttttctcca gtgttgtaat ggtcatattc 126960

tcagatcacc tcaaaatacc tatttatgca gtctgtaatg tagcataatc cagactgtta 127020

ctaacattat gtagcataat gttaataata ataattacgt acataatgtt aataatacac 127080

agactccagc catcgtgggt aagatttttt tccatgggaa aattcatttg gaaagctaac 127140

ttgtaagact agccaggtag gcagcctagc cctggaggca gagctgctcc tcacctggaa 127200

ctgcagaatc tgattgaacc cagtggtcca tgggggttgc tgaattcgta aagcaaatga 127260

aatgttagaa gaccctctaa ttgttgtaga gtcacacttt tcctcttgca gaggaggtac 127320

tcacattttt tttaagaaac aatctttaat tatcgatgta ttcttttagg tttaggtttg 127380

cagacactgg tgagcgtgtg ctgagaggta acttgatgta tctttctgga taattagatg 127440

attttttttt tctatttctt tgaacatttt ttttttaaag agctgcttaa gatctggagg 127500

agtgattcct tttgaccgtg tcttattttc attaagactg tataacttgg aagagttttt 127560

ttttttcttt ttctttttct tttttttta agatgaagtt tttgctcttg ttgcccaggc 127620

tggagtacag tggtgtgatc ttggctcact gcaacctctg cctcctgggt tcaaacgatt 127680

ctcctgactc agcttcccga gtaattggga ttacaggtgt tcaccaccac acccagctaa 127740

ttttttgtatt tttagtagag acagggtttc accatgttgg ccaggttagt taatgttact 127800

ctctggtttg gggggcagtg atatgttttg gctttttttcc cacccagatc tcttcttgaa 127860

ttcccatgtg ttgtggaagg gactcggtgg gaggcaattg aatcatgggg gcaagtcttt 127920

cccatgctgt tcctgtgaag tgaataagtc tcacgagatc tgatggtttt aaaaagaggg 127980

gttcccctgc acaagttctc tctctttgcc tgctgccata catgtaagac atgacttgct 128040

cctccttgcc ttccaccgtg attgtgaggc ttccccagcc atgtggaact gtaagtccag 128100

ttaaacctct ttcttctgta aattacccag tctcaggtat gcctttatcg gcaacatgca 128160

aatgaactaa tacagctcgg ggtggcttgt gtgggtgcgt atggccatgt atgcaggtgt 128220

gcgtgcattg gaatatacaa ttccgtattg aacccagttt aaacttcatc agttctggtg 128280

attgctggag tgtcacatat ggcaagacgt caccttgccc tctaactaca ccagaaaacc 128340

aggccagcac cattgactat ctagatacag tgggccgttt atattattat tgtttcatat 128400

ttttagatta tttggtaaac aatttacaga actaagaata aaggaatagt gagaaataac 128460

tattagcaat tttaataaga gttaacatag taaatatttt aattttacga agaatttaaa 128520

tatggtaaac ccacatgttt attctgtatt ttcccagttt tgaaggtatg gatttctgaa 128580

atgagcatta tcctttggaa tgcagctagc tgctaatcac ctgccatgca cgaacctgaa 128640

atatatccgt cttacaaata ctggttctac atttcaaata catctctatt aggttcatca 128700

tatttcttgg tctttttttt ttatacttgc aatttcattt aattattgta aaaatttaag 128760

atatttaaaa cattgacagc tcataatttt attgaagaga gaatatagcc atcttccctc 128820

aggaataaaa tgttttcaag tttggatttg taaacagcta ttaaaatgat caagccagtc 128880

ttttttttcc cctttttttc tgcattatct cttctaatca ccttagagag attcctgcct 128940

tgggcatttg tccacttcct aatggtatca aataaatgtg ttgcacagac ataaaatgtg 129000

ttgcataagc atcataaaat ggcaaggaat actgtcacat cattttagca atgatggtta 129060

atgtttttgt cacataatat tgagtgatga tatccttcct gttgaatgac taagtggatg 129120

agaataccat atttcctttt tattcttaga aatacattgc tcagccgggc gcagtagctc 129180

acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggcc gaggtgggcc gatcgcctga ggttgggagt 129240

tcgagaccag cctgaccaac atggagaaag cccatcccta ctaaaaatac aaaattagct 129300

aggcgtggtg gcgcatgcct gtaatcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaatcaa 129360

ttgaaccagg gaggcagagg ttgcagtgag ccaagattgc accatcacac tccagcctgg 129420

gcaataagag cgaaactcca cctcaaaaaa gaaagaaaga aagaaagaaa tacattgctc 129480

acttgtcaat tcttgagctt gagaaaattc atctaggata tcatgtgaag gctcatagcc 129540

taaggtttta cttacgtgat caatttcatt cttcttctgg tttatctaat tggtaaaatg 129600

cctccttctg tcagttgttc ctatttgcca atatgtggaa gatgattttt gactatattc 129660

agtgagtctc cagacttctt tttatcatgc tttttaaaga gatgggacct cactctgttg 129720

cccagacttg agcgcagtgg ctattcactg gtgtgagtat ggtgcattac agctgcaaac 129780

tcctgggctc aagtgatcct catgcctcaa catcccaagt agctgggact atgcagactt 129840

tttttaaacc atcttgaaag atgatgcagt actttgggaa cacagcaata aaaatgtgat 129900

aatttcccta ttgcatcacc tttctaggca attatatcat tctttcatgc tcatattatt 129960

ttgtcttctt tagcacagtt tttaaatagt tgatggctaa tgatgaaata attcttcgga 130020

tgataaatat tttgtaacat aggaacacaa tataggaaaa agatcgaggt tcataccata 130080

tctcagactc atggttaagt acaagctaga atgagtttta gtcgattaaa tttctttttc 130140

tctatgaatg gataaagtga gaatatcagc ccacaagtag ttagaagtgc tcagaactca 130200

aaggtaaaat tgtgtccaag acctgatggt attctaaagg ttaacagcct atcctactta 130260

ccaagaattt acatttatta tgaggcctgt acaacctgat gcaggaaaat acttggcata 130320

attttctata agttaggtag ttaggtgctc aacaagtatt tgagttgaat cacattggca 130380

ttcacatcaa acacatacac ctacgtcatc atgttaactt aaggttaata gtgtcaccaa 130440

aactaactgg tctttaaaaa agaaaaacta ggccaggcat ggtggctcat gcctgtaatc 130500

ccagcacttt gggaggccga ggctggcaga tctcttgatg tcaggagttc aagaccagcc 130560

tggccaacat ggaaaaaccc cctctctact aaaaatacaa aatagccagg catggtggca 130620

tgtgcctgta atcccagcta ctggggagac tgccagagaa tcgcttgaac ccaggaggtg 130680

gaggttgcag tgagctgaga tcgcaccact gcacttcagc ctgggcaaca gagcaagact 130740

ctgtctcaaa aaaaaaagaa aagaaaagaa aagaaaaact aaggaatatc attctagaca 130800

tgcagtaatt aagtaaaatt gcatcaggag tctaataaca tagcatgatg ggtcccatgt 130860

ttcattattt ccatgggcag aagagggatg gctacattat aaataaagga aaattgtaag 130920

aataagaaaa gatgaagtat gaaatatttc caactcaaaa acaaactgta tctgagcatg 130980

cagaggtaca aaatgtcacc tttttcctcc agtgtaatga agggcactaa acctcttgag 131040

catttgatat gttccagata ctatattaaa gtgatttttt tttttaggag acaggttctt 131100

gctgtcacac atgctggagt gcagtattgc aaccatagat cagtgtaacc ttgaactcct 131160

gggctcaagt gatcctcctg cctcagcctc ccaaatggct aagactacaa acacattgcc 131220

accatgcctg cctaatttat tttgatttat ttatttttt tgtagagaca ggggtctcac 131280

tatgttgccc agactgtttt caaactcctg gcctcaagtg atcctcctgc ctgggcctcc 131340

caaagtgttg agattacagg catgagccac cacgccagac caaggggtga aatcttgata 131400

acaataatca atgcagtcat cataaaacgc ttgcacaggc tcaatttgta ggtggcacag 131460

tgctacatct agtcaaaagc aaatttaatt atggtcattg tgctctgaga acttttctca 131520

gaaaataata accagatggt attatagatg gtgcatttca caaatacatg atttgtagtt 131580

agtgaaaact tgtcattcaa tcatgtaata aattatgcac atgccgtctt ccacttagct 131640

agtgatgttg aaacattcat agccttacct gatgagctca ggctgtcatg agaatttatg 131700

tctattcagt actttgtctt taaaattagg tgagagagaa agagaggctg tatttgacta 131760

tatatctttt tatttgtatc tctggagtta caagtttttg aatatataat ctttcagctg 131820

cctttctgca ttgcattttg agaaatgata ttaaatgctc aaggaaaaaa aacctaacaa 131880

ctttagaggg ccgcaaagtg aatcatacaa aagataaatt aaagctttaa atctttgcca 131940

gtggatgagt caagtaagag tggatttaat gaaatggctc atggctttga gaagcagctg 132000

tcataatgct gggttggcag cttccaggac tgtgtgaggc tttctgactg tctatactga 132060

aataggagaa ctcatttgaa aatgacgaat aggagaatag cagaaacttg cattttcttt 132120

tgagggaact ggctgccagt tttgaggtcc ttatttagaa atgctcgatt cctgtattga 132180

ataaacttgg actacatgta tgtcaaaaag aaaagcaaaa cacttttata gccttaagca 132240

gattacagat gtgtggccaa accagtgggg tctgtttttg tttccaagca ggtgatggct 132300

ggaagaggag atgcctctgt agtgcagggc ttgagttgct gctgtctgag ctacatctgg 132360

caatgagact gtgctgctta ctgagaccta atggcacagg ttgccccagt aacaggatat 132420

tgctgaatga gaaatactgt aggattcatt tgtaagagtt atttggaggg ttggattatt 132480

cagtgctaag gatcctaagc tactgatgca tggactcttt tcttccctcc agtatctttt 132540

aattaaactg tacaaattcc ctggcttaaa aatagtagga aaagaggaag aaaatacaga 132600

ttcttatgat tttaactggt ctctggcaat agtacaccga aacattaatt tcttgttgaa 132660

accatctgga tatttgtatc ttcagtgtaa aacccctaat ttagatagga ctctccattg 132720

tgacatggaa aaataaccct ttaattagtt aattaatttt actgtggcct caaaatctac 132780

atattagcat atcaagccaa aaactgttgg ctttacttgg gagccatgtg gcttaaacta 132840

gtaccagtaa cttaccacaa ggaactcagc aaaattataa gtccatgttt gttttggaag 132900

gaaggcaatt attacgaaaa taatttagag atgttcaaac tatttccttt gagtagaggt 132960

agagagtgaa caaaatctgt cccaagtggg agctaactag cttccttttt tgccctccct 133020

gtttacaaag taacactttt agtttactag gtaacatttg cagtatcccc agtgtttcaa 133080

tgtaaaattg taggtggtag actaatgcca cttagccaaa gccatgatca cctgaatttt 133140

taatatatat ttttgtatgg agtgagatac tgggagaaca gtcttcatta gcttaaactc 133200

tagaatgtac tgtttgtttg tttgtttgtt tgtttgtttt gagatagagt ctcgctctgt 133260

cacccaggct gcagtgcaat ggtgcaatct cagctcactg caacctcccc tcccaagttc 133320

aagtggtact cctgcctcag tctcccgagg attacaggtg cctgcttcca cactcagctt 133380

ttttttttt ttttaatgg agacggagtc tcactctgtt gcccaggctg gagtgcagtg 133440

gtgtgatttg ggctcactgc aacctctgcc tcccaggttc aagcgattct cctgccttag 133500

cctcccgagt cgctgggatt acaggtgcca accaccatgc ctggctaatt tttgtatttt 133560

tagtagagac gaggtttcac catgttggtc aggctggtct cgaattcctg acctcaagtg 133620

atccactggc ctcggcctcc caaagtgctg ggattacagg cataagctac catgcccagc 133680

caagaatgta caatattttt aaagaaatgc ggtttattac cataaaatac aggttgagca 133740

tccctaatcc aaaatctgaa atgccctaaa atccaaaatg ttttgagcac tgacatgaca 133800

gcaaacgtag aaaattatgt gactttatgt gttcaatgta tacaaacttc ctttctgaaa 133860

caaaaattat ttaaaatgtt gtataaaatt gccttcaggc tgtgtgtata aggtattttt 133920

gaaacataaa tgaattttat gtttatactt gggtcccatc tccaacatat cttatatgta 133980

tggaaatatc ccaaaatttg aaaaaaatct gaaatctgaa acacttctgg tcccaggcag 134040

tttggataag gattactcaa tctgtaaata cagtagctca aattgatttt gtaaggcagt 134100

caagttatta tttatagtat tttaatttgt attattcttt taatatagca attcatttta 134160

tatatttata taaataaatt ttttgcaatt gagcaaatta aaaaaattaa gtgcttcctt 134220

cagatctaca ttttattttc tatttgttat caatttaata agtaaaggac acacagatca 134280

tctgattgtg ttgtcagaca tttgaaggtg caactgatga atgttcactg ttgtactttg 134340

ttttgtcatg taaattgttt taaagagaag tgaatgttga gcatatagta ggccacacgt 134400

gcctgtggat tggctcattg ttttaggaat gtgtaattct ggaaaagatt tgccaagggt 134460

attcaaaagt atagtttgat attagaaatt atttgaaaat aatctttata gcatagcacc 134520

attttattta gatcaatagt aattcaagca gtatacataa tttgctattg taagcgtagc 134580

atataaccta agttttcttt tacatttgag accactgttt gctgttggtc gaatttggtc 134640

ttccaagatt ttttgcttag tgacctaatt gccagccttt gtgaagagct gttacttatt 134700

gtcaaaccag gcagtaaggg tttgctttta tctttttatc agttctttca atgctagtag 134760

tcatgagatt aatgtagttg gatactaaaa tgttaatacg tgttagataa caaactggga 134820

aagagatgaa tgacatcatg aaggaaaggg cagtattgca cttacagtga tttcatgatg 134880

atagaactaa cctgcctaaa aagacattgg gtggaaacag aaaccaggtg taatagacgc 134940

atccaagtag tcaaggaaag aaaagacttg taagtaaata agataatctt tgcttcaaaa 135000

atatcttcaa aggtttaaaa tgtgctttac cctcatatat aatctttttg agcctatttc 135060

tttacctcaa acatggggaa aattgcaata atctgtatca cggtatttgc ttccaaaacg 135120

actaattggt gtaaatgcat atcaagccgg taaagtttac agtggacttg tttaaaatgc 135180

gtagattgga attgttgggg gagcaggcca gcagcatggg atgttttttt tgtttgtttg 135240

tttgtttaag actctgtcgc ccagactgga gtgcagtggc acaatctcgg ctcactgcaa 135300

cctccgtctc ctgagttcaa gcaattctcc tacctcagcc tcccaagtag ctgggattac 135360

gggtgcctgc caccacgccc agctagtttt tacattttta gtagagacag ggtatcacca 135420

cgttggccag actggtctcg aactcctgac ctcaggtgat ccgcctgcct cgggctccca 135480

aagtgctggg attacaggcg tgagacaccg cgccagctgg ggtgattttt ttcttagtca 135540

aatcacttct ctacccatca tctcacactg tcgaatacaa agactctcct tggggctcaa 135600

tgactcatct cccacctctg gtttgataat catggctatt ataacatgtt ccctttttaa 135660

ttagttattt taaaattatt gtaggtcttg taatcataat caataataat acgtaatggc 135720

tccttaagca cttctatcct agataaggtt gagaacatta ttaaaattag ttttggtagt 135780

aatcaagtaa tgataattct tatttatgaa tttaaatatg taggagtttt tttattttag 135840

ggaagcaaaa aggactagaa agtatgatgt ctcatgatta gaaaactgct ataaaaatga 135900

aggtagaatt gatttgggct gttttggaca ttttaaatag aaatttaaat aggtattcaa 135960

atagcaaagt cattctactt taaaacttct atacttttt aggatcttca attttatatt 136020

taaattatat ttttgaaatg gttttagaag aaatattgta tcttaaactc taactactaa 136080

taagtaagag aagatatatc aaaggtttga tcttttatct cctagaatat actattcatt 136140

cgtttcccat tgtacgtcat ttgaatgtta atggttagcc tcaaatggtt ttcaacataa 136200

ttgtatagct actattattg gaaaattgga gccaaggact catacacata tcagaagtgg 136260

taatgaagca ctttggtttt atgaaaatat gtttacaagg tagtcacagg atagcaatat 136320

tgcatttact gtaatacaat gatggtggaa ctaagtgcag tggaacagga tgctgagacc 136380

acagttaccg catctctaag tgcctcgtct agttatggtc caacctcaga tataactcat 136440

tggtgttgaa acacacctag caacatttta agcatagacc gttcattaaa aggtaccttt 136500

ttaaaaattt ttatttttaa aaattgacat gtaataattg tacacattta cagggtacac 136560

agtgatcaga tcagactgat cagcatattc atctcaggca tgtatcattt ctttgtgttg 136620

ggaaaattca atatcctgct tctagctgtt tgagattatg tcatatatta ctgttaactg 136680

tagtcatcct acagtgctgt agagcactag aacttattcc tcttatctag ctgtaatttg 136740

gtatccttta acaaatcttt ctctatcctc agtttctacc taccttccc agcctccatc 136800

atcctctgtt ctactcttta cgtctatgaa atcaacattt tctagcttct gcatatgaga 136860

gcatgtggtg tttaactttc tgtttttggc ttatttcact taacatatgt cctccagttc 136920

catccatgtt gcttcaaatg acaggatttt attcttttgt atggcttaat agtatttcat 136980

tatacgtgca tgcacgcacg gacacacaca catacacaca cacacacaca tcacattttc 137040

ttcatccatt agtctctttg gacatctagg ttattccata tcttggctat tgtgagtagt 137100

gctgcagtaa atatgggagt gcagatacct cttttaatat actgatttct cttcctttag 137160

ataaatgccc agtagtggga ttgctggatc gtatggtagc tctatttta gttttttgag 137220

gaatctccat actatcctca aatggttgta ctagaacaga gctttttac cttccttcca 137280

tttgggaatc ttcttaccca acatgtatat tagtaacttg gctatgtatg ttccattctc 137340

tgtctcaaat actgtgtcta ggacatctgc aatctttggc tatgaccacg actgtaaagt 137400

gcatgacgct tttgctctgt catcagtatt agttgacagg caagtaagat agtacttctc 137460

ttcataaccc ctttacctgc ccagcagaat accagtacag acagacccag aatatctctg 137520

ggctcaagaa tccagacatt tataggatgg gacttttatc tataaatcac cttaagatta 137580

gtaagttctt agaattggtt acctttgcca tttctcagaa gcccttttgtc tagtaacctg 137640

tgtgtcactg tcatttccag cctgtctttc ctacacattg tttatgcagg ctttaggagt 137700

gcccaccccc cagttctacc ccccaccccc accctagcct ttgtggtttt aattatcctg 137760

tcttggctga ttttgttttg ttttgacatt tcatccatta aattcctgac actggctatc 137820

tctttacaat tattatacta ttttttctttc tggctcgctc ttcctgattg ctgtaatcca 137880

tgcccttgac tttaaatacc atttgtaagt agactaggcc aaggtttatt tctctaggcc 137940

agactctacc tagttatttc ataggcatat gaatcctaac atgtccaaat gagagttctt 138000

aattcccctg ctacccagtc ctcaatgtgg ttctctcaaa gctattctat ctcagtaatg 138060

gtcctatgcc ctctcctagg gattattgct gagaacctag aactcatcat cgtctcttct 138120

gcacatccta tgaattctgg atttatccac ttatctccat cttttccagc actaatctaa 138180

actcccattg tttcttgctg gagttatttc cgtatcctgc taatctctgc tctcgttctc 138240

tctccctgac acatgcgctg ctttcttctc ccacaccaag ccattctctg tacagcagcc 138300

aggatgtaga gtgtttattt acataaagca gatcctggaa cccccaaatt taagttgtgt 138360

tcgtggctta ccaatacgct taaaaaccaa gtgcacagag agaaaacaat gaagccttat 138420

ttggatatgc tgaggataat tgataacggg taacaactaa caaacacgta gttggtgtca 138480

ggtttgacct cctacattcc ttacaggtat tagtgtattt gacccagctc ctccctacct 138540

ccgcagtatc accccatgcc tctctttccc ccgactctcc cctgctcagt gtcacacaag 138600

tcaatatccc cagcttgcta acccccgggc tgacagatct cattgtctat aatggatgtt 138660

ccaaggtccc accttcagcc tcagttttgt tgccatcttt ccagaatgaa ttcccttgat 138720

cattctgttt tttggagaca aggtcctgct ctgtcaccta ggctggagtg cagtggcatg 138780

atcatggctc actgtagcct tgacctccct ggctctggag atcctcctga gtagctggga 138840

ctacaggctg cacctggcta attttttttt aatttttagt ggagacaaga tctcactttg 138900

ttgcccaggc ttgtctcaaa ctcctgaact caagcagtcc tcccacctcc gtctcccaga 138960

gtgctagaat tacaggcatg agccaccatg cctggccctg atcattcttt tctgaagaaa 139020

acacccccttc ttcattattc tcaatcctag cagcctattt acttccattc tgaaatgaat 139080

cacattttag tattttattg gttcgttgtc gttctctccc cccatagaat gtaatctctc 139140

tgagtacagg gagcttatct ttttcccttt tggagcctcg gatccagcag aatgccagac 139200

acttagcagc cactagcatt tgatgagtga atggcttttc atacacaatt ttagacattg 139260

ttcctgattg gtctctctag tcaataatag atttatcaaa tctaatcgat aatagatttc 139320

ttttctttt cttttttct ttttcttttt cttttttttt ttgagaagtc ttgctctgtc 139380

gcccaggctg gagtgcagtg gcatgatctt ggctcactgc aggctctgcc tcccaggttc 139440

acgccattct cctgcctcag cctcccaagt aactgggact ataggcgccc gccaccatgc 139500

ccagctattt tttgtgtttt agtagagatg gggtttcact gtgttagcca ggatggtctc 139560

gatctcctgt cctcaagatc cgcccgcctc agcctcccag agtgctggga ttacaggcct 139620

gagccaccgt gcctggccga tagtagattt cttttattga ttagagagac taatcagcaa 139680

caatgtttta aaattctcac atagatctct gaatgggaaa gcagtcttga attatgcttg 139740

cagggagaga gaggggaagg aaggaggagg aatggtataa ttagacttca taaggctaga 139800

ttttgtttct acttaaataa tggtatcaca gtgggacata ttatccatgc agaaagtgag 139860

tgggcatctg gtctattatc tgtggtcttt caggaatggc agctctttag tttaaaaaac 139920

aacaaagtgc agcactgttt atttaatgga aatagaaaag cagtgcctgt gtattagtgg 139980

ctcagatttt tttgttcttt gttttcagct gtctgctgta tgcctctcca gcggggtctt 140040

acagaatctc aagtctacca tgatcaaagc tgaacccatt agctccattt cttaattcct 140100

cctgtatcct ctgttaccat tagtaactat tctccaactc aaagcatcag attcctcctc 140160

ttactcactc ccttcatccc cagtcaccag ttctgtgctg ttattttatc caagttctca 140220

gtaggcttca cgagcaccgc cttcacatcc caactgtcgc tcctccacct atctgtcctc 140280

catgcttctg ctagctcatg tttgttgcaa tacaactaac cttgccactc ttctgcttca 140340

ggcttttcta ctaggctctg catctagatg atggtccaga ctcctcagcc tgtgaaacaa 140400

agcccttcat aaaagagcag agctacagct agtcagctcc cttcctgcag tccacccccc 140460

cctccaccat actgagaatt ggcaattcct gtagcactct ttgtatgagt ccattttcac 140520

actgctataa agatataacc aagactgggt agtttataaa ggaaagaggt ttaattgact 140580

cacagttctg catggctgag gaggcctcag gaaacttaca atcatggcag aaggggaagc 140640

aaacacatcc ttcttcataa ggcggcagga aagagaagag cgaggagcag agtgggaaca 140700

gcccccttata aaactgtcag atctcctgag aactccctca ctgtcacgag aacagcatgg 140760

ggaaaccact cccatgatcc aattccgtcc caccaggtct ttctctagac acatggggat 140820

tatgaggatt acaattcaag atgagatttg agtgaggaca cagccaaacc atatcactct 140880

tcatctgcta cgggtgccat tccctgtttc tacagtgtcc tgtttgctac cttctttgta 140940

gatttctatt cattcatcat gtcccagttt acctgttacc tcttcaacag attattcttc 141000

agtctgtccc tcccaaactc caccaatgaa cattctttgt tcagcccatt attgttaata 141060

tgcacttcac tgaaaacact gttttatgct tgtttacatc ccatctctgc agggctctga 141120

gcctatagtc agcagttggg aacttactag gcatagcgcc cagtaaagga tagctcttta 141180

tatatatata tatatttttt ttttttctaa aataataagc cccaagaaaa acattacctg 141240

tgaaaaacaa atgatatttt tataccattt tcaaaaccta atagcaataa aaagaaaaga 141300

aatgtcataa gtatacattt aagctgtagt taaaaacagt aaataggcac agtatttaac 141360

tcttatcatg tgctgttcca agtgtgttat ttacatcatt ggctgttcac accatcccct 141420

gaggtggtta atatttccat cccatgttaa agatgaggaa accaagtcac agcagcctaa 141480

gtgacatgtt catagtcaca ttggagctgg caggtggcag cactgagaat gaaacccacg 141540

tggctgagct ctggaaagtc accattaatc accacactag accttctctc taggatctac 141600

ataactagaa catacaatta actggagtat atgtaagtgt agtcgttcct tgagaaagga 141660

aaagaattca caaatttcat agcctcatcc cttgtgcatt tgtggcattg tgctaggggt 141720

gtctatttga tatttgaccc tacagatttc tcagatgcca accaaccaca gatactttaa 141780

aaaaagatac ttaatactta ccaatgcaag aaagtgggct tgttggaaga ggaaaaatgt 141840

tagctcacta atggaaaatc aactaaaagt cttacctctc cagaacatgc ttttcctaaa 141900

tgttgtggct aacccaagaa gctacatcat ctttaccttt atgatacaat ttaaagtact 141960

tttctactta cttcaagccc tcagagcaca gaggcaaggg aggccttggg ctataaaccc 142020

tgtagcctga gccacatggc ttcttctcct ggacagatac ctggcatatt ctgccactga 142080

ggatcagtgg tgcagatgta tctgttttct cctaggaatg gggctccact tacgaatctg 142140

gggcaggaca aggtattgct gcattttggg gagcgtgctg gaaggaggag cagagtttgt 142200

tgtttttgct tcctgatatg gactggctgt gtctccattc aaatatcaac ttcaattata 142260

tctcccagaa ttcccacatg ttgtggaggg acccaggggа ggtaattgat tcatgggggc 142320

tgatcttctc tgtactattc ttgcgataat gaataagtct cacaagatct catgggttta 142380

tcaggggttt ctgcttttgc ttcttcctca ttttttctctt gccttttcct catttttctc 142440

ttgccgccac catgtaagaa atgcctttca cctcccgcca tgattctgag gcctccccag 142500

ccatgtggaa ctgtaagtcc cattaaacct ctttttctcc ccaatcttgg gtatgtcttt 142560

atcagcagca tgaaaacaga ctgatacact tccttaacag aaccaattat tttttcccaa 142620

aaaagagggg gagaagccca gaagcatgca gcttctctct tctttctaag gaataggtct 142680

tcacaaagtg cccccaaaag aaaaggacca ggcttttctc ttactttgtg actttcctag 142740

gttgctttgt agccattttg gacacagacc acctatagct gtgtagtagt tctcatgtgt 142800

atggacacag tggaaggaga tgccaggcac atagttcttg ctgcattgac acctttcag 142860

ggcatcttct tttaccatct tctgtagaaa ctgcaacagc ccggccaact accagcccca 142920

gcccacccct agctttgctg ctttcatttt ctctgtaaca cttgtcacct tgtaatgtgc 142980

tagtgtaaca tcgttgtttt agttttctta tatctttcct tccctgtaga atgtaaatac 143040

caggaaggca gggaattttg tctgctttat tctctgcagc atccctagac tccagagcag 143100

accctggaac tcaaatattt gttagacagc caaaggtcat atacttccaa ctctccaccc 143160

aaaatatata tggatcaccc atccttagta gcagctaaac ctttggacat gaggaatttg 143220

ctcgttcaca gttttctggc ctagcatctg attaaccaaa ctttttcaca tatcaagaat 143280

ttaaaatgac tccaaaactt tttatgacct taggtgcttc tccttaattc tagttggttc 143340

ataaagctgt cagaacaata atctgctttt gataatatat gacttttctt gcctccaaga 143400

tagcctttaa aaaagcaatt tagcctttta ctgtaattat attccaaatt taagtcttgc 143460

cagaatatca ttttcccccc ttaaacatac tttttatgat gccaagatat tttaaagaaa 143520

agttcagata ggaagcatat ttaagatgtc agtatatgtc tctaaaatct aagaacattt 143580

ttctacagag tccagatgat accatctcac ccacaaaatt aacataaatt tttagtacca 143640

ttggatacca tgtccatatt cagattctcc ctgagttcca gaaaggtcct tcacaggtta 143700

tgcatttcac atcctatccg gcaccagggc cagcatctta catccttaat tcttaggatt 143760

cagaatagca ctttttatat cctgacactg acttgctgaa gaagctgtac cagttttcct 143820

ataaactgtc cactccttgg atttgtctta tatcatgtcc caggggtatt gtttagattg 143880

ttgctctatt gctaggatat tcatgttacc ctaagtgtgt actgagatag cagagtaaag 143940

agagattgtc ttttaaaggt tctgcccagg aactgctggt ttacacaaaa gctgggcttt 144000

agtgcttctc ggatctcttt gcttgtttca gtaatttttt tttagaaatt cactaattca 144060

ctaacgtaag tggggcaggg tttacaggag catgtgttga gagaagttgg tttgacttta 144120

aatggtcatt tttacaatcc gtatttaggc cttacaggtc gcatacaatc tctgtcacat 144180

attgctgtca tttttacccc ctttcttttc tttttataat cctttaaaaa atgcaaagcc 144240

cacccttagc tcacaggatg tacaagaaca agttgcgggt tgcagtttgc caagacctgc 144300

tctgtgccac tgctgacttg ccattcttgg agcccacttt ctgttcttgt cagccaattc 144360

cctttcaggt gctcaggttt ccctccctcc tgtcaccggg cctttgcaca tgctctaccc 144420

accctgccta gtggagagct atctttggcc cctggacttc attcacttcg gaccttcttt 144480

gggtcacatt tcagtcatgc ctcactagac acctggaatc tctgcctcac tagacacact 144540

agcactcact cttttgggtc ttctggctgt atgtaattgt tatcagggca gtaattttgc 144600

atttatacag gtgctgaggt cagtgtctgg cctttggcta cttgccttgt gagccacctt 144660

tgctttccag tgtaccccta gctcctggcc cagtgtccag cttcccagca tccattcatg 144720

ttttccctgg agaccattct gtgcccagca gccagagaca tcattgcaac ttaaatctca 144780

ttgagtcgtt ccagttgctg taagaaatgt aaccgtactg ggtaacacta tgcctgtctg 144840

tctccaccac cagatcttat acttcctccc tcatctgcta ctccctaagc tcactggccc 144900

tttgttgttt ttgctgaacg tgctaatctc ttcctcacac ctgggccttt gcacttgctc 144960

ttacccctgc ctcagccatc catgcactct cttggttttg ccgtgcccga cttcagcatt 145020

tttagttcac atggctcttc cgtggggccc ttccctgacc accctgtttg aaatgctacc 145080

catccctggc acacatctat catagtcatt cattagcaat tagccccatc tcctttccct 145140

atagtacttt tccataattt tttttcttgc tcatattaca cctccccaac taatagatag 145200

attccaagaa attgagtgct ttatcttcac tacctggaat agtactggca cttggtaaag 145260

cacagcgaat attgttgatt gaattactag gggttggctt agagaggtac ttaatggaat 145320

gattcaatgg atgaatgaat gaatgcattg ccacttttt gctcattatc atcaatttgt 145380

acatatgcct ttcaactcaa atatttatcc attggctaaa gaaaaaaaat acctgaatcc 145440

ccgtgtctct gcagtttacc cttcctcact gttaaaactc agtgcctgtg taaaatttca 145500

ttatatttta tttacttctt attccacttg tgcattatgt ggatattcct gcctcatccc 145560

cacagccacc tatcacttcc ggccaactca gatgcctctg gctcgcaaca atcacttctc 145620

tgttgaattt ctgaagcgtt taatctgcag tatgtctgtt actcatacag cagttagtgt 145680

gaattgtctc actcagaata agtattcatt aaatgtgtaa gaatgatgat atagcctaat 145740

ttcagatcaa gattgtgatt tatagctcat tcttaatcag ctgtgtcatg actttattta 145800

tttattcctt ttttttttt ttttgagaca gagtctcact ctgtcaccca ggctggagtg 145860

caatgcagct tctgcctcct gagttcaagt gattctcatg cctcagcctc ccaagtagct 145920

gggattacag gcgtgcaccc ccacgtccag ctaatttttt gtatttttag tagagacgga 145980

atttcactat gttggccagg ctggtctcga actcctggcc ccaagtgatc tgcctgcctc 146040

ggccccgcaa cgtgctggga ttacaggcat gagccacctc ctcaggcctg agtcatgaat 146100

ttttggtagt ccagtcatgt ggttatcttc ctaaagctgg aggccttaaa cctagggccc 146160

caggtgggct tatgccttta gctgcaagta acaagaaacc cttttcaacc tttttactga 146220

tttatttaga gagaagtaca cataagaggt aatgcaagta agcaaagttt tttaagacca 146280

cacaactaga tagccagcat ccggaccaga acacagagac ttgctggccc ctagaatcct 146340

ctctcctggc ccctgccagt tactggcctt tcccctgagt tctatttgcc tgcagtttgc 146400

ttgttttcat atttaattca aatagaatta ggtgatgtgt ccccttgtgt ttcgcttcta 146460

acagtgcctt tatgcgggag aagtactggc tatttcttac tttgccctcc ctccccggaa 146520

acattttcct aatttagtag cagtaatttc aaaaactgct ttcctttcgg acaaactgac 146580

ttatccagcc attgtacctt ccagtttaga ctctggcagt ttggagagtt gagacagaga 146640

gaaggagaac cgtctgttta tcttcttgaa aaaaactact gtattttctc tctcttctga 146700

ctctgggagc ctctagactc ttttttccca ttttcatatc cacagaggaa gagtctgaac 146760

ctcttcctgc tgagctttcc cctggttggt tgcatttcag gaactgacat tggttgtctt 146820

ccctcttccc tcatcagtgc aagtaggttg gatctcatga tagtccatat tcacataacc 146880

atgagaatca gagctttctc tctgtcattt cctccctgtt tatctgtagc aagaagaaaa 146940

aagtccgtct taacagagac tgtgaaagaa taaatataga ctttattgtt ttagagcagt 147000

tttaggttca cagcaaaatt aggcagaagg tactgagatt ctcccatata ctccctgttc 147060

atacacttgc acagcctctc ccattatcag cgtccccctt agagcgattt gttacaatca 147120

gtgaacctac actgacacca ttattatcac ccaaagtcca tagtttacat tagcattctc 147180

tcagcattgt ttattctgtg agtttggaaa actgtctaat gacatgtacc caccattgta 147240

gtgtcatact gagtactttt actatccccc aaatcctctg tgttcctcct gttcgaccct 147300

ctcttgcctt taacctttcc aagccactga tctgttactg tctataattt tgccatttct 147360

agaatgtcat atggctttct tagaaaatac aaatggtgac ttttttggca tgactttaat 147420

aaacagaaat gaaaattggt gtgtgaatca aaatctttca ctctgtaaag ggacttatca 147480

ggcggcacct gcatgtggaa ttatatcaag gtcagcttta gttagaaaca gaaggagagt 147540

cacctttgtg atgtcatttc tccttcatcc aagtaaaatc tcgcatgctg acacataaaa 147600

ttttatcatc agtgatttat ttcctcgtag gaatgtccct ttgaccttat taaattcaga 147660

tactctgggg atggtcagca ttttcagatg gttcccttgt tctgtaaaaa tgtttgttat 147720

tggtgtttaa aagctgtaaa agccacccac tataaattga tagccactaa agtctgcgaa 147780

tgtggtatga atgttccact atgttgccaa gcgtttattt tattgtgagt tgttatttga 147840

ttgtttgtaa ggaaattgtt ttatgatgct cagctttata tttccataaa ctgttcctcc 147900

cttgcaactc cttaaactgt gatgagcttt tcaaaacaag tccacaggac aacagtctgt 147960

ccagcatttg aagaagtggt ggaaaagtca ttttttcct ttcagtgttt ctagctgttc 148020

atgaaaactg cagttaaaag ttgtaatgtt gttgtgtttg gcattctttg ggaagatgca 148080

gcattattca aacaaaaccg tgtgctcttg ttttaaatag tgtccaaatg aataattgaa 148140

ttcatggaca tctaaattta attccagaaa tcaaagctat ggtaataaga acttggacct 148200

gagttctctt aggccaagta atttaattcc ttagccggtt gaactattta ttacgtgtct 148260

ccgttcctgg ttattatgcc agtaaattgc tcaggcagat gcagggatgg atgatgggca 148320

tataattcac tctttttcac ggctagacac ataccagaat gcagatcaca ctaaacagct 148380

gtttttacaa acatggtttc tattcagagc tttaagggcc acatccaagt aataacaaag 148440

aagcctggag aaggaacctg gggataccca gggtcatgtt ttcaccatcc cacctggaaa 148500

cacggtgctg tccaaaccct ggatggtaca cttggacatc gtcattccag tcatggttca 148560

agatcacgtg tatacatcat gatttaaaga gaatactggt ttgatttttc ttcctgactt 148620

tccctgaatt ttccacttaa attggaaaac agcgctagtt agtgcccatg atttgattga 148680

ataagtaaga gatctcaaac acggtaaatt aactgatgac atgcatcagg tcatctttct 148740

ttgattcacc agtaatacaa cagtgagatc ctacagaaaa atgcaaaggc agaagctcag 148800

ggcagctgag caactgttaa ggattctttt gaaatgtagc cccacgtagt aaactttcgt 148860

gcaataattt gggcagtcaa aaaaaaaagt cagttatttc acctcattta tttctacgag 148920

gagataaagg cttccaacat ctgattttca gtgccagtgt tttctgtttc tcttttcacc 148980

tatttcgtcc tagtcttgtg gaaatgttac aataactgat taggattttc tctgtattaa 149040

cacttcattt attaacatat gagtaagttg ctattaataa attattctgc ttaatcagtt 149100

tctttttatt ctttagccac atgctaaact tcttcggatg tcttcactta atatccttac 149160

atcatattta atcagagtta gaaaggcgtt ccacttgggg gtcatacaca ttttttttgaa 149220

acttttataa acgcccttta tactattctt gtatcctacg taatcagagt caggtgttcc 149280

atggggatca tacacatctt tatacaactt gtgtaacaca tgctttaaat cctgaggtaa 149340

tcagagaatt cctgccattg atggattaat ctctttacat atctttccct ttcactctca 149400

gcaaaactac ttatggcggt cctgttagac tttgaaagcc tttcaggttt atggaggagt 149460

cttcctttct attgtcgtag atcatggaat catagtgttc gcttgtctca cgtgtttgga 149520

atctgatttc ctacataatg ctgtgctctc actacgagtc caaggcttcc tgtggctaca 149580

aatcccgggt tcctatcact tttcccaatg atgagcttct ccttgttggc cagaatcagc 149640

tctgtggtaa taattccctt ctgctttctc cctctcgctt ttttttttcc ttctgggtac 149700

attataatgt cagcatagca gcttttaatt ctattactat ggtacttctc gaatagacct 149760

gtggtagttg ccccagaaag gttgaaaccc cctgccacat ctaggtcttt ctcctgtatt 149820

ggttttgtga tctgatcaag gacatctatt cctctagtcc tgctaggtgg tatacgatag 149880

gcttttacta ttagatattc aaatgctgtc aaccatgcct gccttgacag gtacatgatt 149940

tccacaagga tttcctaata ggccttttta attttgttct agacatgccc ttcttttgcc 150000

atccaaattt gcttatttttt tacaaactat gatgcatcag catgtaaatg tttaatacca 150060

taaatatttc tgatcctctt cccaatttca ctgagttact ggttatctct tgccattatt 150120

ctcagcatat tgcagtggat ctcagaatat tttcccctga ccaccagcat cagtattacc 150180

tgggaatttg aaatgcacat tctcaggccc caccaaggcc tcatgattca gaaactctgg 150240

agctgcatta gaaactgcca caggcacctg gtgatctgtg ttggtttttg tttgttttta 150300

aggagacagt gtctttgtct ccctggctgg aatgcagtga tgcagtcata gctcacagca 150360

gcctcgaact cctgggctca agcaatcctc ccgccccagc cttctgagta gctggaacta 150420

caggtgcaca ccaccatgcc tggctggttt ttgtttgttt ttaaggaggc agtgtctttg 150480

tctccctagc tggaatgcag tgatgcagtc atagctcaca gcagcctcga actcctgggc 150540

tcaagcaatc ctcccgcccc agccttctga gtagctggaa ctacaggtgc acaccaccat 150600

gcctggcttt ttttttttt ttttttaat ttttttggag acagggtctc accgtgtggc 150660

ccaggctggt ctcaaactcc tggcctctag gttttttccc acctcagcct tccacagtgc 150720

tgggattaca ggcatgagcc accacattta gcaggtaggt gatctgtgtt tcaataagcc 150780

ttccaggtga ttctgatgct cactgaaatt tgagaaccac tgaaatattt ggttttctac 150840

aaaacataag cagttagtaa ccatagggta cgcaactaaa tagttccagc aggcatccct 150900

gaccacaggg cattgcagat ttacttaagt cagtttcatc ttccacctgt gtgagttcca 150960

gcaggcatcc ctgaccacag ggcattgcag gtttacttaa gtcagtttca tcttccacct 151020

gtgtgagttc cagcaggcat ccctgaccac agggcattgc aggtttactt aagtcagttt 151080

catcttccac ctgtgtgagt tccagcaggc atccctgacc acagggcatt gcaggtttac 151140

ttaagtcagc ttcatcttcc acctgtgtgt ccagtttaag ctctcagttg cagttttaa 151200

accaatttcc accagcatat actgagtatc cgctaccgtg caatgcgttg cggctcttgt 151260

atgtgcacta tgagaagtaa ttcccataat acggcaaact cagttttgat atccaccacc 151320

ccacttttta taatggacta cattttcag agcagtttta ggtttacaaa gaattcaagc 151380

agaaactaca aaaagttccc tctacctctc acttccccac tccccaacag tttcccctgg 151440

attaacattt tgccttagta tggtacgttt gaaccaatat cgatacacta ttattaacca 151500

gtattcctgt tttaacatga gaggcgactt tttgtgtagt atagtctctt ggttttgaca 151560

aatgcttaat gctgtgtatc tattattact tatgacagta tcgtgcagag tagtttctaa 151620

aaatcctctc tactccacct attcatccct tccccactcc ccctgaacca ctggcaaccg 151680

ctgatctttt tattgtctcc gtaattttcc cttttccaga atgtcctgtg gttagactca 151740

tggcatcccc ttttagcaac tgcagaaact aagaactgtc cccaaggata aaaatttttg 151800

cagacccact gagctgggat ttatacttag acctgctgaa ttgaagtttt gggtgtgttt 151860

cttctcaaat tgccaaaatt ccatatggac gacttttctt ttccttccct gaaatgtgtt 151920

taattgactt tttctgttat ttgtgtttgc cttcacagtg aagacaaagt agtagaagta 151980

gcagaggagg aagaagtggc tgaggtggaa gaagaagaag ccgatgatga cgaggacgat 152040

gaggatggtg atgaggtaga ggaagaggct gaggaaccct acgaagaagc cacagagaga 152100

accaccagca ttgccaccac caccaccacc accacagagt ctgtggaaga ggtggttcga 152160

ggtaatccac catttgcttg gattcccccc acccccaagg aaaagaaagc gtaataccag 152220

agttggaaat atccacccta gcaccactgc cttccccaat caaaaacatg ttttttttc 152280

caaaaggctt cttatgcttg tgaaattttt ttggtttaac aagcaaacaa tttcaaataa 152340

tgtgaaatct ttattataca gtttgttttg taccttgtat atgctgcttg gcaaatccca 152400

agttaattct acaagactcc gcccaaccag gtagtcatct aatttgacaa acactgagtt 152460

aggtgactcc ttggtattcc tttggcagtg agtgtttgtt atataatatt gtctgttacc 152520

acctagacga tgagctcctt gagggtaagg acttgatttt attcagtatt gcacagagtg 152580

cctggcttgt agtttcgata aatcttagtt gagtgagtag ttgtgattag atttcattaa 152640

agaaggagat ttgggccagg cacagtgcct cacacctgta atcccagcac tttgggaggc 152700

cgaggcaggc ggatcacctg aggccaggag ttcaagacca gtctggccaa catggtgaaa 152760

acccatctct actaaaaata caaaaatgag ccaggcgtgg tggcacgcac ctgtaatccc 152820

agctatttgg gaggctgaga caggagaatt gcttgaaccc aggaggcgga ggttgcagtg 152880

agctgagatc acaccattgc actccagcct gggtgacaga gcaagattgt ctcaaaaaaa 152940

aaaaaaaaaa aaaagatttg gtgagtatcg cattatttta tgctatgaat tttaacagag 153000

gtgatttatg ttgagtttac attgttttat tgggaagtac ggcagtgctt tcttcaagaa 153060

gtaaatatag tattaatgtc ttagactttc tctattgaat taatgtttgt gttgcaaata 153120

ttgtgaacta aaagaactaa aggtcatact tgtctccatg aaataaaaac aaacattcag 153180

ttgatattaa atgaccaaat gttacagaaa cgagtaaact gttggattga gttccttaaa 153240

gagtatgcat ttgttcctta aagagttctg catttcatat ctgccatctg cttggcagat 153300

agtaaaagat gcttctagag ctagattgaa tgaatatgta cttactgaat tttaatgtac 153360

tgcaaatact tataaaggtc aaccacaaat gttacagcat ttacaaaaag tggctttctc 153420

tcacttttg ctaaagttta atgatttcag atttattgtt ctattagagc ttaacatggg 153480

ctattttgtc tccctcaact atattcatag ttgtcactat agtattttct tccctttgtt 153540

gcatttttta ccttattaag gtgtaattta catataagtt tcatttgctt ttaagtatat 153600

aattcagcgg ctttaagaaa tttgccaagc tgtgcaacta tcaccataat ctaatcttag 153660

aacattttcg tcactccagt aagatcacac atactcactc ccagttaagc cctctactca 153720

cctctagccc caagcaacaa ctaatctact ttctgtctct atagatttgc ccttttttgg 153780

actgttatta taagtgggat catataatac atggtctttt gtgtccgact tctttcactt 153840

aacacagtat ttttgaggtt ctacatttct ttaacttgag cttttaaaat tgagattatt 153900

ctgaattaaa cactcagcgt tagcttaaaa tttattgaaa gttttacatg ttctttgaaa 153960

aaaaagaaca gagtgcaaga tggattaagt ttatcattcc ctacttaatg acagtttctt 154020

actcacttta gcacataagt aaatgtgcta gtaaatgcgc attttgttta aaccaccatt 154080

tttcaaatac tgagacatgc tttctcaggg tgtttttcat acaactgtta ggaccaacta 154140

tggcagatct ggtcaaatga acttgttagc ctgatgcctg tagcagggaa ggacagcttt 154200

tcagggcttc tcttctcgaa acctaaatga agtgtgaata caaattacag cagctagcag 154260

cctgcagtgg gactgaaagt ccttggtgaa tctccatcaa gctgggctgt ttaatagaac 154320

cagtttagtg tcccatttta cttgaaacat tagattttga gcacctgctt ggtacaagcc 154380

attttgctag gccatgtgga atggatgatg agcacacaca gaccagctaa ccctagtgga 154440

tgttaaaatc tcttaggaaa tagaagtcaa agaagtacaa agccatctgt gttgtaagaa 154500

atgtgaacac agaacctgcc tccgagagta agagggaact tctggattga tcagagaagg 154560

ttccatggag agcatgacat ttgaactaga gccaaaagtg tgggtgggtg gtgtgtctac 154620

cagtggattt tgctgtagag tcatcaggac tagcaaaaca aatgtggtgc catggaaagg 154680

catatttagg agacaggatt ggtccaattt aagctagagc agatgtcttt taggttggga 154740

ccaaaatata gagaccttca atgccaggct ggcaaagatg ggcattaact gcaggtgatt 154800

aattaacaaa tattaattca gaagctactg tgcgctgcag atttttccag gagacaataa 154860

agagattttg ttttgatgct agtactgttg aggtaacagg tgaacaagga gtgacatcag 154920

ttatgcagta caatgagagg atgccacata aacttaggcc catattctag aacaagacaa 154980

tttgcttgag ataaattggt ctcattatcg tctgcattag tccagttctt tttgcttgag 155040

ttttgcaggt agtattattt gatattaaga cggaacacag agatgttgta ttgttttatt 155100

tcctgtagaa agacgaaggc agttaaaaga atttcataaa caaaacactc caggctaaag 155160

gcaaaaaaga aatgaacctt aaaaaataac aagttaataa ttttgttggc aagaagagca 155220

acaaaagcaa ccttctgaaa gcaagatacc tggtcattga gagatagcaa ctgttaatgc 155280

cccagaaata gaggaatctt taatgcaggt ccattcattc cacctcaaac tcctgaacaa 155340

aagctctaat tgaggcaagt cttcctggga aaggggggcct aacagaaaca tgttatggtc 155400

agttgtgccc atgcgagata attttttgt gcttgtagct aattccagta aagaagtaga 155460

tgttttagag ggtaacgtta aaggggtcag ctgcaaagag tccttttcct cctcctcact 155520

gttacaaaag gtgacttgtg gttcttccct aattgagagc aatggcaacg ccataggtga 155580

ttactcattt tgtaaaactc taattacaag taggttgctt ctgtgttcaa cataaaaatt 155640

agaagtgact tgcaaagatg agatactgca gggaggctta caatcttgtt ttcagtgtta 155700

gtgtttcagt acctggaaca aaatgtgatt tacagccatc ctttctaaga aaattgtcat 155760

cattaccaac atattgctac tgataccagt ccttaatgtg cttcataaaa aactcaataa 155820

tttcataacc cgttaaaacc ggaaagaaat ggagggaaga aaaataagac acttttagcg 155880

tagtcataat cttctctgcc atattgtgtt agaatcgatg atacccaaat gagaagatgt 155940

ctgttctctg tcactgattc cagtagaata aaattattgt ttaaaagtaa gcacatccgc 156000

tgcactccag cctgggcaac agagtgggac cctgtctcaa aaaaataaaa ataaaagtga 156060

gcacacgatt gcaagatcta tctggttttg ggggcttatt gtcatctttg gttgttaaaa 156120

aaatacttgg atattattgg ttattggtct agtggaataa gccattaccg atttgagtac 156180

aacagtggtg tatttagata cttgctccta attttctgtt cttcaagaag ggattgtact 156240

tcagaaacca gagatatcag ggtagttttg attgagccat aaattctaaa ttctgattga 156300

aatgggtatt gtaataaatg gcataatctt ttatttaatc tagccaattg tgccctgtcc 156360

agaggaactg gacatttctt ccttatgttc catttattca gcaactattc gttgtacccc 156420

tgctgatggc taggctcttt gctactgtgg aaggcatcgt tggggcagag cagacagcat 156480

tttacctcct gggagactgg cagatttttg aagcctttgt tgcagatata gattttcacg 156540

gtcaccactc ttgcccttta atgtaattta aatttttttt ttttttttt tgacacggga 156600

ttttgctatg tttcctaggc tggattcaaa ctcctgagtt caaacctcag cctcccaagt 156660

agccgggaaa acaggcctct tgtgctttaa agcagtgatt ctctgtcttt aaaccttgta 156720

actatgctgt gtggtggaaa ttttacttcc ccgtttaaag ccaagatctc taaggccaag 156780

aattttttt ttttttttt ttgagataca gtctcgctct gtcacccagg ctggagtgta 156840

gtggtgcgat cttggctcac tgcaagctcg gcctcccggg ttcacaccat tctcccgctt 156900

cagcctcccg agtagctggg actacaggtg cctgccacga tgcccggcta attttttgt 156960

atttttagta gagtcagggt ttcaccatgt tagccaggat ggtctcgatt tcctgacctc 157020

atgatctgcc caccttggcg gcacccccg ccccccgccc cccgcccccc acaaagtgct 157080

gggaatacag gccaccatgc gtggccgaaa aaaatttttt taattggcct gggctgggcg 157140

caatggctca tgcctataat cccagcacct tgggaggccg aggcaggcgg ataacgaggt 157200

caggagatta aggccatcct ggctaacacg gtgaaacccc atctgtacta aagatacaaa 157260

aattagccag gtgtggtggc atgcgcctgt aatcctagct acacaggagg ctgaggcagg 157320

agaatcgctt gaacctagga ggcggaggtt gcagtgagct gagattgtgc cactgcactc 157380

cagcctgggc aacagagcga aacttcgtct caaaaaaaga ataaaataaa ttgtcctggg 157440

tcacataact ggttaagtga tgaaatcaga atttggacct agataggcca ggatatttct 157500

gctacactca tgtcaaaatt acacttttta ttttctttat aaatacacac aaattcattt 157560

caacctgtgt tcccttgtaa atgcatatac ctttgatata ggcatatatt catctattat 157620

tttacactgt gcatttctga atttttagaa tttttacttg aagtgatcag gctggcgctg 157680

tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg gaggctgagg tgagcagatc acctgaggtc 157740

aggagttaga gaccagcctg gccaacatgg tgaaaccccg tcttcactaa aaatacaaaa 157800

aaattagcta ggcatggtgg cgcgtgccca taatcccagc tactcaggtg gccaaggcag 157860

gggaattgct tggacctggg atgcggaggt tgcagtgagc tgagattgcg ccactgcact 157920

ccagcctggc gacaagagcg agactccgtc tcaaaaaaaa aaaatagaaa aatgatcggg 157980

ggtccacaaa taagagtaat gatcaagggt cagcaaattg gggccaaaaa tagcctgttt 158040

tcctgttttc tacacaaaag ttttattagg cacagcccat cccatttgtt taaaaattgt 158100

ctatggatgt tttcatgttt tggaagtaga gttgaggatc gcaaaagaga ttgtgttgcc 158160

tgcaaaactg aaaacattta ctatctggcc ttttcagtaa accatttgct aacccctgat 158220

tctcactata agacggtgac tgtgaagttc tttctatttc acatactgcc atatcaagtt 158280

gatttctttt gaggtagggt ttgtttttt ttggttagag atagactagt atagtgtttg 158340

agagaatttt tatgaccttg ggccagttaa gtaacctgtt ttttatgtgt gtagtgtaga 158400

tggtaatgtt atcttgcatg tttcttgtaa gaatgacttt aggtaactta tgttaaacgc 158460

ttaccatcat gcccagtaag tgttcaattt acaaactcaa gctgtccaga ttcaaatctt 158520

tgccttacaa gctactaact gtgtaaattt gtataaatca aataaccttg aatcctcatt 158580

gcttcttttt gtaaaatagg gattaataag acctatccaa tatttaacta ttttgtgagg 158640

attaaattaa ttaatttata ggaaacactt tgcataattc ctggtataca gtaactgctc 158700

aattaacctt agttgctctc ttagttatgg ttatatcatc attccgatcc tccattgcat 158760

ttgaaacatt agcaaactaa tgtttactac taatgaggaa tgttaaaggt aaaccaataa 158820

gttgactttt aattataaaa ggcataaatg taacctatcc atatctattg gtataataaa 158880

gctgatattt agagagaaca ttatgttatg attaaaagaa acatttcttg cttaaatttt 158940

ttttgtgtga atatacactg tatattgaaa tatctgcact taaattttaa atccagctga 159000

aaattggata agatagtatt agatgccact gcatttcaag atagagtttt atttcttgca 159060

ggtattttaa gccttgtggg agttcttctg ttaagtgaac agatagagac actgatacag 159120

atggctcttt caccgtctca tgtgatgata aaagctaaaa ggtttgatcc gaatattgct 159180

tatattgggc taagtgattg accttggcag aattaaatta tttttcttct tctggtgaca 159240

attaatctgg gagaagtacc atttgattta ttgctataca tttcaccaat atccacaagg 159300

cacttgtagg taccagacat ggcattggtt gctgggggca cagagatagg aacaaagtgg 159360

cttgctcagg ttgcttctag ccatatctgc attgtccttg agagggatga gtctctcagg 159420

cctgcctagg aaggaatttt ggcagcatgg agaagagaaa gtgctcagcc cggaacaaaa 159480

gttttcacct actatgttgc agagaagttg gcgtatcagt aattataaag gaagaatagg 159540

gatttactgg gtgatagagc accaaataga atgaatgcaa tacatacttg aagtaaatca 159600

gagtagcttg tattgatctc aaggggagaa gaaacaaagc ttagcttaat tctcatgcct 159660

ctgttgttac ttgtttgtaa tggacatgac acttacaagg tatcctataa ttcactaacg 159720

ggatttttac ttatgattaa tatttaactc tccacaaagc ttggggtaaa ctgtgaactt 159780

aacttgctgt gaacccgaac atgaactcac atacttcagt tggaggcctc agtagtagca 159840

tgctgtacaa aaatgaaact aaagctccag ggagtatttg ggaacagggc aaaagggtaa 159900

tggctcctcc ttatagagca agcctcaggc ctttaccttt gtgttttgaa gatggagagg 159960

atgcacttct actctcgccc gggttgtagc atgcttgcta atgatgtcaa gagaactagt 160020

gtcagcactg accatagatg tgacaggtaa cagcctgtta ttttgtgccc catgtcatgg 160080

cagccattga ttccgaggtg tttgatacac actttgatag aggcagagtg aagcaggaca 160140

tggacaagca tctttccgtg tagtttaatg gtctcaatct agaaagccca ctcagataat 160200

taggttgctt aaaatgtgat gagactaggg aatagagcca tatagaagtg tgtgtgagag 160260

agaattcagt ggtttagtat attcacaaag atacacattt gacaccagcc tgggcaacat 160320

agtgagaacc tggctttacc aattaaaaaa aaatagaata gcagaagtaa tcagtgaaag 160380

gcattttaat acaattatat ctagatttat taaaaataaa attttagtcc aatttaatta 160440

aaggccagaa actagatttt taaagaatat tagtctttct catattttcc ccaaatcagt 160500

tgctttaaaa aaaaaaaagt gtgcagatgc ctcaggcaca ataactgtac tcaactcaag 160560

aatttgcaat taagaaaaaa aaaaatcaaa cctcaaagaa gaaatccagc aactcagagg 160620

ttcaggttca tttaaacatg catacattta catgggcaca ctttttttgt tttgttttgt 160680

ttttaagatg gagtttttgt ttgtcgccca ggctggagtg caatggcgcg atctcggctc 160740

actgcaacct ctgcctcccg ggttcaagtg agtctcctct ctcagcctcc tgagtagctg 160800

ggattacagg cgcacacaac cgcgcctggc taactgttgt atttttagta gagacaggtt 160860

ttcaccatgt tggccaggct ggtcttgaac tcctgacctc aggtgatcca cctgccttgg 160920

cctcctaaag tgctagcatt acaggtgtga gccactgcac cagctgggtg cacctttttg 160980

tttgtttgtt ttgttttgtt ttgttttgtt ttgttttgtt ttgttgacat ggagtctcag 161040

tcacccaggc tgggattcag tggcacgatc ttggctcact gcaacctccg tctcccaggt 161100

tcaagcaatt ctcaattctc ctgcctcagc ttcccaagta gctgggacta caggtgtgtg 161160

caaccacacc tggctaattt ttgtattttt ggtagagatg ggtttcacca cgttggccag 161220

actggtctcg aacttctgac ctcaggtgat tcacccacct tggcctccca aagtgctggg 161280

ttactggttt gagccaccac acccaaccgg gcacacgttt ttagccaagc cataggtctg 161340

attaagtaca gtcagattcc ttgagcaggt tacaaagctg tggatttgaa tggagatctt 161400

tagttccctt gcagaacaat gagtttccaa aagcagagtg gcttacagcc taaccagctg 161460

cttctctcag cctttaacca ttttgccctc ctgaaaattc atctttggtt tccaaccacc 161520

tcttccaata tgcctgactt tttgtgattc tgttagtaga agagtaaaaa gtcaagggga 161580

ggcaagaatg aatgaatctc atataaaaat gatgctcaag agaatccctt aattttcaag 161640

acagcagccc aaattgtaaa cattgagact tttacagtgt taaaaaaaaa aaagtgttta 161700

caggccaggc atggtatctc acacctgtta tcccagcact ttgggaagct gaggcaggat 161760

gatcgcctga ccccaggagt ttgcaagcag cctgggcccc atagggagac caaaaaaaaa 161820

aattgttgtt ttggctgtag tgtcacaggc ttatagtccc agctactcag gaggctgagg 161880

tgggagggtc gctggagccc aggtgaggtc aagcctgcag tgagccgtga tcacaccacc 161940

acactccagc cttggtgaca gtgagaccct gtccaaaaaa aaaaaagatt aaggcagagg 162000

aaatgttaaa ggttacgcta tatttagttg ataataatgg taagactgtt caggtgtttt 162060

aactatgaga gtagggttgc ctctttctta aatttatata tgttcttatt gggtataatt 162120

tctagacaga atatgcaagt atcacagaat atggatggca attttatgtt gcttgcacgt 162180

gactttaggt tcttatgttt catgatagga gcaaagaaaa gtcttgcttg ccaattctta 162240

tgattgcatc tgttctggaa atttactagc atttgttacc caggatttct gaagtgctgg 162300

tgactgctgc ccagtagtct tggtgggcaa agttactaaa atgcatcacg aatccttctg 162360

gtgtttgctt gggctatggc agggtttctg gaccttagta ctattgatgt tttgggccag 162420

ataattgttg cggatgattg tcctgtgcat tgtaggatgt ttagctgcat cactagcctc 162480

tactcgatgc cagcagcacc cccaagtgat gacaatcaaa aatgtcccct gggaggagta 162540

ggggatagac tctctctggt tgcaaaacac tgggctatgg tgttgagatc tgcagtgatg 162600

agcagcttta gatatgtgaa cagaagccca ggcgtggtgg ctcacacttg taaccccagc 162660

actttgggag gctgaggtgg gcggattact tgagatcagg agtttgaggc caacctggcc 162720

aacatggtga aaccccgtct ctactaaaaa tataaaaatt agccgggcat gatgatgggt 162780

gcctataatc ccagctactt gggaggctga ggcaaagaaa tcacttgaac ctgggaggtt 162840

gaggttgcag tgagctgaga tcgtgccatt gcactccagt ctcggcagac agactgagat 162900

gccgtctcaa aaataaataa ataaaaataa aaaagtgaac agagaaatac ccgtgcaata 162960

ctgtgtctca tcccccaaag acggagtctt gctgtcgccc aggctggagt gcagtgacac 163020

gatctcagtt cactgcaatc tctgcctcca tggttcaagc gattcacctg cctctgtctc 163080

cgagtacctg ggattacagg tgtgcctcac caagaccagc taagttttgt gtgttttttt 163140

tgttttgttg ttttttgctt tttttttttt tttttttttt gagacgaagt ctcactctgt 163200

cacccaggct ggaaggcagt ggcacagtct tggctcactg caacctctgc tgcccaggtt 163260

caagcgattc tcttgcctca gcctcccaag tagctgggat tacaggcacc tgccactgcg 163320

cccggctaat atatttttt tttttgtagt tttagtagag acagggtttc accatgttag 163380

ccaggctgat cttgaactgc tgacctcaag tgatccatcc atctcggcct cccaaagtgc 163440

tgggtttaca ggcatgagcc accaagcccg gctggtctca ttttaatgta agctctaact 163500

tctgtatcac tgctttgcac attgtagata accagtgaac atttttttatt gtataagaaa 163560

aagtaaaata aacaaaaata tgccaaagca aatatgataa atacacattt agtaaggtaa 163620

aagcaagtat ttgataaaat gtgtaatgta gtctagtagc tttatttaga aacagaaaac 163680

aacataaaat gttgacttga aacattgcgt atgcatattt gccatgtaga cagtgagata 163740

tggaggtaaa ctgctttcct agttttgttt tgttttttttt ttttttttgtt caaaaggaat 163800

tcactctccc cttgtccact gttataaaat agcaaatggt gattagcatc tgtgctgtaa 163860

ccagagacac tgctgttccc agctggaatc tgtaggttct ttgcctgcta gagattgtga 163920

caagaagcca gttaacatgg agaggtgtac atgtcagtct tccccagaaa aggacatgaa 163980

acagtaggac catccttcca acccatgacc tacatctaga ggcattcttt ttttcttttt 164040

tttttttaa accggaacag aaatatcatc taattctttc tttacagaga agtggtataa 164100

ggaagtacat tctggccagg cacgatggct catgctgtaa tcccagcact ttgggaggcc 164160

gaggtgggtg catcacctga ggtcaggagt ttgagaccag cctggccaac atggtgaaac 164220

ccctcgctac taaaaataca aaaattagcc gggcgtggtg gcacacacct gtggtcccag 164280

ctactcggga ggctgaagca ggagaatcgc ttgaacccgg gagacggagg ttgcagtaag 164340

ccgagttcac tccattgtac tctagcctgg gtgacagagc gagattcgtc tcaaaaaaaa 164400

aaaaagaaaa gaaaagaaaa aggaagtata ttctaagccc ttgaattgat cttggctttc 164460

ttcattattt ttacaagtaa aaataaaaac tttgatattt ctgatgttct gggatattat 164520

aggaatgata ccacttgaat tcagctttct aagaagtctg gtatttcaat agtcttaata 164580

tgagtaagaa aattatgatc ttggtactgg atctaaggca gaggtatcga agctgtttta 164640

atgttgcttg agataggaca gaacttcaga gtaaaataaa tgtgtataga caatctgttc 164700

aatctgttca aattaagttg ttgagctgta tatttgaatc ttaagactac taattttgtt 164760

gtatctgtct tttcccaaat atatgtgtac ttcttttaat aagccaaaac ctatgcaact 164820

tttactaatt cttccctaac tacttctttt ggaaaatgat taaatcttat gtctcacgtt 164880

ttgacatatc tattgcattt aaaagataag gttgatcatg ctgcttctca aactgagata 164940

tccattcgag ttatccaagg cccttggaaa acaatcgttg ttgagtctgt atgggggggcc 165000

tgagtcccag gtggtgttga ctctgctggt ccatgatcct attttgagta gtagactcta 165060

gtagcgtctc ctgccttcca tatggtgcag atttgcagca ttgagacagg aagtaagaaa 165120

ctgaaaagga aaaccattct tacctttggt gttattgttc ttggtatatt acagatacca 165180

acaagtatga ggcaatcctg agacatctac ctactgagct tttctttcct taaattcaca 165240

cctcaagacc aaggaaaccg aaaaactctt acagtctccc tacatgtgtt cacttgtgcc 165300

cctatttcct gtcattaaca tggtagtgta gccaactcct gctagcctgt aaaagctaat 165360

tattacagta tagaggaatt ttgtaagcca tagccattag tagcttgaaa taccaatggt 165420

gggagtattt ataccatggc agttggcata cactgtaact caagagtgtt ctatttgttt 165480

gtttttctag acagtgccag tttcccagca tactcctgtc tctcattcag taagaaaaag 165540

cacttcccct tattttccaa tacaggacat gatatcccga gttttgagct tcttgttaat 165600

agcctgttgc acgctaacca cgcagctcag tgaagagcaa gtttattccc ataacaaaca 165660

ggaaacaaag gttgaggaaa aaccacagtg gtacccttttt gtgagtgttc cctaacaccg 165720

tcacgggagt cctgattagt ctaaatactt tacaagtaaa tctccttcag gtggcatttt 165780

ataaacaatc tttcatcatg gagagatgag aattgggtca ggtataatta gaatgacaga 165840

tgtattggct agcctgagag aattaacgca attcagtaaa aaggctagcc aactgcggat 165900

atcttctagt tacttccgtg acaaattagc accatcctct tgtactgaag cagtgctttc 165960

attagcatgc acagctgttt gcatcatctt tgtttgtatt tcaatccata tttggagctt 166020

aagtgagatt tgtcataaga cttcagttca agcttgcttg cctaatttta catgcttcta 166080

tttagtaaaa tatgattact aggtcataaa tatttgataa tttattgcct tattagagta 166140

attttctaaa catgtttttt gacgactgct tgccactacg tacaagcact tgaaaaatgt 166200

tcttttctat taaaagtaca tggttccaga attgggaaaa tcacgttctt aaaaaataac 166260

cagttttcta ttgtgttggc ttttaaaatt ttttcatcag tagaatcaaa tgcaaatatt 166320

gtctgcttat ttttcaacag aatacaagtt tgattttaat aacttaggct catgaaatgt 166380

caccacgtag taatacttag aattacagca ataacttagg ctaaaaaaat aaagttgtta 166440

tgaactacat tgagctcaga cagatatatg tattatgtaa acatttatat aaaatgtata 166500

taaattgtat attgtattat ataattatat attgtaatat atagtatata atataataatt 166560

tataaatata atacataaat tatatttata aattataaag tttttatata atatattata 166620

atctaatata ttataattat atttataaat tataacgttt atttgaaata ttgaagtttt 166680

gtatacttag tggattttaa tatttatgtc gttttcattt tattccactg ttacattaag 166740

gaagtaactt attacaaaaa taaattatat ttgtcttaca tttgcccttt ttactctact 166800

taaaattgga gaaaaagagt tcaagatagg gaatttctgt cagaaaggag aaatagttgt 166860

attatgtgaa gtttaagtag atattcttgt agagtatgga gaaaataatg ctataaaatg 166920

ttgcctttta aaaaaaagtt cagaaaatat agttcctagc tctctctaaa tgactagttt 166980

gattgtgact gctttcccaa aatttgtaaa tttaaaattt atacatcaca tggaatatag 167040

ttttatttca catacattcc agtaggctga gaatacttga aattcaatga ttaaaaatga 167100

aataataata accagctttg ctttattcta aaaccagctt tattctttat ttaccacttt 167160

atttacagcg aattatttgc taatctgtta actttgcttc ataagaaggc attataatta 167220

tcgtacattt gaaagtggag attttctccc cattctggtt gccagtttca caactgtgtt 167280

cattctaaat ttattaaaat atgtaaaatc agctttctaa ccttggttgt ccacaaagaa 167340

tttcactcca atttgaaata tctattcaga actaattttt tgtggttgag cattatttt 167400

tgaacaatga attgcataat cattttgtat aatccaggga gctctggctt agattctgta 167460

ttattttgtg ttatactgat ttttagaaaa tggaatgtag cgttgacacg agcacaaatc 167520

tcagcaaggg cctaccttac aaagataaaa tgcgtggagt tttattagaa gcacatgatt 167580

ttgctttgtg tttcgtatac accagcattt cagtgtagta aatggcattt tgtcttgaag 167640

agtgagcaga gttgttacaa aagaaggcat aatgcttcct tgccagcaga attcagataa 167700

gtgaatatca gaaaagctat ttgtgatctt gaaagtgtaa gaaattcaac atcaataaag 167760

gattgtggtt ccttagatag ccatgtaagt ctttgcctat gtttctaaca tttctcttta 167820

ggaaatattc ttgcttttat ttttctgaac aaattttctc cattattatc tctgatattt 167880

actttgaaca gaaaggtgga ttggaaatca aaaaataagt ttgatttcaa aaatgatttc 167940

aaaatgttag ttttctcagt attttacatt ttgagaagag aacaaagaag gcagatgaag 168000

agttttttgt ttttcttaa atttgttttc ttttcaactt tatttttaat tgacataata 168060

attacatata gtatacattt tgaagatacg gttttaattt tcacaggaat cttatttggg 168120

tttagttata taaggtctaa ttttgcatcc tctacattta gtggctgatt tataaatttc 168180

cactgagtga taatagtaat taatgtgaaa caggtttttt gctgatgttt ttagaagttt 168240

cagtagatta ggaaggaaga aattatgcta ttgagaaaaa tagaaaatgt aaacataagc 168300

atttgaactc tctcttgaga tatttttatc ttccatgaaa ctagatgcgg cttattgaag 168360

atgtgtttca ggtctcagtg ctctaaaact cttctacttg gtgagcatct tgattggtta 168420

gatctcttac taatatccca ttgctagaga gggatgtaaa ggaaattttc tcaaactgag 168480

atttccaaat cttccaatct ctgagtcaag taaagagaca aggttagaac tcttaggcaa 168540

actgaaaaat caatattcct atattatcat tatttttttc ttttttgac accaagtctc 168600

actctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggc actattttgg ctcactgcaa tgtacgcttc 168660

ccaggttcaa gtgattccag tgcttcggcc tcgcgagtag gtgagattat atgtgcacgc 168720

caccatgccc agctaatttt tgtattttta gtagagacag ggtttcgcca tgttgactac 168780

gttggtcttg aactcctgac ctcaggtgat ctgcccacct cggcctccca aagtgctggg 168840

attacaggct tgagccacca tgcctggctt cctatattca ttttttatg tgggcttttt 168900

aaaatctttt caatagcaaa gacttgacac caacccaaat gtccatcaat gatagactgg 168960

attaagaaaa tgtggcacat atacaccatg aaatactatg cagccataaa aaaggatgag 169020

ttcacgtcct ttgtagggac atggatgaag ctggaaacca tcattctcag cagactatca 169080

caaggacaga aaaccaaact ctgcatgttc tcactcatag gtggaaattg aacaatgaga 169140

acacttggac acagggcggg gaacatcaca caccagggcc tgttgggggg gtgggggggtt 169200

gggggaggga aagcatcagg agaaatacct aatgtaaatg acgagtttat gggtgcagca 169260

aacaacatgg cacatgtata cctatgtaac aaacctgcac gttgtgcaca tgtaccctag 169320

aacttaaagt ataataaaaa agaaaaaaaa ttaaaaatct tttctttgag acaattgtag 169380

atttacatgc agttgaaaga attaatagag gccgggcgcg gtgcctcacg cctgtaatcc 169440

cagcactttg ggaggccaag gcaggcggat catgaggtca ggagatcgag accatcctgg 169500

ctaacacaga gaaaccccgt gtctactaaa aaatcgaaaa aaattagccg gtgtgtggcg 169560

ggtgcttgta atcccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatggcgtg aacctgggag 169620

gcggagcttg gcgaagcctg cagtgagtgg agatagtgcc actgcattcc agcctgggca 169680

acagagcgag actctgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagaatt aatacaaaga 169740

gaccctgcat agtcttcact cagtacagta tcacaactat taaattgaca ttaatccctt 169800

aacactgctt taacccaagt ctatgctgct gcttctccgt gttcacttct gagaggcact 169860

ggccatttct tgtgtgctta ttcatacttt gtgtaaaagc attagcatca tacatcgctg 169920

gtgctgaccc taccctcagt cccagcttct cccagagtag gctaagattc tcttttctac 169980

tacatggaaa attgttctgg aataataaag ggttagcaaa aaagtcagag aaaacaaaca 170040

gttgcattcc ctttccctgt agtagagtag gaatataatt atgagtgata gaggatacgt 170100

tccattcctt tcccagtcct ctccgaagtc agcttcactg ctgtaggaag ttgctgttct 170160

cattatttcc ctgagggaaa gtgttgggaa gtgagagttg aggtgatggg gaatcagggt 170220

tgctgacaat tgggggaatt ataacgagaa gctcttttc accaggagag gggttgcatg 170280

ttaagagaag gcctatctgc tcatcctcca tgtcagcaga tgagaaccag ttggacaagg 170340

tagctgtctc ttagagattg agaagtaaca aaagcacact gtcagtcctg ttcttccagc 170400

ctcacgtaca tcttctccat acattatgta tttgacatta aattaacata cactgttaca 170460

cccattcctg accgcattat ctcaggtagc cttttgtatt tgagtattgt gggatctgtt 170520

gctattgccc atgatgccca cttggactcc accaaggcag tgaaactctt gggggccgtt 170580

caaagtcaag agtgccaact gcccctaaca ggattgggag aaccaaccaa cactccccga 170640

atagggacta actcactctt ttcttggcct ttatgaaagg aaggagttaa ggctcttaca 170700

gctggagact ccagcaagag ttgtaggctc aacgtgtagc ttatactatt tacttaatta 170760

acatgtaaat ggattttgag ttctgaatgc ttgttctagt tgattagggc tcatttagcc 170820

tggcttctac gaattagcta taacaaatgg tttcatagct gttatagaat gaggcagaag 170880

aaaataaaat gaatgtagca ttatgtttaa ttagtggtat aggaaaatgt taatataatg 170940

ccatttagat tctggactgg ggagattgtg cctttatcat aagtaagaaa ttgttgctag 171000

gtttcacata agggcacata gttatcatga atcatctcct tcgatcatca ttcttttatc 171060

ccattacttg acttgcaccc atccaaaatt ctaccacttt tatttaatat atagactcat 171120

aaagacaagg tttgtgcatc tgcagagctg tgatgttcac tgcgaggccc gtggcacaca 171180

tctataagaa gacacatatt tggtactcta agatgatact ttttttaat gccaaaatgt 171240

gagggtcagc ataaattgcc aaggcatggt aaattttgtt gccaatgctc ccgtgactat 171300

ggggtgaagg gattctgtgc ctcccttggt agcaatgacc acggtgcttg caatcccagt 171360

gccaattccc ggcacagtgc aggctctgga ggcactgctg ccttgcagtc ttattggaat 171420

taacactgcc tgagtaagag attaataatg ggtattgttg tgtcttagaa acgttaaaga 171480

gcatgtgaca tgaatatgta cacattggtg aaggagatac agagaaggaa agcaaagtga 171540

agctgtagat gtttgttaca actgaaggta agctctggga gcagagacca ctgctggcta 171600

tagttgatgg gatccacaat gtcaatacaa atggggacta actattgttt tacttcccta 171660

tacacgttgc tctttcagta gatgcaataa agtactggta aaaccagagg tggctaccat 171720

cacgatgatg tcaacaggag ggacagtcag cactaagccc agaaggtgtc aaacactccg 171780

caggagaaat gcgccatgca acggacatga agatgatctg acactcttca cgtggttttc 171840

agatggaaac gtggctacga aagcatcaac ctcattatca tccatcatta aggccatctc 171900

actcagtact gctgctttca aagtccacgc tcccaaagca aattggattt ctgtacacaa 171960

tactcttaca ggatgaaacc caaccaactt gttgacgtaa gtatcccatc tacttcgcaa 172020

ttttatttat cttccaaaat taaaggactg gcaccctgat ttattaaaag tgaattgggt 172080

ctagggacca tatcccctct gagttactga cagagcagct tctggcctgt gaagctcaaa 172140

gccatgccta gatgtgatgg atccttgtct ttgattggct aattagaatc aatctgttga 172200

aggaccagtg gcagtggctc acgcctgtaa tcccagcact tagagaggct gaggcaggtg 172260

tatcacttga ggccaggagt tcaagaccag cctggcctac ctggtgaaac cccatctcta 172320

ctaaaaatac caaaaaatta gccaggcgtg ctggtacaag ggtaatccca gctacttggg 172380

aggctgaggc gcaagaatca cttgaactca ggaggtagag gttgcagtga gccaagattg 172440

tgccactggg cggcagtgca agaccctgtc tcataaaaag aaaaaaagaa tctgttgaat 172500

attcctaact tggaagtaat gggtgatgcg tggctttcat cttttagaaa ggtgtttttt 172560

cctctgtcag taaaactaag aagacatctg tgtgtgctaa ggcgtcagtc tagcaagggc 172620

agggcacaaa cccagagaga gaattgggct gttgtttcac ttccaataaa aatgggatat 172680

acatgggagg tagagttata attctactca ggattgactt tatacatgca attggatggg 172740

tcactgattg actttgaggc aatcagggat gagtgaaact gatcttgggg agggtggcaa 172800

gacatgttga caggtaagat gtgttttaat gtataacagt gcgtggtgtg tattaatcag 172860

ttggagttga ttgactgcgt tttattgttt ggaacattcc tgcccaaggg tcaggtaaat 172920

atacaaaata tacaaataat acagattttt aatacataaa tatcaattaa gtagcataat 172980

taaataatac attgttatag ttgtacttaa tgtgtatgta aatatataca aataatacag 173040

atttttaata tataaatatc aattaaatag cagaattaat aatacgttgt tatagatgta 173100

cttcatgcat atgtaattaa attattaatg tataatatat aaatacatat tttaatatac 173160

aaataaaatg gtcttaaatc agagttaatt taagaccatt tatattagta catatcttaa 173220

tatacaaatg aatggtctta agttaatgtc attgagtata agtcacattt acagatatga 173280

catgtgtttc cagataaagt caatggacag acagcttcca acactggaaa acattcaaaa 173340

tatatgcaat taattttata tttgagttaa ggcaatcatt tattaaggaa agcaatcaga 173400

tgtttgtgag ggcttaaact ttcgcttcat aaccaaagca gtttccttac atgaaagttg 173460

acttcttaaa aagagaagtt tatttttat aatggagaat tgttgtgatg tgcagatacc 173520

ttccgtcatt tcatactcat ctaaaagcag ccaaatgatc ttttcacctt tggccggaat 173580

cctttttattg ctaccgagtc ctgcactcat taaaccagat gacagtgcat gctctgagag 173640

gtgtaaatct ctagtcctgg tggccagtta aattcctcag taaatgtttg gtagatgctg 173700

cctaataaac cagtccaggt tgccactggg aggattaaaa gaagtaaacg tgtatacatg 173760

aacagagaga cagtgccttt tcatgctaaa tgtggttccc cacatctcct ctgattagag 173820

gtgtgctctg aacaagccga gacggggccg tgccgagcaa tgatctcccg ctggtacttt 173880

gatgtgactg aagggaagtg tgccccattc ttttacggcg gatgtggcgg caaccggaac 173940

aactttgaca cagaagagta ctgcatggcc gtgtgtggca gcgccagtaa gtggaccctt 174000

cttcgagcct ggccaccttt cgtctctctc gccactgact ctgctttttg taacagattg 174060

attttcctgg ttcttgggaa tgggcctgtt gctaccacta accacatttc tgtccacttc 174120

tctaattgct cagagtctcc gcagtatgtt caatcatgag cacacctctc cgtctttccc 174180

tgataaagca tggccatgga tgtgttctct tcctagctgt agcacatatg tcttgcaatc 174240

cagagggact tttgagtgct tctcttttaa acaaagctgg agtggctgtt ttgtcttctg 174300

cagccagccg tttctgcaaa tgcatactta tgtgtttgtc cgtgtacata tgtgttcatg 174360

tttatgcatg tgcactacct gtgcagatac tgtctaccac tggaagcctg gctgatgcag 174420

cttgagttgc attgataagg tgtatggctg tgatgaatac ctttaagttg gttcataaca 174480

tgtcttttat tgtgctgatg agggaatgtg attgaattga gctcatgcat ctcaaatgcc 174540

ggagggtaga agtgcccgtc ttgccccctc cgagctcagc acacagacat ttgccaggtc 174600

aaacttctgc ttcttctctt gaaagtagaa gaaaactttt gacttaacgt gagaaacttt 174660

caatgacata aggctcgagg aacataattt tatttttttt gttttttaa agacagggtc 174720

tcattctgtc tcacaggctg gagtgcaatg gcgtgatctt ggctcactgc aacctccgcc 174780

tcccgggttc aagtgattct cctgcctcag cctccccagc agctaggatc acaggcacat 174840

gccactgcgc ccggctaatt ttttgtattt ttggtagaga caaggcttca ccatgttgac 174900

caggctggtc tcgaactcct gacctcaagt gatccacctg ccttggccat ccaaagtgct 174960

gggattacag gcgtgagcca ctgcaccccg ccagaacata attttcaaag tctttctctt 175020

gaacattaag cttttcataa ttccggggga taaaaatatg aagtcatgat gacttaagtg 175080

catgatgaaa ttttccccaa agaggtaatt ctcaggaggt ccagtaccag atgtgagact 175140

tccatgtcgt taacagactt ccaagtgaaa ttcccaattg tgcttattta tttatttatt 175200

tatttatttg ttgttgttgt tcatgagtag gaagtatgaa ctactcaaga agtaattatt 175260

cagctcagct tgataactaa aaatgaaact caataactgt gtattacttt tttgagagac 175320

tcctgcctaa ttctccgctg tgttgcaagg gtggcagcca catttcctgc ctgagattcc 175380

tagggattat ataaattgtt ttgcagcaag atcttaggat taagcaaaac aacagaaggg 175440

cctgcaccat taataccccc actgtaaagg agcccaggat ctaagaggaa tgtaatggaa 175500

aagctcctgt tggtctcctg ccatcgccag tgaatgagat gactgcttca gtcccatgtg 175560

tgaacaggtg taggaactga taacctcaag ggctttttt ttttttttt ctggctctga 175620

ttggatgatt gcagcttctg gctcaaagga ctcccttctt cagtttcaaa caaagcagtc 175680

aattaggtca ggtattgcga acacaatgga gaattctgtt gcctgcagcc tttggaacaa 175740

aggccttttg ttacagtgat tctcactggt ttagccggtg ggagaggttt cctggcagat 175800

ttgcaacttt tttctccctt tccctgggtg gattcatttt ctgaaatatc atgtatagtt 175860

tttggtaata agagatttat ttggttttaa ttattagcag tgatgaattt gcttcaagag 175920

attaaaattc tctccacctc accccagtac tgccatccct tcacctaaca ctctctccct 175980

ttgatcagtt tgggctggga gtgaccagtg ggcacctgtc caggtgtcct gggtggcaca 176040

cagtttgctg agggttttgc aaaaggtcga tgctcccaac agagatgtat tagatgaggc 176100

tagctatgcc tgattttaga ggggaaaggt gacagaataa tgtatgaaga aggcaaaggc 176160

tgaagatcag ttagatgggt ggacaagaat aagtagagag tataagcctc agcaaacagc 176220

cagagccgag agccacatgc tgtcctatga atgagtgaaa taaatggagt ttttgtgaaa 176280

aaatgcatcg aagggaattg gggatatttg gcacaaaagg agcaagaaat cctcttctgt 176340

taagaaacct gttgttactc ggatatacta tcagagacaa aatatccagc attctcaaat 176400

gttaacttct tacgaaaata gatcttatgt ttatatgttc attttggttt tgttggaggg 176460

accaaaccta agtgagtgat tttgtttgtt aggttgtttt tttgtcagtg gactcgtgca 176520

tttcagccat cattcccatg tttctctttt tgtttttagt tatgttctct tatttttcc 176580

atagtgtccc aaagtttact caagactacc caggaacctc ttgcccgaga tcctgttaaa 176640

cgtacgttgt cattcacctg agggaaggga agaggggagg aggatgctgc ttggttcaca 176700

taactccagc atcatcacct tctttgcatg gttttgtgtt tcttgaacac ctgtcttagt 176760

aaaatgtttc ttcccattac cttgcttgta attacatctg attttgccag acagcttgag 176820

atgttgggct aagaacatca ttgactaagt ttcttctatt tctgaccaat ttccttttta 176880

tttagtctgg ttttattgaa tattatatgg acaacatcat tgtattgtat ttgccattac 176940

tattttattt cctaaaagct atcagtgtaa ctgagagcag gcttagcctc tcactgcttt 177000

tgcagaactg aagaacaagg gctaggtgca gtggaaggaa agtgacttta cttagcaaag 177060

ctagcaatgg ggaaatggtc caggctcctg cctcaaagca accatctcaa attttggatt 177120

aaaaaacaaa ggcttaaaaa ggggagcttg gaatgcaggg catgaaggag gggtgaggag 177180

gtgctgctat acaggacttg ttccaaagac ttgagttatt atccagttcg gtaagtgggc 177240

tggcgcatcc cgcacaatcg ggttgtaaat taactgcagc cttgaggtga tctcctgatg 177300

agggagaatt ctgaaggtgc ctaagtcagt cagtggaact tctaagcaag cattaataat 177360

tttaataata attataagcg taattagata atggaagcgc tgtgcaggga gtgcctggtg 177420

ggaagaaaga gagcaaaggt taccatttca ttactaaaac tggaaggaaa agaaaggaag 177480

aaagatcttt aaaatagagt actcggttac atcaagatgc catgatttaa caagagacta 177540

taatacataa gtaacttgtt tcctcagaaa aagtacttaa tattcatggt attgtagtac 177600

atggactaat tcgtacacgc agatttcaat ttatgtgtgt tataagaccc ggtttcaact 177660

ttagacatga agggtcactt ttagacatta ggaacccctc tttctcctct cccagaaggc 177720

ataatggtag gttagaggtg ctcacctttt gactaggaag tagagaaaga gcctcctata 177780

aagaaatgca ttgtccagcc actgcaggcc ttacttacag tgtcttatgt tttgttttta 177840

tttcagttgt aatatcagac gagtttagtt ttaaaatgtg gttttagtac tcatatttga 177900

atttggattc catccagaaa tagatttatc cagtgttagg ttagggatga tatatgccat 177960

ttatgcttat gattgctgga agaagaggca caatttcagt tgtaacttag atattttata 178020

attagcattt gtgtacatta tcctgaaaaa aaaaaaccct catctcaaaa ctgatgaagc 178080

cagttatctt ttttaaagat gataaattat agatgaagga ttaggtattt taaaaaagac 178140

tgcatcctaa actataaagt tttttaatgg cctccataaa atattcagaa taattcacat 178200

tatgtataac ttttgaagga tgtggtttgt actgctgcaa cataaacgtt tcttttgctg 178260

ttgtgaaaaa agcatttttc tctaaaaaca ctgtaagtac agcaagtggg ttgacagact 178320

aggaaaaagc tctagctatt ccactatagt gttgacatag gtacgcatgt tgagttgcat 178380

tgtaccgagc attttcacag atcatttaat ttttcttcag aacactttgt gggcattttc 178440

ctcattcctt ttgtacatac gagaaaaaat gaggcttcaa gagcttagtg acttgtccca 178500

agccatcgaa catggcagga ccaggctttg aaacccaaaa tgacgttttg gccgcactcc 178560

acaccaaatg gctaagcatt ggttctgaca ttgttttgcc ggttagtgaa atcacatttg 178620

cgattcagaa gcacatttta agaatacaga aaacagtgaa aagaggatga agaatgttaa 178680

catttttcc taaatgccat gaatagagca cgcatcagta aattaaatgt ctttcccatt 178740

cttttataaa acagtgatta tttttctctt gtttcatttt agcatttata agaattctat 178800

ttttccattt ttaataactg atggaaacaa gcatcattgt ctgataaatt tattttcatg 178860

ctgtacacgt aactaccact ttcatcatcc actgttccaa acagatactg aaagtctctt 178920

ttgtaatttt ctccttccca gtaattttct ccatctactt gcagtgtatt tgggatcctg 178980

acacctttcc attctaggag gatgaagtgc tttgggcagc tatattttct tgtctgccta 179040

cagagactat tcaatcacag caagtgaagg gttttgcagt gctagtacaa acagacaagg 179100

aaaaaaacat ataatttcta gttatttata gcctgtgcag ctatgtggtc ttatttatag 179160

caaactgcac atttgatttg aaaaagtcat ggtcatctgg aggtcaaatt cagatggcag 179220

actcaattca gagaaaagga gctgaactag aaggtaagca agcctgttag actgggcaac 179280

ttggacttga ctttgctcct tcaacaatct agagccagtt ggatgatatt tctgcacaaa 179340

ggtggttggt tttacaggtt gctcagtcta agctgcttct agtcaaataa caaatgtgaa 179400

aggagataga aaaagctctt cagttgaact gataaaagat tacacttagg gagaaaatgt 179460

atgatggttt gcattataaa aacaataatt tgccataaat caggcatttc taggtttcaa 179520

acttttgtca taaaaaccaa ttttgagcat tgcaatttta gggacatatt ttattgttgt 179580

tattttaaat aaaaatctaa accacaaata taaggctgag agctttcatt ttattcgtga 179640

acataggaat tcaaatcatt aaaaaaaaac cctttctcat ttgggataaa gaatcttacg 179700

agagctgagt taatttctga cattagtttt gcacctgccc atttgggttt aggacagtgc 179760

aaaaggtttc acatttaatc ttcaaaatat agtatttgta gacaataaaa ttatataaat 179820

atttgtggat tcatttatat tttaaatatg agagtgtgac catttttct ggtgctgtct 179880

ccatcagact gcatcccaaa aggcaaacag accaactcct taatggcatt taatctctca 179940

aagagcatca tgccaatttt tagtcagcag attgcaccat gtgatctggc caaagtgtgt 180000

cccatctcag gctccttcat ttgcgctgac atgtggtaca aacaactaaa ccaaggtttc 180060

tcaacctcag cactattaac attttgattc aaataattaa tttttaggag tctgtcctag 180120

gcatatgggt gtttagcagt acccctgacc cctacccact aaatgccatt aacacaactc 180180

cagctgtgat aactaaaaat gtctctagac attgctaaat gtgcccaggg ggtcacattc 180240

tggttgagaa tcctgttcta gagtagtagt ttccccacat ctgactcaga gatagaactc 180300

tcctggtgta aacacgtgta ctttccacaa atttgggggc atgttgaaat gttagaatgt 180360

cagcatcatc caattctcga cagatgtttg aaattgaatt tgttagacta ttgtccaagc 180420

tctcaatatt tgcaaggtaa agtggaagtt gctgttgctg tcctgactat agtattgaag 180480

gtctcgtagt tttcctgctc taatgtaagc tactgtggca gcagaagaga aaccagcaaa 180540

tcccttagtt tgaagtcatt ggttcaccta tgcaccaccc ctttctcctc tctgtttcat 180600

cttagtttcc tagaatccca ggatatgctg gaggacaacc atctgtagag atgtcctata 180660

gtcttgctac acaggttatt tgtactttag gattatgttt gatggcctta tagtttgtgc 180720

agaggtgtag gcctgacccc atgcaggatt gagggaggga aaaagattga tttctaggca 180780

catcagaatg gtccagatga catgaaacag actggtacac ttacagagaa tatgaaaaga 180840

attggaactt aacaagtcag gccccaagtt ccatccccag gttccaagtt tgttgccgca 180900

gaagctcata attttcaaat cgtagaaaac tcacaccacg cagcctttca atggaatatg 180960

ccaccttaac cccagggtcg ttgtaaagac aggagccata agacagaagt ctgaatgcct 181020

aggccattta atctttggcc aaatttgaac tattgttctt aatcacacta ttcttgttct 181080

tttcactgtg cagtagcaaa tgttagttcc cattagcaca ttctgcaata ccattggaac 181140

taaaactgcc aaattagatt aggcaacctg ggattacact ttgctcccca accaacctag 181200

ggagggagaa caattttaaa gcattaaaag atgtgatggt gaattaaact acctgtcacg 181260

tcagtgccag tatattctat cagattaaca agtgtgaaaa gctaaatctt tggtatctgg 181320

aaatgcttag ataggaagaa tggctttttc ttcaaagcca taataattag agatgaccct 181380

aaaattgaaa ggaactggat tgcttagcaa ctcagcattt tttaaaaaga agggccatct 181440

actttgaata caggttaaat atctcttctc taaaatggga ccagaagtgc ttcagatttt 181500

ggatttcgga atattgatgt attcatgatg aaataacatg aaattcattt atgtttcatg 181560

tacaccttat acaaaagtct gaagataatt ttatacaatt ttttttttt tttgagatgg 181620

agtctcgctc tgttgcccag gctggagtgc agtggcgtga tctcggctca ctgcaacctc 181680

tgcctcctgg gttcaagaga tccccctgtc tcagcctccc aagtagctgg aatgaatgac 181740

aggcgcctgc caccacacac agctaatttt tgtgtttttt agtagagata gggtttcacc 181800

atgttggcca ggctggtctt gaactcctga cctgaagtga tccaccagct tcggcctccc 181860

gaagtacttc gattacacgt gtgagccacc acgcttggcc tatacagtat ttttgataat 181920

tttgttcatg aaacaaagtt tctgtacgtt gcactgtgag agaacaaagg tgttgctatc 181980

ccagccacca tgatgtcatg tcagtgctca aaaattatca gattttggag catttcagat 182040

tctcagatta gagatgttct acctgtggta aaagaatgtt cattatgtct ctgctctgtt 182100

gtttagctat ttgccaaaag agggtaagtg gatcgtttaa taaagtggtc agcaaatatt 182160

tttcatacaa ggccagatta tagatatttt aggctttgta gatcatgcag tttgtcataa 182220

ctacttaact atgcagtggt agcatgaaag caacaataga caataagtaa acaaatagac 182280

aaggctgtgt tccgataata ctacttttat aaaagtagcc agcagctggg tgcagtggct 182340

cacgcctgta atcccagcac tttgggaggc cgaggcgggc agatcacctg aggtcaggaa 182400

ttcgagacca gcctggccaa catggcgaaa ccccatctct gctaaaaaca caaaaactag 182460

ctgggcgtgg tgatgggcgc ctgtaatccc acctactcag gaggctgagg caggagaatc 182520

acttgaaccc gggaggcaga ggttgcagtg agctgagatc acaccatcgc actccagcct 182580

gggggacaag agcgagactt catctcaagg gggaaaaaaa aggtagccag caagctgatc 182640

cttggtttaa tacagcaggt ttttttattt ttatttttat ttttttcca atagctttgg 182700

ggatacaagt ggttttagtt acggggatga agtgtatagt ggtgatgtct gagagtttag 182760

tgtccccatt tcactgagta gtgtacattg tacccaatac gtagtttttt atccctctcc 182820

tccttcccac tcttcctcat tctgagtctc caatgtccat tatgccactc tatgcctttg 182880

cataatcata gcttagctcc caatttataa gggaatacat actgtatttc cattcctgat 182940

tacttcactt agaataatgg cctccacctc catccaagtt gctgcaaaag acttttattt 183000

tgtggttttt ctggcctact agtattccgt ggtatatata caccacattt tctttatccc 183060

tcattggttg atgggcactt aggttggttc cgtatctttg cagttgtgaa ctgtgcagca 183120

gttatttttg accccaggat gtgcgaggcc aggtattttg agagacacca gcaaaggaat 183180

ctgagtactg gctatcaata cctgataatt ttattaatga gttgagaccc agatatgccg 183240

tagaggtaaa taaccatata aaggaaatat agaagtgtag gagaagattg ctctggaagg 183300

ctggggtaaa atgaaatcag ctttatcctt aagacctcca tagaggttaa ctgtaccatc 183360

tccttttact gctacagttt atatgaaact ggacaatatt gaagattttg acttttcgaa 183420

ctcatctatt gagtgttgag cagctatgac aggttatttc tttatgtgcc tccattaacg 183480

aagtcaagaa tagcttctga caaattgaca aaaaacaata acctaaggtt aacccattct 183540

ggacgccagt tattgctatt gcttcacata tatttttag attcaaactt gaggttgctt 183600

ttaagtttta gtgtgatgtg ctgaatagag aatagatgtt aataaaaaaa taatgccagc 183660

attcgttcct tcacattcag ttcatatatt tgaaaaaatt cccatgtcag tatgtgtcca 183720

tggacataaa aaagaaatgt agcttgacta gagtaaacac atcatagatt atatttttat 183780

taccttatgt ccatgtgatg cattgatagt gttctccacc aactatgatt gcactgacta 183840

taaaattgta atacaagggc atattagggg gagaatgcct ttgttttttc ttttgttgtt 183900

attttgtttt taagagagtc tggtattaca ctggaggatc acaaactgta ttttcttgtt 183960

ataaatggct cctctatctt ggacttaatg gttaggataa atatttgaat gtagaatgcg 184020

ttaggagttt taactatttt tgaaattagg aaaatggaga gacacttttt tttttttag 184080

agacactttt tttttaagtt ataataagca tggcactcgg aaagctctgc catgtttcaa 184140

gattaaagtt tcacatgaac gctaacaagt ttatatttca ctcatatata aatgatcctc 184200

cttgtctcct ttcctaaatt atagccatct caaatgacaa cattgctggg tcggtatcaa 184260

atagcatttt caatgataag gcaatgattt atataggtct taatttgttt taatcttctg 184320

ttaccaaggc tgtagagata aattgctttt ctgctgatga aaggagacta acccaatttt 184380

cttgttagaa tctaatatta atatatcgac tgaatgccat tcataagcct tggtttaggg 184440

aaacattcag ccttctggcc tgttggagat ggccacggtc attgctgttt gaaggtgggt 184500

catttcttct tttgtgtcct gagtccattg tgactgtaaa attatgggtc accccagagc 184560

ctgaggaaac aaatgcatat caaaatgata ggggcaatct ttcacagtgc ctttaatttt 184620

gaccccacat tcttatatga atgtgaagta ccacattagt atgaatatga aatggagtgc 184680

tccgcaatga ttacaaaatc agaactaaaa tgagggaaat cagtgcatgt acagttcaac 184740

ttaatggatt atcctctaag gagtcttcag acaggctagg agagtgacgt ctgcctcatc 184800

ctgaagatat tagcaggttt tcccctgttt taaagtaact tcccttcaaa tgctaacagt 184860

tttctcagag gaaacacagg tatggaaaat gtttcgttgg tgtcttggcc ccagtgatgg 184920

aggagcattt tgtgatagga acgttgggtg cagcatcgcc atttatgaat aaactgaaag 184980

ctaacctgtg ttacttcacc ccagaaaaca gagctctggc aggtattgag aatagatcac 185040

agtgtgaagt ggcagtattg tgacaagcat gcgtgtatca gtattaaaat tgaaatgagc 185100

cctcacgcac atgtgaaagc agtttctccc gttttcatat tcagttccct gaggtaatac 185160

agcattttgg tgtgagagaa agaagggaat ctgacccttc tcgtgtggga agggggctga 185220

gggcaacaac ctcctgtgac agccaccctg gtccaagcca ccttcatctt tgtctccttt 185280

ttttttttt ttttttttga gacagagttt cgctgttatc acccaggctg gggtgcaatg 185340

gcacaatctt ggctcaccac aacttccgcc tcccgggttc aagcaattct cctgcctcag 185400

cctcccgagt agctgggatt acaggcgcct gccaccacgc ccagctaatt ttagtatttt 185460

tagtagagac agagtttctc catgttggtc aggctggtct caaactcctg acctcaggtg 185520

atctgcccgc ctcagactcc caaagtgctg ggattacagg cgtgagccac tgcacccagc 185580

ctgtcttttc ctcttaaaag atcttccttc tacttttgtc ccatagcagc cagagtgatc 185640

cttcaacaaa acgccccatc acatatactc cccctcaaac agcccacgct ggtccctcag 185700

aatccttact gtggctttaa ggctgtacat gatgtccccc atttcttccc tgcctctccc 185760

actacttcct ctcttgcttc tttagctctg gccatgcggg tctcgtggaa tttgccagcc 185820

agcttcaact cttagggctt ccgtgctagt tttgtcatct gcctgccatg tccttccagc 185880

agccagctgg gaagatctga atgtcacctc ctcacttaag actctgcctg gtcgctcact 185940

tactgcggtc tacctttccc ctctcccctc agctctcccg atccttctga actctgctct 186000

gtttttcttt ttcctctttt tctccataat acaaatcaca tattaacaat atgacttact 186060

ggcttttaaa aaattcttgt ggtaattgtt tctttcccta gaatataatt ccaccaggat 186120

cagggccttc atgtttttct cattggtttc tcccatgtgc ctcacatata ataagggctg 186180

caatgttggt gggctggagg aataaaagaa tgaacaggcg cactaaaggc aggatagttt 186240

gtccatgtca gagctgctgt ctcagctgct ttgatacctc tgacttccca gggtggcaaa 186300

gaataaggat gtggcttatg tagaaggcgt tagtcatcca aaatgccact gtatatttgg 186360

aagcaaatat tcaccttgaa gcagtgatgt actaggaatt agaactgctt ttctgttaca 186420

ttttttcatt tgttatgagt gtttagatac acatgatcac tattaaaagg aagggaggta 186480

atagcctata tatcctacca tgcccctcaa ggctctgtta ggagactaaa atacaaaggt 186540

catttaaaaa gttaaaagct tatgcatgtg atgttggtat tgctgctaat gactaggcat 186600

ctagaggtca aaacctagag ctaaggatat tgaaccctgt gttttgtctc gttttaagtc 186660

taggtttttg tggaggggggg aacataccta gccagcttgc ttgcagaagg catgagtgag 186720

caggctgaag gagggaccca aggccagaac gtcctccata ttctagctcc atgggctctt 186780

tcacttgatc cctgctttat gacccaactt ctgttgaagg atttgccaga tagtgtttgg 186840

ggcaggaaca gctgtttcat agaaaacaag ccaacggaca tcataacaaa gcatatggtt 186900

gttttgccaa gttgtgctgc tcattaacaa aacaaaacaa caaaaaccct ttacagtgcc 186960

ccagcatgtg gatggattgg ccctttacta ctctaaaaat tagctttaca gccttttttat 187020

ggcttaccca atcttaacag actttatttg tgtgtgttta gggatgcaaa tgggtatgtt 187080

aaatgatagt gttttgcctc tacgcaataa aatagggtaa ttttttcttc ccatgtatta 187140

aacgagaaca cagaacatgc ctagcatggt gggctctgat gaaaagaggc tgttatcatt 187200

tggccaacat ggaaatccta gcctttattt atttatttat ttgagacgga gtgccaacat 187260

ggaaatccta gcctttattt atttgtttgt ttgtttgttt gagacggagt ttcgctcttg 187320

tagcccagac tggggtgcac tggcatgatc tcggctcacc gcaacctccg cctcccaggt 187380

tcaagcgatt ctcctgcctc agcctcccaa gtagctggga ttacaggcat gcgccaccac 187440

accctgctaa ttttttttatt ttatttttatt ttagtagaga cggggtttct ccatgttgat 187500

caggctggtc tcaaacttcc gtccacctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggtgtg 187560

agccacccca tccggccgaa atcctagcct ttatcagagg ttccgtggaa tctcagaggt 187620

ctgtgagcag gataaactgc tttatggtag tttaaaatgc aaaaccagaa ataaaccctc 187680

ctaaagccag tttgtttcca ctttctaagt ggttacagtg acctgtgttt taagtacctt 187740

aaatatatca gtgacctgct gatatacagc ttcctgtttc ctctgtgtcc tgtgacatat 187800

cctgacattc cttgagcccc actcccttcc caaaaggaag taccttgatg ggtgaggaca 187860

tagggcacac gtgtctctgg ccttctgtgg acataatcac aaaatggtag tcagtcctat 187920

gaatttaatc tctttaggat ataaggatat tcacgaaata gaagttgagc tctctggaca 187980

tactccacct taaaattgct ctctccttcc gggatcctca ccagctgcag agcagtagta 188040

atgaactatt aaattcattt aacaatatca gcatatgcta tccttctctg cttgactaga 188100

cagtaatctg gcttgctggt tggtatgaat ataggataat ttcactcaca ctaattgaga 188160

tggggagttt gtatgaatgg ctgaaaaatt tgagttaaag ataaaaagag acacagcttc 188220

ctcaactatg ggaaataact gggactgtta acaaagattt acttgaagag aaattgtatt 188280

gctcagggtt ctccagagaa acaggaccaa taggatatat atgtatagga agagattgat 188340

tctgcagaat tgactcacac aacaattatg gaggctaagt cccacaatct gttgtctgca 188400

agttggagac ccaggagagc tggtggtatg atttagtcca aatctaaagg cctgagaacc 188460

agggaagaca atggtgtaaa tttcagtcca gggagaagag aagaccaata tcctgactca 188520

ggcagccagg aaataaaaag ggtgaactgc tccatcctct gccctttttgt tttcagaccc 188580

tcagcagatc gggtgattcc tgcccatgtt gaggagggtg atttacttta ctgagtgcac 188640

caattccgat gctaatctca tccagaagca ccctcacaaa gacactcaga aacaatgttt 188700

aatctgggca ccttgcggcc caatcaagtt ggcacagaaa attaattacc acagaaatat 188760

ttctggattc aatggattaa gttggtaata tagtattcat attcatttcc acgtgcctaa 188820

aaagaaggtt tttatccttt ttaatatcct cagtcctatt aaacatacct cacattcatg 188880

ttccatggtt attctcttat tatgttgcta agtgcatttc tacttaggcc aatctgatta 188940

tagtgattca gattatagtg tttatcttct ttcctttata cagtagacag tgttcgcaaa 189000

ccataggagc tgaaaaaatt tccttcttat atagtaagtt ttatgattcc agttttccaa 189060

aggggtgctt atgttatggt tataacagtt acagccagat gactatcttc atcagcaggt 189120

ataaccccaa atatttatac attttcattt gtttcaaaca taaaatatgg tttgcctaaa 189180

catgtcattc tgccagattg gactatgcaa aagaatgtta ctgttttatt ttctgctttt 189240

actttaactt gttctcattt gagctctacc agttaagatg agaagatgac taaagctagg 189300

gaagcacatt ttaaatgcta aataccatgt tcatttcaag ttgggaactt gaaatgcaag 189360

tatttttaac ttaatcatta agttaaagtc agtaagaacg tggtatttag catttattca 189420

ttttaactta atgattaagt taaaaatact tgcatattgg tttgcttgaa gctatggaga 189480

aaaacattta cctttttcc aaaaaggtct taatattcaa aattattgtt tcaatcttac 189540

aaattaacaa tttacttatt tttgatactt tcggcctttt ttatgtgggc tacacctaac 189600

atttttgaa aaatacatac tgcttttcct gtaggttgca ctttgtgatc ctgtgtgtaa 189660

ttcattttca gtggttctat tttatttatt ttttgttagt ttgtattttc ttttgtttct 189720

ttttctcaat ttttaaaatt ttaaaacttg tccttttctt ttttttcttt attattgcac 189780

tcttctacca aaacattttc agtggctttg aataaaagta tcagaacttt cccgtggtta 189840

gcattagctc tgagatttga acaggatgta ttaagcagag gaggagggaa ggccactaac 189900

atgtatgagc tccactgtgt gtcaccctct ctgccggatg acttacatgt ggtatggtat 189960

ctcattttcc cagctctcct atcatgtcct gcggcatgtt atcaccactt gataaaaaaa 190020

ttgaaacatg gagtgcttaa gtttcctgcc ccaggtcaca gctgatctga aaaagaaatg 190080

ggattcaaat ccaaatgtgc ttaattgcaa atccccacat gactctttcc ttccttcctt 190140

ccttcccccg ttgctgccaa tgtaagaagg aacaccactc cctcatttgc tacagagaag 190200

acaggggcag ctgtgtaaag gcaccaggaa tatgccctgc ctccttcctt ccacttgaaa 190260

gcaacatctg gatagacact caactgcttt tatttttga aaaatgatta ttaatcagga 190320

ttgaagtgga gggaaaaaat caaaacgaat gtttcttttt aaaatgaaag atactgttta 190380

attatttaac agccttccgg ttttagttaa tatctttgaa gactttggat taagattcca 190440

gacattttct tgaaggatgt agaaaacgta tttaacttca agtttagttt caaaatgact 190500

tagctatcaa ttcttctcat tgaagtcctc tttgagatat tatatcccaa atgtaataca 190560

caggtaataa ttcaatagga atacttggaa cattggtgat atttgaataa ccttttgaat 190620

gaaacaattg atttgatctc aaaagatagt gaaaacgtct cattttgttt tttatgttaa 190680

atatgcttcc tcttaagtca aaattctttt ttctttttgc ttttaagctc ataaatactc 190740

tgaattctca ctaatctttt ggaaaattgc ttgtataggt attataattc acttggctca 190800

tgagttacat aatatagcag tatatgttgc aattcaaata ttgcttagca gtattagttg 190860

aattcaaaat agaaatcact ttctttttga caactagcat aatgaattca ttgactattg 190920

tcaaatttat gaagacagaa aagtcctttt gtgattcaaa aatgtgttta ttgatgttta 190980

tatatctttt gtcgtgtttc catactgtct catgaaggtt gtcttcgtaa ttcagttatc 191040

taaatacatc atacatttac cttttccctg gggtgccgtt attctacaac aggctaatta 191100

cagatatctg tggtttctgc aggagtctta gtgtatgata ttgatgatat catcatttac 191160

tttcaaaatt gcaaaatagt aatttaggaa agcatgggga tttggaaaaa catgtcttca 191220

gcaccaactg tttttgctct ttgcatgctt gtttcgtaaa gaactctaat gctataattg 191280

caaaatggac cattttaaag atttttcctt cattctgtac ttgggagtgg tgaaagacat 191340

ccttactgtg ctgcacagtg tctcatggtg ttctcttaaa cagcattaac gtcttgtatg 191400

cgctgcttta ctaaattctc tgttctgaga aataactgaa aatacggctt tctattaaac 191460

gagtggatta ttctgttgtt gttggctttt ttttctcaaa cctccttctc ttctacttta 191520

tagttcctac aacagcagcc agtacccctg atgccgttga caagtatctc gagacacctg 191580

gggatgagaa tgaacatgcc catttccaga aagccaaaga gaggcttgag gccaagcacc 191640

gagagagaat gtcccaggta agtctggctc ttccatcatt cagccctacg atattgggaa 191700

acctgagctt gcctctgcct cagtctcccc acaggcctgc tggctttatc aagatcttta 191760

aagatgtaaa gttctaattt taaatgttta ctgtgtgggc acagtttgtg ggttttttgc 191820

atcctccgtg aacatgctgc ctaggaagga tccaggtata gttggatttt gtaagcacaa 191880

attaaatgat gtctgtaaca ttctctctgg cgaagaaagg tacttggcat tattattctg 191940

tgtatatgta gtacctgtaa tcaacatgtt gtaaattaaa atccatcaaa atgctcttta 192000

gtaaagatga ggttttgtat taaatcccag actgttataa ttgtgaacct acgattgttt 192060

acagtctgta aaatcataga gacttaaaac tgagctgaac catagtgatt atttcatcta 192120

gtctcctaag tgatacatag tggaatagag gttcgagaga gtggcttccc attttagcac 192180

aaagcaaaat cagtgagcca gagacaacat ttagaatcca ggcctttctt gctcctagta 192240

cagtactcct ttcattatac tttgctgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaac ctgttttggt 192300

ttggtttgtt tttttttagc aggtccttaa ttaagcaaat taaaaaataa cttatgtcta 192360

aaacatggct aatccatata tactatcaac tacaattgaa gctatgtctg ctaccaggca 192420

ctggatgttg tattggagtt tgataatatg gaggatttta gcccttgctc agattcctca 192480

ttcattcatt cattcaatca acaaatatgg acttattatt ttccagtcac ttttctgatt 192540

tgtagtctac aaacctagga gtgaatgtgg ggggaaaaga agtaggacat aaaagtgaat 192600

gaataaagat ctcaggttaa agtaagccat tcatttttag tgttaatatt ctgtggcaaa 192660

tatcagaaga taggagaaat ttttgtctta gcacagatgc ttaatctctt gagagacatt 192720

aaatgcaatt tatgaattag actgctgcgt attttctaag atcacagtca gtctttagta 192780

gacaattaat ctttcctgta atttctgatc tgggtccctg ctgaccccag gaagattcct 192840

ccctcccagg gccaaatgaa tggcccctga gcatgtcttt cccatgcaaa ccagtcaatc 192900

aaaagctcct tactcccaac caccttctta tactctgggc cactattcac ctgctctaat 192960

caccccagga ccaggtacca gaccactagg gacaacctca tgccccatca ccattatttg 193020

aactaatcag tcctaaaccc gcctaccctg cttcgctcat tctttccatg aaaaccacaa 193080

taaaaggctc ttgctcatgt tttcccctcc tgaccaaccc tggtgcttcc catatgaccc 193140

tgcatgtagt ggcatgtacc ggcttcttgg gagctgagta acaaactgtc ttttccatga 193200

taatcatctc ctgacctctt ggcctcacct gaataataag aaaatctacc cttgaaaaca 193260

taaaactaat agtttatcta gaaaggtaca acacaggtac tgttttttgt ttgtttgttt 193320

tgttttttgt ttgtttgttt tgccttaaga tgaataacaa tacttggatc tactttggta 193380

taataacata aagaggaaaa aagccttata atcacagtac ttttggctct ggaatataat 193440

gtgcagttct agtggctgcc cacgatgaaa acctaacagc taattgaact agaaagctag 193500

ccacagggaa ttattaagtt ttcacctgat gccaagaaaa tcagatcttt ccttaggaaa 193560

gacacaggca ctgttcggaa agcattggag gactatgaat catacttatt gccactgaaa 193620

tgtcctcatt tgaatttaca tcctatctcc cttctttatg aagctttcag aggcttcctg 193680

tgccctcaca aatccacttc tgggcacatg aagtcgtaaa aaaagaacaa tgacaaaaat 193740

aaacaccgaa tgctcagctt gtcattttca gcgcctacca ctgtaccctg actctggtct 193800

tcctaccacc tcttccttct caactgctac ccttgctttc tgtacagcgt taagctgctg 193860

ttctgatcag gccactctgc tcatcgtctg ttcatctcat cttgggcttc cctttgccct 193920

tggcattgag ttcttctgga aatgccctcc cactcttctt cacgctgaca catctcaccc 193980

attccttaca ccccacttca tactcagaat gagacaggca gtcattgctc ttacctttca 194040

tttaattcta aatatttgct ccccggtttt gttagtgatt tctggacaca cctgcattat 194100

ctttccaagc tggatagaaa ccttgagacc tcaagtcatg aagcctgcta cctgcattca 194160

tcgtggaccc actgtagcat ttttttaat gtgtgttttt ttaatcctgg atttttctc 194220

ctagtatatc ttgttcattt ttgaccttat taagaaaact tatttcaaat tctctgttag 194280

ttttagatgt gacaggtctt ctttaaaata ataatttaac ttttagcaca tctgtgtaac 194340

ttgtgactta gttcatgatt ttgtagattt tgttcatctt ttagtcatca gatatatctg 194400

atataaccta agagatgttg tcccagagca gagaatgttg tctactagat tccagtggtc 194460

ataggaatgt gagacacctg aaatcaatat gtatcttcat agtctgtggt gctgaaatct 194520

agggactttt caactttaaa cttgcctgcc tcttaaatct ctacttagta gtagtcattt 194580

tctctgcatg aaacagccaa gtctttgaag attgataaat ccaaatgaaa ttgatacctt 194640

tgtgcctgca gtggaaaatt gctttataag aatccataga gccactgcaa gggccaggtc 194700

ctgagaattt taaattttaa aaattgtgcg gttttttaaa ttaagtttta ttgtagtttt 194760

tgttatatgt tttcttacaa atacagagga ttttggaatt ttttcatatt ttggtttgtt 194820

gttgccattg tggagtataa ctctaaacct gtagattttt gttgctaaac ctgtagattt 194880

ttgttgctat atgtcgtgac tagcatctag tcaaatagaa atctacagct gaaccatgtg 194940

tgagcacttt tattacttat aaacttacta cttttagtat atgcttaaaa tgaagtcctt 195000

caaattgaaa gctgacccaa ctcataggtt tttatttctt ttctttttg gagatggagt 195060

cttgctctgt cacccagctg gagtgcagtg gcacaatcta gactcactgc aacctccaac 195120

tccctggttc aagcgattct cctgcctcag cctccccagt aactgggatt acaggcacgt 195180

gccaccacgc cgagctaatt tttgtatttt tagtagagac agggtttcac catgttggcc 195240

aggatggtct cgatctcctg accttgtgat ccacccgcct gggcctccca aagtgctggg 195300

attataggca tgagccactg tgcctggcct aggtttttat ttttaagata agcagcaaca 195360

ttttaagagc gccccttttct cctgtcacta aatataaata aacttagctc acctaatgaa 195420

ttttttattt tataataaaa aattgggtac cacagggtac aaaaacatga tctttagagc 195480

cacagagatc ttggtttata ttcttccctc tccctttttt acctgcatag cctcgagctg 195540

gtaccttaac ctggttcgta aaatgggatg gccctggcta atctcacaag ctgttgtgag 195600

gaatcaatta aattagatag attttgtaaa gctcttaata cagggtcagc agtaatgcta 195660

cttgttatca gtcccacagt gaaattcact gttcacaggg agatggtcag cctacatata 195720

gtgtgtattc atttgcagta gagtcttagt gggatggtgc aggtgatttg tttatttgtg 195780

ggggtatagg atattgttaa attgttctga aaatcaaaat gtgagttaat ttctatagta 195840

atgcttattt gcaactcatt agctaaataa atctctttaa ttatttcatg gattccccca 195900

gcttaaagct taaagtccag tttcttaaag tgtatgaggt aaaatggaaa aaatgtaaat 195960

gtaatatggg aaatcagttc tcacattgca gtagaacatt gaacttctat ctcaaactaa 196020

ttttgagatt ccttgcttga agaattgttg gtagagtacc accactgtga acattcccaa 196080

agcaggaaat tgaaatattt atattgcaag gcttatctca tctataaagc aaagatggtc 196140

ttccatttcc cccttgccca caggttccct ttattaactt ggtagaagca ccaaagcaga 196200

tgggacaata tgtttctttt cttccatgtt ctattcttgt tcattgcagc agggcatttg 196260

tcccaatttt gctgtgaacc ttgagattat ttttgatatg cttttcaagt gtaatgaaat 196320

atttattcca tcttgtttcc tccatggttt tacaaaaaca acaagaagaa gctaattgcc 196380

tatcatatac aaagaatgaa tgccaatgga caataaaatc tgtaattagg aacccacatg 196440

gtgatttgat atagtattgt ctcatagaag tcttctatct atagttattt attccaagcc 196500

tctttttctt tcccatcttg aagtatgtta gaagagtcta ttccttaagg ctaagtacct 196560

acaaaaaaca ggctcttata atacagtaat caagttttct catgctttgg gagtacacag 196620

agtatgcaag tacacatctg gcaccaaacc aatattttgt ttccttgatc tttcttcatt 196680

ttacctagtt cagagttgca cttcaaacaa attctacttg tcatacactt gaaaaggcag 196740

ctgtaggtgg taggaagtta atattttctt tgaacaacat acagaggtgc agacttttac 196800

tttttgtatc aggttaatga gtgaacttct ctcagggaaa tccaggtgaa catcaaagtt 196860

gagagcagga agcattgatt tcctacaaaa cacattcacc tgatatctta gtcagtttgt 196920

gttgctataa tagaataccc cagcctggat aatctgtaaa gaaaaagaag tttaaaattc 196980

ggctctcagt tttgcaggtg gggaagtcca agaacatggt gctggcatct gttgaggact 197040

tccttgctgt atcatatatg gtggaaggaa gaagggcaag aggagggcaa aactgagttt 197100

tataacaacc cacttctcac aataacaaac ccactccccc cataatgata ctaatttact 197160

catgaggaca gagactgaat cacctcttac aggacttacc cctcaacatt gttgcactgg 197220

ggattaagtt tccaacacat gctttttagg ggttacattc aaaccatagc agttggttac 197280

taaattagtg ctacttgtaa aaaaatacat gtttgctgca ttcagaatat tacatgtttt 197340

cttggagttt ttggaaggac ttagcgtaat ccttgctgtt catgacttag gttggcaagc 197400

tcaaagggcc ttaattcccc atcagttctt taaaggggga taggtcttag gatattagac 197460

agcagaagtc ttctttttct tcccccatta tgtactgctt tttggcattg tattcatgac 197520

acacacacac ataaaatgtc atattttctt taaagtcaaa atatacagtt taaaatggtt 197580

tcagttgctt tcataagaga gtaaaactta ggtgttcagt ttaatattgg aagaccttgt 197640

tcagttaatg tgtgccttcc atgaatagtt ggtatttgtt cacatcaaat caaatgactg 197700

tcagttctcg gggtaaaaaa agaccaacct tgactcaaaa agctatattc ctgcaataaa 197760

tatgaacatt tatgtttaat atactgctgt gattaattat ttatatccta gtgggaggtc 197820

aaatattctt cagataggaa ggggtatgta ataaattttt taaatatcta aaatgacaaa 197880

aatagaggaa aaacataatc atccatccta ttaagtctgt attcaaagga tgaactgatg 197940

attttaaatt caaatgtttc cttaatttat aggtcatgag agaatgggaa gaggcagaac 198000

gtcaagcaaa gaacttgcct aaagctgata agaaggcagt tatccaggta aaacctgaac 198060

ccatttccta ccaaacatca catgccagca gtctttttaa tgagtgtctg caggtttacc 198120

tttatctgcc agcacctcac gtgtgattgt tcatagtccc atgaacttca gctgttctta 198180

atcattgtct agtaattgag ttgtttaaat cctgccttat atttgctccc aattatttca 198240

agttataatt cattgccata aaactcacat tgtaacttgc aatctacttt ttattaataa 198300

tacatctttt cagtcaccac aatcttctgc tgcttctccc tccagcaaaa attatgagaa 198360

tttgaatttt tgatggaaac cagtctcaaa attaccttaa gtaaaccaac agtttattat 198420

ggtcaattac ttgaggtact gttagtaaga gagggatttt tttttaatat gtaatataag 198480

agtttcaaga gtgcatatat ttatccaaag ttattagtca aatcagcctt cagagagcct 198540

atgaaatact gattttcaat gagaaagtag gtttgatgag ggttggagag tgcaagaaag 198600

tgaagtaagc tataaaacgt agaattagtc aatgttggaa tgactatgca gtctttagga 198660

tacttttag cactagaaga aaatggaata ggatgtcttt tttagaagac ttgaaattgc 198720

tgcttcatcc tacttattca gtccccatgg acatatgtgt ttatgatggc agcatttcca 198780

ggagaaagtg gaatctttgg aacaggaagc agccaacgag agacagcagc tggtggagac 198840

acacatggcc agagtggaag ccatgctcaa tgaccgccgc cgcctggccc tggagaacta 198900

catcaccgct ctgcaggctg ttcctcctcg ggtaggtctc gctgcagccg agttcacact 198960

tcaggtcaca gcacagacag taagggtggg gcactgggaa ctggaagcca tacaaaaaga 199020

atgaggagaa atgccttgag cactgttatt cagaggttca acccctgtcc attccatctt 199080

gaaggtcaaa gggtcacagg gcagctacct ccacaaggtc atctctacac agcaggtact 199140

cacacttccc cacagagcag ccagacagga ctcccaggga ctcacattgc aagccctgac 199200

ttgatttaat attcctgagg tggtgacaat tgatggcata gttcaagttc gaacacaaaa 199260

gctggaagga tgtcttccag tcccttcagg ctgctgtaac agaataccat agactgggta 199320

ccttatcagc aacagaagtt tatttctcac agttgcagag gctgagaagt ccaagatcaa 199380

gacatcagca tacttggttg tctggtgaaa gtttgcttcc tggttcatag aacttaaatt 199440

ttgtttatct tttatttatt ttatttttgt ttttgtttgt attttgctgt atcctcatat 199500

ggtggaatgg gcaagagagc tctctgggcc ctcttttata agggtactaa tgtcaatctt 199560

gaaggctctg ccctcatgcc taattgtctc ccaaagcttt caccctcaaa tagcatcaca 199620

ctgtggctta ggtttcaaca tatgaattgg gggtgggaga gacacaaaca ttcagaccat 199680

ggcaaaggat tttagaagta accttgccca gccccctcat catgtaagta taataatata 199740

actaaggtca aggaaagttg agatttggct gagttgtaag aatttttagt ggaccagaaa 199800

gaattagaac tcaaatttcc atctcagagc agtggccata ttctctgtgg ggaagcattt 199860

gtcagtcatg acattagcaa tgatgagact tattcatggt tttcagtgat cattgcccca 199920

aaaaggcatg ttgagtggta caggcataga tgtgttcacc ggcattctgt gggagagctt 199980

acttggaatg gaaggaactt tctgagcatg agtgtgtaac ttatgtccac ttgttctttt 200040

ttttttttt ttttttaaa tgagatggag tctcactctg tcacccaggc tggagtgcag 200100

tggtgcaatc tcagctcact gcaacttctg tctcctgggt ttaagcaatt ctcatgcctc 200160

agcctcccaa gtacctagga ttacaggtga gccacgacac ccagctaatt tttgtatttt 200220

agtagagaca gggtttcaac atgttggcca ggctgatctc gaactcctga cctcaggtga 200280

tccacccacc tcggcctccc acagtgctgg gattacaggc gtgaaccacc atgcccagcc 200340

atttgttctt tctgtttgtc attgagcaag ggatattgaa agctctgcct gtgattgtgg 200400

accgggccat ttttctaaac agtgctatca gtttttattt tgtatagttt gaggctgtgt 200460

ttttaggcgt gtaaatgttc caggctgtta ggccctcctt gagcctcttc ttatgaaatg 200520

atctttttat cctttgtaat gttttgctcc aaaatctact ttaatattaa taaagctatt 200580

ccagctttct tttgattaat attaatgtgg tgcatttttc catccttata ctcttattga 200640

ccttgtttgt ctttatattt gaagtgtatt ttttgtaggc agcatgtaat tgggtcttgc 200700

gttttccttt ggattgggaa gaccatgtac actgaatgag gttatggata tggttgtcac 200760

tgaatctgtc atcttgatat ttgtttgcta tttgtccagt ctgttccttg ttcttctttt 200820

ttcctctttt ttttttggat taattagaaa ttttttatga ttctatttta tctcttttgt 200880

tggtttgtaa gttacaacta gtttgttatt ttactggttt atctcctttg tgggtttata 200940

agttataact agtttgttat tttactggtt gctttaggct tatagaaaac attctaaact 201000

tgtcacgatg atgttatgtc agttcaaatg atattatacc actccacaga cagtacttta 201060

caaaagtact tccatttttc atctctctct ctctctgtaa gcggttgttg tcatactttt 201120

tccttactac attgttgatg tttttcttta aacagttatt ttttaatgag ttgtaaattt 201180

aaaaaaaaaa caacatgttt acccatgaag tcatcatttt gggtgctgta aactctttgc 201240

gcagatccag ctggtatcat tttccttctg cctgagagat ttcctttaaa atgtcttaga 201300

gactgggctt ggtggcttgt acctgcaatc ccagcaactc aggaggttga gataggagat 201360

cacttgaacc caggagttcg agactgcagt gagctgtgat tgcatgactg tactcccatc 201420

tgggtgacaa agggcatcct gtctctttaa aaaaaaaagt ttgagtgcac ataagttggt 201480

gatgaaatct ttgtttggct ttgaccaaaa atgtcccttt tatacctttg gttttgaaaa 201540

atatttttgc tgggtaaaaa atactggatt gaggtttctc tttcactgcc tgaaagatga 201600

tactctgctg tcttatttgt gttgatatct ttatctttat ttctctaaaa ataacatgtc 201660

ttttttttct gtttttacag ttttctctat atcactggtt tttaacaatt taattttgat 201720

atgccatggt atcattcagt ctgcccttaa ttccatctgg ccgtttttca tcttatcacc 201780

tcacatactg tagttgttgt atatagaaat ttaacctggg ctacccccaa cacccataat 201840

atcgtctgta tcttaacttt tgaacctatg gaatacagtt attatatgaa aactgtttaa 201900

atatccatgt ttgctaattc taacatctct gtcaactttg aatcaatttt gattgcttat 201960

tattacatgt ggcatttccc tgtatcattt tatgcctcat aatttttat taaatgtcgg 202020

acgctgaatt taaacctgtt gaatgctagg tgtttttgta atattcttga gctttttct 202080

gtcacatagt tgagttactt ggaaacagtt tgatcctttt gagctttgca ttttagatt 202140

tgttaggtgg gatagaagca gttatcagcc taggactagt tattccttac tagtgaggca 202200

agacccttct cagtcatcta ccatgaatgt taagttttct cacctgactc gtgggaagag 202260

gcattattcc tgtccctgtg tgaacaccaa gcactgttaa tgctaattct ttttggtgat 202320

tttccccctg gcttcagttt ctttcacatg catgtaccca tcattactca gctatattct 202380

cagggatcac tctgcacatc tctggattct cttttggagc aactctctcc tcaccaatac 202440

cctgtcctgt gaattacaac taccttgatc tctccacaca cttcatgtcc tccactccac 202500

gagtcctcta ggctctgtgt gggtttcccc acctgaaacc atgacctgga aattcagggc 202560

catgagtttg gcagctgtaa gtcctcattt gtttcccctt ttcaggaatc agtgtccttc 202620

acctgatgtc taatgtcttg cagaaatgtt gtttatgcca ggtgtggtgg ctcacgcctg 202680

taatcccagc actttgggag gccaaggcgg gcggatcacg aggtcaagag atcaagacca 202740

tcctggccaa catggtgaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaaattag ccaggtgtgg 202800

tggcgcacac ctgtagtccc agctactcag gaggctgagg caggagaatc acctgaacct 202860

gggaggcaga ggttgcagtg agccgagatt gtgccactgc actccagtgt ggtgacagag 202920

caagactcca tctcaaaaaa aaaaaagaaa cgctgtttgt atatgaatat attgtccagt 202980

tattggtggt tcaggcagga gggtaaatcc agttcttctc actcaatctt ggctggaatt 203040

gtttgtgcat tttatgcaac ttaaccagaa agtcacccat ttgcaccgat tttcctcacc 203100

attttgattt ttctttctat ggataaagtt acagtgcaca gaaagccatg aggagccgtt 203160

aaagagctcg tggcattctt ccaagacgta agatactatt taccctgttc taccgatgat 203220

atcactgcaa cctcgggaga tggagcggct ggttcagggt gacactgctg ggaagggaga 203280

gggtagagcc gcgagtcact gtggtgcctt ctcactagaa cgagcttcct ctctaaacaa 203340

agagcttttg aaaaagaata ttcatattag cgttttcatt ttctatttgc caaaattctc 203400

tatcttagca aggcacttgt caggaaattt ttttttatat ctctgcagaa caaaagttcc 203460

ttggttcctc tctttttgg agaacacgct ttcaggagag gagccgtgtg atcatttgcc 203520

agagaaggat aggctggtgg gtgctgagac cagaatcttt atagcagaaa cttgtgaagc 203580

gttccagctg aaagtccaat ctctaaagta agatctttgc taaatggaca ttgatgggac 203640

taaaaataag ctgagggctg aatggaggct ttaacaaatg tacatttaaa ctctcagttt 203700

agtctcatca gccatcacag gaaaggcagt ggcaagaatg tttgccgaag tgtcatcttt 203760

tatcaaaggg gataatttta gagtggttgt aatcgtgctt attgtgggcc tccgcattgc 203820

ttcatatgga attaggcaac atgttcattt gaaaaaaaaa ttaaaaactg gattaggaag 203880

aaatatttta ctgtcaaaaa tcagatcact gttgttgatt gatctaagga ttcctgttaa 203940

attcttaact cggatttatt tatttattta tttattttct ctctctctct ctctttctct 204000

gtttctcttt ctctcctgcc ttccttcctt ccctccctcc ctccttcctt cttcccttcc 204060

tttcctttcc tttccttttc tcttcccctc ccctcttctc ttctctaatc ttctcttttc 204120

ttttctcttt tcttttcttt tcttttgttt tcttttcttt tcttttcagg gtcttgctct 204180

ttcacccagg ctggcatgca gtggtccagt cgtagctcac tgcagcccca acctcctggg 204240

ctcaagcaat cctttgcct cagcctcatg agagttgggt ctacagaagc tccaccatgt 204300

gtggctaatt tttaaaaaat ttttgtaaag acagggtctc gctgtgttac ccaggctagt 204360

cttgaacttc tggcctcaag cgatcctttc acctcggctt tttaaagtgc tgatattaca 204420

ggcatgagcc accatgactc acctttaaat ctttcctttg taataaaatg tggctgggtg 204480

gtcacaggcc tggagtctag ggggcattac ttgccatttt tgttaagtta ccatctttag 204540

gtgttcattt aagttttaat gttgtatggc ttgacctggc acttaggtct gcactttggc 204600

aggcacaaga aaattgtaaa taccttcttt tttttttttt tttttttttt tttgagacag 204660

agtcttgctt tgtcgcccag gctggagtgc agtggcgtga tcttggctca ctgcaagctc 204720

cgccttctgg gttcacacca ttctccagcc tcagcctctc aagtagctgg gactacaggc 204780

acccgccacc atgcctggct aatgtttttt ttttttgta ttttagtag agacgggctt 204840

tcaccgtgtt agccaggttg gtctggatct cctgacctcg tgatccgcca gcctccgcct 204900

cccaaagtgc tgagattgca ggcgtaatta aatgccttct tgaggacttt tataccttcc 204960

tcttgaagac ataaatccag agcttactgg tggttgtctg aaaaagatca catcttgtaa 205020

taggagtcat acataaatat ttctgagatc tccctcatac ttaaccaccg tgcctggaaa 205080

atgcagacaa ctgtattcag taaatggtat ttgaatataa gtaaatcaaa agtgtcgttt 205140

ccatagattc tgtagatgtt accacttaga ataattacct gtctaaccct taacaaattc 205200

taccgtatat tctcagactt tgcaaacacg ggattccaaa acaatgtgga ttgttttcag 205260

tttctttgaa gctcagattt aaatcatact tttactcagt ttttaaacct aaacgtggaa 205320

gtgttatgag atgttgtttt tgtgcagcta gaattccttg ttctactaat gaatttcatt 205380

tcctgagtcc ctgtgtctga gtatactgta tgtttcaaat ttctgattta gttatgtacc 205440

tataggcaaa tacactgaat ggtcaaccta aaaatgcatt gtttgactca tatttagagt 205500

catacatata taggcacatg tatttaaaat aaatacttta ggctagatgt ggtggctcac 205560

agctgtaatc ccagcatttt gggaggctga ggtgggagga tcccttgagc ccaggaattt 205620

gagaccaccc taggcaacat agaaaggccc tatctctaca aaaaaaaaaa aaaaaaaaga 205680

ttttttaat tagccaggca tgatggtgcg cgcctgtagt cgcagctact ctggaggctg 205740

aggtgtgagt gtgaaccagg aagtcaaggc tgcagtgagc tgtgatggtg ccactgcact 205800

ccagcctgga tgacaaagca agacgctgtt ccaaaattaa aagttaaaaa atgagataaa 205860

tacttgaaat attacaatta ttaaaatagt tgttttcccc atgggaaaaa aaagttgagc 205920

agagctgtgt ctttgcactc agaaaaaact cttactctgt tgaaggctag tgactcttct 205980

aaacaccaac cccttcacct ttttactttc cttagacttt ctttggaaaa tcaaggagtt 206040

agcacttttt ccccctggaa gaattaaatg cctctccaga actgcagcac aggaggttaa 206100

cttctaccac ctttggaggc ctgcaagcta ccagattaaa tacttaaagc taagcattca 206160

tcatttctta acctgccctc tacagtcatg cacttcctgc tttttacttt gtcagggctc 206220

gtactcaaac tattcatagc ttcatgaaac aggaactaaa tgctgtctga gcctttcccc 206280

ttgtaactct cagcgttctg cttatccttc atagacagaa gatgatgata tgtcctgact 206340

gttgaagaga aattagactt aatgtgatcc tgtacagtta aaccaaaggc cagataggga 206400

ttttttattt caatcaactt tctattgtag gcctaggttt ggaaaacctt agcacccccc 206460

aatttgtaag acttgaactg ttttaaagat aagggataca cagccaaagc tttctttgta 206520

attctgagat ttttggtgtt tttacagata cttagtctaa atctttcatc agacagttat 206580

catgattatt attctgactt caacaactgc attttctaaa gggaagtgag aattaggaaa 206640

cattttcctg tacatctgtt tatctatccc agttgtgttg tttggatttt ttcagtgtct 206700

taacgattga aaccatctta tccatactga aattcatttc atgcttctat ctgctgcttc 206760

acattcaggc tatcagttta attgagcaaa aaaaaaatgt tggcagtttc tatagcatcg 206820

gcatccttct ttggtttctc atttttgaat ggttcagcca catgttaaat tttgctgaga 206880

tctctggaaa cttcttcaca taattctttg atagaacatg aattctgtga gactcttcat 206940

taaagagcac ggtttcatca ctaagttgag attttgctca aggctatttg gtaaattcca 207000

gcagaagagc aataaatgtt caacaagaaa cagccgtcat tggagataac aagggtagac 207060

attaatggga ggtttgtcac aggtaaacag gtgatggcat gagaaggttt aaaccacctc 207120

ataaataaat ttttcgccac tatatgatgt ggattacaac taaaccaaac tttaaccaat 207180

gtgggtgttg gtgtaccttt cttttctaaa gcaaaaaaga aattgtggta ctaaacttga 207240

gcttttatat gataccgcta attgcccttc acccaacaaa ccaattattt ctacccatca 207300

cttttcgttg caaaagaaat tatcttataa aatatatgta tatagcatat atctccaaag 207360

caaatatggg acatctgtac ctcaatgtaa ctgatagtaa gttaaaaatt atttgctgag 207420

ttcttggtat gtggacagat gaatattata atgtttaagg cattccacca gcaggttttg 207480

aatttaacca aaattttatg aagctaatca gaatggaatt aaaagttgaa agactgccag 207540

gccaaaaaga tcatctttca gaaaagtaaa taattgctct atacttacat atttattatt 207600

tatttgttca ccatccgttt atttttagtt gagttctgta tacattggtg agcaaagggg 207660

gactcattag cttgggcact cctaagggca aacccaataa cagatagtga atgggaagga 207720

aaatgagaga attagcattt agtgaacaaa atcttataaa ctatgctgaa tggtatacat 207780

gctctttcag taaagccact cagtactatt acttccctac cttctgaatg tttaccaagt 207840

tcgataaaat cttgctacat acaaatggga agtatgtaac aagagatact agtggtttct 207900

gggtttaatt aagttacata gaacattaag aagtatgttg ggaaggcatt agcttaaaag 207960

ctgtcttttg ccactgaggc catattcatc acccagattc cctccacagt ggagcactgc 208020

tcagtcactg ccttcagaat gcaaataggt cttcacagga tgctattaaa acccatagca 208080

ccgtatggtt ttacgctctg ctttcttcca gcaaacctac gtattttaat gttaatatat 208140

atgttcattt tatctttgag aatgaaaatg tattatgaaa atataaatat ttagtttttg 208200

tagacaaata gcacatttaa agatccagta gttattcacc tgcctggtat gactgataga 208260

gaacagatgg gtagcaaaga atcctcaccc tggaaacatg tacgcataca cacgcaaaca 208320

caatctcgca taagctttaa ggggttcatt cattttgtga aggttgacca tggataccag 208380

tttaaagatg ccaggtgatg tttggctttt aagtatcatc accttgagtt tccttatata 208440

aatgttttaa tatcaacaaa aaactcagaa tttctaatag gtcataacac tgcctaggta 208500

tgggaagagg agagggtaaa attaaaagaa atgcaaatgt acttttcttt gaataggcta 208560

accagttaga ggatgtatga agcaggacca ccatagtcca agtatgaata tgcaaaatta 208620

aagcagattg ctgtaaatct ctcttaaaaa gtcaagaata tgtcacagtt ggcatttttc 208680

ggatgatcag accgtttgac aaatctctgc aagggtccga gttagtcgaa catatctttt 208740

gcttatgatt tcagcaacac tgtgcgcttt gccttctggg ttgtattact aattctgttc 208800

atcattaagt gtacacatgt ttcactgttt gactaaacaa agcttgaaga catacaagtc 208860

caaacatttt ctgtcctttc tgtattccca ggtcagaaga tcttagctct ttatccattc 208920

tgtgctagag tttgtctgaa agcatgaatc atggggttgt gttgggtgct aaatttcagt 208980

tctatatgct gccttcacta atttatgact gtggtctgaa caaccaaaat aaattatttc 209040

tgagaactag caaaataccc tggaaaaaat ttatgaaacc taccagattt gtaaaaaggt 209100

cagccaggcg tggtggctca tgcctgtaat cccagcactt tgggaggcca aggcgggtgg 209160

atcacctgag gtcgggagtt caagaccagc cggaccaaca tggagaaacc ctgtctctac 209220

taaaaataca aaattagctg ggcatggtgg cgcatgcctg taatcccagc tactcgggag 209280

gctgaggcag gagaatcgct tgaacccggg ttgcagtgag gggagatcac cccattgtac 209340

tccagcctgt ataacaagag tgaaactccg tctcagaaaa aaaaaaaaaa aaaagaaaag 209400

aaaaaaggtc actaagtgat gagagaatta aaaccactcc tattttctac ctttataac 209460

ataaactctt gtctttactt cccaggtttg ccatctttat aacctgtaac taggagcaag 209520

tgatttaata aagggattcc tcctattccg tctgcaaatt ggagttaatt tttctcctct 209580

ttctgcaatt tctgttgttt tagcttttgt tagccataat tagaaaatca aaaggattca 209640

ttgaaagttg agacaaaatt gtgaagtagg aagatgtctt cctccgtaag aggagaaaga 209700

ttgttagagg aagtacatgg aggctttggt gacacatccc tatgaggaag tgatctgctt 209760

ccacgggaag gagagaacag atgatagatg actcctagat gctcctgcgt catgttcagt 209820

acaaaatcag agccgcatca gcaaaccgga taccctggga aggaacattg ggataactcc 209880

ttggccataa acaaaagttt tgctctggcc ttatgaacta agtggattaa tagagattag 209940

ttgttcaata tccttccatc taatggatcc atattgttaa aacttaagaa acaccaaagg 210000

gggagagtgt gagaatctac tgccattttc tccattgctt cattcaagac ttctgtgtcc 210060

accttggcat gggattatca tttgcccttt tatactcacc ttaaactaca aagatcattt 210120

gtttgccttt ctgaagaaag gaaggtggat aaattttgca ggagacttta aaaattcagc 210180

tcaactcctg gcattaaaga caataaaggt ggtgattcag aggtccccat ggcagtttcc 210240

ccaaatatta cgtttaacta agatcatctc aagcacagag agacttaact ctctaaagtg 210300

tgatttttaa acctgcacac ggaaattttc tacattttat atgctcaaga tttcttgaaa 210360

tccagggtgt aaaactgtga aaataatagt tctgaaccta tttatgaaag caggagagaa 210420

ttgctttgtt cagttttgga aaccaccagg gtgcaattta atgctccagg agagggtttt 210480

ctgtgacctg gaaaggttgg ggtgattccc gtacagtgag tcatttactt ccttcttggc 210540

aggattatgc ccagggcttt taaacgctct tgacacttca ctgccttcca taagaaacgg 210600

gtttagggca caagtgtcta ttatgataag atgccagatt tctagatcaa gcataaagct 210660

gtggagtggg acaataggac ttaataattt taatacactt cccacgtgaa ctgtcaagta 210720

ataagctaca tattcagacg tgactggcat tgagtcatcc tgccattagt caaatgtatg 210780

agacttttcc caagtcccag caacaccaaa tttgagaaat cgtataaaag aaaaatgaaa 210840

aagtaaatac gtctaagaaa tggggaaatc aataaaaaat gtactagcac caggggcggt 210900

ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg aggccgaggc aggtggatca cctgaggtca 210960

ggagtttgag accagcctat ccaacatagt gaaaccccttc tctactaaaa atacaaaaat 211020

taggtcggtg tgagggtgca cgcctgtaat cccagctgaa ctcaagaggc tggggcaaga 211080

gaattgcttg aacccaggag gtggaggttg cagtgagttg aggtggaggt gcaccactgc 211140

actccagcct gggcgacaga gtgagactcc atctccaaaa ccgtgttagc ttttatcagg 211200

aaaggccatt aaattttctt caatattacc tacatcaatt tgacatcaaa ctataagaac 211260

acaatatgtg agatgttttg aaattaatga aatgaatctt ctctttgaga cgagtttgtg 211320

cacgctatga agtccattaa atattttctg ggaagagttc ccagttaaaa ctactttcta 211380

aagtacccaa gcacactata tagatacatc aagtaggttt attaatgtca gtatttcggt 211440

gaaaattggg aaggccacta ttctgagtag agaggtgttt gttttctact tgaagactat 211500

gaaggatatt ctgcactact gggcctattt ctgaaattgt atctagctgc aagttactca 211560

ttaatttaat taacaaatat ttattagcaa ccaaattgtg gcaggaactg tgcctagagg 211620

tagaaataca ttacgctctt gtttccagag aggaaaatga gtaatgttct aaaatgtaaa 211680

tcttatgttt ctctttcctc ttgctgtaaa tgatgtctaa gccatttcgg tggtgcctgt 211740

tcttaatcct ttaataaatt attttgaatg atttttttaaa aggcagtgtg attgtgaggt 211800

gagtttagta caaattaaaa aatgtcacat cagttgcaaa cagacagcac ataattatga 211860

gctaaacact gtttcagaaa cagtagtgac aataaatagg attcggtata attagtcctc 211920

ctgggacaga tctcttcctc tgttctttgc catatatttt aataatgaga ttagccatct 211980

aatgccaata taaccagact gtagtattaa tacacagaaa aattattgct agtaacagaa 212040

gatttaaaga catgagggtg atccggatta tatgcctgca ggttaaaaaa aaaaaatgtt 212100

tcttaaactc tctttatcaa tatccttttc gtgagccact gaattctttt gtttttctga 212160

tcatatgaat aacccgtctt aagtatgaat attgtgacaa tagtaatagc aattacttta 212220

agagaatatg tttctataga gataacagag gggtttttcc ctaccattcc tgtatgaagg 212280

tttctgtgtt tttaattaaa attttaagaa attcatcttt gtcttagcat aataaaataa 212340

acctcactag acaatcagga caccttgtta ttcttagata cattattata gctcaagaaa 212400

taacaaatgt taagcctgga ggatttgtat tttggccaaa agttgtgagg gcaattattt 212460

atttatttga gtgaaatatg caggaatcat atatcaaaag gagggaggtc tttttttaa 212520

cctcaacaaa aatataaaag tatagggaac tgttatctat gtgaacccag caaatctgag 212580

acaggtctca gttaatttag aaagtttatt ttgccctggt tgaggatgca cctgtgacac 212640

ggcctcagga agtcctgatg acatgtgccc aaagtggttg gggcacagct tagtgttatg 212700

cattttagg gagacatgag gcatcagtca atacatataa gaagtacatt ggtttggtct 212760

ggaaaggcga gacagcttga aacaaaaagc aggaagactc gaagtgggga ggggccttct 212820

aggtcagaga taggtgagat gaacagttgc attcttttga gtttctgatt agcctctcca 212880

gggtagacaa tcagggtgat tggctctaag cagttcccag ctagactttt ccctttagct 212940

tagtgatttg ggggccccaa gaattatttt ctttttacac ctgtgttttt tctttcttaa 213000

ctaaaaatag tatttgtttc tgagggatag agataactac cattttattt ggtatgattt 213060

atttgcctac cgtccaacaa agaaggtaat ctgattttgt tttcatttcc aagcatgatt 213120

cctagagatg tgtttaggtg gccaaatcaa tgaagcagaa ccctgcaaat tcatttattg 213180

ggagatatcc taaggtcttc ctgaattatc tgatgttccc aggctttgct tatccaatag 213240

gcattaggaa gaaaaggctt gtgtttatgt agatgcacac aaaatgcgca tctcagctta 213300

cataaacagt gaaggggttt cccaggtctc attatccctg gaggagctga ggcctgggga 213360

gtcctcagag cctcctttgc tactctgtta ttgtggcagg ccaaatctca ctaatgcagg 213420

cctccgtaac agctgtttcc gtactgactg agtggttcag ttaaatacta aaagctaaaa 213480

aaaagccagc gcccttatac agaggctgga atgtaacaaa agcccaccaa gagttttgcc 213540

taggcctttc ctggcaaaac caaggaattc ttaacaggac ccatttagga ttaacaagtt 213600

ttactgggag tctgaagaaa ctctacaggc ctccaagaac aagtttactg gaggtctgca 213660

ggaactcctc aaacctccct gatttagcag gagacaagat aagagtaatc accccagcac 213720

ctagacccat ttagattaag taaatttact gagactccag aggaaggtct tcaggactca 213780

gaccttagtt atggattaaa gaagttaatc acttctgtca tgagatgaat gcacacttac 213840

acgtagacat acagcttaga aggcatataa gttctggaaa ctttgtaatt ttgagttggt 213900

ctggcactaa tttccaggcc atctccctgt aaaaggttac aaaaataaaa actctcttcc 213960

tcccagttca tctgcatctc gttattgggc tgtgaggtat agtagcccaa ccctcagttc 214020

agtccgggaa cattattatc aaactctggg gattttcagg ataagttagg aatatatttt 214080

gaaggagaat ggcagtatta aatgagatca gcaattgaaa acatgtgaat acattcacca 214140

tttaattacc catctcaata gaagataagg atgaatttag cactagaaac catgaatgtc 214200

acaaaagcct aactttaata ccttgaatca ctttccagta atcctaatcc tttatccaca 214260

tggatagagg acattcctat cttgctcttt cttctcccca cacattagct taataattag 214320

ctaaataatt tcatgcatta gctaaggaat aatggaactc cagaaaccta ggacagtaat 214380

tgagagactg aacaagctaa atctgaacct tctgcacaat taaaggagct gatgttagca 214440

tggcccacag aatattacct gcacttgtaa aaactagaaa gtcaggcaag tactcctgga 214500

acagactgtc ttttctaacc atgcacttat ttctttgttt ttaactttgt ttttgtttgt 214560

ttgtttttga gacggagtct cgtcctgtcg cccaggctgt agtgcagtgg tggaatctca 214620

ggtcactgca agctccgcct cccaggttca aacaattctc ctgcctcagc ctcccgagta 214680

gctgggacta caggcgccca ccaccatgcc ttgctaattt ttgtattttt agtagagatg 214740

gggtttcacc atgttggcca ggctggtctg gaactcctga cctcgtgacc tgcccgcctc 214800

ggcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccacggc gcctggcctg tttttaactt 214860

cgtaagttgc tttgtagaac tatcttaaac ttggtctatt ttagattctc cttgaagggc 214920

cagatcacaa agtgattagg agaaggaggc tctggagcca agacagtgag actaacccat 214980

tcttcaaatc taacactaac tagctgtgta accattgggc cagggatgta gcctatgtaa 215040

ccacaatctc ctttgtgctt catgcctcac caataaggtg gggagagctg ctatgactct 215100

gtcatagggc tgagacgaag atttgatgag ttaccagcaa aaagcattta atatactgtc 215160

tcattcagaa gcagtcaata cacattgaac tcttattact tagaggaaag aaaggggtcg 215220

atgatttata gataaggcct gagtgaaaga aataaatgtg tattgagtat cagcaatgga 215280

ctacgcatca ttctgggtaa ctatcactga acacatttaa tctgcaaata ctatctgaaa 215340

gatactgcca tctgaattgc ataggtggga aaagtcaagg cttttgtgct tatttttaaa 215400

tgtatgttaa catgaataat taattggccg tgcactggtc gcacgcctgt aatcctagca 215460

ctttgggagg ccaaggcggg cagatcacga ggtcaggaga tggagaccat cctggctaac 215520

atggcgaaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaaaatta gctgagcatg gtggcacgtg 215580

cctgtagtcc cagctactca ggagactgag gcaggagaat cacttgaacc caggaggcgg 215640

aggttgcagt gagccaagat cacgccactg cactccagcc tgggagacag ggcgagattc 215700

catctcaaag aataataata ataataatta gtgggaatat atgctgtttg ttgtgatagg 215760

agaagaaaag gggagatcca gatgttggtc atcagaaatg acctgcatct tctctaaatt 215820

gaaatttagc ttgaagtagt aatgccaagg ccagcctggg gccatggcat cctggtgtac 215880

ctgcttgttg gtgacagtcc ttttaggaca aaatatctta caaaaacatt catagatgac 215940

taactggaaa aaaagaagtt atgatgaaaa gcaattctta ctgtttttgt ttttgtttt 216000

ttgttttttt taattaaaag acaggcagtt attctctttc ccaggcttga gtacagtcgt 216060

gcaatcaggg ctcactacag cctcaacctc ctgggttcaa ataatcctcc tgaccaagct 216120

tcccaagtag ctggaactgc aggcatgtgt cactgcacct agctaatttt taaaattttc 216180

ttgtagagac aggttcttgt aatgttgtcc aggctggtct caaactcttg gctgcaagtg 216240

atcctcctgc ctcagactcc caaagcaatc cttacttttt taattgaagt gctttttttt 216300

tttcttattt aaactcttaa aaattcatcc cattttcttc aaaacaataa atcctttaca 216360

agggagaaaa atgaaataga gcaactaaga aagcatccat gaaggccagg aaggaacatc 216420

atggttaaat gcgattagtc acagcccctt ctgtctccag tcttggatga ataatggtaa 216480

cagaactaga gagatttcta agaccttggt gcttaataac aagcaagcat cgagggtggt 216540

tgtgcaagat cctgatcaca caactctgca tatcaaatat ccttcacaat caacaagagt 216600

cagcctttaa tctctgatgt tttcaaatgt tctttttttt taattcacat gtataaccta 216660

tcctcttttc aatatataga gatatagctt atcagtcatt acctctttta ctacttttct 216720

tctgagattt aaaaggtcat cctctgattt gtaaattcaa ccagatttca cagttcagat 216780

gagagttgta ataagttgcc aagaactgtt gcaagctgtg atggctgtct ttctggggat 216840

tatagagaag cacatttctt ttaggaaaaa agaaggcaga tgagcccaag ttgttttatt 216900

tttattgtgt atatgtattt gttttctcaa gtacagtagc atggcctctg tggcaggcat 216960

tcaccaagca aatacagagc accctctggg tcaagcactg tgttattggg gttccaaata 217020

aagaaaaaag accaaatcca gccctgtgga tctcacatta aagaggggag taagaatcat 217080

agataattta atgagttagg tacattaatg gggatttgca cagtatttca taggagcaca 217140

gaaaaagggt acctcgttcc acctgagatg gcagggagat ggctcctaag ttaactaagc 217200

aaaaggggaa ggagaggcac atcccatagg atatggataa cacaacaaaa gctccattac 217260

cacccgcccc accaccacac acaccatctc tggaataaat tttgtacctt ccaactggtt 217320

ttcagggtac tcatgacaca tgggttaata atagctaggt ttgcccaaat gaccaaaatt 217380

ctattcccaa catgaatttt cacaactggt ttttttgttt gtttgtttta atgaagaaga 217440

aatgttgtgt ttttggaaat catcttacaa aatcatgtag tggaatgcat atagtgatga 217500

aattgttgaa gaccagggaa tctttgtcct tagtttttat taggatggat gttttcaggt 217560

aaaactaaaa taaaaatgaa atggaaccaa ttagaaagaa aataggagca cttaagacga 217620

aatgtaattg ttgctgaaag aattagaatc tgatagctta gaaagaactt aattaaattt 217680

cagagtaaaa taaatacagt ttagcaatgg cctttctcct agaaaaatat aatgtctctt 217740

acagttcagt tactccttgg cttacaaaat agtggttaaa tttcctgttt ttctcatttt 217800

gatttcgtat gttacatgtt actggtgatg ggattatctg tgtgacatta cctctggtct 217860

tcaaaatgta cacgtagcaa tgtagtctca catatgcccc ttgggtgcga aaagagaagg 217920

acctaactta acctgacaga cctcaaatct gttctctttc tatagcagag tactcctatt 217980

taaaaagaaa atgttgagta aggaggacag tcatcatata tgtcgagaat gttaaatgct 218040

cttgtggaag tgaaaagcag ccgatctaag taattaccca ttaagaaagg agtaggagaa 218100

atgtttagaa ggcagacctg caaaaaggtg actcacagta cgttcacatg accggatgca 218160

ttagtggaac ctctaaccca tcgccaatgg aagaagcagt gttttgcaca aacttgaaaa 218220

agagtttttc attttcctcc cacagcctcg tcacgtgttc aatatgctaa agaagtatgt 218280

ccgcgcagaa cagaaggaca gacagcacac cctaaagcat ttcgagcatg tgcgcatggt 218340

ggatcccaag aaagccgctc agatccggtc ccaggtaagc gtggggtata atcatcttct 218400

gcagctttga caatccagga ttcttgcttc ttgggttggt gacaggatcc cacgcattct 218460

ccgagcacct ataggtgttt tccctatggc aagagctctt taacttctgg taaattctaa 218520

aagcttgtct tagagcaata tgtggtttgg cattttctga gttatgaaaa taacaaatgt 218580

aaaaatctta gtctactgct aactgattgc taaggaactg attaaaacca atgactaaaa 218640

tgagaaaaac aaaagttgta taaactaaaa tcttgaaaac tggttcaact gaagtatggc 218700

aggcaatcat aaacctactg gaatgttgag atttcatgtg agcctaaatg aagcccagta 218760

ataatgtatt ttatactccc cggttcccaa aggctgaaaa ctgggatcta ccttaggaaa 218820

tgtgaaattt tacattttct tgaatgaaag agttaaatat atatagcatg aaatagccaa 218880

tcaaattgaa atacgttgtt ttctaggggg aaatttgcaa agaaatgtat ttaggcatga 218940

gggtcctgtt aagagagcct cagtattagg aatcagaggt ggcagaggta gccttttaa 219000

ttggctgtta taagcataca agataatggt aagtttcaag atcaagtctt aaacctgagc 219060

tcaaaaagtt agagaacaga aataggagaa caagaaaaat aaagttgccc tttcagttca 219120

acctttttaa cagtagcagt gttttgtcag ttttcttttg gaagtttgta tctacctgca 219180

gtgcttggta agaaaaataa cctgggcgac agagcgagac tccgtctcaa aaaaaaaaga 219240

aaaaaagaaa gaaaaagaac cattcctacc cccagacatt gttgacctgg agttgtcatc 219300

ctttgatgca ggttatgaca cacctccgtg tgatttatga gcgcatgaat cagtctctct 219360

ccctgctcta caacgtgcct gcagtggccg aggagattca ggatgaagtt ggtaagtaag 219420

ctgttctttt gatgctgcac atggacatgt attttccccc agaggaaaat tgaggaagtg 219480

agttatctgt ttgaggaata tggaagttaa tagaacagct tgccttttac gatgaaactg 219540

tcaggctgga actagcttac tagccttagc aattgaatca gttcttacct ctccatactt 219600

gtaagactgg aggaatgtcg cctgacttag ggtatagttt tgtaataatt ggacacttgt 219660

tattgaatta tacgtggcag catttttct aatttgccca atcttgttat ggctctcaaa 219720

ttatgatgct ttggtacttt acaattaatg gggaaaaaaa ctcattcttc atcttttgag 219780

tgtcacgatt gttccatctt acaaatgaaa aagctcaaac ttaaaatttg agtaacttac 219840

tggcctgtgt cacatgcatt ataagtagca cagccaaaac acataactgt gacttgtgac 219900

tttgaggtta ttgttatatt cagtaagtca caattctctt tgatggctga gcagggaagc 219960

catgagtgtt ctctgaacca catcattgtt taaacttaaa agatagtggg ctattaaact 220020

tatattctga aataattgta ctctcacaag aacttggaaa aatagtacag agaggtctca 220080

tgcatccatc acccacatgc ctcaccagtg acatcttacg taactatagt ccattatcaa 220140

aaccaggaaa ctgaccttgt gtgcccactg tcttttatgt ccctagtttt cctaatgact 220200

aatgatttca tttaagatct ctcatttctg tttctcttgg aaagagaata aaataccaca 220260

tgagtctctg tcagctgcca aaatgcccat aactgtttaa cttacttcac aaaggtacat 220320

agatgacgat tatgttggtg catctttcaa tataagcata tgtacctata ctggagattt 220380

agtgtgtagt ctaccaacat ataagcaata tgtatctggc atatccttcc ccataaagaa 220440

tcctaccctt tgttaattgg gttggaaata gatacaggtt atcatctgga atcagagcac 220500

ccaggatgtt gtagatggat gtacccatta cagtaagtcc gactttgaag tgcctgaaac 220560

accgctcaag ggaacagctg gccctcactt tttcccattt tatgccagtg ttattctgct 220620

cattctttcc tgatttatgt ggccttgtaa atattgtttg tattgctgtg aaatatttgg 220680

catgtgtcaa gtgatgatgt tctgttcagt actgcacatt aatggacgga atctgaaatt 220740

atactttgag ctacataact tgcagaagaa acttcatatg tcagggaggt gcagtgtccc 220800

agaactttgg gaggccaagg tgagcagatc acctgaggcc aggagttcga aaccagcctg 220860

gccaacatgg tgaaaccccc tctctaattt aaaaaagaag agaaaaaaag caacttcata 220920

gtgtgccaag cttttgttca gaaggagcaa ctcagtgttg agcaagaatt tatgaagata 220980

gtggaggtgg agtttttagt ctacaccatg aattgagaac agagatctcc aattaatttt 221040

tcactgtatc aagtttcttt agcaaacaaa tatacttttc aggtatactt ggagaataga 221100

catcagtaag gaacctttaa aatactatgt attaaataag tgtaaagaag ttctccaaaa 221160

agttgtagaa ggtacaaaat gaaataattt atcagtctta atgaactgaa gctaaaatct 221220

tctagaaaac atggtttgtt tgtttgtttg tttgtttttt acagctatct taagcctgtt 221280

ttcacatgtg acttcagttg aagtggcata ggtaataact atagggaaat aagccattac 221340

aaaggactaa aaagttgatg accaatattc caccctcacc cagcaattat tgttgactct 221400

ttataattaa attattagaa ctttttattt ggcactatac tactgaaaac attagccact 221460

aattagtcac acttccacag aacagatggt ggttcagata tcttgaatat tacgaaatgc 221520

ccaagaatag ggcagcacaa taaacttcaa atctcagtac cagggaggat atttagataa 221580

ctagtatcat ggaatctttt tctgtaaaaa gaaaaaaaaa aacagccatt aggttggatt 221640

aagaacatat tagggggtgc agcacaccaa catggcacat gtatacatat gtaacagacc 221700

tgcacgttgt gcacatgtac cctcaaactt aaagtataat aaaaataaag aacatattac 221760

gtatgtgctc ttaatgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgta tgtatgtaat 221820

atgctctcaa tccacccatt agttgggttt ttttaagtaa tgacatatat atcattctaa 221880

atataccaga tgccacattc tgaaagataa tctttttttaa aaacctttca tttggaatcc 221940

tgggtgcttc catttttaaa tgactgttct ctatagaaag agaagtttgc aataacgaac 222000

cctgtacact atctgagctg ctagtgtcaa agctacagaa gtggtttgct ggggagaata 222060

gcttttctgg gttgaaccta gttgtcatct atagtccttt ttcatttgaa ggaacattta 222120

aaacaatacg tccctttttа gtaggaatat agttgaaact tcaagattgg ccaggggtgc 222180

taattgctta agccaaatgt tattagaggt tcctcatgtt attcttttta cttttgtatg 222240

tgtttaaaat ttctcataat aaaaagtgtt gcttttagct tactttctaa ataggttctt 222300

catagatttt ttttccaggt tatgtcttgt agtcgttcta atattctctg attaaatgct 222360

ttgtcattag tctgagttgc atttatttgc tatttctgta tataatcaaa ttttagattt 222420

ggagtcagtt cagtacaaat agcatactaa aattcagaga cactggcaaa aggagaaaat 222480

tttaaagtcc ctaaaaatgc atgccttttg tatagaagtt tgtgcttata aatacaagca 222540

attaggatgt gcttaatgca gtcaaacatc tgtagagaga tacaatggtt taattaaata 222600

atggtaacag ttgctttatg gataagaggt tttcaccagt ctggggaact gccagtatct 222660

ttagtgggag aggtatatct gcttcagtaa attatgcttc caattagaat tctcttttat 222720

gggtgaaaat gaggaagaat ggagtcatgc tgagaagaag gaatgctatc ggtgaagggg 222780

aaaattgaca ttaaatttgt gagcagtaaa ctgtgaccag agcatagggt tcatcatgct 222840

tgtgagttct ggccctggcc ttgtatcttc cattgtgctt ccctgaggca tcctgtctgt 222900

tcatgctact ttcccactaa cttcagtgaa tcccaaattc atgggtctag ccacagccag 222960

cgtactgaat cccagtgcca tattccagac cccaaatatc ccatgtgcct ctgaacctgc 223020

aatcaatgtg tataacactc atgtccttct ggaaatttac ttgttttaca cactctattc 223080

tgagttctct tggttggcct aaactatcca tgatgccttc ctctccctca cccattattt 223140

cttattagtt gcaagttctg tatatttggc cttctgtgtt catgtgaaat ctctgcacat 223200

cccctactta cctgagatcc tgtcctctca tcagtgtcat tagactccca gccagtcacc 223260

ctacctctta tctcacattg gccccctccc acttcaattc ctccttttcg gaactatgca 223320

agttccctta aaaacaaaag acaaaacaaa aaaaacagct gcaggccggc ggcagtggat 223380

cacctgaggt caggagttca agaccagcgt ggccaacatg gtgaaacccc atctctacta 223440

aaaatagaaa gattagccag gcatggtggc aggcacctgt aattcccagt tactcaggag 223500

gctgaggcag gagaatcact tgaactcggg aggcagaggt tgcagtgagc caagattgca 223560

ctattgcact ccagcctggg cgtcaagagc aaaactccgt ctccaaaaaa aaaaaaaaag 223620

aaaaaaaaaa agctgcttgt ggtttttcct tgcttgaaaa gttgcacctt tcaagattca 223680

agtaaaatgc ccaagtccta taaacccttt ctaatttgca tagagaacgg agaaaagagc 223740

tggcatttga gtgacaacca tgtaaccaac taatgagtgc ctctttgtga taatgctgat 223800

ggtcacattc tttctttatg aatgttcccc gttgaggtac aggaccgcca tatagagatg 223860

tggcagtggc aggtggttta gggtaagagt ggagactgat aattttattc tacatcccac 223920

tcaaggagcc aagccctctg gcattgtgca cacccactgg aagtgggctg ttcttgcatt 223980

tcacacaaag gcagcatatg ggctagtgaa gatactcgga aattcagtga tagcatcccc 224040

agtttacagt tgaagaaatt gaactttgaa cctaagagag tttgccaact tgcccagccc 224100

agatagtaaa gtgatgaaag tggggtggaa gccaagacct gccagaagtc caaaatctgt 224160

gttctttctg ctgcctattt tcctctctga agtggaattt tcccctactt aacctcaatg 224220

tgaaagcact gggtatccac ctccaatacc atactctaac ttggagtaaa ttatttgttt 224280

atatctctac taaccctcca tcctgtgaac tcttccagat atatgttggt catccttgcc 224340

tcctcaagat ccagcaagga ccctggtact ttttagatat tagtaattat aaatataagg 224400

ttgaagccag tccccaggat aaaaaggcag atgctcctta acttggactg atgaagtggg 224460

ctcctccgta accctaaaga cctgaccaaa actccttcct tgacatctag cgtaagcacc 224520

acacaaaaca aatttctttc ctaggccaca gcatcctcta aagctgtgat tgatcaagct 224580

aactaaatgg atgtggttgg ccaagataac aaagcataaa tcagggttct gaggaccttt 224640

attaataaaa ttttacaaca tggtccttct ttgtaccatg accctctgct atttggtcat 224700

ctacttgatt taattgtgct gtcctgtttg accgccaacc acagtctgaa gctattccca 224760

tgacaaataa gtgtgaattt tcaagtgtcc tgttgtgtta taaaaggccc gtgttttatt 224820

ttataatttc atatttttt cattcaattt taattattat gtgcaagttc ccaggctcag 224880

tcatttatta atgtttttat tttttaaaaa gttattttca ggcagattat gaagatttct 224940

tgcaaagaat ggcctcaggc attgtttgta tagagataaa atctcctctt ttaaatcact 225000

atgtaggtct tcattaatat tttttcattc aacaaacgat ggaatcatta tttcagtgaa 225060

actatggctc ctcttcagtg ttcatattct gctttaatta tttattaatc cttcaaaagg 225120

gcagaatccc ttcatccttt caacctttgc tttgtcaaat tgttacttaa aaatgattgg 225180

tgttttcttt gtcctttgta atcttcctta aatctctgct aaaaggattc tattctactc 225240

tttgtattgg cactgaggtt atttatcaaa gtgtgcttct ctttgcagct acctcaaggc 225300

taaaaatgta gctcttttca gagatggctg ttttacagaa tgctataata accaatttat 225360

gagaaaggca gtaggaaata aagagggaac aaaggcataa ttgtttcata cccatttttt 225420

ttcttctagc attcaaaatt aataaaaaca tgaattatta taaaccagat gcgggaaaga 225480

tctctggctg aataaatcca tagtgaatgg ggcaggattg aaagatatgg cggggaatca 225540

agaaattcgc aataatgaaa ggatgcttat tttttattac aattttactg tggcctcttg 225600

ataaaatgtt ccactcttca ggaaaaatgc agcatggtta tttcaaagac agtgtttcca 225660

tattctgttt ctaataagcc tgttgatttg ggggtttagt gggtccaaag tagactaggt 225720

ttaaaataga atatttatag cacttcccag cccaacaaaa tagaaattta atgttattga 225780

gaatttcaag tatccttatg tgtaattgtt agtcaaggat gaacatcaaa aaaaaaaaat 225840

cataacagca aatagagagc tgtcactttg ttcttataag aacataggtg tgactttgtt 225900

tttcataaga aatgactttt aaatgtatat agatttaatg gtttacagct gacttaagta 225960

tttggacata agaacttttt ttttttttt ttttttgaga tggagtcttg ctcagtcacc 226020

caggctggag tgcagtggcg tgatctcggc tcactgcaac ctccgcctcc cgggttcaag 226080

tgattctcct gcctcagcct cccaagtagc tgagactaca gacgtgtgcc accacacctg 226140

gctaattttt ttgtattttt agtagagaca gggtttcacc atgttggcca gctggtctc 226200

gaactcctga tctcaggtgg tctgcccatc ttggcccccc aaaatgctgg gaatacaggc 226260

gtgagccccc acatctggcc aagaacattt atacatatta tcaacaacca aagccttgtt 226320

cccccattgg tttcataata gtctcagagc tccttattca tattttccct agtgttatta 226380

agtaacagac atgaggcctg taagtttagc tgcctgtgtc taaatgtata tctttgaccc 226440

aagacaattt ctctttcaaa atagaaccac tcatttataa atgaaaatgc tttgtcaaat 226500

gaatggcaaa gtacggtata ctattaagac agcctcctag ttttctgaca tttggactgc 226560

catgttgaaa tgtctccaca cagcaagata caaatgtgtg aatgccagta cacttcatac 226620

cttaggtccc caactggtct gtctgcagac ttgaggttac agacctgcag gtgtcgaact 226680

caccccatag tggtggttag tagagtgctt tgtatacgtt tagctctcta tgccttttt 226740

ggttgtgata ttaggtaagc tctcttttc ttgctttgga gcttaattat ggaatctgta 226800

aatatagtgc atatgtcatc cagatgatct gtggaagtca ttgataatga cctttaaaaa 226860

ttcacatgta atacagcatc cgttttcctg aatgattttt atagttttac cattggcaaa 226920

cagatacttt cttttatgta tttctactcc ataattttag gaaaaagtaa atccttttag 226980

ctacattaaa aagaatacac tttctaggaa taatgaatgt aaaaaaagtt tccttttta 227040

aaaaaatatt gcgctctcta ccattctggc agacaaattg ttgaccttaa tatgtataat 227100

tcagtgcagt atattgatct tgtttattgt gctccaaatg gacgctggca gaaatttgag 227160

gaattaaata tcaaccacag tgttttcttc atgcgattgc aatggtttgt tatggattat 227220

tttgttcagt tcaaataaat gatgtacgtt cagattcttt gcccaatttt ttaattgggt 227280

tgtttacctt actttcttaa ttttatttt atttttattt ttatttttat ttttggagac 227340

agagtcccgc tctgtcaccc gggctgaagt gaagcggcat gatctcagtt cactgcaacc 227400

tccgccttac ggattcaagc gattctcgtg cctcagcctc cccagtagtt gggattacag 227460

gcacatgcca ccacatccag ctaatttttg tatttttagt agagacaggg ttttaccatg 227520

tttcccaggc tggtctcaaa ctcctgagct caggcaacct gcccacctcg gccttccaaa 227580

gtgctaggat tacaggcgtg agccactgca ctcggcctgc tgttattatt gagttgtaag 227640

aatttttata tattctggat actattaaat tcttatcaaa tacattattt ggaaatattt 227700

tacccattct gtaggttgta ttttcacttc cttaatagga tccttttgac acacaaaaat 227760

tttcaattta gaagtctatt ttatcagttt tttcttttgt ggcagttact atggtatggt 227820

atctaggaaa ccattgtccg aaacaaggtt acaacgattt atacctgtta ccttctaaga 227880

gttttgtagt tttagctctt acagttaaat ctttgattca ttttaatttt catatatggt 227940

gtgaggtaga ggtttgactt tattcttttg catataaata tccagtgtcc cagcaccatt 228000

tgttgaaaaa gactattctt gccaggtgca gtggctcatg cctgtaattc cagcattttg 228060

ggaggccaag gtgggcagat gacttgagcc cagaagttca agaccagaat gggaaacatg 228120

gcaagaccac atttctacaa aaaaattatc caggcatgat aacatctatt tgtagtccca 228180

gctactcagg aggctgtggt gggaggatct cctgagcctg gggtggctga ggctgcagtg 228240

agccttgatc acgccacctg ggcaatagag caagaccctg tctcaaaaaa aggaagaaaa 228300

agactattat ttccccccatt gaatggtctt ggcactatta cacaaaatca attgtccata 228360

gataatatgg gtttatttct taattcttag ttcttttctt tgatctgtgt gcctgtgctt 228420

actgtagtac cacactgttt tgattattgt agctttgtag taaattttga aatcagcaag 228480

tgtgagtccg ttatctttgt tcttcttttt caatattact ttgagtatcc ggagtctctt 228540

gcattacaac atgaatttta agatcttcct caccccctgc ccccactacc atttctgcaa 228600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gtgcggattg cattggatct gtagatcatt ttggggaata 228660

tttatatata atgttaatga ggttttaaac aacactttta tctactagaa ctgatatttg 228720

cctcgaaatg attccacctt gagccccatt caggaacgtt agtattttag aagtagcaag 228780

agaactgatt tagcatgcta tcatctttta ctccaaattt tggtgagatt ccagagaaat 228840

tatttgtgag cttttcctta agccatgatg actgacatgt cagtagtttt tgtctgtttt 228900

tatgccattc ttttatttct gtgcatgtgt gggcacctca accaaatgga tggagcctga 228960

ggcatggtct cccacgccaa agtctgccgt ttcttttgat gatccaatgc agttccaaag 229020

ctattttctc aactcaccag ctcgtttgta tggccctgta atttgaaaca aaatctaaaa 229080

agaaatccaa attaaaatga ttgggaagtg aagtcagacc acagtggtgg ctgtggaact 229140

acttcctggc atggaacact agagcagatg tgtcctgctt tttttgtaga gtcttgggaa 229200

caaccaatga ttttagactg gaacaagggc tggttattct gtttttcaca agcatctgcc 229260

ttcaaggttc atttttaaa agaggagggg aaaaaaatca gtgatgtttg ccaccctgag 229320

tatggagatg aatccaaatt gagattaatt ttgaaatatg tttcccgaat tttgagatta 229380

attttgaaat atgtttccac aaacactaac tgggaatgac atgagtttgt ttcatgtgag 229440

acggagtttg gaagacatgt taatttgctt gttggtgttc aactcagaaa caaattttgc 229500

atgtattttc tgagtaagtg ccattattag ttaacagttt tcctgccgta tgcactatgg 229560

gctgctttag aaagtaaatc atagaaggtt agttataata tctcatcaaa aatagtggat 229620

ccatctatta accggttcca agttatgaga cgtgtccaaa ggaatgttga cttggtgtgc 229680

acctaaacac tatttgtgaa gaggctttgg acttcgagca tgaaacgggg tcagagggtc 229740

aaggccaggg cgttacttaa tttcagctcc tgttgatgga ttcattgact tcagatagtg 229800

cgtttaaaaa agcctgttta atgtgtttgt cttttgataa ttattatgta tttacatatg 229860

ctcctaaaag catgagttaa atcttatttc tttgaaacag tgcttggcaa caacttgtat 229920

tgtcttgtac atgccttttg tgtctttgct tttggttggg gggggggcatt gaaatttgtc 229980

tgcccatccc ctgagggcag atactgaggt gtggacctat gtcttcagct tcctgtatag 230040

cattgaagtt gctatagctg catgttctct aaaatttta tacatgcgat ttaattgtta 230100

aagcttatga tttttaagta tagtattctg atagcaaata gattttgtca aataaaaact 230160

aactttatca tcaccactga gatatcacta ggtatatggc ttagttctca gtcaccactt 230220

ttatttgtaa ggaagtctta gaagttttca caagtgtata tgtgatagac tgggcacagt 230280

ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg aggccgagtc aggcaggagt tcgagaccag 230340

cctggccaac atggcaaaac cctgtctcta ctaaaaataa aaaaattagc cgggcatggt 230400

ggcacatgcc tgtaatccca gctactcggg aggctgaggt tggagaattg aacctaggag 230460

gcagaggctg tagtgagctg agatcctgcc acttcaccct agccagggca acagaacgag 230520

actccatctc aaaagagaaa aaaaaaaaaa agctgggtgc ggtgctcacg cctgtaatcc 230580

cagcactttg ggaggccgag gtgggcagat cacctgaggt caggagttcg agatcagcct 230640

caacatggag aaaccccgtc tctactaaaa atacaaaatt atccaggcgt ggtggtgcat 230700

gcctgtaatc ccagctactt aggaggctga ggcaggagaa ttgcttgaac ctgggaggca 230760

gaggttgtgg tgagctgaga tcgcgccatt gcagtccagc ctgggcaaca agagcgaaac 230820

tccatctcaa aaaaaaagaa gtatatatat gatgcttgct ttagcagcac atatactaaa 230880

attagaatga ttaaagagat taacctggcc cctgcacaag gatgacatgc aaattttgta 230940

aagtgtttta tatggaactt tacttacatg aggtacctag ggtagtaaat tcatagatac 231000

agaaagtaga atgctgattg ccaggggctg agaggatgag ggactgtgga gttagtgttt 231060

aaagggcaca gaggttcaat ttggcaatat tgaaaatagt tcagtgggga agatggatgg 231120

ccgtgatgca tcgtccatca cattgcacag catcgtgaaa tatacttaat accctgagcg 231180

ttacacttaa aatggttaaa acagtaagat ttatgttata tatatttacc atgataggat 231240

atatatatgt atattcatat cattcgccat tgtgaatagc aaggagattg aagaaataag 231300

gacacaggat cttcaataaa tatgtattaa atgcttccca tgttccacat tctttgtcat 231360

tgccagacac gtcacaggta taagggccca atctttgtta ctcaaataat ttagaataat 231420

ttagaatttg cttggggaga ctttggataa acagttaaga agctgtatcc attaggtaaa 231480

gggacattgc ttgctgcgtc tcgtagcatt tggtagtctc gttagacagc cgttcttact 231540

cctatcgttt gctgaaattt attagcaaag gaaagaatct tagttttcag ctcgttcagc 231600

cgcatgattt cataggctca ggaaaaccat gtaatatgcc caaggtcaga cgtgatgaat 231660

aagactaaag actgaatcta ttccagtgtc tctgtgtcca gtgatactta cttactgctg 231720

ttgccaagtt aaacaaaact gggtttgcag agctgtttat tcaccttcag catcttttca 231780

ttgaaaatgc ggtagataga agaaatgtcc ctcttttagc atttgtacct cagtaataag 231840

atgcttccca agctcaaaga ctccacaccc ttaaatatgt aagtcagtgt taagatattt 231900

aaagagaaca tgaatatcag ctacattgtg catgttgcag gatttttata ttattttgta 231960

tcttctgctt agaagtcata agccagccca tgaaccatgc caacaaacat accttcttcc 232020

atgtgattat tgcagccaga tttttcagtg caggacaagc aaagttttct ctgaaagcat 232080

gagataataa ttctcagcca ggtcttcgcc atttgcaagg gatcagacat aagagttttt 232140

agctctgttg atgttaatag ctagagcccc tgttagcaga tggcatgtta gtggcctgtt 232200

gctgctggct attaaatcat acacattggc caggcacggt cggtcacacc agtaatccca 232260

gcactttggg aggctgaggc gcacagatca caaggtcagg agtttgagag cagcctgacc 232320

aacatggtga aaccccatct ctactaaaaa taaaaaacta ggcaggcatg gcggcacatg 232380

cctataatcc cagctactca ggaggctgaa gcaggagaat cacttgagcc cgggaggcga 232440

aggttgcagt gagccgagat cacgccactg cactccagcc tgggcgacag agcgagactc 232500

cgtctcaaaa ataaataaat aaaaatatta aaagtaaatg atacacatca tgagatcatc 232560

tcccaaggca gcagagaatt ttgcgtattt ttttcttagt ttatattgtt gcaacagagt 232620

aattcttctt gatcacagac tttgcttttt ttgttgttat tgtttctaag tttcacttga 232680

tcctcaaaat aacctgagac agacaaaaca gataggtttt cccattaatc tccttcatga 232740

gtctgacttt gccagccagg ctgatcttat atccatagcc ctggatgcat ttatttatgt 232800

tattccatct gcctataatg cccatcccca atcttggcct attacatgtg tctaacatta 232860

ctttgatgtg tacatgtcag tgaattacca cttaactgat tgttagcttt ttgagagtat 232920

gtatcaaatc tcatgtgcat ttgtgtgtcc tgaaacaaat tattaggtat aaagtatgta 232980

ttgcaaatac catgcccagg gaatatttca gagctgtggt tctccaagtg tggtccttag 233040

tctagcaaca tcagcatcgc ctggcatcac ctgggaactt gttggaaaag cacattccat 233100

gatcccaccc ctgacctcct gaatcagcaa agctagggat gggggctgagc aatctgtatt 233160

ttatcaagct gtccaggtga cattgataaa tgctaaactt tgcgaattac tgatttagag 233220

actaatcaac tcattaaaaa gttaataaat aggtgagaat ccattgtagc accccagtca 233280

cctatgctat tatcttctaa attcacatta tacaaattgt atgccacaaa aatgtttaag 233340

gtgaaaaccc aaaggaattg atgcattgga ttaattcaca aaaatttaac agctgcaatt 233400

catagaaaaa aaatgcatgc atatctgata attagttgta gattaaaagg tgaacaactt 233460

cttattatta ataccaatga aaatgtaatt ttttaaaaat tatggccaat tggtagtttt 233520

ttaaaaatct gttatgcctt gtcatgataa ggataggtga aaaggaactt tcataaacta 233580

ttgctaagta tatgggtgaa acctttttaga ctatttgggt ctacctaata aattaaaatg 233640

ttcagtcttt tctaatttta gcaccgtatt tctacagata cactggcata tctgtggaga 233700

ggggcacttc tgcttgtcac ctgatatccc ttactactac taatattttt ataagcatta 233760

ttacctttaa aatcatgtta aagggtaaat gatgtgcaac agactcagtt tccccttctc 233820

tgactcctgt ttagtttaca tctcttttct ctctctcatt tgggggctca ataccccttaa 233880

gattatagag aaattgcagt aggtaatgtt ggctggaaat gctaacttgt aagaaacttg 233940

ggtggaaatg gtttaagcca tcagcctaaa cgatcagtga aaatgtcaga cattctccgc 234000

tttcttcttc caagatacta tactctactg tggccttaga gttcttaatt cctatataat 234060

tctgattaaa aaggaaggag atgctcctaa tataccttgc tgttgtcccc tcctgttcat 234120

tagggtagct gatgtcagtc aaaataaagt ctagaaattc ttgagtactt ttttttttg 234180

taatatactg agaatgcttg aagcaaacta accaaattta agtgttttaa ggatattaac 234240

agtaacagga gagcccctcg attttctgct aagaatcaac ctgaacagtt tccagactgc 234300

tggttggcaa tgtcagtatc atgagaaaaa ctgaaaaaat aagaaacttt agagaaaaag 234360

aggaatcagt gcaggctagg ggaatgaact tggtaatcca gtagtctttc cctgccagca 234420

ttttgattga taagctaagt gtctgctttt tctcatccct tatttttgg caggaaacca 234480

gtattttgat acttgaatgc cttctttcta tcttaaggga gaagccttct taaacttcaa 234540

gtgtgaagta gatcctttag gtataggatg aaaaattaag tgggactatt tgtgaattac 234600

taaatcgcaa ccattaaaga aactaatgcc ctaattagcc tgtcttttga cagacatggc 234660

atccatatgt aagtctaata ttgtatgcaa atgtgagaca ggttttgctt tctagatctc 234720

tttgatgtga aaggaaaagc tggcttcctg gcttccttcc catgttctgt atggacctgc 234780

cttcatcctg ctgccaacag ctcctcaagg gaacatgaaa gtggaattaa accctcctgg 234840

ttttcagatt cagaatcctg ggtgattaag tggcttgatc aaaatcagaa actgtgaaag 234900

tgctaaaaat ggtcaaggcc caaggagttc ctcatgtgtg gtcaaaagcc tttcagaaat 234960

caaagtgtgt ctttaaatac ctggggtgca aaaatcagat gtttttttatt taaagaaaaa 235020

taggtatatt agagcagaac tgggggccct ctgtaggagc ctgagtctgg gtgtttactg 235080

tcgtctaagg ccttgttaat gtgggcttga ggcttcggaa tccacgaaca ggggaagcta 235140

gcgtctctcg ctgactccag tcctagctcg agctttccat actgccctac gtgacttctg 235200

cacttttgtg ccatcagcca gtagactgag aaaagtatct ggtatttgtc ggtgtcttcg 235260

gtttagctgc tttaagtcct tggatggaaa aggctgattg tcatcctgaa atcattgtct 235320

cctaatgtgt aattggggcc aagtgaagca cagtaattta gaggaattct agttaaaaat 235380

acagattctt gggctctacc tcagacctac agagatctgc atttttctta ttcccccagg 235440

tgatccttta aacattcaga ggtttttaaa actcatgctt atatgcaata acaaaaatat 235500

aaggattctt agaaacttgt tatatttgtc ttgaacatgg gatgacagac attgtcattt 235560

tcattgaaaa aaaaaatgaa gcagagactc agaatgtatt tagagacaac tctaaataca 235620

ttctggcaga gcctaactac tggattgcag agatcctccc tgcttccccc agtccccatc 235680

tataaactgg ccatgtgaat ttctagtggt gttcacttcc aaagtggtga ttttataaaa 235740

tattacaatg aagcattatt aacctcaaga agttcagatg catagagagt ttatttgggt 235800

gtggcagcat tagtggctag gttttattta tccaagataa gacttcttat tagctatgaa 235860

aagggattgg cataaactgc ttattaatgt ccattaactg tatctaaagg gaataaacag 235920

tataaaaggc caggcatggt ggctcacacc tgtaatccta gccctatggg aggctgaggc 235980

aggaggatca tttgagccca ggagtttaag accagcctgg gcaacatggg gagaccctgt 236040

ttctacaaaa agtcaaaaaa ataataagct gggtttaggg gtacacacct gtaatcccag 236100

ctagtcagga ggctgtggtt ggaggatcac ttgagcccag gagttggagg ttgcagtgag 236160

gcctggcggc accactacac tccaggctgg gtgacagagg gacgacctta tctcaaaaca 236220

aacaaaaaca aaaaactgta taagcataag atgggcttga gtcacaaaat tctgcctttc 236280

ataactttcc cccatttgct gtttgatttg ctgtttcaga aattgtgaac ctacttctct 236340

acttatagaa catttacctc cctcttagat tcttcccttt ctatcattga tactgacatt 236400

ctgcttaaag aattatccat ttaggctctc ttcaaatcca aagtgatatt attttatttt 236460

aataagagat gaaagggaaa attgacaaaa tgtgcctgga gttgtcagca ttgtaaatga 236520

tggactgtaa aagcttcgtc ttggaagatt gtcagagagc ctagtgccag ctcaaaaagt 236580

gtggtctttt tagagaattg acagaaatgt tacaaagaaa acatgtgctg aataccaact 236640

ccaggtgcga atcctgagaa gcaactcact ctattctgca gtaggagatg aattttgcag 236700

gttatacagc agagcaattt aaactccctt gtttcttaaa gtatatccta tagtgacttg 236760

ggatggaagt catatactat ccccttttt gttccttcaa agtaaataca ccacagagct 236820

ggagatgtcc cagacacagg gggaagctgt ttggattttt cccactgcct gtaatgaagc 236880

aagataggga ggaagaactt gggaacttgc gtggcaaatg gtcaagtaaa gaaaaagaaa 236940

agctttttct ttacttgacc atttgtcaca tgtgctttca aatcctgaac tgagtcacat 237000

ctgaaataaa tcacttcctt gtcatttcca tgaaaggggc agtacaagaa attccttgca 237060

catccctggt gagccccttg ttactctcag attcagctat tgccttcagg aaaaaaagaa 237120

aaagaagccg aagaaagaaa gaaaacagaa tcctctagaa aaagctattc tgacctgtgc 237180

tctttctttt gtctgagtgt gactagataa atgcattagt ctgctagggc tgccataaca 237240

aaataccaaa ataccacaga ctgaatcctt caacaacaga aattattttt ctcatgcttc 237300

tggaggctgg aagtccaaga tcaaggtacc agcaggtcgg tttctgagga ggcctctctt 237360

ccttgattta caaatggcca cctacgcatc atgtcctcac atggtctttc tcagagagaa 237420

agagaggtgt ctcttcctct tcttcttttg ttttgttgag acagagtttc gctcttgttg 237480

cccaggctgg agtgcaatgg cacgatcttg gctcactgca acctccacct cctgggttca 237540

agcgattctc gtgcctcagc ctcccgagta gctgagatta caggcatgcc tggctaattt 237600

tgtatttta gtagagacag ggtttctcca tgttggtcag gctggtctcg aactctcgac 237660

ctcaggtgat ccacctgcct tgccctccca aagttctggg attacaggcg tgagccccgc 237720

acccggcctc ctccttttct tataaggaca cctgtcctat tggatcagag tcacaccccc 237780

atgacctcat ttaaccttaa ttatctcttt aaaggtctga tctccaaagg tcccttgagg 237840

gttagggctt tgatacatga attttcaggg gcacacagtt cgatccatag cagttggctt 237900

attcatactt tgggtagatc ctcttcatcg ttcctcagct actgtctatt tagtgcacag 237960

cttctttatc ctaaagctag tcaggggagg catggaaggt attatttctc ctgtttctgc 238020

acctaaggca ttaaaacgag gttgtggtct ggcagcctaa actcggcctt gatgaacttc 238080

aaatcctaga cctccttggt atgtgaagtg catacacttg tatggaggga tttgacaggt 238140

ttttttttt ttttttttt tgagacagag tctcactctg ttgcccaggc tggaatgcag 238200

tggcacgatc tcggctcact acagcctccg cctcccggtt tcaaatgatt ctcctgcctc 238260

agcctcctga gtagctggga ttataggcgc gcaccaccac acccagctaa ttttgtatt 238320

tttagtagag acggggtttc agtatgttga tcgggctggt ctcgaattcc tgaccttgta 238380

atccactcgc ctcggcctcg caaagtgttg ggattacagg tgtgagccac cgcgcccagc 238440

ccagattttt ttaaattagt ttttagtgta tccacactgt taaagcaggt ggatactgct 238500

ggatagtata acaaagtata gtgtgacaaa cccataacca agcattgtta gctatatttt 238560

ctcatgtctt gagccaaaag gtcacagtta acctaatgtt gctactaaac actcatacca 238620

taaaacattc tattccagtc ttccagattt tacacaagaa taaaatgaaa acttttagac 238680

tactggagat tttttttaa atacacaatt tgttgaatgt gaacgctaaa ttgaaattga 238740

catgctaagt tttatagatt acttcagctg ccctgacttc agtaaattta gttgtgacac 238800

aggtacaaca gctgacttct ttctggcatt agaggtggtg atgtttcgtc actctggagt 238860

tagtaaaacc tgaaacccgc caggcatttg acacacagtt tgctgccagg gacagctcag 238920

cttctggctt attggagagg aaatgaccta acctctgtgt ttacaaagtg tttgaaactg 238980

aggcccttcc acttccttgc tgagtgtaag ggttgacctg gcatccaaaa tccccatgat 239040

cttctcagga taagtcatgc agccattggt ggtcaagaaa ggatttgttc cctgtggaag 239100

ggcattggaa gaggaacaga gctgaaacac acgggtgttc agagggaaaa catctctgca 239160

cttaagaggg ctagattaga ctattagact attatcatag agctcgtgat tcatctcctt 239220

tgtttaattc cagccttgag taaaggactc actaagaaac cacattcggc cgggtgttgt 239280

ggctcacgcc tgtaatccca acactttggg agaccgaggc agatggatca caaggtcagg 239340

agttcaagac cagcctggcc aatatggtga aaccccgtct caactaaaaa tacaaaaatt 239400

agtcggggat ggttgcgggc gcctgtagtc tcagctactc gggaggctga ggcaggagaa 239460

ttgcttgaac ctgggaggaa gaggttacag tgagccgaga tcacgctact gcattccagc 239520

ctggtgactg gagcgagact ccatctcaaa aaaaaagaaa ccacattcta ttccagtata 239580

tttattataa ccagaaattc ttgtcttatc agcaaatagc taatattcac ttacatgggc 239640

agtgtattag attcctaggg ctgctggaac cagttaccac aaaccgcatg gccgaaacca 239700

acagaaatat actctcatta tctcattatt ctagaggtta gaagtcctaa agcaaggtgt 239760

tgccagggcc acactgcctc ttacagctct aggggagaat ctgtttcatg cctttcgctt 239820

gctctagtgc tgctgccagc ccttgatatt cctttggttg gtacatgcac ccctccaatc 239880

tccacctctg tcttcacatg gtgttactcc ccatgtctct gtttctgtgt cttctctaat 239940

atgattaagg gcccaccctt ctccattgtg acctcatctt atatctgcaa agaccctgtt 240000

tccaagtaag gctgtattct taggtgtagg cattaggact tcaacatata ttttgggggа 240060

aaattcaacc cataatgcgg ttatgttttt attttccttg acttttaaga atgtgaacta 240120

ttgtcaaatt ttttcaacca ctatcaaatt taaatctaag aactacatgt cttaaattta 240180

tgacctcttc attaaaaaaa aaataataac atttaattgg taccaaaacg tgaaagagtt 240240

taatgctttg catttgcttg aggctgatta atgagtaaat gtgtcaactg tggctgtttt 240300

aattagccag ggttaattaa tgtttaccac acttggaaga tgaaaaggca tgtataaatg 240360

ctctataatg tgaatcattt tttaatttgt tgttgaagct tatagtgtag ccaagtaagg 240420

attgcttaca tcatacttac aaagggaggt tcattaatgg atacaaatac acagtttgat 240480

agaagaagca agacctagta tttaattatc agcaaggtga ctaatttaca gtaatctact 240540

gtatatttaa aaatagctag gagaacctaa tttgaaagtt tctagcgtaa agaagacagg 240600

ctgggcacga tggcttacac ctatagtccc agcacttggg aaggccgagg tgggaaaatc 240660

acttgacccc agcaattcaa gactagccag ggcatcatag tgagacccca tctctacaaa 240720

acaaatattt aaaaattagc caggtgtgat ggtgcatgcc tgtagaccca gctgctctgg 240780

aggctgaggt gagaagatca cttgagccca gcagttcaag gttcaagtga gctatgatca 240840

catcactgca ctccagcctg agtgacagag agagaccctt cctcaaagca aaaagaaaag 240900

aaaaacattt aagtgatgga tatcccatta tactgatttg atctttccaa attatatgaa 240960

tatattaagt tttctcatat aatctgaaaa tatgcacatc tattatgtat caataaaaaa 241020

taaaatttta aaaatgtaaa aaacgatgtt ggagcactat ggtacttaac gtagaggctc 241080

tgacttttga ggtacattca ttacctgtta ctgaagttga gtatgcttta atattgtatg 241140

tttagaaaag gtagttacat ttttaaatct gattgtgtaa gaagaaaaga gtagaaatgt 241200

ttggggccaa gtcaataatt atttagtata tcataatttg agatgaaatg tgttttttt 241260

tttctttttt agtttcaagt tgaaacattt taagaacaga taaggaaagg ctaactgtgc 241320

tgagatgaaa ataacatttt taaagtaact atcttaaaga aaatacattt ctagaatttt 241380

gtgtaaattt tcaacaaaga ctcagaagcc tggatgaggt cttgtgccaa gactggaaag 241440

tgtggggatt agaaaaagtt tgaagagatt gttgtgagat cctctcgtat gaggcctgaa 241500

gctgtacatc catggaaagc agttacccca ggcgggaaaa caggttatcc attctcgagt 241560

gagtggccgg gtgggaaata gtccatcatg tcgaatggat cgtactttcc agcaccaaga 241620

tttgtggttc tctaggtgaa taagatgaca ccccttcact tcacttcact tcaccattgt 241680

ctgcatggag tacgtatcta aaaacaaatt agcaaaaagg ttgggtctac tttacttttc 241740

atctcctaca ctattttctt ctttgttctc ggcaggaaaa gatgaagttg cattttatta 241800

ttatctcata ggattcttat tctaaaatga tttgatttaa aacccattgc actttatttg 241860

gataaaaaat gcttcactct ctagttctta acaataacac cagcctgatt ttattacgtt 241920

aagcactgca attagacaat acaaagaatt tgcagcaaca acatgttatt ttatcatggg 241980

tggaactgtt cattgtctag cagaatttat taccagataa atccctttg gggaatctaa 242040

tgtggatgtt tttttcaaag cgcctgtgga gttctgctag tattgggaac gtttccattt 242100

tcattctgat gcttccctgt gggctgtttc agcatagaag tgagctctct gggtccatgt 242160

ttccattggc tccacccaat attctgaaag attgcaactc aacatgtgta aacagaacct 242220

ttctccccca tattttctct tttcgtagat taaactcagg tcaagaatta gaagtttatc 242280

ctccaccccg atagcatctc gccctatccc aaataccgcc accaaaatgc ccactgtttt 242340

tccttgggcc agttcctgaa atatctttct ggctgtatca ctcttgtgtg catccttatc 242400

ggctatgctt ttggccattt tttactgctg acttgtctgg ttagtctttt ataatctcca 242460

ggcttctcct ccatcctttt tttacagttt acctgttcat gaagcgcagg tcacttgacc 242520

cgtagaattc ccataggctg ggattttgct aattgcatac tcatggtata ggtcagtgta 242580

ttcctctgcc ctctgtatcc cacaaactga aagcctcttg gctaagctgc ttccctttc 242640

acttcccttg taccacagca gccagaagag tcacagatcc tgggcagctt gtcctctgtg 242700

cctcggtaca tgcacttgta tctgctagga caatgatctc tttccctggg gccccactgt 242760

aatatcacta gtcacatccc taaagcccag gcttgtttct ttgtcattct gtcggtatcc 242820

ctaccataac acttgtaata gtaattattt ttatgcccat cttttcttct gaaccatgag 242880

cccttcaagt gaaaagaaat tgatgaagtt atttctagca ctcccctgga aaaaggaagg 242940

caggcaggga gggaggggct cactagttta tgataaagtg gtttgatttt cttggttgca 243000

gattatttct tttaaagtga ctcttttcag cttctctcac tcctgtgcat cgtgaatgct 243060

ctcctgaaga cagacgcttt ccattcattt ccaagccccc catgtgaagt gctttctgtt 243120

gccaggcttg gtttccccac acgttgttaa agaagttaaa gaagcttgtg aataagctaa 243180

agcagaggag aaagaaccat tgctatatct agaattgttc accagaaagc aagttttgtg 243240

ttaaagaaaa cacgagtagg ccactgtgca gaagtgctta cagggtttgt gtgctttta 243300

aaatctgcat aaataaacat ttcaaatgag ctatcatata tacaaggatg atgtgctgtc 243360

tgtgggaaaa ggacccaatc ctgtgttgtg attttacata tatatatata tataatttgt 243420

gctattacac acttgcctga tcccccttata attatctgca taagtctttt taggctcttt 243480

gaatgaaatt cactatgtat ggatgttgaa aatcatcctt tctaccatga gctcatcaga 243540

cttgctaacc aattctttgc atcctttgaa gtataaaatt ccatcaattc agcatgtatc 243600

aacatgaatc aattagaatg cactttcttc acagcatggc ggagtttttg ctggctgccg 243660

ggaggggcac tgtttcccaa ttcattcatt tgcttgggcc cgccccagga tccttcttat 243720

cccggtcaga tagacttctc tcatgagctt gagagacggg gctggtcaca caggacacgg 243780

ctttagggac acgactcact gaaactacaa aatgagtgct gctcttagag ttgtacccac 243840

agcctgcaca gctgttatgg caatgctgtg ggcaagtctt gctacggccc attctcctcc 243900

ctcccttgtc ctgttggaag gttcaggttg gagctgaaat tcagtccagc acgcagctgg 243960

acaagccatg tctcctgtat gtgactcact ccccagagaa agcatcatgt ggactagtaa 244020

gggcttggct ttatcagaag caaaggagag gtttacatct cttcttgctc tctcttagtg 244080

ggttcagagc tccagcagaa aaaatgggac actgtggatt gatctccaga aaaccccaaa 244140

accagcactg aaggctccag gagattatgc ctttagattg tatacaggca ccagaatgac 244200

ttttgccttt ataaaaatgc gtgcaagagc atgaaaacta atatttgagg aatttttttt 244260

tctcactgta ctttctggtc ctcactgaaa gcattggcag ttttaaaaaa tgaaatgtga 244320

tactgttata gacgtagcaa acctcacgtt tcatttttc caattcattc tatatctagg 244380

aacttactta gaaggagaaa caaactgtac ccagaaaaag gaatgaaact ggagaattct 244440

tcctcatgat tcctctgtgt cctcaggcct aattatcctc attccaaaga ctctccattg 244500

cctcaataac ttcgaaaaat ttactctcct taagcatagt cataaaaatt gcatagtaaa 244560

gtgataaaga gacgaaaata atgctgtaag aataaaacca ttaaaaaaaa accactactc 244620

ttgattattt ctgctgttag aattgtaaat gaattctcat tccttttttc tacatttttg 244680

gcatgaaatt tatgttactc ttataattag taaaaacatt atattttatt aataaaagaa 244740

gactcacagt gaagtcataa catatgctgc agaggttaga ctcttcaagt cagatttgaa 244800

gagagaattt cacgtaacaa tcaccttgaa atgtcttcag gtcagccatc aaagtacaca 244860

tctctcaacc agccaggcag ccagtttttc ctccagcatg tgaagagtga agagatagct 244920

gtttcttggc ttaaagacca tatgaaataa ttgacttatg tttaaaagat atgagggatc 244980

aggccgggtg cagtggctca tgcctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggcgggtgg 245040

atcacaaggt tagaagatcg agaccatccc ggccaacatg gtgaaaccct gtctctacta 245100

aaaatacaaa aactagccgg gcgtagtgat gcgcgcctgt aatcccagct actcaggagg 245160

ccgaggttgc catgagccga gattacgcct ctgcagtcca acctggtgac agagcaagac 245220

tctgtctcca gttaaaaaaa aaaaaaaggc atcaaaatta cattcacttc tatttttatt 245280

tttgtttgta gaagacatgc agtttgtatc acattaatgg gcatatgatg taatttcact 245340

ataaatcgaa ccagaggaag acatccaaat atgtataaat taaagctgac aatgcctaca 245400

gtactaaact ttttgtttta gtataattgg agacttagaa aagttctaaa aatatattta 245460

aaaatttta aaggaagttg cagacataat ggcccttac acctaaatac ttcactgtac 245520

gtttcctcaa aacaagaaga tatgtgtgtg tgtgtttgtg tgtgtgtgtt gtaatcttaa 245580

tacagcatct ttcagagatt atttctgtag tatataaact tggttttttt gtttgtttgt 245640

ttgtttgttt gtttgttttg agatggagtc tcgctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg 245700

gcacaatctt ggctcgctgc aagctccgcc tcccaggttc acaccattct cctgcctcag 245760

cctcctgagt agctgggact acaggcgcct gcaccatgcc cggctaattt ttgtattttt 245820

agtagagacg cgatttcacc tcgttagcca ggatggtgtc gatctcctga cctcgtgaac 245880

cgcccacctc agcctcccaa aatgctggga ttacaggcgt gagccaccgc gcctggccat 245940

aaagttgttt tttagtctct actttaagtt cctgacaacc caggcaggac caagactccc 246000

taatgtagtt ggaaatcaga tcagcacatt ggcacaagtt ctacaggtaa acgggaaaaa 246060

ggagccctac aatctgcttt tagatgccag ggagcctggc tggtctttat cttgattact 246120

gactgatgcc actggtaggt ctaagttctt tgatctatga tgtttgaaag ccaaaaggaa 246180

atgtgtttta aaggaaaagg gacttcttct gtaccctcag tctaagccag acaagtgata 246240

tttcaggaaa atgtccctag caataaggaa tattttcaca aatgatgtga agctttgttt 246300

gtgtcccttc cagggcagtt tgttaccata aggggacaaa gcatgcttca tttaaacatg 246360

tgtggccagg aaactgttat ttttaaacaa aaataaaccc cgatttagac atgtagtctg 246420

agttttaact ctgggagatt ttcaagattg atagtgtagc taaaaataac tgacctaatt 246480

ttctggaggt caagataaaa actggatttg tggtacagca tttactttgt gataatatgt 246540

gtataaattc ttccccaagt tggaaaatgt ggccgcgtca tacagggctg tatctctctt 246600

gaccattgaa gtgcctaggt cgctacacta caatttgact tagagttggt gaaacttctg 246660

gccattcacg tagccatcgt attcatcctg agaaagggaa acctaaagac ttgggagagt 246720

gttctgggag gaaagtgcta ttgagaatgg gctgtccaag caaagtgaca ggcaggcctc 246780

acttagctag aagagggagc ttttcagccc tgctccacca tcaggaatct ccgtgacctt 246840

ggactactgc tttaatctct tttatcctgg cttctaaaag ataccgtcga attcattctt 246900

tttcaaacct atcaaaaatt tgaaatgtat gaaaaagagg gtgcttgtga tgatagatgg 246960

gtttatgctt cctttttttt ttttttttct ttttttttga gacggagtct cactctgttg 247020

cccagactgg agtgcagtgg cgcgatctcg gctcactgca agctccgcct ccggggttca 247080

caccattctc ctgcctcagc ctcccgagta gctgggacta cagtgccacc accacatctg 247140

gctaattttt tttgtatttt cagtaaagat ggggtttcac catgttagcc aggatgctct 247200

cgatctcctg acctcatgat tccaaagtgc tgggattaca ggcgtgatat gcttctttaa 247260

tattagtttc taatccaagt aatatagcca tgtcctctat aaaatggaac ttttcatgga 247320

acagtgagaa ggttgcatta ggaattggga tacttgggtt cagatttcag ttctgccact 247380

tgctagtttt aagtatactt ctcaggatgg atgtcagttt gttcaactgt cagtgggagt 247440

agtgatccca ctaaggaaga ttattgtggt tatcaaatca gcagatgggt atgaaaaggc 247500

catgagtgca gttctcatgg ttatgaaggt gtcataactg gcatagtccc atcacagtat 247560

ggctttggca tcgcagatgg ctgtagcata tatgctaatc agaacatccc taccgtcctt 247620

aaagatctca tgggttctct cccaaatcag ctgctccacc gacctacaag taagtccatg 247680

cttctttagt atatttactc actagtgaag gcccgtctgc taaaagtgtc ttcagtaggg 247740

gagagctgct cttttctggg aaacccagca atgaagtttg tcctgtgatg ccctctacac 247800

ttactgacct gtttcctgag aacttcccgt aacaaatggt ccagggaaga aggaagtctg 247860

tgaccagtct ttcctttcct gtggctttct ggttcagaaa tgtgaccctg atgataagaa 247920

acttcaaggc atgactctgg tgttttggca atattcccct ggcagtattg tttcttggct 247980

cacactcatc tcatgccttg ctttgtttgc tttgtttttg agaattgttt ttttgtttgt 248040

tgtttgtttt tggttttggc ttgtgagaca gagccttgct ctgttgccca ggatggcgtg 248100

cagttggcac aatctcggct cactgcagcc tccacctccc gggttcaagc aattctcctg 248160

cctcagcctc ctgaataatg gggattacag gcacacacca ccgtgcctgg ctaatttttg 248220

tatttttta gtagagacgg gtttcaccat gttggccagg ctggtcttga actcctgacc 248280

tcaagtgaac cacccacctc ggcctcccaa agtgctgggg ttacaggcgt gagccaccac 248340

gcccagccat tatgtttgtt tttctttcat gaagggataa ccgaggctgt tgtgtggtgg 248400

tgtcttggta cagctcgtgg ctgtggtcag tgtggtggag ggtaggtctt ctcagatggt 248460

aacatgcatg agagtcacct ggggatcaca ttaacatgca gattctgatt ccctggatct 248520

gggtgggacc tgaggttctg catgtctaac aaactcccag agaacaccca tgtagcaaga 248580

gtacagacaa aaggattcaa agcgaaggga ctgcaagaac catggaacca gcctcccacg 248640

attttgcgga tgacgaaccc gagccttggg gagtttcaga ggccatggag agatgaagta 248700

taataaacag catagcagtt gtatgttgag ccaagaatca gacatgcaca gaactgctga 248760

ttggaaaatt aaatctgttt ctcatagccc tggtgtggca aaatgcctag ctggaagtgg 248820

gtgaccgctt gatttacagt gggcctcctg ggtagggaaa attagtccat cccatttaca 248880

gctacttcca atgcagctgt gtcaggggag agagaagaaa ggacatggaa gagagcgtag 248940

aggtatgatc ttcagtcctt tcaggcaggc acataagtaa atttttattt aaaagataag 249000

aattggtcat atgcgaatct cctgttagat aagattaaaa acaaatttcc attttgtgga 249060

gaagttgcag ataaatattt ttccatggga tccaaaagaa tcaaaaagga aagaaaatag 249120

taatagcagt ggaggttcga tcctagacag aagaaaatcc agcaagccga gggacttcat 249180

attctcactg gtgtccaaat cagagctttt ttttttttc tttgtttact ttaagttctg 249240

ggatacatgt gctgagcatg caggtttgtt acataggtat acatgtgcct tggtggtttg 249300

ctgcacccat caacccgtca tctaggtttt aactccgcat gcattaggta tttgtcctaa 249360

tgctctccct ccctttcac cccacccctg gacaggccct ggtgtatgat gtcccctcc 249420

ctgtgtccat gtgttctcat tgttcagctc ccacttatga gtgagaacat gagtgtttgg 249480

gtttctggtc ctatgttagt ttgctgagga tgatggcctc cagcttcatc catggccctg 249540

caaaggacat gaactcaacc ttttttttt tcctttttt ttttttttg tatttgcaaa 249600

ttcaaatctt ttttttttt tattatactt taagttttag ggtacatgtg acattgtgca 249660

gcttagttac atatgtatac atgtgccatg ctggcgctgc acccactaac tcgtcatcta 249720

gcattaggta tatctcccaa tgctatccct ccccctctcc cccaccccac cacagtcccc 249780

agagtgtgat attccccttc ctgtgtccat gtgatctcca ttgttcaatt cccacctatg 249840

agtgagaata tgcggtgttt ggttttttgt tcttgcgata gtttactgag aatgatggtt 249900

tccagtttca tccatgtccc tacaaaggac atgaactcat catttttat ggctgcatag 249960

tattccatgg tgtatatgtg ccacattttc ttaatccagt ctatcattgt tggacatttg 250020

ggttggttcc aagtctttgc tattgtgaat aatgccgcaa taaacatacg tgtgcatgtg 250080

tctttatagc agcatgattt atagtccttt gggtatatac ccagtaatgg gatggctggg 250140

tcaaatggta tttctagttc tagatccctg aggaattgcg acactgactt ccacaatggt 250200

tgaactagtt tacagtccca ccaacagtgt aaaagtgttc ctatttctcc acatcctctc 250260

cagcacctgt tgtttcctga ctttttaatg atcgccattc taactggtgt gagatgatat 250320

ctcatagtgg ttttgatttg catttctctg atggccagtg atggtgagca ttttttcatg 250380

tgttttttgg ctgcataaat gtcttctttt gagaagtgtc tgttcatgtc ctttgcccac 250440

ttttgatgg ggttgtttgt ttttttcttg taaatttgtt tgagttcatt gtagattctg 250500

gatattagcc ctttgtcaga tgagtaggtt gcgaaaattt tctcccatgt tgtaggttgc 250560

ctgttcactc tgatggtagt ttcttttgct gtgcagaagc tctttagttt aattagatcc 250620

catttgtcca ttttggcttt tgttgccatt gcttttggtg ttttggacgt gaagtccttg 250680

cccacgccta tgtcctgaat ggtaatgcct aggttttctt ctagggtttt tatggtttta 250740

ggtctaacgt ttaaatcttt aatccatctt gaattgattt ttgtataagg tgtaaggaag 250800

ggatccagtt tcagctttct acatatggct agccagtttt cccagcacca tttattaaat 250860

agggaatcct ttccccattg cttgtttttc tcaggtttgt caaagatcag atagttgtag 250920

gtatgcggcg ttatttctga gggctctgtt ctgttccatt gatctatatc tctgttttgg 250980

taccagtacc atgctgtttc ggttactgta gccttgtagt atagtttgaa gtcaggtagt 251040

gtgatgcctc cagcttcgtt cttttggctt aggattgact tggcgatgcg ggctcttttt 251100

tggttccata tgaactttaa agtagttttt tccaattctg tgaagaaagt cattggtagc 251160

ttgatgggga tggcattgaa tctgtaaatt accttgggca gtatggccat tttcacgata 251220

ttgattcttc ctacccatga gcatggaatg ttcttccatt tgtttgtgtc ctcttttatt 251280

tccttgagca gttggtttgt agttctcctt taagaggtcc ttcacatccc ttgtaagttg 251340

gattcctagg tattttattc tctttgaagc aattgtgaat gggagttcac tcatgatttg 251400

gctctctgtt tgtctgttgt tggtgtataa gaatgcttgt gatttttgta cattgatttt 251460

gtatcctgag actttgctga agttgcgtat cagcttaagg agattttggg ctgagacaat 251520

ggggttttct agataaacaa tcatgtcgtc tgcaaacagg gacaatttga cttcctcttt 251580

tcctaattga ataccttta tttccttctc ctgcctgatt gccctggcca gaacttccaa 251640

cactatgttg aataggagcg gtgagagagg gcatccctgt cttgtgccag ttttcaaagg 251700

gaatgcttcc agtttttgcc cattcagtat gatattggct gtgggtttgt catagatagc 251760

tcttattatt ttgaaatacg tcccatcaat acctaattta ttgagagttt ttagcatgaa 251820

gggttgttga attttgtcaa aggcttttc tgcatctatt gagataatca tgtggttttt 251880

gtctttggct ctgtttatat gctggattac ctttattgat ttgcgtatat tgaaccaagc 251940

cttgcatccc agggatgaag cccacttgat catggtggat aagcttttg atgtgctgct 252000

ggattcggtt tgccagtatt ttattgagga tttttgcatc aatgttcatc aaggatattg 252060

gtctaaaatt ctctttttt ggttgtgtct ctgcccggct ttggtatcag aatgatgctg 252120

gcctcataaa atgagttagg gaggattccc tctttttcta ttgattggaa tagtttcaga 252180

aggaatggta ccagttcctc cttgtacctc tggtagaatt cggctgtgaa ccatctggtc 252240

ctggactctt tttggttggt aaactattga ttattgccac aatttcagct cctgttattg 252300

gtctattcag agattcaact tcttcctggt ttagtcttgg gagagtgtat gtgtcgagga 252360

atgtatccat ttcttctaga ttttctagtt tatttgtgta gaggtttttg tagtattctc 252420

tgatggtagt ttgtatttct gtgggatcgg tggtgatatc ccctttatca ttttttatcg 252480

tgtctatttg attctcctct ttttctttat tagtcttgct agcggtctat caattttgtt 252540

gatcctttca aaaaaccagc tcctggattc attgattttt ttgaagggtt ttttgtgtct 252600

ctatttcctt cagttctgct ctgattttag ttatttcttg ccttctgcta gcttttgaat 252660

gtgtttgctc ttgcttttct agttctttta attgtgatgt tagggtgtca attttggatc 252720

tttcctgctt tctcttgtgg gcatttagtg ctataaattt ccctctacac actgctttga 252780

atgcgtccca gagattctgg tatgttgtgt ctttgttctc gttggtttca aagaacatct 252840

ttatttctgc cttcatttcg ttatgtaccc agtagtcatt caggagcagg ttgttcagtt 252900

tccatgtagt tgagcggctt tgagtgagat tattaatcct gagttctagt ttgattgcac 252960

tgtggtcgga gagatagttt gttataattt ctgttctttt acatttgctg aggagagttt 253020

tacttccaac tatgtggtca attttggaat aggtgtggtg tggtgctgaa aaaaatgtat 253080

attctgttga tttgggggtgg agagttctgt agatgtctat taggtccgct tggtgcagag 253140

ctgagttcaa ttcctgggta tccttgttga ctttctgtct cgttgatctg tctaatgttg 253200

acagtggggt gttaaagtct cccattatta atgtgtggga gtctaagtct ctttgtaggt 253260

cactcaggac ttgctttatg aatctgggtg ctcctgtatt gggtgcatat atgtttagga 253320

tagttagctc ctcttgttga attgatccct ttaccattat gtaatggcct tctttgtctc 253380

ttttgatctt tgttggttta acgtctgttt tatcagagac taggattgca acccctgcct 253440

ttttttgttt tccatttgct tggtagatct tcctccatcc ttttattttg agcctgtgtg 253500

tgtctctgca catgagatgg gtttcctgaa tacagcacac tgatgggtct tgactcttta 253560

tccaacttgc cagtctgtgt cttttaattg cagaatttag tccatttaca tttaaagtta 253620

atactgttat gtgtgaattt gatcctgtca ttatgatgtt agctggtgat tttgctcatt 253680

agttgatgca gtttcttcct agtcttgatg gtctttacat tttggcatga ttttgcagcg 253740

gctggtaccg gttgttcctt tgcatgttta gtgcttcctt caggagctct tttagggcag 253800

gcctggtggt gacaaaatct ctcagcattt gcttgtctgt aaagtatttt atttctcctt 253860

cacttatgaa gcttagtttg gctggatatg aaattctggg ttgaaaattc ttttctttaa 253920

gaatgttgaa tattggcccc cactctcttc tggcttgtag ggtttctgcc gagagatccg 253980

ctgttagtct gatgggcttc cctttgaggg taacccgacc tttctctctg gctgccctta 254040

acatttttc cttcatttca actttggtga atctgacaat tacgtgtctt ggagttgctc 254100

ttctcgagga gtatctttgt ggcgttctct gtatttcctg aatctgaacg ttggcctgcc 254160

ttgctagatt ggggaagttc tcctggataa tatcctgcag agtgttttcc aacttggttc 254220

cattctccgc atcactttca ggtacaccaa tcagacgtag atttggtctt ttcacatagt 254280

cccatatttc ttggaggctt tgctcatttc tttttattcg tttttctcta aacttccctt 254340

ctcgcttcat ttcattcatt tcatcttcca ttgctgatac cctttcttcc agttgatcgc 254400

atcggctcct gaggcttctg cattcttcac gtagttctcg agccttggtt ttcagctcca 254460

tcagctcctt taagcacttc tctgtattgg ttattctagt tatacattct tctaaatttt 254520

tttcaaagtt ttcaacttct ttgcctttgg tttgaatgtc ctcccgtagc tcagagtaat 254580

ttgatcgtct gaagccttct tctctcagct cgtcaaaatc attctccatc cagctttgtt 254640

ccgttgctgg tgaggaactg cgttctttgg aggaggagag gcactctgcg ttttagagtt 254700

tccagttttt ctgttctgtt ttttccccat ctttgtggtt ttatctactt ttggtctttg 254760

atgatggtga tgtacagatg ggttttcggt gtggatgtcc tttctgtttg ttagttttcc 254820

ttctaacaga caggaccctc agctgcaggt ctgttggaat accctgcagt gtgaggtgtc 254880

agtgtgcccc tgctgggggt gcctcccagt taggctgctc gggggtcagg ggtcagggac 254940

cacttgagga ggcagtctgc cgttctcaga tctccagctg cgtgctggga gaaccactgc 255000

tctcttcaaa gctgtcagac agggacattt aagtctgcag aggttactgc tgtcttttg 255060

tttgtctgtg ccctgccccc agaggtggag cctacagagg caagcaggcc tccttgagct 255120

gtggtgggct ccacccagtt cgagcttccc ggctgctttg tttacctaag caagcctggg 255180

caatggcggg ctcccctccc ccagcctcgc tgccgccttg cagtttgatc tcagactgct 255240

gtgctagcaa tcagcgcgat tccgtgggcg taggaccctc cgagccaggt gtgggatata 255300

gtctcgtggt gcgccgtttc ttaagccggt ctgaaaagcg caatattcgg gtgggagtga 255360

cccgattttc caggtgcgtc tgtcacccct ttctttgact cagaaaggga actccctgac 255420

cccttgcgct tcccaggtga ggcaatgcct cgccctgctt cggctcgcgc acggtgcacg 255480

cacccactgg cctgcgccca ctgtctggca ctccctagtg agatgaaccc ggtatctcag 255540

atggaaatgc ggaaatcacc cgtcttctgc gtcgctcacg ctgggagctg tagaccggag 255600

ctgttcctat tcggccatct tggctcccac ctcccgaact catccttttt tatggctgca 255660

tagtattcca tggtgtatat gtgccacatt ttctttatcc agtctatcgt tgatggacat 255720

tttggttggt tccaagtctt tgctattgta aatagtgcta cagtaaacat atgtgtgcat 255780

gtgtctttac agtagaatga tttataatcc tttgggtata ttcccagtaa tgggattgct 255840

gggtcaaatg gtatttctag ttctatatcc ttgcagaatc tcctcactgt cttccacaac 255900

ggttgaacta acactctcac caacagtgta aaagcgtgcc tatttctccg catcctcgcc 255960

agcatctgtt gttgccagac tttttaatga tcaccatccc aactggtgtg agatggtatc 256020

tcattgtggt tttgatttgc atttctctaa tgaccagtga tgatgagctt ttttttttt 256080

tttcatatgt ttgttggcca catacatgtc ttgttttgag aagtgtctgt tcatatcctt 256140

tgcccacttt ttgatggggt tgtttttctt ttttttctgg taaatttgtt taagttcctt 256200

gtagattctg gatattagac ctttgtcaga tggatagatt cagatcagag ctttaacagc 256260

cagactttac agggaaaagg ctgagtggca cctcctttat atgaagaaaa tgttcttctc 256320

caacccactt gtgttcagtg gatggaagaa gctgttcagt aattataact gacacttgta 256380

acacataact gattgattta atgcccataa attttatttt ctttaatcgt aagatgtgac 256440

cgttaaattc ttagaagaca tttggctagt ggattaataa ttaaaagaat attggatgaa 256500

ttcatctgct tcctattcag cagttctttt atttataagg ctatttttct caaaatgaat 256560

gatcatgaat atctaagaaa aaacaaaata tttagctgtt tgaagatgaa attattatct 256620

tttgatgttg ttttctttaa agtgtttaca atgataacta agtggtaggg cttcttccct 256680

ctgttactct aagtatgcct cgtatacatc ctcaaagcat tttttttttt ttttttttg 256740

gagacagagt cttactcggt tgcctaggct ggagtgcagt ggcatgatct cagctcactg 256800

caacctctgt ctcccaggtt taagcaattc tcccgcctta gcctcccaag taggtgggat 256860

tacaggcgtc cgccaccatg cacggctaat ttttgtattt ttagtagaga cggggtttca 256920

ccaagttagc caggctgctc ttgaactcct gacctcgtga tccacccacc tcggcctccc 256980

aaagtgctag attacagacg tgagccacca cgcctggcca cctcgaagca tttgtaaaag 257040

agcaaggtga tggggttcat taggtgtttg gtatttgaaa ttaaatacct ctgttattga 257100

tgaagccata ttttaaatat tatcaccact aaactcagtt aaatatttcc actgttaact 257160

acaaggttca aatgcttgga tattatagaa gatatttgac ttcaaagata aacgctacaa 257220

ttttgggtca taacaaatag cttttagaag gggaaaaaat aagtcttggg aggaaaataa 257280

gcagtctctt agtttaatat agcggttggc aaatatagat gcttaaaagt tctgaaaatc 257340

cccattgcag gccatcagag tgttgtaatt aagtattaaa ttaattcaga taaaaggata 257400

atccatcagg gccactaatg tagtggaagt gtggtttcgg tgtgattagt ctcaccatgg 257460

aagtcaaaga aagtcccact cagaatgaac aatgaaagaa tcatatttgt ctctgggtat 257520

tttgtcatag gctcaattgc ccagtgccag tgtgtaagcc actggtaaaa tcctgagccc 257580

ttagtcatgt ctacaggtag ctggctgcct tagacatttt atgatgacga aattgaattc 257640

cacttctgat aatggtaatc catcatgtct acctcttttt ttctcttaaa actacactga 257700

cggccaggcg cagtggctcc cgcctcatcc cagcactttg ggaggccaag gcaggcagat 257760

cgcctgaggt caggagtttg agaccagcct ggccaacatg gagaaactct gtctctacta 257820

aaaacataaa aactatccgg tcatggtagt gtgtgcctgt aatcacagta ctcgggactg 257880

aggcaggaga atcgcttgaa cccaggaggc agaggttcgt tgttctgaat gacatagcca 257940

ggggtggtta tttctaaatt ttctgtgttg aattaagata ggaatgtgga tttcttccta 258000

ttttgaacaa cgaccaaaaa aaaaaaacga aggctaagtg tgtttcactc tgctaaaaat 258060

gtacctttтc ttgaatctgt cacttttтca cttacatttt ctgaaaatga atataattaa 258120

ccaccatggg gctcagcatg ctggtggcca tttggaggaa cttttctacc aacagtgtaa 258180

cagagaaaag agaaaagggt actacagcgt acctcaacct cccctgactg ttctgtgaag 258240

tacaagtgta agatttctca ctgtgatctt ttgctcctct gccttttтac tgccaagggc 258300

taagatgggc acagggccct ttccagctgc ccctgcctga gaaatgctta tttgatgacc 258360

aaaagcaata accattccat aggactaacg gtgattaagt cagcttacaa atccacaagg 258420

gtggaagaga ctgctaaaga tattggaaca gacatgctta ataatgccta atttctacag 258480

ctacttttgt gataatacga gaggctgaaa tagataggggg ctgaacatgg gaaggctggt 258540

gttatgaagc ccaggacttg gatttcagca ctggtgctta ctggccattg ggtcttgaag 258600

agattggttc ctttctccca gcctcagtct ccttgtccca tcagattaat aatgcctgcc 258660

ttgggagagg agagtcatac aggagagggc atttgagctg ggctctaaag agttcaaata 258720

acgtagatga gcagagatgg gcttccaaga tagcaggaat agaaaacaaa agtgtcagaa 258780

tgggtatgca tggtcttttg tgggaatacc ccaagctatt tagcctgaga gagaggtgtg 258840

gtgtagacag ctggagctgt gagttccatg gctagaaata cggggtgggc ccagaccaca 258900

gagggccttc agcatctggc aaaggagttg gaattaattc ggtagaaaat gaagacccac 258960

tgaaacaaag agggagccat tcttgtgtgt caggaactaa gatttcagga accaaacgta 259020

aaataaaaac cagcagggag accattgtct cagtcggttt gtgctgttat catgatacca 259080

gagactgggt aatttataaa caaacaatag aaatactaca attctggagg ctgagaagcc 259140

caggatcaag ccgggtgcag tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg gaagccgagg 259200

cgggcggatc acgaagtcag gagatggaga ccatcctggc taacacggtg aaaccccgtc 259260

tctactaaaa ctacaaaaaa ttagccgggc gtggtggcgg gcgcctgtag tcccagctac 259320

tcgggaggct gaggcaggag aatggcgtca acccgggagg cggagcttgc agtgagccga 259380

gattgcgcca ctgcactcca gcctgggcga cagagcaaga ctccgtctca aaaaaaaaaa 259440

aaaaaaaaaa aggcgccttg tggctgcatc ctccagaggc agcaaaaact gttctcacat 259500

ggcagatgca cataaagggg cctgtgctgg tttcctctag ccctttaga aggcagtagt 259560

ccattcgggg gcacggggtg gaactgtcat gacttgattt ccagaagacc ccatctctca 259620

ctactaccac agtggagatt taagtttcaa cacatgactt tgggggacat tcagaccata 259680

gcaagcagtg aggagactat cgtaattatc caggcgaaaa gtaatcatat tcctaggggc 259740

ggtgagggtg gtgtggaaaa gcaagcagga aatggctgag agaattcaga aatagaatgc 259800

aaaaggattt gtcggtagtg tgagtactgg acacgaagaa atacagggag tcctggatgg 259860

ctctgaagga ttcaagcctg tgactgggag ggagaatggt tctgccatga ttagaaaaca 259920

ggaaaggtgg aagggaaagc cagggacctt gagtacagtt gtgtacctac caagtgcatg 259980

gatcaggagg gagccctaag ttggtatctc cagcaaactg ttggaaatat acaaatttga 260040

gtgggaggga gaagtcaaag ctggggaagt acatttcaga ttcacccaaa ggtaggagat 260100

ctttagagtt tcaagagtcg atgggatttc caaaggggag aattgtagaa agagatggaa 260160

agagatacaa gaagaaaatg acagggatga agagaggaga aaaaaagagt aaaaagagtt 260220

attcagagat gtcacaggga agaagataag tactgtgtat gcgaaacagt gagaacattt 260280

ccaaataaag gacatggtaa gtgatagtag ataccacaga cccaagaaca gcgtagcccc 260340

tggggagttc aagagctttc tcgctggcaa aggttatttc ctgtcaagat gaatgtgtat 260400

gcaccaataa ttattagtat tccagaatat cctctcttta gcatagtaag tgcttaacag 260460

tcacaagcaa aagatttata taaaagaaat gctcatttaa tttatttaat cagacattgg 260520

ctaagttatt agccgctacc tatggctttg taaaacatga aaaagttgga ggaaatctaa 260580

tgagggtctt ttatctgtaa gggaaaggtc atcatgggca tcaagtattg aattttagaa 260640

acggtgccac agtgaatagg gatatattat aactcagatt agacttcaaa aggactaatt 260700

tgcttgggac ttccatcatt taaaatcact tgcaataaaa ctgactacat gaaaagatat 260760

taatcacaag ctttaatgct attccatcaa attattttaa tgggtatatt tgaacagaat 260820

tttaattttt cagatacatt ttttgtcaat agaaaagaga atttgaaaga tgattgtaaa 260880

atgttacaaa tcaaatttaa atcctgatct tattttcatt ttctctagca ataaaactaa 260940

ccagtgatgt gtctgaaata tatactacag caaactcttg acacagctat gattggaaaa 261000

tgagacattt tggttaatca aatattattg ttaatagtgc agtgctgtct gtcggtctct 261060

aatttgtaaa aatcagagaa aaacatggtg aatctttggt gacataagag aagactcaca 261120

aatcttcata tcctggggtc agtttttaaa gcagtaatta cacatgatac aagattatat 261180

tctaagctct ctttttccag taagaaaaga taagtcaatg atgttccata aagctgattc 261240

ttgtttaatc aatttttaaa gtgggggggt aggcggcact gacagcattc tttggaaagg 261300

gaagcaacag aggagaaagg caggatattt ggtgtctgct cacattggga aatacgggga 261360

gccaggggtg gttaagtcca gagaaggctg gatgtctgtc tgcagggcta catctggaag 261420

ggcaagggaa cagtttcctt gttgcctcag agcataggtc atgcagcaca agaggagcat 261480

ttaggaaatg cagatttttt ttcaaggcaa gacagtgaaa actattcaag aaggtagcaa 261540

actactggcc ctttaatgct tttcttatcc ttgcaagtgt gcaaggcaag acaggagatt 261600

gtctgttgtc tttcagcttg aatgagattg tgcctcactt actgccgcca caccaaagcc 261660

tggcgtttat tcctgtgcga tcattgtata ctagggacgt ctaactgtgt caggaggaaa 261720

tggcagctga gcccctgtgg cctttcacct ctagcagtgc cacgctgcag cacattggcc 261780

ggctgccatg ctcctgcctg cagtcctgcc agcagctctt gtgagctgcg actttgcata 261840

agtagcttga atgccatgtg cctcagtttt cacatctgta aaagggagat gataatggta 261900

cctatgtcat ggctctaaac gcgatcatgc acgtgaaagc agttgaagtc ttgcctggca 261960

gaagtaaatg gtggctgctg ctgctgctgc tgttgtgatt gttgttactc accaaagaga 262020

tggttttgtt tggtttagat gagctgcttc agaaagagca aaactattca gatgacgtct 262080

tggccaacat gattagtgaa ccaaggatca gttacggaaa cgatgctctc atgccatctt 262140

tgaccgaaac gaaaaccacc gtggagctcc ttcccgtgaa tggagagttc agcctggacg 262200

atctccagcc gtggcattct tttggggctg actctgtgcc agccaacaca gaaaacgaag 262260

gtaagagtcc cctgagccag caagggcgtt ctgggaggta tatatacaca tacataacgt 262320

gtgtgcaaga gagagagtta tcttttgtat gttcttgagt ggtgaatttt ttttgatgta 262380

gtcataaata ttttcattat aattttactt taaaaagtaa atactaggag ttactatgtc 262440

attaaaataa tatatctgtg taaattattc tttatatttt ttatgctgca aagcatgtaa 262500

actgccaatt gttggaaaag acaacaactc cattgtatag gtggcaaaac aaaatggtaa 262560

tgatttacat aacatttgca ggtaaagggc ctcttgtttc gcacatgtcc aggtttgcat 262620

tctagggaat attatccttc gagtgaacac tcccggacga aggggagcca cagtgtatta 262680

ttgaagaggc agttcttcac aaggaaaatg tgtggcaata acattcttct aatttttatt 262740

ttccagttcc tcttcttaat ataaaatggt acattatata acaaaagtgg atacataaag 262800

agcatgtact gtatatcata ttattatgtt tatgactttt tcaaatgagg aaatggaggc 262860

accaggagac taagttctta agtgatgact tttggtagga atttttaga aatgtttttt 262920

aactgtgagg tatattgttc cctctggaat ggaagcacaa aattcaactt gtgtttatga 262980

cgtaatgacc tagaatgcca ccttccaaaa aagcagatag atagtgaaat aaggaaaaat 263040

tacagtttac caacagagag gagttttgag ggcctgcaga gatgcagatt tgacaggcac 263100

caaagtagtc ttcactggct acttattctt acatgaaatt tcagattgaa ttaaatgtta 263160

aaggcaaaga tagagaacta catataaata aaatttaatt ttgcttaaga cttaatttgt 263220

gtttagaaaa ttaaatttaa ggcagctgcc aaaattaagg agcacattgc tctaaatgtt 263280

ttttcctttg gtacctcaga gaagtaagat tcttctctat caacaaattt gagcagtaga 263340

tggcatcctt tttcacaggg atttcttagc agaaacacct gttcaggcaa gaatatcttt 263400

cagcttcttt tatctttttc tacatgttca gaagtataca attacacaca aacaccttga 263460

tttctagata caaataacat gttttttaag aacacaacag cactttacct gattttcttt 263520

atcaaagcag caaatgttga tggagatttc atatttataa tataccttat aggccaggca 263580

tcgtgggtca cgcctgtaat cgcaggactt agggaggctg aggtgggcag atcgcaaggt 263640

caggagatcg agaccatcct ggctaacatg gtgaaacccc gtctgtacta aaaatacaaa 263700

aaaaagttag ccgggcgtgg tggcgggcac ctgtagtccc agctactcgg gaggctgagg 263760

caggagaatg gcatgaaccc gggaggcgga cgtggccagt gagctgagat cacaccactg 263820

cactccagcc tgggtgacag agcgagactt taaatttaaa aaaaataaat aaataaagta 263880

aaaaatatat ataccttata acatgcaatt agtactaaat ctaaatataa tattagacct 263940

taagtgtact ggacaagttt tttctaaaga accattgcag aaaatatata gactattttc 264000

acaatgtgaa tcatcacccc aaatttgttt ccttaatttg aaaaagggca ccttacagta 264060

atagcaaaca gcatgttact gacaatgtaa aaataattaa aactttacca tttatgaaaa 264120

taattcttaa tcacatagaa gaaaacaatt ttagggacag ttcattatca aagacctgga 264180

aaactgtcct gttaaatgta ttgagtgcag attgttttgt ttctttacag gtagatagat 264240

tttggtcatt gaaggtcctc ttcattcagt ctctaatgag aatttttagt gaaaaatgtc 264300

cgatctcatt ttgtaaattg aatgcacgct aaatttgctc ttttactaac agcatacctt 264360

gttgcatcag ccttaggaga aaatctgcgt gcacacgtgt gaatgtacac acacacacat 264420

acactgtgaa cccttggtaa ttgccaggat gtccatttga gcaaagccct tgattaagta 264480

cttctggata cttgacaaac acgcagctat tacattgcct aggtctcatg aaaagagctg 264540

atattcttgt tggatgattc tgtttgaaca gtagaatctg gtataacaat tttgggaggc 264600

aatagaactt gcagtgtcag agtcttgagt tgcagtactc ttcattatca gtcccaacat 264660

tgacatatat atattgatta tagcaaacaa tttaaaaagc cacttaagca attttttttt 264720

ttttttttt ttttgagacg gagtctcgct ctgtcgccca ggctggctgg agtgcagtgg 264780

cgcgatctca gctcactgca aactctgcct cccaggttca tgccattttc ttgcttcagc 264840

ctcccgagta gctgggacta taggtacccg ccaccacgcc cggctaattt tttgtatttt 264900

tactagagat agggtttcac cgtgttagcc aggatggtct cgatctcctg acctcgtgat 264960

ccgcccgcct cagcctccca aagtgctggg attacaggca tgagccacgg cgcccggccc 265020

caattggttt ttaaataaaa tagacggcca tcatctcata ggatattaaa tactacccca 265080

taccccctgaa ctcctgaatg atacagaccc gagtttaaat tccagccctg ctatgtgctt 265140

ctgagcaagt tacttagcct ctctggctgc ttcctcgtct gtaaaataag gttgacaata 265200

attcctaact cagaggtata gtatgagcat taaataagaa ggcataaaaa agctcttagc 265260

aaaattcctg gaacgtagta aatgtcagtg gtagcttttt ttttttttaa tggagccagg 265320

atcttattag agagacttta tcagcctgtc tcaagatgaa tcaccttatg gcctcaacaa 265380

tgtatcctta aaataatgaa tataataagc catataatga gatacagtcc taaagccgtc 265440

tctcttctaa caccgtctcc cacctctccc cagaaacttg ttagtctttc tttgtacaga 265500

catgtgcaca cacacacaca tacacccaac tactgaaaat atctaaaatt ctcaaaggat 265560

ttccttttgt tcttcatgca gtcctcatta tcatagtttc aaatgcttac caaaaatttg 265620

ttgtttttct taagaacaat cagtgaaatc cagaggaggt tctgatgccc atttttttaaa 265680

tttacattga agaaaataag catatcagag ttttccaatg tgctgtgatt tgccttaaca 265740

atttttttatt ctttggtttt cacatccaca aaacctaaat gaatggctag gctgaaatga 265800

agctgttgtt acagaattgt gctcacagat cgtgaaatga tctggctgga agcattagcg 265860

ttgatgacat ttgtgtttgt tctacttttt cctgactgcc tgagaagggc agccacaaag 265920

agcagcatag catgcagtga ctgccagcaa gtctttgtgg ccaacagtct gcctctttgt 265980

agataatacc tagatataat atgtagataa aataatattt ttaaagagac aaagcaggtc 266040

ttataagact tgtatggatg tatttgcaaa atgtgaagct gccttctagt atatttttaa 266100

ctagctttat agaggcaatg aggaagccaa tttaaatgtt gaaatttaga ttaaataaat 266160

atttcattaa acttacaaac cagttcttgt cagcctctta tctatatgta aaactggtgt 266220

actgctgatt cctcattacc tttggcctgg tagagagttt gtacaaggca gcacggttaa 266280

tagttgaggt ttattacaaa gaataccaga agtaacagac tcaaaaatcc cagaggtctg 266340

accattctgt ttctctcctc ttacagcaaa ggatttgatt caaagctact gagagcaaga 266400

gaataactca tttctgctta cattttattt taactctatt aaaagttaaa gctaagataa 266460

tgtatttctt gtttttaaat tactaaacag ccaatgtaag atgttttta gcacttcatt 266520

gatgaagtta ctgtctggtt aagtaaaggt caattggaaa aattggaaag tatttgcagt 266580

ggattgggaa ataacacact actttgtttt gttggtgtgt attctttttt ttcggcaatg 266640

atatcataat tgccttttaa aaaactttta atgtctgctc cctgagctac ttatttttg 266700

agcattaatt tatactaaat cagcttcaat cttttaaagc agattagggt ttatgtcact 266760

gaaactagtt ttgtttaatc ttcctaaaaa atagggttag ggttttatta ttgtttttaa 266820

ataatacatg cctatttaaa aaaatagaag aagaagaaga agagcgggga gaggcagaga 266880

aacttatagg acaatatcat ttgtaagttt ctttcacata agtatacgca tttgaaccct 266940

ggaaaaacca tttactttgt gacacaactg aagttcagaa agaatgtgat tagccccaga 267000

tcacagagaa agtaagtggt gacattagca gtggcccgtg ggactaccag ctcctcagcc 267060

tgcatttaaa ccacaggtac acttaactta ctgccccgag ttgcatatac attttctaat 267120

aacgtaacta ttgatgtatg tgctcaccac cacttcaagg tacgcgtttg ccctcgtgca 267180

tgtggtctgt tgtgttctta actgcagttg aagcactatt gggtccctca tcatcaggaa 267240

attctcacaa agtacaatga cctttcaact aactgcattt tacaaggagt aatacagtta 267300

ctcattacag gttgctgcaa ataggaaaaa aaatgaagta tagaaaaacc aaacctcatt 267360

gtcgaaatgt atttgggagt tgcagaagga agtgaactat gtcttcctct aatgcactag 267420

tgaaatacta gagaatagtc actctcgcat cagtagttac tatggaatat ttaatcatag 267480

gatatttaat cagtgcagtt ctgtagtatc tggtagggtc tcaaacaggc tttaaaggtt 267540

acttatttgt tcctcaccat aattagaaga tgcagatgtt aacatttctg tttccatatg 267600

gagaaacagc cacagaagtg gcgcatccca aggccacaga cattgtaaat gttgggccca 267660

ggcctgggat tagatgcctc accctccttt tgactccacc atgctgccag tctctacatg 267720

agaaaggacc aaatttttat ttcatccaaa tatcctagtg ctcccggaaa tattttctta 267780

tattttggag acttggctta ctgccacttt ttttctccct cactgtttct attaacatgt 267840

ggcatccaaa atcgatttgg actgagaatc ccacctttga atgcctggcc tgtgtgcatc 267900

agtaagctgg atggttttgc tgaaattgtt agaagccatt tcatcgagca caccgtgtct 267960

ccttcagcac ctgtgctcac tttgtcttac ctttttccct ttacacttgc caccttacca 268020

aagcagcttc cccctgcacc tacctccgtg gcttcattta ccctatgacc attattaatc 268080

ctaaaaactt cacttttgtc cccattcctt gtttcttcaa acgccagcgt aaaacaagga 268140

agtattttct gagcatcaga agtgctttgg aaaggtcaga tgatggtgag gaatatcatg 268200

ctgtccacac tgctttcttt gggtcggacc cagaacacat aaaaagggaa aattgtgaac 268260

aatggcaaat ataaaatgaa atatcctcat ttcacacgtt tcagctgtat gtcatctgtc 268320

aaatggaagc cagccttttt gaaaaagtga gaaaaagact gcggtttccc tcttctgccc 268380

tcatactaag gacaaatttg attcactcac taaatggcag attatatagt aaaactttgc 268440

tctcctgata aattcatatt tgcacttccc ctggaaattt aacagagtcc ttttgtagtt 268500

aattaactgt aaaataagat aagattgggc agttgtaaaa ggaagtatct ttaaggtttt 268560

ctgctaggct gggaatattt tatttctaat caaaagccaa gaaactatct ctaaactagc 268620

tcagagggaa atccaccctc cccacccctc ttctttgatg ttgctgcgta tcctggtgag 268680

ggcttttatt agaaaactaa ggagcaggac tggcacatca atagcgataa gccatttaaa 268740

gtggtgcccc tcctggtcct cgatgctcgg gattaactca ctgtggttct tttctggctg 268800

ctccttttt gtaacttgtt tattgcatat gctttttcc ctgctcgact atgtttggga 268860

gccacgactt accatcttga tttgtcttgt ttgctttctg tgtcccttgc ttcctgtgcc 268920

cagttgagcc tgttgatgcc cgccctgctg ccgaccgagg actgaccact cgaccaggta 268980

tcagaaccgc ttgacttgtg cctctccgca tcttgggcct aagctcgagc agacgttgtc 269040

tcctttctgc attttaagcc tctctcaatt gtacttactg cagagtagaa tttgaagtga 269100

ccttagaaac caaactttta aaaattcccc ttgactattc cttactcttc atttcccaag 269160

ttccgagtga aatgattttt tttgtttctg agctttccct ttgaaaccta aaagagagcc 269220

cttccaaatt tgggtttttt ttttttcttt ttctttaaaa caaacaaaac aaaacaaaaa 269280

cagagacgat tatatacagc ctgtccttaa aaacagaagc ccagatagat gtagactctc 269340

aggtgatgac ttggatacca gtgtgaacat ctctcctttc ttgtttggtg tccagatggg 269400

taattttcta actgaactgg gctcaaactt caatcagtta ctgaagtaga catgatttcc 269460

tgaaaatacc agaattggtt tctttccaga gcccaaaata catcttctgt tttgtgggtt 269520

gtatgtactt attctcaatg agtggctaaa gtaacacaac agatgtggat gcataatttt 269580

gcacataagc cttttttta tgtattactt aaaaatccca ttaacactga aatagacact 269640

tctttttta cagtttcaca aacattaaga agaaacacat ttttatttta tgaataatgt 269700

catagcacag cagaagcata tatgtgcctg gtgtctactc tatgaacaac ctcacccaac 269760

tgatagtagc cagtgctttc agtgaatcaa aaagaggaag aaagttattg aattgacaaa 269820

tttgtgtatt ccagggagat tttaatccca aataacacat acttttccat atttattttc 269880

ttctttatcc tcataatgtc cccaggcgat agtcaaagaa cagggaatta actttctttg 269940

aagatattaa tacacagagg tcaacctttg ctgcctggtt cagatacagt cagcagcaga 270000

ccaggagacc caccctgtcc ctcacacttc caccacaggc tcgagccatg actgcctcca 270060

agcacggtca ctgatgaaga ctgagagtct gcctgtggca tcttcatgcc tttatgctgt 270120

gattaacagt ggcagcagag acagtagtgt gacacgtctt gacagctggt ctcgttgatt 270180

tatgaatttc tgtctgtagg cttttaaggg gaacttaaat tatagtgagt cagagacagt 270240

ttcagttctt ctaatgtcct ccttattgtc aatgtcatgt aagggaatct caaggagcca 270300

ggagttgaca ttcctgttct gctcagccaa cttgtaaggc ctcgggctga gggtcagttc 270360

agttctaatt gcaaccacag ccagctcagg ttggtcattt gccttgggac ttttttcatg 270420

gtgcttctct ttaaaagaca tgctcttcat ctacaagcat aaaatgtaac ttagaaagcg 270480

ctcattcgac tcattcaatt ttatcaaatt tctacattgg gccaggagag cctatatgtt 270540

actattgaaa catccaggaa caggtgacac taccagtcaa tgttttttc ttttttaaaa 270600

aaattgtttt ttgatttttt ttttttttt ttgagatgga gtctcgctgt gtcccccagg 270660

ctggagtgga gtggcacgat ctcaactcac tgcaacctct gcctcggggg ttcaagcaat 270720

tcttgtgccc cagcctctca agtagctggg actacagatg cgccccacca tgcccagcta 270780

atttttttgt attttcagta gagacgggat ttcaccatgt tggccaggct ggtctcgaac 270840

tactgacctc aggtgatcca cccacctcgg catcccaaag tgctgggatt acaggcataa 270900

gcaccatgcc cggcctattc ttttaaaaaa aatttttttt aatctaaatc taacaaaaag 270960

gacacctcca aacgctgtca aacaaaaaca gtgtgtttta aaggaagagc tagagaatag 271020

ttaatggtat tacactggtg ggagaaaacc atccaaaacc tttctcataa cagtaagaat 271080

atgatgtcac ttggggattt cacaaagatc aatccactaa attctttcta ggtttgaaag 271140

aaattaaacg gtagggtccc tgctctcagg agcttgaggt ataatagaag gaattttgca 271200

tatttggaaa catgagatgg aatttggaag acaaggaaat acaaagcaac attaagtgct 271260

aacaagaatg ttctgtgatg ggaggagatg gagtactaac ccaggggcat gttaagtaga 271320

gaacttactg gagatgggct tccagagagg ttatgaaaga tttgaggcac ctggattggc 271380

aaagaagaag ggaacaattc tattcagaag agagggtggc ctaagccaag cttcctttca 271440

tacacagcgt aggcttgggt tgcccagtaa gatggctaaa gttgagaaag aatgctcaga 271500

tatgaagtga ggaagattct agttaaggtt tgtctatgaa tagcagtatt tactgcacat 271560

gtattaagcc atgcgtgtgt tctgtttttg tgcttgtagt aagtttatca aacatttggg 271620

ctaatttccc cgtgttttgt agcatagctt tggttcttct tcacatttta gagaccaccc 271680

acttgagtct aatgtgccga attatatctt tagcctttcc aaacttagaa agccttccca 271740

agattgtcat gccgttcaag tgatggcatt gtttttgaat aatcactgtt gtcctcagaa 271800

acaagttaaa aaaaggtttt tgtttttccc ccacccagtg ctttataatc atgactgagg 271860

aaaatggctt ctccttaact ctcatatcta aaaaaacaga atatggtagc ttccagcatg 271920

cagtgtcaag tagggaccat tgtaataaca gtggtgattt gggggcatag tggccattat 271980

agctcctcct cctggcttac ttccaaagaa aaaatagact ctgaaggact aattatacag 272040

tttgaccaga ataaaaaaga aaaacacatt agcgagctct tcacataggg tagaaagcta 272100

ccctttctgt tacaattcat caccaccctt ctgcagtcca aataaaggga aaccaggtcc 272160

ttgacccgag ccatgcaaga ggtgtcatga aggacatacc tcccttagcc cccacatgaa 272220

caaaaggctc tgtccactca tcatgactta caggaagaga gagctggagt caccagggct 272280

tagggtgaaa tcagcacaac tcaagaaaga cctctaagta agcctgcaaa ccaaggtccc 272340

tgccatttat ttgaaactac tcatcacatt ttattacatg cattatcacc ttattatgaa 272400

tatttcccta tgtgccagct tactgatttt gtcttttagt aagatttgct taatgtaaaa 272460

agtcttccct agatgactat tcatgctaaa caaacatgaa ctattatagc aagagctctt 272520

ctgccaagag cttctcaaac tattgagctg taaacatgaa tttatctgtc atgctgactt 272580

gataatatga attttttttt ttggaccacc aaaagtattc acagtatcat ttcaaaagta 272640

gtgtgggctt gtaaagtttt tagtggagag ctcttggttt tgtttttttt ttttttttt 272700

ttttaaaaca ggatttgtct ctgtttccag gctggagaac agtggcatga taccagctca 272760

ctgcaacccc catttcctgg gctaaagcta tcctcccacc taagtttccc atgcagctgg 272820

gattacaggg atgtgccacc acacctggct catttttgta ttttttagtag agacagagtt 272880

ttgccatatt ggctaggctg gtctcgaact cctgagttca aactgtttgc ccgcctcagc 272940

ctcccaaagg ctgggattac aggcatgagt cactgcacct ggccgagagc tcattctttt 273000

ttttttttt tttgagatgg agtctcactc tgtcgcccag gctggagtgc agtggcacga 273060

atctcggctc actgcaagct ctgcctcctg ggttcacacc attctcctgc ctaagcctct 273120

agtagctggg actacaggtg cctgccacca cgtccggcta attttttgta ttttttagtag 273180

agacggggtt tcaccatggt cttgatctct tgacctcgtg atcctcccgc ctcggcctcc 273240

caaagtgctg ggattacagg tgtgagccac tgtgcccggc cagagctcat tctttacttt 273300

tatttttcag tataaatatt tggctccaaa atctaaaagg gaagactctt caaactgttc 273360

aagaaagttt tcttaaaaat ctcagaaata tagttctaac ctattgtgtt gctagatctt 273420

ttatttattt atttatttt ggagacagag tctcattctg tcacccaggc tggagtgcag 273480

tggcacaatc tcagctcact gcaacctcca cctgccgggt tcaagcgatt cttatgcctc 273540

agccttctgg agtagctggg attacaggca cccgccacca cacctggcta attttttttt 273600

ttttttttt ttttttttt ttgtattttt agtagagaca gggtttcacc atgttgacca 273660

ggctggtctc aaactcctga cctcaagtga tccacccagc ttggcctccc aaagtgctgg 273720

gattacaggc gtgagccacc gtgcttggca cgttgccaga tcttaataac agaaaaggag 273780

tgagctctaa agaaatcact ggttatataa ggatctcaga tttaaaaggg ctatagaaag 273840

attaaaatat acagccagtg agaattaaga gagttttagc atcactaccc tataaaaata 273900

agtgtcagaa aggttcgttt cagcagaatg agttgaaact taaccaaaaa atacttaaca 273960

atattaaagt aagaaaataa ataagaatag agaactctgt gggtctcgta gcaagaagtt 274020

gggggttgag ggttaggtca ttgagaggac cagagttaaa gaatgagaaa gggaaactgt 274080

cccacttcca ttgtgccttt tatgtctata ttaaagagaa tgaacttctg atgaaaggaa 274140

attaaagccc gagatagatc aacatgagaa aagaaagccc tagcccatta gttacctatt 274200

gctacgtagc aaataacgcg agaatttagc agcttaaaac aacaagcatt agtttcttac 274260

agtttttata ggtcaggatt tgggatgtgg tttagctgga tggttctggc acagtgtccg 274320

tcatgtggtt gcagttaaga cactgcctga gctaaagtca tctgaaggtt tgattggacc 274380

tggtgggtct gtttccaacg tggctcactc acgtcactgt tactaagaga cctcagtatc 274440

ttaccatgtg aactctgtaa tgctgcttga gcgtccctac aacatggcat ctcgcacccc 274500

tgcaccaaga ggtccaggaa agagattaag gaagttttag tgccttttt ggcccagtct 274560

cagaagtcat acaccatcac ttctatcatg ctctgttcac tagagcaagt cactacatcc 274620

cgaccacatt cgaaggaagg gaatcaagtt ctccctcttg aaggaaggag tatcagcaaa 274680

tttgtggata tattttaaac tatgacatct tgctacccaa gtccaagttc ttatgaccca 274740

gaccaactgc aggctaagag aacttgaagg ggaagtagca ccattgcctg tggtctttgt 274800

ggaaagctgg gaaggtaggg ataggaaaat gaagttctga atagcaaaaa ggagagaaga 274860

tagcttcaca atctgtaagc caggtataga gtgacattga ttgtgggtct cttttcaaat 274920

aggttatcaa gtggaagctt tttgaacaat tggatgagga aatggtgcta ggtcacaacc 274980

agcgtggatt tcctaggttt tgtcagatta tccttacctt ctccttgtat aggctgtgct 275040

cttagactgg cacatcatat gctgtggaca ttgtgctttt cagtgtcagc aagatgtgtc 275100

acaagtttcc cagaatctcg tagacaagat tgaaagagtg attaggccaa gagcaggaag 275160

tgaattcccc tgggagccaa aggaattggg aatgtgtagc ccaagtaaga caagaaccag 275220

caggaacatg cctctcctta gggtcgtgat acctgttcaa ggttttaatg tggaagggag 275280

gattaggctt gctctgtgtt gaatcaggct caaaggatgg aagttacagg gaagctgatt 275340

ctggcttcat gtaaaaaaag gacagtttgg gcaggcaaat ctatcaaaaa atggagggaa 275400

attgatacat tcctctatgt tcaaacagga actgacaatc tgcccctggg tgggaacacg 275460

gtagagaaga tgacttcaaa agccctttтc atcctaaaat tctgatgttt gataattaaa 275520

tgttatagca tggacactga catttacatt ttttacttat gtttttggtt tttaaatgac 275580

tctgcatttt gttttaagct tcaaattatt atttgaataa tgaaattcat cagaacaatt 275640

agtgttaaga atcatatagc aatttataga aaaggaagag ttcgtaggtt ataaattctg 275700

ttagttgcta agaagcattt ttaaaattat gtactatagc tctttattca gcagacgaac 275760

caattacaat ctgtgtaact agaacacttg actaaaatta tataattttt acaacgcttc 275820

actgcataga tacatgaaca taatttattt gtaattggaa caaagcccca aagtagcagt 275880

tttgttctac caggtaatta atgctcattt ttaaagcctt ttattattat ttctgaagta 275940

atgagtgcac atggaaaaag acacataata ggctaaacaa taagcccgta agccaagcca 276000

acatattcca ggaacaaatc cttgccaacc tctcaaccag gatttaactt ctgcttttcc 276060

cccattttca aaaattatag catgtattta aaggcagcag aagccttact ttcaggtttc 276120

ccttaccctt tcatttcttt ttgttcaaaa taggtagtaa ttgaagtttt aaatataggg 276180

tatcattttt ctttaagagt catttatcaa ttttcttcta acttcaggcc tagaaagaag 276240

ttttgggtag gctttgtctt acagtgttat tatttatgag taaaactaat tggttgtcct 276300

gcatacttta attatgatgt aatacaggtt ctgggttgac aaatatcaag acggaggaga 276360

tctctgaagt gaagatggat gcagaattcc gacatgactc aggatatgaa gttcatcatc 276420

aaaaattggt acgtaaaata atttacctct ttccactact gtttgtcttg ccaaatgacc 276480

tattaactct ggttcatcct gtgctagaaa tcaaattaag gaaaagataa aaatacaatg 276540

cttgcctata ggattaccat gaaaacatga agaaaataaa taggctaggc tgagcgcagt 276600

ggctcaagcc tgtaatccca gcactttggg aggccaaggc gggtggatca cgaggtcaga 276660

aattcgagac cagcctggcc aatatggtga aaccccatct ctactaaaaa tacaaaaaag 276720

attagctggg tgtggtggca aacacctgta gtcccagctg ctggggaggc tgacgcagga 276780

gacttgcttg aacccaggag gtggaggttg cagtgagctg agatcgtgcc taggcgacag 276840

agcgagactc catcccaaaa aaaaaaaaga aaagaaagag gctgtatgta tagttctttc 276900

agactacaag gcagcaaagt tcgtgcatga ctcgggactt aaagtggaat taatttcaat 276960

atagcagcca ctttgacttc cactgtgttt tctgggaaaa taggtttaca ataggtttat 277020

ttgaaggatc aaacacatgc atacactgct tggttttaca gaacacttta tgtggcttaa 277080

attcacatcc ggaactgtct tcctttaccc attcatttct cccccagctc tttcttttca 277140

ttccctcccc tacctcccat gatttaactt ctcttgcaag agtaagatca tggagtgagc 277200

aggaccccat gatgttcccg atagtgttat tcatcaaaag gtttgtgcaa agaagacagc 277260

agcttccttt tcagatgaaa tcacttttcc cccctaatgt tagaattgga gtaaatcaaa 277320

aagccacatc tcctttgtgg tcagctctag tagttatata aaatccttta ccaaaagctt 277380

agaaatggag ataaatcaaa tcgtggatta tgttagggtt ccatcttatc agtaggtgca 277440

gtaagagggt taaattaatg aagacgacaa ttttatcaca ttcagtggtg gacagaaaaa 277500

tggtaagaaa atttccatag caataatact taaagttatc tcaggcactt cttttgtttt 277560

gttttgtgtg tgtgtgtgtg tgagtgttac ttttttccaa gcagaaaatg tcttttcaat 277620

attcataaag ttgataaatc ctagtattaa tctctaaaag aaacacctcc aaattattat 277680

ttatgcctta cttgactcca aataattgta gcaaataaaa aactgacttg ggatttggat 277740

ttgcattctt aactcccata gttctttttt tgtagaaaga catttagctt tttgaagcat 277800

ggttttcatt ggcaagataa tctagtatca gttgttataa gatcagggtt tctcttgatg 277860

aggctgttgc tgaagaggtt aataaaaact ggggaaccac taaagagttg aagagttggt 277920

ggggtagaaa gctgacgatt aatgtacaga tttgcatttg tcgggggcctg gggcctgtgt 277980

catataagcc catccccaca attacactaa cgcctataat gcgacagtga ctaatggcag 278040

cggcagcaat taggagaatc agctccctct actggactag ttaagataat gtattataat 278100

tagtgcaatg aatattacaa aattacagta ttttcttaaa ggcacaggca tatgtccaga 278160

cttgtattta ttcctgatta cctcacacta gtatattagc taattaatga tttgcttttc 278220

ataaaaatgt tgagctagca tatttgttta gtaaagggaa taattatgaa caatttctca 278280

ttttgttata aaccacgagt aaaacacttt tagaagttgc ttcatttgct atattttata 278340

ttgcctttcc agattgctag tatgttagtt tcagcttaga aaaatcagtc atttgactac 278400

cttgaggcta aattgaaaga atttttagg gaggtacagg cataccttgg aaatttcaga 278460

acaccacaat aaaacaaatt ttgcaacaaa atgtcacaca aatttttgg cttcccagta 278520

catataaaag ttatgttggc caggcacggt ggctcatgcc tgtaatccca gcactttggg 278580

aggccaaggc aggtggatca caaggtcagg aggtcgagag catcctggcc aacatggtga 278640

aatgccatct ctactaaaaa tacaaaaatt agctgcatat ggtggcatgt gcctgtagtc 278700

ccagctactc gggaggctga ggcaagagaa tctcttgatc ccaggaggca gaggttgcag 278760

tgagccgaga tcgcactcca gcctgggcaa caagagcaag actctgtctc aaaaaaaaaa 278820

aaaagtttgt atttacacta tactctagtc tgttacatgt gcaatagcat tatgtctaaa 278880

aaaaaaaaaa gccatgtata tactttactt ttattagtaa aatattttat tactaaaaat 278940

gctaatgatc atctgagtct tcagcaagtc ctaatctttt tgctcgtgga gaatcttgcc 279000

ttgatgttca ctgctgcagg ctaatccagg tggtggctgc tgaggtttgt ggtggctgtg 279060

gcaatttcct aaaataagac aataatgaag tttgctgcat cgattgactc ttcctttcac 279120

aaaaagatgt ctctgtagca tgtgatgctg tttgatagca ttttgctcac agtagaacag 279180

ctttcaaaat tggagtcagt cttcgcaaat ctagccactg cttcatcgag tttatgtgat 279240

atcctaaatc ctttgttgtc atttcaacag tgttcatagc atcttcacca agagtagatt 279300

ccattgcaag aaaccacttt ctttgctcat ccataagagg taactcctca tccattcaag 279360

tttgatcatg agatggtagc agttcagtca tgtctttagg ctccacttct aattctagtt 279420

ctcttgttat ttccaccaca tctgctgtga catcctttac tgaagtcttg aactcctcaa 279480

agtcacccat gagagttgga atcattgtct tccaaactcc cgttattgct gatgttttga 279540

tctcccatgg atcacagatg ttcttaatgg catctggaat ggtgaatcct ttttagaagg 279600

tttgcagttt actttgccca gatccattag aggaatcgct atctatggca gtgaatagcc 279660

ctacaaaata tatttgaaat atattttgaa ataataagag gctgaaataa taagacttga 279720

aagttgatcc acaggctgca gaatggatgt tgtgttagca ggcatgaaaa caacagtaat 279780

ctccctgtac ctgtccttca gagctcttgg gtgactaggt gctttgttag tgagcagtaa 279840

tattttgaaa tgagtctttt ctgagcagta ggtctcaaca gtgggtttaa aatattcagt 279900

aaaccatgct gttaagagat gtgctgtcat cccagttttg ttccatttat agagcatggg 279960

cacagtagat ttagaataat tcttaagcgc cctaggactt ttacaatggt cagtcttggc 280020

ttcaaaaaca aagtcgccag ctgcattagc ccctaacaag agagtcagct tgttctttga 280080

agctttgaag gcaggacttc tctctagtga tgaaagtcct agatggcatt ttcttccaaa 280140

taagtctgtt tcatctccac tgaaaatctg ttatttagtg tagccacctt catcaggagt 280200

cttatctaga tcttctggat aacttattgc agcttctaca tcagcacttg ctgcttcacc 280260

ttgcacttct gtgttatgga gatggcttct tcccttaaac ctcatgaaat caacctctcc 280320

caacttttt ttcttctgca gcttcttcac ctctctcatc cttcatagaa ttgaagacag 280380

ttgtgggcct tgttcttgat taggctttgg cctaagagaa tgttgtggtt ggtttgatct 280440

tccatccaga caactaaaag ttttctccgt atcagcaata aggctgtttt gctttatcat 280500

ttgtgtgctc actggagtag cacttttaat ctccttcaag agcttttctt tgcattcaca 280560

acttggctaa ctggcacaag aatcttggct ttcaatatgc cttgcccact aagcttaatt 280620

atttctagct tttgctttaa agtgagagac ctgtgactct tcctttcact tgaatactta 280680

agaggccact gtagggttat ttactggccc actttcaata ttgttgtctc tcaagggata 280740

gggagcctgg gagttgaggg ggtggagtgg ccagtttggg gggcagacag aacacacaca 280800

acatttattg atttagtttg ctgtctttat gggcatgttt catgacactc caaaacaatt 280860

aaaatagtaa catcaaaggc cactgatcac agatcaccaa acagatataa taatttttaa 280920

tgtttgaata tttaaataat taccaaaatg tgacacagac atgaagtgaa cctgtgttca 280980

ctgttggaaa aatggcacca atagacttgt tcgatgcagg gttaccagaa acctttttgt 281040

ttttttttt taaatactat ctgtaagcac tactgtacaa taaagctatg tatgcctgta 281100

ttttcattaa gttgcagagc aaacgtggta atatttagct ttagttttac ttcatctggc 281160

ataagatcaa ctccttatat aacaagatga taaaagttgt ggtgtgcttc tataatttca 281220

ttcaagtaga taaagttgaa aaataatgac ttgcttttat aaacagtatg aagcaatgta 281280

gtgcagtaaa tgaaatttta ttccttcttt acaatgttct caaaattatt tttatgttta 281340

atccaaataa agagcaagaa taaagcaaca tttcagattt tggtttctgg agacaatagt 281400

tagaaagcat gagttatgag tgacttaaaa ttcttgttgc ctgtacttca ctttgaaata 281460

acattatgct ttaaaaagca ttacactgct aaaggttaat tagaattctg cagaattact 281520

atagctaaaa gtaggtaaca agatatcttt ttttctattg tttaactcct ttgtttcaga 281580

atgcctattc ctgtgcatta aaagtgtccc tccaaggaaa ttaggacatc tgcagagttg 281640

aaaaacacct aagtctcagt cacttagagt cacacatcag ggctcagagt gctatgacta 281700

ggaaaatgct gacctccttt cattagtatg atcgtgcctt tccagctttt gatagatcca 281760

agcgctatct tcccaccact caccaaatgt tccacctgtc aaagggtttc aggtccctgc 281820

agacttcggt tttgacctgt ggggaaagta gacttcctcg aactggggaa gccacatgtt 281880

gtacatcctt ctataaacta tgattatcat tcttagtagg aaaatatgtg atttcttttt 281940

ttttttttt ttttaaagta agcatcaaat atttgaccaa ccagttgggc agagaatata 282000

ctgaaacttt ttatataacc tcatccaaat gtcccctgca tttaagaaat gaaattcttc 282060

taattgcgtt tataaattgt aaattatatt gcatttagaa attaaaattc tttttcttaa 282120

tttgttttca aggtgttctt tgcagaagat gtgggttcaa acaaaggtgc aatcattgga 282180

ctcatggtgg gcggtgttgt catagcgaca gtgatcgtca tcaccttggt gatgctgaag 282240

aagaaacagt acacatccat tcatcatggt gtggtggagg taggtaaact tgactgcatg 282300

tttccaagtg ggaattaaga ctatgagaga attaggctta gctttttgct aagaactagc 282360

taagtatctc ttttaaaaaa cgaatcagtg tgcttccatg atgcttgggt tacagttgtt 282420

ctttcttgtt ttggttttca ttcattgcaa cttaccgtga atattctgct caaggtattg 282480

agagtgtgtg ttgttatctc aacttacaat ttgtgttgaa gttatcaaaa taatacaaat 282540

gataatgcat gactttaaaa aagcatgatt actcttagac ttttttttt caaacacaag 282600

caacaaaaac cagtacaaga agttaaaaat aaaaatagaa gtaggaagtt gctttttcca 282660

aaaaaactaa acatgtttat tcttggattt cttttgtctt aaatagtctg gcctctcaat 282720

acaaccaggt aatagtaaat aatgtgactt ttcagtgcag actcttacct ttaaagtttc 282780

tcaggaaatc acactatacc aaatggccca ccaaaacata catgattgtt atttgagagt 282840

tctgcaacct attaccctgc acttccacct gaaatatctt agtttcaagg tgctatacta 282900

aaacaagaaa gagagaaaga aaatttacga ataagttatt tttatgcatt tgaaatgcca 282960

tttggatggg ggaaaaagtg ttaaaatctc acagtatatg caacttttta ggaaactgtc 283020

ttgcagagag tatagtgtaa acataacttt tatatgcaca gggaaactga aaaatttgtg 283080

tgacatttaa ttgcgatatt ttaagagtta tggaatttct agagctgaaa gatttattga 283140

tgatgaccaa tcaaattgat cttctcatct tgtagatgag ggaactgagg ccgagacaga 283200

agggttcaaa ttatgcaagg tcaagctcag agtccagatt tcccctcata ttccccattg 283260

ctttttttct ttttttttga gacagtctcg cgctgttgcc caggctggat cttggctcac 283320

tgcaacctct gcctcctggg ttcaagcaat tctcttgtct cagcttcctg agtagctggg 283380

actatgggca cacgccacca tgcccggcta atttttgttt ttagtagaga cagggtttca 283440

ccatattggt caggctggtc tcgaactcct gacctcaggt gatccacccg ccttggcttc 283500

ccaaagtgct gggattacag gcgtgagcca ccgcgtctgg cccccattgc tttttccatc 283560

agagaaaagt ccaggtgttt ctagggagtt gaagattcca ctatccccaa ggaaatgggc 283620

tctaaaccat tcttgattag aagaggacag gcagagttta ataaatgaa atttgtggtg 283680

aagccagaaa tttcattttg ctcagcaatt aaaacctctg cagactacaa cagaagctgc 283740

tgatggaaat tggggtggag cctcatttcc ccattcatac tgacgtggat gagcagtgtg 283800

aggaaggaaa ccaagagaac agcaggcagc agggtggaaa ggaacggact gacccataga 283860

tcagagtgtg agcacataaa agcaatgacc ccactgtcat gtttggccat tgcacctttt 283920

gtgatagtat ctaagcttat gtccctcaaa acagtgtaag ataggttttc attagtatca 283980

gcttatttca tttctgctca aattaatttt taaaaaaatt taattccata tttgagcaaa 284040

taaagatgtc ttcatacttg agtaattcaa gacccctttt ttgctgctgt tgttgttttg 284100

gttttttca tggttttgtt gttttctttt gttgttgttg tttctttgtt ttttgagatg 284160

gagtcttgct ctttcaccca ggctggagtg cagtggcatg atctccgctc actgcaacct 284220

ccacctccca ggttcaagcg attctcctac ctcactctca gcctcctgag taactgggat 284280

tacaggggca taccaccacg cctggctaat ttttgtattt ttagtagaga cagggttttg 284340

ccatgttggc caggctggtc ttgaattcct ggcctcaagt gatccgccct ccccaacctc 284400

ccaaggtgct gggattacag gcatgagcca ccatgcctgg ccttcaagag cacttttag 284460

tttatttaat ataattctct ttgttgccgg tctgtccgtt gaagttgcct tctttgatgc 284520

cagaggccaa agacttggct tcctcgggct tccataacaa agtaacacag atgggtggat 284580

taagcaacag aaatttaccc tctcacattt ctggagtgta agatcaaggt atcagccagg 284640

ttggttcctc cccaggcatc tctccttggt ttgcagatgc ctgtctgctc cctgtatctt 284700

cacatgacct tcactctgtt tttctgctgt gtcctaacct cttcctacaa ggacaccagt 284760

catagtggat taggatcaac cctgatgacc ttgtttaact ttaataacct cttcgaccct 284820

atctgcaaat acagtcacag gtggaggtac tggcagctta ggacttcaac atatgaattc 284880

taggggggaca cgttttagcc cgtaacagac cccagtgatg ctgagcataa aagcaaggcc 284940

tccacctgga gctccttccc ctggctgtgc gtgagaccag gtcctacctc agacctaagg 285000

aaaaagaatc cccaaatagg aggctgcgaa tctgagtgtt gaaaatttcc ccaaatgaat 285060

gagatgtgca gtcggatttg agaatccctg acacatcatt ttaacactcc ttccttttag 285120

ttctccgcgc aagcctcagg gagtggaaaa tggtatctct cacctcccag ataaccggtt 285180

gccttttaag tgctcttcca gctgcctgaa ttaaaacgct ctttttttag tcagtttacc 285240

aagcagtgtc tcattggact taaaatgtca gaggagaagt tgacactttg acccagattc 285300

tgacattaat ttttaagcca ggaggtatcc ttgcaggagc aaaatcggga aggatggctg 285360

ttcagctctt ctctcctcat tttgctgtct actggagagc aactggaagc ctttctagat 285420

gaggggctcc acctcattcg tgtttgtttt gtttatttcc tctcagctcc ttcccctcaa 285480

gacctttgtg actgtccttc ctgaaagcag ccctctgtgc agccccatag tgtgtctgta 285540

cagcaatgtt gaaatagacc acattccgct tttctgtcct caaaaaagat gtagtttagc 285600

tgggatggta gaacctgaac acagggagtt gcaacccagc ctaggcatgt tcccaggtga 285660

gagagcacgg tgggctttca gagcaccatt tttcttagca ttccagcgtc tgcacccaca 285720

gaagtgatgc ttctgcaaca tcctcttcct accttaacag gcactctcac cctcaagtac 285780

atggaaatac ctttatttcc ggctctggct aaccttcatt aatcagtaac cctacttcag 285840

taagaacaaa aatgagtaca tcaatatttc cagttggact cacctcagtc actcaggaca 285900

gaataccatt gtacttacat accatcgtgc ctgaagaagt catgatgaaa gctttggttt 285960

ccaggagatt ttttgttttt agagtgaaaa atgcccgcag aagatcacag agataggaac 286020

cctaggaaaa aaactcctga gaacaaatgt ataaatgaaa caagcctaga acagtcacat 286080

accacttcac actggagaga acgttctgag aaatgtggca tggggcggtt tgatcgctgt 286140

gcaaacatca taaagtacat gtacataaat ctagatggta tagcctgcta cacacctggg 286200

ctacacacct acaactattg ctcctaggct ccacacctgt gcagcatatt gctgcactga 286260

atactataga cagttgtaac acactggcag ggatttgcgt atctaaacaa actagaaaag 286320

gtacagtaaa aaatacggta ttatggggcc accatcatat gtttggtctg tcgtggacta 286380

aaatgtcatt atgtggccca taactgtatt tttattggta gagttgttag catttggaaa 286440

tgagcacttg ctagttgttg ttttttttt ttttttttt tttcaaataa gcaggaaata 286500

ttgacttact gaatttactt agccataagg ccagagagtc actctgtgag ccattggcca 286560

cgctttccca aggaggtaac tgtgccttat tggtgcttca agcagtgaag caatagccct 286620

ttattattac cactccccaa atgtgccctc catgtcagaa tagccctctg gtggctggaa 286680

atctcagcac tagctgaatt aaccaccttg ctcctgtttt aggacgttcc tgcaaagccc 286740

actaatccca ggatctgttt agtagcaagc ggtacttttc tacattcaca tacatagaca 286800

ctggatattt aaaaatacgt attgtagctc tttctgctac tctccccaga catgtcacct 286860

ttaataagga gaagttgggg gcacagcttc tctttattat aggatgtgaa aaagttttcc 286920

tctcacagat ctgatcactt gaacaccaga agtctccccg cccccacctc ctggttatct 286980

cattaatgat ctaaataaga agagagttcc ttttatttgg cttttatgga ggtatggcat 287040

atgacttttt ctaagtaata tgctgtcaca ctggtgactg tataaaaaga tgtccttaga 287100

ggtcctttct tcccggccag aagctgaccc accaggatac agacgcactg acgttggcat 287160

tgtagagtag ttggagagag tggtcaggtt gaatggaaag ccacgataag gaaaagtgag 287220

gggggggtgca gaacctagga gtggcttaca gtgagcagca ggaagagaaa ttggaagatc 287280

aaaggaaagc atcaaaaatg atcacaggcc aggcgtggtg gctcacacct gtaatcccag 287340

catttgggga ggccaaggca ggtggatcac ttgaggctag gagttcgagt ccagcctggc 287400

caacatggtg agaccctgtc tctaataaaa atacaaaaaa ttagccaggc gtggtggcat 287460

gcgcctgtag tcgcagctac tcaggaggct gaggcaggag aatcgcttga acccaggaga 287520

tggaggctgc agtgagccaa aatcacgcca ctgcactcca gcctgggtga cagagcaaga 287580

ctgtcttaaa aaaaaaaaaa attatgaagg gatagcaaag gagttcctga acctgcctga 287640

agaattgctt gatgttggcc ataaacatag tcaactgcct tctagttata tataactata 287700

gagagatggc atcaaaatta ggaaaacaag catctataca actaggtagc aggcagttac 287760

tgggaggtta cgagggataa gtcactagct tgaaaacttc ctattttctt tgcttttatt 287820

ttttttttcc gcagacttgt ggctcctttg atgtgtcaca ctattgttgt attgttcgcc 287880

ttagttccct taccctcctt tactcgtctg gtccatctca atgacaggat tctgtcgttt 287940

ggcctgactc agtcccttgt ataaaaggac atctattaat ccacatcctg ctggttactg 288000

tacataataa aatgtaaacg tggtgtttcc tgcctctcct ccaagctcac acacccgcat 288060

gtaaatactc taggggcaat aggaggagac ctagaaacta aggtcaccca aatagaatct 288120

tgtccctgca ggcggatagc tgagctctaa attactctgg atacagtgaa ggactaaatg 288180

gttccaatga atcaagttca gggagaaaag ggtcaggggg tatggaggtt agccaaagag 288240

tgtcaaacgt tctcctcaaa gctattttag aacaaggctg gtcaggctat ttgggctcag 288300

ctcttttcag cgtgtgtcat aggcagcagc cagttgaagc catgccacca tgcagtgcag 288360

gggtccaggt ctcaggaagg tgcagcgtac cgagagtcac atgaagacct cagatcattt 288420

cctgctgctg tgtaatccag gcagtctggg aagagaatga atattcagtg gttgtatgta 288480

tgtgtgtctt catcccagca agtgacagat gttcctgccc agttggaaaa tggaaattct 288540

gacttcattg tcttatcatt ccttccagaa caagcaccat gggctcaaac cctccctggc 288600

tctgctttaa gggaaataat attgtgtctg tgcagaggcc ctgtctgcac agggtcgtgg 288660

tagggctggc cttcacatgg tggcccatgc cactgctgta gcttagccat gaggaagaga 288720

ttggtgagcc tgctggagag gaaggctacc cttacttggt gctcctcctt tatccataga 288780

catgagtact cagattttcg catctagctt tcaaggggct ggagattaaa gatccaatcc 288840

atactccttg gatgcccttt tgtcaagata atcccttctt ctgtagctcc taagccctct 288900

aaggtctgag ggccaagctg ccccatggca ggaatggcaa aatgtagctg tcctctcagt 288960

ggcaaaaggt aataggatta tcaagtagca aaacagaagc caagaaaaga caggagagtt 289020

agaggtctgg attgtgcacc agccttggag cctcgcatct ctagcagggc actcttaagc 289080

gttaggcttt ggagtttgaa gaggagataa acctatcaaa ttgccaggtg ttcccctgcc 289140

cttgatgcat gcaaatgatt gttgacagcc agtgtgatgg tagatgtgcc tcctggaaga 289200

aataaaagta taatattcca acaatcaagc agcattgtgg ctttttttcta caatcagaaa 289260

catagcagct ttgtgcttga tctcctaagc aagataattt ttttaacct gggcattctt 289320

tgagttctca gtttcgaggt gatggggagc aaaaatgatg cccaagttca aatggcgtac 289380

tgctgcagat aggctgtctc ctggcacaca gatttacaga gtgaatgaaa tctctcatta 289440

ttggtgctaa tctttaacca tggtttttaa cttacaagtt ggaggctaat tacacagtta 289500

ccagttaaag ccaggtgacc tcatttgttg acaacagtgc acagcaaagg aaagaggaga 289560

ggataaggaa aatatctgtg atttgctccc agaaggacag tgaagctgag catccatttg 289620

agcagagtcc tctgagtact ggccttggtc agagcttgtt ggtgggagtg tgctaagggg 289680

agatgcctag gtctgtcatt ggagtaagct gagggtttgg atgcagggga actcaggcag 289740

ctctgagcca cagggtggta gatgggaggg attcacagtg gcgcacagtc tcttccataa 289800

atggaaacgt aagaatcggg gcacatggcc atggcggctc atgcctgtag tcctagtgct 289860

actttaggag gccgaggtag gcggatcacc tgaggtcagt ttgagaccag catggccaac 289920

atggtgaaac cccatctcta ctaaaaatac aaaaattagc caggcgtagt ggcgggtgcc 289980

tgtaatccca gctactcggg aggctgaggc aggagaatca cttgaacctg ggaggcagag 290040

gttgcagtga gccgagattg cctgggcaac aagagcaaga ctccaactca aaaaaaatgg 290100

gcacataatg gatggaacat tctgtcccaa gggatgaggg agctgtatat ctacctattc 290160

cagctgcctt gggattagcc actggtagtc attccacctc actcccagac tgaaaagagt 290220

caatcacttc atgaagtggg gctatccgaa gggaccacag gggacctgat tatactgaca 290280

gatttatttt tatttattta ctttttttga gacagagtct ccctctgttg cccaggccgg 290340

agtgcagtgg cacgatcttg gctcactgca gcctcagcct cctgggttca agcagttctt 290400

ctgcctcagc ctctggagta gctgggacta caggcacgtg ctactgtgcc tggctaaatt 290460

ttttgtatt tttgttaaag atggggtttc actatgttgg ccaggcgtgt ctcaaactcc 290520

cgacctcgtg atccacccgc cttggcctcc caaaagggct gggattttga gccacctcac 290580

ctggcctttt ttttcttgga gatggagtct cactctgtct cccaggctgg agtgcagtgg 290640

cacaatcttg gctcactgca aactccaccc cccaagttca agccattctc ctgcctccgc 290700

ctgtggagca gctgggatta caggcgtgca ccaccacgcc tggctaattt ttgtattttt 290760

agtagagaca aggtttcacc atgttggcca ggctggtctc aaactcctga cctcaagtga 290820

cgcacccacc tcaggctccc aaagtgctgg gattacagga gtgagccact gcacccggcc 290880

atattgacag atcttttagt ctgaattgtt atcagccagt gtggtctagt catgacatat 290940

ctagctccat ctcgagacct catgtcttac tgctgacact acatcctcgc tggtactttt 291000

tcttccttgg cttcaggggc attgctgtgt aggctcagat ccatgccaga tggggtgtgt 291060

agggggaaaa gctgcataag ggaggaatgt cacttggcaa cactcaacaa gggggaatgg 291120

gcctgcagta ttctcccaga gatgaatgag cagcccattc taggaaatat ccctttgaag 291180

gaatatcttc tctatggtac atccaaactt ttctctggaa aacatgcctc ttcattctga 291240

tgactttcta tttattctct tcatcttacc atggttttac aaaagaggaa ttttaacata 291300

ctcattcagc agagttaagg acctcctctc ttctgcgaac ggggagaggt ataacaaata 291360

tagtaaaaca agaacagcca ctgcccacgt tgtaggggta agtaccctgc ccaacctgca 291420

gacagtaaat gccacacaca gctctaacag tgacaggggg agaaaaacgt cttcagttac 291480

tggcctgacc ttagaggtaa agcaacatat taacagagag ggtctgattt taaactttga 291540

gctgaacata cttctatagt atcttaattc tcagttttta aaaaattaca tcatctagaa 291600

tggcgtcgtc cttgctcttc ctttttctt gtgccaaata atagcccct ttggtatatg 291660

ttattgtttt aattgattct caaacctctc cttaacattt taacaaacat aaaatttgat 291720

agaaatgggc tagactaaat tcagcagtcc aggaaatcga gtatttttct acacagattt 291780

gagtgtcacc caagatacag tatactttgc tgaatctccc tccatgatac tcttgtggtt 291840

ttatctattt taccaaaaca cttccacgta aaacaggctt ccgttgactc tgtttgtcct 291900

ttatggaccc aacaggggag gaaaaaatac cattgcactg ggtttatcca cttactgtgg 291960

agttggggaa ccagaaacaa ccactggaca cgttgcaagc gcgtcaaggt ttccaccgcc 292020

acctggtggc tagatggagc acagcatctg tgtaactggt gggcaaaggc gttctgctcc 292080

aagatgtcaa agtgggggag aaaattatgg gtgttctgca atcttggcaa aagaagagta 292140

ctgtactcct tatcttttta ctgcttctcc atgttcaccc ttaaaagatt gatttttatt 292200

ttttactcag ctctcctctt gtttttcagg ttgacgccgc tgtcacccca gaggagcgcc 292260

acctgtccaa gatgcagcag aacggctacg aaaatccaac ctacaagttc tttgagcaga 292320

tgcagaacta gacccccgcc acagcagcct ctgaagttgg acagcaaaac cattgcttca 292380

ctacccatcg gtgtccattt atagaataat gtgggaagaa acaaacccgt tttatgattt 292440

actcattatc gccttttgac agctgtgctg taacacaagt agatgcctga acttgaatta 292500

atccacacat cagtaatgta ttctatctct ctttacattt tggtctctat actacattat 292560

taatgggttt tgtgtactgt aaagaattta gctgtatcaa actagtgcat gaatagattc 292620

tctcctgatt atttatcaca tagcccctta gccagttgta tattattctt gtggtttgtg 292680

acccaattaa gtcctacttt acatatgctt taagaatcga tgggggatgc ttcatgtgaa 292740

cgtgggagtt cagctgcttc tcttgcctaa gtattccttt cctgatcact atgcatttta 292800

aagttaaaca tttttaagta tttcagatgc tttagagaga ttttttttcc atgactgcat 292860

tttactgtac agattgctgc ttctgctata tttgtgatat aggaattaag aggatacaca 292920

cgtttgtttc ttcgtgcctg ttttatgtgc acacattagg cattgagact tcaagctttt 292980

ctttttttgt ccacgtatct ttgggtcttt gataaagaaa agaatccctg ttcattgtaa 293040

gcacttttac ggggcgggtg gggaggggtg ctctgctggt cttcaattac caagaattct 293100

ccaaaacaat tttctgcagg atgattgtac agaatcattg cttatgacat gatcgctttc 293160

tacactgtat tacataaata aattaaataa ataaaccccg ggcaagactt ttctttgaag 293220

gatgactaca gacattaaat aatcgaagta attttgggtg gggagaagag gcagattcaa 293280

ttttctttaa ccagtctgaa gtttcattta tgatacaaaa gaagatgaaa atggaagtgg 293340

caatataagg ggatgaggaa ggcatgcctg gacaaaccct tcttttaaga tgtgtcttca 293400

atttgtataa aatggtgttt tcatgtaaat aaatacattc ttggaggagc accattgtgc 293460

tggtgtgaat gattccatag taacaatctt gaccatttac tgacgtacag accagtgaga 293520

agtcttcgca tgttgggtac ccacacctgt tgtgtcttaa ttgcaagtct gagtaggaag 293580

ttggggccaa catgtgtctc ccagtgctgg gaaaatattt catagaccta atttacagtc 293640

tttacttgat ctaaaacatt ttgctgccat attttggccc tcaagtttgt cccaaatgag 293700

agacaaaggg aaaagttcca gggaaataaa aattaagaca gctgattatc tgtaaagcat 293760

ggtttctcat cctgaacgct actaacattt tgcagggaat aattccttgt tgaagggagt 293820

tgtcctgacc agtgtaggat atttatttat tttatttatg ttttttgaga gtctcgctct 293880

gtcacccagg ctggagtgca gtggcacaat ctcggctcac tgcactccag cctgggagac 293940

agacgagact ccgtctcaat aaataaataa ataaataaat aaataaataa aaggagggcc 294000

tggcacgaat gacatgcagg gaaggcagtg agcaggtgga ggtccctgta ctcgttgtgg 294060

tgccttatct accaggcggt tgagttgacg tctttgtgga cagaattcga ttacaaaggt 294120

gtccgaaagt ctccaggtgg gggagagttt tgtagcgggc ataatttggg ttgtaaattg 294180

actgttgtct cctgagcagt ctcctggtga gggagagttt cactggagct ttgaaacaca 294240

tgttagacag ccttgccctg tagggagtgt ctcgtgaagg agaggtaaac aattataatt 294300

gcatttctaa agggctaagt aggacatggg aaactggaaa atggagaaaa gaagagaaaa 294360

aaatagtaac tcattctctt tttcttagaa aaatgaggat acttggtcac atcctcacat 294420

ggtgaagaat aagatggtct cttcatttcc cttcaacact agtcccatcg tgaggctctg 294480

ccctcatgac ctaatctaat cctaactgcc tcccaaaggt cccacctcca catcccatta 294540

ttggggatta gggtttcaac atagggattt gggggaaaca caaacactca gttcatagtg 294600

atatctgact gcgattccaa aggtctgagg acacattggc cctgttgttt ttgctgtgtt 294660

gtccttggcc tcaggtgaac attttagctt tagattgcaa cattttaagc taaaaacact 294720

aagctagaaa attaaactta tctcgtcaca ttctgcatgg tgaacaaact caaaactcac 294780

ctgagtgtat cttgttttca tgagaaaaaa tgaccggtca tctcccttgc cctgttaggg 294840

acagttagac atgactgctg tatgaagata tgtacatgtt aacaattcat atgtacaagc 294900

tactgttcca ttttgcctgg cccaagggga ggtagctagc tagttggggt agcagggcga 294960

attaacccta atataatagt acatttctaa tgccaccaat gaaatgaaaa ccagctctca 295020

aacatggcac tatatgggat ggcattccaa ggccaactca gttacagtaa ctacagcttt 295080

aactttgatc attttgttac cagaaagggg tcccaatcca gaccccaaga cagggttctt 295140

ggatctcatg caagaaagaa ttcaaggcgg gtccatagag gaaaaggaaa tgaagtttta 295200

aagaaagtag gaaaataaag agtggttgct ccataggcag agtgaaccta agggctgctg 295260

gttgcccatt ttattgttat ttcttaatta tttactaaac aagggctgaa ttattcatgc 295320

ctccccttgg tagaccatat agggtaactt cctgatgttg ccatggcatt tgtaaaccgt 295380

catggctcta gtgggagtgt agcagtgagg acaaccagag gtcactctca ttgctatctt 295440

ggttttggtg ggttttgacc ggcttcttta ctgcaacttg ttttatgagc aaggtcttta 295500

tgacctgtat cttatgcaga cctacaatct catcctgtga cttagaatga cttaaccctc 295560

tgggaatgca gcccagtagg tcccagcctt attttaccca gcccctattc aaaatggagt 295620

tgctctggtt cagacgcctc tgacaatttt aaagctaatg aaaaaaatgt ctagccaaat 295680

gtatatatac atacatatat aattatgaaa agataatgcc ttataatctt gattcttaaa 295740

ttgaggtata ttgatagtat tctcccaatg gtctggggat taatcaatag gtaatttata 295800

caaaactgaa gtgctgccaa atagaattat aggagtagct gctgcgcaaa aaagattaat 295860

gagatttggg gagactttgc tgtggctaat atgatgggtc aggaagagta caatctcagt 295920

acaattttaa gttgtattta tcttatgaat aattgggcta ttctttcata tgcccaaggg 295980

ccattttata gctctatatt 296000

<210> 3
<211> 3543
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3
cgccgcgctc gggctccgtc agtttcctcg gcagcggtag gcgagagcac gcggaggagc 60

gtgcgcgggg gccccgggag acggcggcgg tggcggcgcg ggcagagcaa ggacgcggcg 120

gatcccactc gcacagcagc gcactcggtg ccccgcgcag ggtcgcgatg ctgcccggtt 180

tggcactgct cctgctggcc gcctggacgg ctcgggcgct ggaggtaccc actgatggta 240

atgctggcct gctggctgaa ccccagattg ccatgttctg tggcagactg aacatgcaca 300

tgaatgtcca gaatgggaag tgggattcag atccatcagg gaccaaaacc tgcattgata 360

ccaaggaagg catcctgcag tattgccaag aagtctaccc tgaactgcag atcaccaatg 420

tggtagaagc caaccaacca gtgaccatcc agaactggtg caagcggggc cgcaagcagt 480

gcaagaccca tccccacttt gtgattccct accgctgctt agttggtgag tttgtaagtg 540

atgcccttct cgttcctgac aagtgcaaat tcttacacca ggagaggatg gatgtttgcg 600

aaactcatct tcactggcac accgtcgcca aagagacatg cagtgagaag agtaccaact 660

tgcatgacta cggcatgttg ctgccctgcg gaattgacaa gttccgaggg gtagagtttg 720

tgtgttgccc actggctgaa gaaagtgaca atgtggattc tgctgatgcg gaggaggatg 780

actcggatgt ctggtggggc ggagcagaca cagactatgc agatgggagt gaagacaaag 840

tagtagaagt agcagaggag gaagaagtgg ctgaggtgga agaagaagaa gccgatgatg 900

acgaggacga tgaggatggt gatgaggtag aggaagaggc tgaggaaccc tacgaagaag 960

ccacagagag aaccaccagc attgccacca ccaccaccac caccacagag tctgtggaag 1020

aggtggttcg agaggtgtgc tctgaacaag ccgagacggg gccgtgccga gcaatgatct 1080

cccgctggta ctttgatgtg actgaaggga agtgtgcccc attcttttac ggcggatgtg 1140

gcggcaaccg gaacaacttt gacacagaag agtactgcat ggccgtgtgt ggcagcgcca 1200

ttcctacaac agcagccagt acccctgatg ccgttgacaa gtatctcgag acacctgggg 1260

atgagaatga acatgcccat ttccagaaag ccaaagagag gcttgaggcc aagcaccgag 1320

agagaatgtc ccaggtcatg agagaatggg aagaggcaga acgtcaagca aagaacttgc 1380

ctaaagctga taagaaggca gttatccagc atttccagga gaaagtggaa tctttggaac 1440

aggaagcagc caacgagaga cagcagctgg tggagacaca catggccaga gtggaagcca 1500

tgctcaatga ccgccgccgc ctggccctgg agaactacat caccgctctg caggctgttc 1560

ctcctcggcc tcgtcacgtg ttcaatatgc taaagaagta tgtccgcgca gaacagaagg 1620

acagacagca caccctaaag catttcgagc atgtgcgcat ggtggatccc aagaaagccg 1680

ctcagatccg gtcccaggtt atgacacacc tccgtgtgat ttatgagcgc atgaatcagt 1740

ctctctccct gctctacaac gtgcctgcag tggccgagga gattcaggat gaagttgatg 1800

agctgcttca gaaagagcaa aactattcag atgacgtctt ggccaacatg attagtgaac 1860

caaggatcag ttacggaaac gatgctctca tgccatcttt gaccgaaacg aaaaccaccg 1920

tggagctcct tcccgtgaat ggagagttca gcctggacga tctccagccg tggcattctt 1980

ttggggctga ctctgtgcca gccaacacag aaaacgaagt tgagcctgtt gatgcccgcc 2040

ctgctgccga ccgaggactg accactcgac caggttctgg gttgacaaat atcaagacgg 2100

aggagatctc tgaagtgaag atggatgcag aattccgaca tgactcagga tatgaagttc 2160

atcatcaaaa attggtgttc tttgcagaag atgtgggttc aaacaaaggt gcaatcattg 2220

gactcatggt gggcggtgtt gtcatagcga cagtgatcgt catcaccttg gtgatgctga 2280

agaagaaaca gtacacatcc attcatcatg gtgtggtgga ggttgacgcc gctgtcaccc 2340

cagaggagcg ccacctgtcc aagatgcagc agaacggcta cgaaaatcca acctacaagt 2400

tctttgagca gatgcagaac tagacccccg ccacagcagc ctctgaagtt ggacagcaaa 2460

accattgctt cactacccat cggtgtccat ttatagaata atgtgggaag aaacaaaccc 2520

gttttatgat ttactcatta tcgccttttg acagctgtgc tgtaacacaa gtagatgcct 2580

gaacttgaat taatccacac atcagtaatg tattctatct ctctttacat tttggtctct 2640

atactacatt attaatgggt tttgtgtact gtaaagaatt tagctgtatc aaactagtgc 2700

atgaatagat tctctcctga ttatttatca catagcccct tagccagttg tatattattc 2760

ttgtggtttg tgacccaatt aagtcctact ttacatatgc tttaagaatc gatgggggat 2820

gcttcatgtg aacgtgggag ttcagctgct tctcttgcct aagtattcct ttcctgatca 2880

ctatgcattt taaagttaaa catttttaag tatttcagat gctttagaga gatttttttt 2940

ccatgactgc attttactgt acagattgct gcttctgcta tatttgtgat ataggaatta 3000

agaggataca cacgtttgtt tcttcgtgcc tgttttatgt gcacacatta ggcattgaga 3060

cttcaagctt ttctttttt gtccacgtat ctttgggtct ttgataaaga aaagaatccc 3120

tgttcattgt aagcactttt acgggggcggg tggggagggg tgctctgctg gtcttcaatt 3180

accaagaatt ctccaaaaca attttctgca ggatgattgt acagaatcat tgcttatgac 3240

atgatcgctt tctacactgt attacataaa taaattaaat aaaataaccc cgggcaagac 3300

ttttctttga aggatgacta cagacattaa ataatcgaag taattttggg tggggagaag 3360

aggcagattc aattttcttt aaccagtctg aagtttcatt tatgatacaa aagaagatga 3420

aaatggaagt ggcaatataa ggggatgagg aaggcatgcc tggacaaacc cttcttttaa 3480

gatgtgtctt caatttgtat aaaatggtgt tttcatgtaa ataaatacat tcttggagga 3540

gca 3543

<210> 4
<211> 3355
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 4
agtttcctcg gcagcggtag gcgagagcac gcggaggagc gtgcgcgggg gccccgggag 60

acggcggcgg tggcggcgcg ggcagagcaa ggacgcggcg gatcccactc gcacagcagc 120

gcactcggtg ccccgcgcag ggtcgcgatg ctgcccggtt tggcactgct cctgctggcc 180

gcctggacgg ctcgggcgct ggaggtaccc actgatggta atgctggcct gctggctgaa 240

ccccagattg ccatgttctg tggcagactg aacatgcaca tgaatgtcca gaatgggaag 300

tgggattcag atccatcagg gaccaaaacc tgcattgata ccaaggaagg catcctgcag 360

tattgccaag aagtctaccc tgaactgcag atcaccaatg tggtagaagc caaccaacca 420

gtgaccatcc agaactggtg caagcggggc cgcaagcagt gcaagaccca tccccacttt 480

gtgattccct accgctgctt agttggtgag tttgtaagtg atgcccttct cgttcctgac 540

aagtgcaaat tcttacacca ggagaggatg gatgtttgcg aaactcatct tcactggcac 600

accgtcgcca aagagacatg cagtgagaag agtaccaact tgcatgacta cggcatgttg 660

ctgccctgcg gaattgacaa gttccgaggg gtagagtttg tgtgttgccc actggctgaa 720

gaaagtgaca atgtggattc tgctgatgcg gaggaggatg actcggatgt ctggtggggc 780

ggagcagaca cagactatgc agatgggagt gaagacaaag tagtagaagt agcagaggag 840

gaagaagtgg ctgaggtgga agaagaagaa gccgatgatg acgaggacga tgaggatggt 900

gatgaggtag aggaagaggc tgaggaaccc tacgaagaag ccacagagag aaccaccagc 960

attgccacca ccaccaccac caccacagag tctgtggaag aggtggttcg agttcctaca 1020

acagcagcca gtacccctga tgccgttgac aagtatctcg agacacctgg ggatgagaat 1080

gaacatgccc atttccagaa agccaaagag aggcttgagg ccaagcaccg agagagaatg 1140

tcccaggtca tgagagaatg ggaagaggca gaacgtcaag caaagaactt gcctaaagct 1200

gataagaagg cagttatcca gcatttccag gagaaagtgg aatctttgga acaggaagca 1260

gccaacgaga gacagcagct ggtggagaca cacatggcca gagtggaagc catgctcaat 1320

gaccgccgcc gcctggccct ggagaactac atcaccgctc tgcaggctgt tcctcctcgg 1380

cctcgtcacg tgttcaatat gctaaagaag tatgtccgcg cagaacagaa ggacagacag 1440

cacaccctaa agcatttcga gcatgtgcgc atggtggatc ccaagaaagc cgctcagatc 1500

cggtcccagg ttatgacaca cctccgtgtg atttatgagc gcatgaatca gtctctctcc 1560

ctgctctaca acgtgcctgc agtggccgag gagattcagg atgaagttga tgagctgctt 1620

cagaaagagc aaaactattc agatgacgtc ttggccaaca tgattagtga accaaggatc 1680

agttacggaa acgatgctct catgccatct ttgaccgaaa cgaaaaccac cgtggagctc 1740

cttcccgtga atggagagtt cagcctggac gatctccagc cgtggcattc ttttggggct 1800

gactctgtgc cagccaacac agaaaacgaa gttgagcctg ttgatgcccg ccctgctgcc 1860

gaccgaggac tgaccactcg accaggttct gggttgacaa atatcaagac ggaggagatc 1920

tctgaagtga agatggatgc agaattccga catgactcag gatatgaagt tcatcatcaa 1980

aaattggtgt tctttgcaga agatgtgggt tcaaacaaag gtgcaatcat tggactcatg 2040

gtgggcggtg ttgtcatagc gacagtgatc gtcatcacct tggtgatgct gaagaagaaa 2100

cagtacacat ccattcatca tggtgtggtg gaggttgacg ccgctgtcac cccagaggag 2160

cgccacctgt ccaagatgca gcagaacggc tacgaaaatc caacctacaa gttctttgag 2220

cagatgcaga actagacccc cgccacagca gcctctgaag ttggacagca aaaccattgc 2280

ttcactaccc atcggtgtcc atttatagaa taatgtggga agaaacaaac ccgttttatg 2340

atttactcat tatcgccttt tgacagctgt gctgtaacac aagtagatgc ctgaacttga 2400

attaatccac acatcagtaa tgtattctat ctctctttac attttggtct ctatactaca 2460

ttattaatgg gttttgtgta ctgtaaagaa tttagctgta tcaaactagt gcatgaatag 2520

attctctcct gattatttat cacatagccc cttagccagt tgtatattat tcttgtggtt 2580

tgtgacccaa ttaagtccta ctttacatat gctttaagaa tcgatggggg atgcttcatg 2640

tgaacgtggg agttcagctg cttctcttgc ctaagtattc ctttcctgat cactatgcat 2700

tttaaagtta aacattttta agtatttcag atgctttaga gagatttttt ttccatgact 2760

gcattttact gtacagattg ctgcttctgc tatatttgtg atataggaat taagaggata 2820

cacacgtttg tttcttcgtg cctgttttat gtgcacacat taggcattga gacttcaagc 2880

ttttcttttt ttgtccacgt atctttgggt ctttgataaa gaaaagaatc cctgttcatt 2940

gtaagcactt ttacggggcg ggtggggagg ggtgctctgc tggtcttcaa ttaccaagaa 3000

ttctccaaaa caattttctg caggatgatt gtacagaatc attgcttatg acatgatcgc 3060

tttctacact gtattacata aataaattaa ataaaataac cccgggcaag acttttcttt 3120

gaaggatgac tacagacatt aaataatcga agtaattttg ggtggggaga agaggcagat 3180

tcaattttct ttaaccagtc tgaagtttca tttatgatac aaaagaagat gaaaatggaa 3240

gtggcaatat aaggggatga ggaaggcatg cctggacaaa cccttctttt aagatgtgtc 3300

ttcaatttgt ataaaatggt gttttcatgt aaataaatac attcttggag gagca 3355

<210> 5
<211> 2846
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 5
agagttccgg aggctttggt tgtccattgt tagcttagaa gttggcgcag tgtgcgtgtg 60

atccacgcct aaatagcaca gccttgctgt gcgtggtaga agttgggtta gtgttgacat 120

gctgttgact caccctcccg aggatggaag ctctggcctg ggtcaagttg tggtcactgc 180

agttaacagt ttgttgatct cagggagtat tccacagttg ctgatgtaat tgacaatgat 240

tggagccagc tcttccccag attcaaatgg accaattaga ggacttgttg gttctgttta 300

tcaactatgt acccactgat ggtaatgctg gcctgctggc tgaaccccag attgccatgt 360

tctgtggcag actgaacatg cacatgaatg tccagaatgg gaagtgggat tcagatccat 420

cagggaccaa aacctgcatt gataccaagg aaggcatcct gcagtattgc caagaagtct 480

accctgaact gcagatcacc aatgtggtag aagccaacca accagtgacc atccagaact 540

ggtgcaagcg gggccgcaag cagtgcaaga cccatcccca ctttgtgatt ccctaccgct 600

gcttagttgg tgagtttgta agtgatgccc ttctcgttcc tgacaagtgc aaattcttac 660

accaggagag gatggatgtt tgcgaaactc atcttcactg gcacaccgtc gccaaagaga 720

catgcagtga gaagagtacc aacttgcatg actacggcat gttgctgccc tgcggaattg 780

acaagttccg aggggtagag tttgtgtgtt gcccactggc tgaagaaagt gacaatgtgg 840

attctgctga tgcggaggag gatgactcgg atgtctggtg gggcggagca gacacagact 900

atgcagatgg gagtgaagac aaagtagtag aagtagcaga ggaggaagaa gtggctgagg 960

tggaagaaga agaagccgat gatgacgagg acgatgagga tggtgatgag gtagaggaag 1020

aggctgagga accctacgaa gaagccacag agagaaccac cagcattgcc accaccacca 1080

ccaccaccac agagtctgtg gaagaggtgg ttcgagaggt gtgctctgaa caagccgaga 1140

cggggccgtg ccgagcaatg atctcccgct ggtactttga tgtgactgaa gggaagtgtg 1200

ccccattctt ttacggcgga tgtggcggca accggaacaa ctttgacaca gaagagtact 1260

gcatggccgt gtgtggcagc gccattccta caacagcagc cagtaccct gatgccgttg 1320

acaagtatct cgagacacct ggggatgaga atgaacatgc ccatttccag aaagccaaag 1380

agaggcttga ggccaagcac cgagagagaa tgtcccaggt catgagagaa tgggaagagg 1440

cagaacgtca agcaaagaac ttgcctaaag ctgataagaa ggcagttatc cagcatttcc 1500

aggagaaagt ggaatctttg gaacaggaag cagccaacga gagacagcag ctggtggaga 1560

cacacatggc cagagtggaa gccatgctca atgaccgccg ccgcctggcc ctggagaact 1620

acatcaccgc tctgcaggct gttcctcctc ggcctcgtca cgtgttcaat atgctaaaga 1680

agtatgtccg cgcagaacag aaggacagac agcacaccct aaagcatttc gagcatgtgc 1740

gcatggtgga tcccaagaaa gccgctcaga tccggtccca ggttatgaca cacctccgtg 1800

tgatttatga gcgcatgaat cagtctctct ccctgctcta caacgtgcct gcagtggccg 1860

aggagattca ggatgaagtt gatgagctgc ttcagaaaga gcaaaactat tcagatgacg 1920

tcttggccaa catgattagt gaaccaagga tcagttacgg aaacgatgct ctcatgccat 1980

ctttgaccga aacgaaaacc accgtggagc tccttcccgt gaatggagag ttcagcctgg 2040

acgatctcca gccgtggcat tcttttgggg ctgactctgt gccagccaac acagaaaacg 2100

aagttgagcc tgttgatgcc cgccctgctg ccgaccgagg actgaccact cgaccaggtt 2160

ctgggttgac aaatatcaag acggaggaga tctctgaagt gaagatggat gcagaattcc 2220

gacatgactc aggatatgaa gttcatcatc aaaaattggt gttctttgca gaagatgtgg 2280

gttcaaacaa aggtgcaatc attggactca tggtgggcgg tgttgtcata gcgacagtga 2340

tcgtcatcac cttggtgatg ctgaagaaga aacagtacac atccattcat catggtgtgg 2400

tggaggttga cgccgctgtc accccagagg agcgccacct gtccaagatg cagcagaacg 2460

gctacgaaaa tccaacctac aagttctttg agcagatgca gaactagacc cccgccacag 2520

cagcctctga agttggacag caaaaccatt gcttcactac ccatcggtgt ccatttatag 2580

aataatgtgg gaagaaacaa acccgtttta tgatttactc attatcgcct tttgacagct 2640

gtgctgtaac acaagtagat gcctgaactt gaattaatcc acacatcagt aatgtattct 2700

atctctcttt acattttggt ctctatacta cattattaat gggttttgtg tactgtaaag 2760

aatttagctg tatcaaacta gtgcatgaat agattctctc ctgattattt atcacatagc 2820

cccttagcca gttgtatatt attctt 2846

<210> 6
<211> 3167
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 6
gcgagagcac gcggaggagc gtgcgcgggg gccccgggag acggcggcgg tggcggcgcg 60

ggcagagcaa ggacgcggcg gatcccactc gcacagcagc gcactcggtg ccccgcgcag 120

ggtcgcgatg ctgcccggtt tggcactgct cctgctggcc gcctggacgg ctcgggcgct 180

ggaggtctac cctgaactgc agatcaccaa tgtggtagaa gccaaccaac cagtgaccat 240

ccagaactgg tgcaagcggg gccgcaagca gtgcaagacc catccccact ttgtgattcc 300

ctaccgctgc ttagttggtg agtttgtaag tgatgccctt ctcgttcctg acaagtgcaa 360

attcttacac caggagagga tggatgtttg cgaaactcat cttcactggc acaccgtcgc 420

caaagagaca tgcagtgaga agagtaccaa cttgcatgac tacggcatgt tgctgccctg 480

cggaattgac aagttccgag gggtagagtt tgtgtgttgc ccactggctg aagaaagtga 540

caatgtggat tctgctgatg cggaggagga tgactcggat gtctggtggg gcggagcaga 600

cacagactat gcagatggga gtgaagacaa agtagtagaa gtagcagagg aggaagaagt 660

ggctgaggtg gaagaagaag aagccgatga tgacgaggac gatgaggatg gtgatgaggt 720

agaggaagag gctgaggaac cctacgaaga agccacagag agaaccacca gcattgccac 780

caccaccacc accaccacag agtctgtgga agaggtggtt cgagttccta caacagcagc 840

cagtacccct gatgccgttg acaagtatct cgagacacct ggggatgaga atgaacatgc 900

ccatttccag aaagccaaag agaggcttga ggccaagcac cgagagagaa tgtcccaggt 960

catgagagaa tgggaagagg cagaacgtca agcaaagaac ttgcctaaag ctgataagaa 1020

ggcagttatc cagcatttcc aggagaaagt ggaatctttg gaacaggaag cagccaacga 1080

gagacagcag ctggtggaga cacacatggc cagagtggaa gccatgctca atgaccgccg 1140

ccgcctggcc ctggagaact acatcaccgc tctgcaggct gttcctcctc ggcctcgtca 1200

cgtgttcaat atgctaaaga agtatgtccg cgcagaacag aaggacagac agcacaccct 1260

aaagcatttc gagcatgtgc gcatggtgga tcccaagaaa gccgctcaga tccggtccca 1320

ggttatgaca cacctccgtg tgatttatga gcgcatgaat cagtctctct ccctgctcta 1380

caacgtgcct gcagtggccg aggagattca ggatgaagtt gatgagctgc ttcagaaaga 1440

gcaaaactat tcagatgacg tcttggccaa catgattagt gaaccaagga tcagttacgg 1500

aaacgatgct ctcatgccat ctttgaccga aacgaaaacc accgtggagc tccttcccgt 1560

gaatggagag ttcagcctgg acgatctcca gccgtggcat tcttttgggg ctgactctgt 1620

gccagccaac acagaaaacg aagttgagcc tgttgatgcc cgccctgctg ccgaccgagg 1680

actgaccact cgaccaggtt ctgggttgac aaatatcaag acggaggaga tctctgaagt 1740

gaagatggat gcagaattcc gacatgactc aggatatgaa gttcatcatc aaaaattggt 1800

gttctttgca gaagatgtgg gttcaaacaa aggtgcaatc attggactca tggtgggcgg 1860

tgttgtcata gcgacagtga tcgtcatcac cttggtgatg ctgaagaaga aacagtacac 1920

atccattcat catggtgtgg tggaggttga cgccgctgtc accccagagg agcgccacct 1980

gtccaagatg cagcagaacg gctacgaaaa tccaacctac aagttctttg agcagatgca 2040

gaactagacc cccgccacag cagcctctga agttggacag caaaaccatt gcttcactac 2100

ccatcggtgt ccatttatag aataatgtgg gaagaaacaa acccgtttta tgatttactc 2160

attatcgcct tttgacagct gtgctgtaac acaagtagat gcctgaactt gaattaatcc 2220

acacatcagt aatgtattct atctctcttt acattttggt ctctatacta cattattaat 2280

gggttttgtg tactgtaaag aatttagctg tatcaaacta gtgcatgaat agattctctc 2340

ctgattattt atcacatagc cccttagcca gttgtatatt attcttgtgg tttgtgaccc 2400

aattaagtcc tactttacat atgctttaag aatcgatggg ggatgcttca tgtgaacgtg 2460

ggagttcagc tgcttctctt gcctaagtat tcctttcctg atcactatgc attttaaagt 2520

taaacatttt taagtatttc agatgcttta gagagatttt ttttccatga ctgcatttta 2580

ctgtacagat tgctgcttct gctatatttg tgatatagga attaagagga tacacacgtt 2640

tgtttcttcg tgcctgtttt atgtgcacac attaggcatt gagacttcaa gcttttcttt 2700

ttttgtccac gtatctttgg gtctttgata aagaaaagaa tccctgttca ttgtaagcac 2760

ttttacgggg cgggtgggga ggggtgctct gctggtcttc aattaccaag aattctccaa 2820

aacaattttc tgcaggatga ttgtacagaa tcattgctta tgacatgatc gctttctaca 2880

ctgtattaca taaataaatt aaataaaata accccgggca agacttttct ttgaaggatg 2940

actacagaca ttaaataatc gaagtaattt tgggtgggga gaagaggcag attcaatttt 3000

ctttaaccag tctgaagttt catttatgat acaaaagaag atgaaaatgg aagtggcaat 3060

ataaggggat gaggaaggca tgcctggaca aacccttctt ttaagatgtg tcttcaattt 3120

gtataaaatg gtgttttcat gtaaataaat acattcttgg aggagca 3167

<210> 7
<211> 2366
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 7
gatcccactc gcacagcagc gcactcggtg ccccgcgcag ggtcgcgatg ctgcccggtt 60

tggcactgct cctgctggcc gcctggacgg ctcgggcgct ggaggtaccc actgatggta 120

atgctggcct gctggctgaa ccccagattg ccatgttctg tggcagactg aacatgcaca 180

tgaatgtcca gaatgggaag tgggattcag atccatcagg gaccaaaacc tgcattgata 240

ccaaggaagg catcctgcag tattgccaag aagtctaccc tgaactgcag atcaccaatg 300

tggtagaagc caaccaacca gtgaccatcc agaactggtg caagcggggc cgcaagcagt 360

gcaagaccca tccccacttt gtgattccct accgctgctt agttggtgag tttgtaagtg 420

atgcccttct cgttcctgac aagtgcaaat tcttacacca ggagaggatg gatgtttgcg 480

aaactcatct tcactggcac accgtcgcca aagagacatg cagtgagaag agtaccaact 540

tgcatgacta cggcatgttg ctgccctgcg gaattgacaa gttccgaggg gtagagtttg 600

tgtgttgccc actggctgaa gaaagtgaca atgtggattc tgctgatgcg gaggaggatg 660

actcggatgt ctggtggggc ggagcagaca cagactatgc agatgggagt gaagacaaag 720

tagtagaagt agcagaggag gaagaagtgg ctgaggtgga agaagaagaa gccgatgatg 780

acgaggacga tgaggatggt gatgaggtag aggaagaggc tgaggaaccc tacgaagaag 840

ccacagagag aaccaccagc attgccacca ccaccaccac caccacagag tctgtggaag 900

aggtggttcg agaggtgtgc tctgaacaag ccgagacggg gccgtgccga gcaatgatct 960

cccgctggta ctttgatgtg actgaaggga agtgtgcccc attcttttac ggcggatgtg 1020

gcggcaaccg gaacaacttt gacacagaag agtactgcat ggccgtgtgt ggcagcgcca 1080

tgtcccaaag tttactcaag actacccagg aacctcttgc ccgagatcct gttaaacttc 1140

ctacaacagc agccagtacc cctgatgccg ttgacaagta tctcgagaca cctggggatg 1200

agaatgaaca tgcccatttc cagaaagcca aagagaggct tgaggccaag caccgagaga 1260

gaatgtccca ggtcatgaga gaatgggaag aggcagaacg tcaagcaaag aacttgccta 1320

aagctgataa gaaggcagtt atccagcatt tccaggagaa agtggaatct ttggaacagg 1380

aagcagccaa cgagagacag cagctggtgg agacacacat ggccagagtg gaagccatgc 1440

tcaatgaccg ccgccgcctg gccctggaga actacatcac cgctctgcag gctgttcctc 1500

ctcggcctcg tcacgtgttc aatatgctaa agaagtatgt ccgcgcagaa cagaaggaca 1560

gacagcacac cctaaagcat ttcgagcatg tgcgcatggt ggatcccaag aaagccgctc 1620

agatccggtc ccaggttatg acacacctcc gtgtgattta tgagcgcatg aatcagtctc 1680

tctccctgct ctacaacgtg cctgcagtgg ccgaggagat tcaggatgaa gttgatgagc 1740

tgcttcagaa agagcaaaac tattcagatg acgtcttggc caacatgatt agtgaaccaa 1800

ggatcagtta cggaaacgat gctctcatgc catctttgac cgaaacgaaa accaccgtgg 1860

agctccttcc cgtgaatgga gagttcagcc tggacgatct ccagccgtgg cattcttttg 1920

gggctgactc tgtgccagcc aacacagaaa acgaaggttc tgggttgaca aatatcaaga 1980

cggaggagat ctctgaagtg aagatggatg cagaattccg acatgactca ggatatgaag 2040

ttcatcatca aaaattggtg ttctttgcag aagatgtggg ttcaaacaaa ggtgcaatca 2100

ttggactcat ggtgggcggt gttgtcatag cgacagtgat cgtcatcacc ttggtgatgc 2160

tgaagaagaa acagtacaca tccattcatc atggtgtggt ggaggttgac gccgctgtca 2220

ccccagagga gcgccacctg tccaagatgc agcagaacgg ctacgaaaat ccaacctaca 2280

agttctttga gcagatgcag aactagaccc ccgccacagc agcctctgaa gttggacagc 2340

aaaaccattg cttcactacc catcgg 2366

<210> 8

<400> 8
000

<210> 9

<400> 9
000

<210> 10

<400> 10
000

<210> 11

<400> 11
000

<210> 12
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 12
caatgcaggt tttggtcc 18

<210> 13
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 13
ccagttctgg atggtcac 18

<210> 14
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 14
ggccccgctt gcaccagt 18

<210> 15
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 15
cactgcttgc ggccccgc 18

<210> 16
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 16
atgtctcttt ggcgacgg 18

<210> 17
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 17
atgacctggg acattctc 18

<210> 18

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 18
cccattctct catgacct 18

<210> 19
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 19
tagggtgtgc tgtctgtc 18

<210> 20
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 20
cacgggaagg agctccac 18

<210> 21
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 21
gtgccaaacc gggcagca 18

<210> 22
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 22
gccgtccagg cggccagc 18

<210> 23
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 23
agtgggtacc tccagcgc 18

<210> 24
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 24
gccagcatta ccatcagt 18

<210> 25
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 25
gatgccttcc ttggtatc 18

<210> 26
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 26
agacttcttg gcaatact 18

<210> 27
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 27
ctgcagttca gggtagac 18

<210> 28
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 28
tggttggctt ctaccaca 18

<210> 29
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 29
ggtcactggt tggttggc 18

<210> 30
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 30
atgggtcttg cactgctt 18

<210> 31
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 31
aagcagcggt agggaatc 18

<210> 32
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 32
tcaccaacta agcagcgg 18

<210> 33
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 33
gaatttgcac ttgtcagg 18

<210> 34
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 34

tcgcaaacat ccatcctc 18

<210> 35
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 35
cagtgaagat gagtttcg 18

<210> 36
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 36
catgcaagtt ggtactct 18

<210> 37
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 37
cagcaacatg ccgtagtc 18

<210> 38
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 38
tgtcaattcc gcagggca 18

<210> 39
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 39
tacccctcgg aacttgtc 18

<210> 40
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 40
tcagccagtg ggcaacac 18

<210> 41
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 41
atccgagtca tcctcctc 18

<210> 42
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 42
ctccgcccca ccagacat 18

<210> 43

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 43
atctgcatag tctgtgtc 18

<210> 44
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 44
gtcatcatcg gcttcttc 18

<210> 45
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 45
ggtactggct gctgttgt 18

<210> 46
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 46
gtctcgagat acttgtca 18

<210> 47
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 47
tgggcatgtt cattctca 18

<210> 48
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 48
ttctctctcg gtgcttgg 18

<210> 49
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 49
gcggtgatgt agttctcc 18

<210> 50
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 50
gccgaggagg aacagcct 18

<210> 51
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 51
ttctgcgcgg acatactt 18

<210> 52
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 52
cgcacatgct cgaaatgc 18

<210> 53
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 53
gatccaccat gcgcacat 18

<210> 54
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 54
ggctttcttg ggatccac 18

<210> 55
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 55
ccggatctga gcggcttt 18

<210> 56
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 56
cctgggaccg gatctgag 18

<210> 57
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 57
aaatcacacg gaggtgtg 18

<210> 58
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 58
gactgattca tgcgctca 18

<210> 59
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 59

tcactaatca tgttggcc 18

<210> 60
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 60
gtaactgatc cttggttc 18

<210> 61
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 61
gtttcggtca aagatggc 18

<210> 62
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 62
tgccacggct ggagatcg 18

<210> 63
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 63
ggcgggcatc aacaggct 18

<210> 64
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 64
ggtcagtcct cggtcggc 18

<210> 65
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 65
tggtcgagtg gtcagtcc 18

<210> 66
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 66
cccagaacct ggtcgagt 18

<210> 67
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 67
gagatctcct ccgtcttg 18

<210> 68

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 68
gagtcatgtc ggaattct 18

<210> 69
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 69
gatgaacttc atatcctg 18

<210> 70
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 70
ccaatgattg cacctttg 18

<210> 71
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 71
gcccaccatg agtccaat 18

<210> 72
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 72
tatgacaaca ccgcccac 18

<210> 73
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 73
gtgatgacga tcactgtc 18

<210> 74
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 74
agccgttctg ctgcatct 18

<210> 75
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 75
cctctcgaac cacctctt 18

<210> 76
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 76
gttcagagca cacctctc 18

<210> 77
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 77
cccgtctcgg cttgttca 18

<210> 78
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 78
tcggcacggc cccgtctc 18

<210> 79
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 79
cgggagatca ttgctcgg 18

<210> 80
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 80
tcaaagtacc agcgggag 18

<210> 81
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 81
acatccgccg taaaagaa 18

<210> 82
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 82
gtgtcaaagt tgttccgg 18

<210> 83
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 83
acacggccat gcagtact 18

<210> 84
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 84

ttgagtaaac tttgggac 18

<210> 85
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 85
tcgggcaaga ggttcctg 18

<210> 86
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 86
acaggatctc gggcaaga 18

<210> 87
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 87
acaagtcctc taattggt 18

<210> 88
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 88
gcaccagttc tggatggt 18

<210> 89
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 89
gcggccccgc ttgcacca 18

<210> 90
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 90
gcatgtctct ttggcgac 18

<210> 91
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 91
catcaaagta ccagcggg 18

<210> 92
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 92
tcatgacctg ggacattc 18

<210> 93

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 93
cagtgccaaa ccgggcag 18

<210> 94
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 94
gagccgtcca ggcggcca 18

<210> 95
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 95
cagtgggtac ctccagcg 18

<210> 96
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 96
ggttcagcca gcaggcca 18

<210> 97
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 97
ggtatcaatg caggtttt 18

<210> 98
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 98
ggatgccttc cttggtat 18

<210> 99
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 99
gggtagactt cttggcaa 18

<210> 100
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 100
gtgatctgca gttcaggg 18

<210> 101
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 101
gttggttggc ttctacca 18

<210> 102
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 102
ggatggtcac tggttggt 18

<210> 103
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 103
gcactgcttg cggccccg 18

<210> 104
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 104
ggatgggtct tgcactgc 18

<210> 105
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 105
ctaagcagcg gtagggaa 18

<210> 106
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 106
actcaccaac taagcagc 18

<210> 107
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 107
ggtgtaagaa tttgcact 18

<210> 108
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 108
tttcgcaaac atccatcc 18

<210> 109
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 109

ggtgtgccag tgaagatg 18

<210> 110
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 110
gccgtagtca tgcaagtt 18

<210> 111
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 111
cgcagggcag caacatgc 18

<210> 112
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 112
cttgtcaatt ccgcaggg 18

<210> 113
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 113
ctacccctcg gaacttgt 18

<210> 114
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 114
ccgcatcagc agaatcca 18

<210> 115
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 115
catccgagtc atcctcct 18

<210> 116
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 116
ctgctccgcc ccaccaga 18

<210> 117
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 117
ccatctgcat agtctgtg 18

<210> 118

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 118
cgtagggttc ctcagcct 18

<210> 119
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 119
gggtactggc tgctgttg 18

<210> 120
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 120
ggtgtctcga gatacttg 18

<210> 121
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 121
ggtgcttggc ctcaagcc 18

<210> 122
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 122
cattctctct cggtgctt 18

<210> 123
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 123
gagcggtgat gtagttct 18

<210> 124
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 124
cgtgacgagg ccgaggag 18

<210> 125
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 125
gttctgcgcg gacatact 18

<210> 126
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 126
tttagggtgt gctgtctg 18

<210> 127
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 127
tgcgcacatg ctcgaaat 18

<210> 128
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 128
ggatccacca tgcgcaca 18

<210> 129
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 129
gcggctttct tgggatcc 18

<210> 130
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 130
accggatctg agcggctt 18

<210> 131
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 131
aacctgggac cggatctg 18

<210> 132
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 132
cataaatcac acggaggt 18

<210> 133
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 133
gagactgatt catgcgct 18

<210> 134
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 134

ggttcactaa tcatgttg 18

<210> 135
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 135
ccgtaactga tccttggt 18

<210> 136
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 136
gctccacggt ggttttcg 18

<210> 137
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 137
cattcacggg aaggagct 18

<210> 138
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 138
atgccacggc tggagatc 18

<210> 139
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 139
tcggtcggca gcagggcg 18

<210> 140
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 140
tggtcagtcc tcggtcgg 18

<210> 141
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 141
cctggtcgag tggtcagt 18

<210> 142
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 142
caacccagaa cctggtcg 18

<210> 143

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 143
cagagatctc ctccgtct 18

<210> 144
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 144
tcctgagtca tgtcggaa 18

<210> 145
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 145
gatgatgaac ttcatatc 18

<210> 146
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 146
gtccaatgat tgcacctt 18

<210> 147
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 147
ccgcccacca tgagtcca 18

<210> 148
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 148
gctatgacaa caccgccc 18

<210> 149
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 149
aggtgatgac gatcactg 18

<210> 150
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 150
gtagccgttc tgctgcat 18

<210> 151
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 151
cacctctcga accacctc 18

<210> 152
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 152
cttgttcaga gcacacct 18

<210> 153
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 153
gccccgtctc ggcttgtt 18

<210> 154
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 154
ttgctcggca cggccccg 18

<210> 155
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 155
gcgggagatc attgctcg 18

<210> 156
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 156
gccacatccg ccgtaaaa 18

<210> 157
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 157
ctgtgtcaaa gttgttcc 18

<210> 158
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 158
cacacggcca tgcagtac 18

<210> 159
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 159

gggtagtctt gagtaaac 18

<210> 160
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 160
ctcgggcaag aggttcct 18

<210> 161
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 161
ttaacaggat ctcgggca 18

<210> 162
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 162
accaacaagt cctctaat 18

<210> 163
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 163
ttgcaccagt tctggatg 18

<210> 164
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 164
ttgcggcccc gcttgcac 18

<210> 165
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 165
ctgcatgtct ctttggcg 18

<210> 166
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 166
gacattctct ctcggtgc 18

<210> 167
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 167
aacctggtcg agtggtca 18

<210> 168

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 168
gcagtgccaa accgggca 18

<210> 169
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 169
cccgagccgt ccaggcgg 18

<210> 170
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 170
atcagtgggt acctccag 18

<210> 171
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 171
agaacatggc aatctggg 18

<210> 172
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 172
ttggtatcaa tgcaggtt 18

<210> 173
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 173
atactgcagg atgccttc 18

<210> 174
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 174
agggtagact tcttggca 18

<210> 175
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 175
ggtgatctgc agttcagg 18

<210> 176
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 176
ggttggttgg cttctacc 18

<210> 177
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 177
ctggatggtc actggttg 18

<210> 178
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 178
ttgcactgct tgcggccc 18

<210> 179
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 179
tagggaatca caaagtgg 18

<210> 180
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 180
actaagcagc ggtaggga 18

<210> 181
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 181
tcaggaacga gaagggca 18

<210> 182
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 182
cctggtgtaa gaatttgc 18

<210> 183
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 183
gagtttcgca aacatcca 18

<210> 184
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 184

cggtgtgcca gtgaagat 18

<210> 185
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 185
tgccgtagtc atgcaagt 18

<210> 186
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 186
ccgcagggca gcaacatg 18

<210> 187
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 187
ggaacttgtc aattccgc 18

<210> 188
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 188
actctacccc tcggaact 18

<210> 189
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 189
cctccgcatc agcagaat 18

<210> 190
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 190
cagacatccg agtcatcc 18

<210> 191
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 191
tgtgtctgct ccgcccca 18

<210> 192
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 192
cccatctgca tagtctgt 18

<210> 193

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 193
tcgaaccacc tcttccac 18

<210> 194
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 194
ttgtcaacgg catcaggg 18

<210> 195
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 195
caggtgtctc gagatact 18

<210> 196
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 196
cggtgcttgg cctcaagc 18

<210> 197
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 197
tggataactg ccttctta 18

<210> 198
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 198
cagagcggtg atgtagtt 18

<210> 199
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 199
ggacatactt ctttagca 18

<210> 200
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 200
tctgttctgc gcggacat 18

<210> 201
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 201
gctttagggt gtgctgtc 18

<210> 202
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 202
catgcgcaca tgctcgaa 18

<210> 203
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 203
gggatccacc atgcgcac 18

<210> 204
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 204
gagcggcttt cttgggat 18

<210> 205
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 205
gaccggatct gagcggct 18

<210> 206
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 206
taacctggga ccggatct 18

<210> 207
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 207
gctcataaat cacacgga 18

<210> 208
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 208
tcggccactg caggcacg 18

<210> 209
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 209

cttggttcac taatcatg 18

<210> 210
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 210
tccgtaactg atccttgg 18

<210> 211
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 211
aggagctcca cggtggtt 18

<210> 212
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 212
ccattcacgg gaaggagc 18

<210> 213
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 213
gaatgccacg gctggaga 18

<210> 214
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 214
cctcggtcgg cagcaggg 18

<210> 215
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 215
agtggtcagt cctcggtc 18

<210> 216
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 216
tgatatttgt caacccag 18

<210> 217
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 217
ttcagagatc tcctccgt 18

<210> 218

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 218
atcctgagtc atgtcgga 18

<210> 219
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 219
acctttgttt gaacccac 18

<210> 220
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 220
gagtccaatg attgcacc 18

<210> 221
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 221
acaccgccca ccatgagt 18

<210> 222
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 222
tcgctatgac aacaccgc 18

<210> 223
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 223
atggatgtgt actgtttc 18

<210> 224
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 224
cgtagccgtt ctgctgca 18

<210> 225
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 225
cacacctctc gaaccacc 18

<210> 226
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 226
gcttgttcag agcacacc 18

<210> 227
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 227
cggccccgtc tcggcttg 18

<210> 228
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 228
cattgctcgg cacggccc 18

<210> 229
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 229
cagcgggaga tcattgct 18

<210> 230
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 230
gtcacatcaa agtaccag 18

<210> 231
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 231
cgccacatcc gccgtaaa 18

<210> 232
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 232
ccatgcagta ctcttctg 18

<210> 233
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 233
cacacacggc catgcagt 18

<210> 234
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 234

cctgggtagt cttgagta 18

<210> 235
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 235
atctcgggca agaggttc 18

<210> 236
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 236
agtttaacag gatctcgg 18

<210> 237
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 237
cttgcaccag ttctggat 18

<210> 238
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 238
gcttgcggcc ccgcttgc 18

<210> 239
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 239
gccgccacat ccgccgta 18

<210> 240
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 240
ggcggcggcg gtcattga 18

<210> 241
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 241
agcagtgcca aaccgggc 18

<210> 242
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 242
gcccgagccg tccaggcg 18

<210> 243

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 243
accatcagtg ggtacctc 18

<210> 244
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 244
tgtgcatgtt cagtctgc 18

<210> 245
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 245
ccttggtatc aatgcagg 18

<210> 246
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 246
caatactgca ggatgcct 18

<210> 247
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 247
cagggtagac ttcttggc 18

<210> 248
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 248
tggtgatctg cagttcag 18

<210> 249
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 249
ctggttggtt ggcttcta 18

<210> 250
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 250
ttctggatgg tcactggt 18

<210> 251
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 251
cttgcactgc ttgcggcc 18

<210> 252
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 252
agcggtaggg aatcacaa 18

<210> 253
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 253
caactaagca gcggtagg 18

<210> 254
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 254
gtcaggaacg agaagggc 18

<210> 255
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 255
cctctcctgg tgtaagaa 18

<210> 256
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 256
agatgagttt cgcaaaca 18

<210> 257
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 257
cgacggtgtg ccagtgaa 18

<210> 258
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 258
ggtactcttc tcactgca 18

<210> 259
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 259

catgccgtag tcatgcaa 18

<210> 260
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 260
ttccgcaggg cagcaaca 18

<210> 261
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 261
tcggaacttg tcaattcc 18

<210> 262
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 262
aactctaccc ctcggaac 18

<210> 263
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 263
agtcatcctc ctccgcat 18

<210> 264
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 264
ccagacatcc gagtcatc 18

<210> 265
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 265
tctgtgtctg ctccgccc 18

<210> 266
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 266
actcccatct gcatagtc 18

<210> 267
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 267
ctcgaaccac ctcttcca 18

<210> 268

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 268
gatacttgtc aacggcat 18

<210> 269
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 269
ccccaggtgt ctcgagat 18

<210> 270
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 270
ctcggtgctt ggcctcaa 18

<210> 271
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 271
ggacattctc tctcggtg 18

<210> 272
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 272
cctgcagagc ggtgatgt 18

<210> 273
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 273
cgcggacata cttcttta 18

<210> 274
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 274
cttctgttct gcgcggac 18

<210> 275
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 275
atgctttagg gtgtgctg 18

<210> 276
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 276
ccatgcgcac atgctcga 18

<210> 277
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 277
ttgggatcca ccatgcgc 18

<210> 278
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 278
ctgagcggct ttcttggg 18

<210> 279
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 279
ggaccggatc tgagcggc 18

<210> 280
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 280
cataacctgg gaccggat 18

<210> 281
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 281
gcgctcataa atcacacg 18

<210> 282
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 282
gaatctcctc ggccactg 18

<210> 283
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 283
tccttggttc actaatca 18

<210> 284
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 284

cgtttccgta actgatcc 18

<210> 285
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 285
gaaggagctc cacggtgg 18

<210> 286
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 286
ctccattcac gggaagga 18

<210> 287
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 287
aagaatgcca cggctgga 18

<210> 288
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 288
gtcctcggtc ggcagcag 18

<210> 289
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 289
cgagtggtca gtcctcgg 18

<210> 290
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 290
gaacctggtc gagtggtc 18

<210> 291
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 291
cctccgtctt gatatttg 18

<210> 292
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 292
gtcggaattc tgcatcca 18

<210> 293

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 293
tatcctgagt catgtcgg 18

<210> 294
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 294
gcacctttgt ttgaaccc 18

<210> 295
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 295
atgagtccaa tgattgca 18

<210> 296
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 296
aacaccgccc accatgag 18

<210> 297
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 297
cactgtcgct atgacaac 18

<210> 298
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 298
ccacaccatg atgaatgg 18

<210> 299
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 299
ttgtaggttg gattttcg 18

<210> 300
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 300
gcacacctct cgaaccac 18

<210> 301
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 301
tcggcttgtt cagagcac 18

<210> 302
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 302
cacggccccg tctcggct 18

<210> 303
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 303
atcattgctc ggcacggc 18

<210> 304
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 304
taccagcggg agatcatt 18

<210> 305
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 305
cagtcacatc aaagtacc 18

<210> 306
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 306
ggccatgcag tactcttc 18

<210> 307
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 307
cgctgccaca cacggcca 18

<210> 308
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 308
tcctgggtag tcttgagt 18

<210> 309
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 309

gatctcgggc aagaggtt 18

<210> 310
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 310
ggaagtttaa caggatct 18

<210> 311
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 311
gttctggatg gtcactgg 18

<210> 312
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 312
cgcttgcacc agttctgg 18

<210> 313
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 313
ctgcttgcgg ccccgctt 18

<210> 314
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 314
gtcataacct gggaccgg 18

<210> 315
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 315
ggagcagtgc caaaccgg 18

<210> 316
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 316
cgcccgagcc gtccaggc 18

<210> 317
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 317
gcattaccat cagtgggt 18

<210> 318

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 318
ggtccctgat ggatctga 18

<210> 319
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 319
cttccttggt atcaatgc 18

<210> 320
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 320
gcaatactgc aggatgcc 18

<210> 321
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 321
gcagttcagg gtagactt 18

<210> 322
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 322
cttctaccac attggtga 18

<210> 323
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 323
tcactggttg gttggctt 18

<210> 324
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 324
gtcttgcact gcttgcgg 18

<210> 325
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 325
cagcggtagg gaatcaca 18

<210> 326
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 326
ccaactaagc agcggtag 18

<210> 327
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 327
cacttgtcag gaacgaga 18

<210> 328
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 328
atcctctcct ggtgtaag 18

<210> 329
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 329
gaagatgagt ttcgcaaa 18

<210> 330
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 330
gcgacggtgt gccagtga 18

<210> 331
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 331
gttggtactc ttctcact 18

<210> 332
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 332
acatgccgta gtcatgca 18

<210> 333
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 333
aattccgcag ggcagcaa 18

<210> 334
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 334

ccccctcggaa cttgtcaa 18

<210> 335
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 335
caaactctac ccctcgga 18

<210> 336
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 336
gagtcatcct cctccgca 18

<210> 337
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 337
caccagacat ccgagtca 18

<210> 338
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 338
agtctgtgtc tgctccgc 18

<210> 339
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 339
cactcccatc tgcatagt 18

<210> 340
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 340
ggctgctgtt gtaggaac 18

<210> 341
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 341
gagatacttg tcaacggc 18

<210> 342
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 342
tccccaggtg tctcgaga 18

<210> 343

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 343
ctctcggtgc ttggcctc 18

<210> 344
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 344
gggacattct ctctcggt 18

<210> 345
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 345
ggtgatgtag ttctccag 18

<210> 346
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 346
gcctgcagag cggtgatg 18

<210> 347
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 347
tgcgcggaca tacttctt 18

<210> 348
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 348
gtccttctgt tctgcgcg 18

<210> 349
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 349
gctcgaaatg ctttaggg 18

<210> 350
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 350
ccaccatgcg cacatgct 18

<210> 351
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 351
cttgggatcc accatgcg 18

<210> 352
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 352
atctgagcgg ctttcttg 18

<210> 353
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 353
tgggaccgga tctgagcg 18

<210> 354
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 354
catgcgctca taaatcac 18

<210> 355
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 355
ctgaatctcc tcggccac 18

<210> 356
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 356
gatccttggt tcactaat 18

<210> 357
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 357
gatggcatga gagcatcg 18

<210> 358
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 358
gggaaggagc tccacggt 18

<210> 359
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 359

ctctccattc acgggaag 18

<210> 360
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 360
ccaaaagaat gccacggc 18

<210> 361
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 361
cagtcctcgg tcggcagc 18

<210> 362
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 362
gtcgagtggt cagtcctc 18

<210> 363
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 363
cagaacctgg tcgagtgg 18

<210> 364
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 364
tctcctccgt cttgatat 18

<210> 365
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 365
tgtcggaatt ctgcatcc 18

<210> 366
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 366
catatcctga gtcatgtc 18

<210> 367
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 367
ttgcaccttt gtttgaac 18

<210> 368

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 368
ccatgagtcc aatgattg 18

<210> 369
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 369
caacaccgcc caccatga 18

<210> 370
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 370
cgatcactgt cgctatga 18

<210> 371
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 371
cgttctgctg catcttgg 18

<210> 372
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 372
agaacttgta ggttggat 18

<210> 373
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 373
gagcacacct ctcgaacc 18

<210> 374
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 374
tctcggcttg ttcagagc 18

<210> 375
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 375
gcacggcccc gtctcggc 18

<210> 376
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 376
ggagatcatt gctcggca 18

<210> 377
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 377
agtaccagcg ggagatca 18

<210> 378
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 378
gggcacactt cccttcag 18

<210> 379
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 379
tgccgccaca tccgccgt 18

<210> 380
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 380
acggccatgc agtactct 18

<210> 381
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 381
gcgctgccac acacggcc 18

<210> 382
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 382
ggttcctggg tagtcttg 18

<210> 383
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 383
ggatctcggg caagaggt 18

<210> 384
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 384

ggctgctgtt gtaggaag 18

<210> 385
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 385
gcagttcagg gtagacct 18

<210> 386
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 386
cagttctgga tggtcact 18

<210> 387
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 387
ccgcttgcac cagttctg 18

<210> 388
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 388
gtctctttgg cgacggtg 18

<210> 389
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 389
ccgccgtaaa agaatggg 18

<210> 390
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 390
gacctgggac attctctc 18

<210> 391
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 391
caggagcagt gccaaacc 18

<210> 392
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 392
gcgcccgagc cgtccagg 18

<210> 393

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 393
ccagcattac catcagtg 18

<210> 394
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 394
ggttttggtc cctgatgg 18

<210> 395
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 395
gccttccttg gtatcaat 18

<210> 396
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 396
tggcaatact gcaggatg 18

<210> 397
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 397
tgcagttcag ggtagact 18

<210> 398
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 398
ggttggcttc taccacat 18

<210> 399
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 399
gtcactggtt ggttggct 18

<210> 400
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 400
actgcttgcg gccccgct 18

<210> 401
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 401
gggtcttgca ctgcttgc 18

<210> 402
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 402
gcagcggtag ggaatcac 18

<210> 403
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 403
caccaactaa gcagcggt 18

<210> 404
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 404
tgcacttgtc aggaacga 18

<210> 405
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 405
ccatcctctc ctggtgta 18

<210> 406
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 406
gtgaagatga gtttcgca 18

<210> 407
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 407
gcaagttggt actcttct 18

<210> 408
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 408
caacatgccg tagtcatg 18

<210> 409
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 409

tcaattccgc agggcagc 18

<210> 410
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 410
acccctcgga acttgtca 18

<210> 411
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 411
acaaactcta cccctcgg 18

<210> 412
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 412
ccgagtcatc ctcctccg 18

<210> 413
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 413
ccgccccacc agacatcc 18

<210> 414
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 414
tgcatagtct gtgtctgc 18

<210> 415
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 415
tcactcccat ctgcatag 18

<210> 416
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 416
tactggctgc tgttgtag 18

<210> 417
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 417
ctcgagatac ttgtcaac 18

<210> 418

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 418
atccccaggt gtctcgag 18

<210> 419
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 419
ctctctcggt gcttggcc 18

<210> 420
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 420
cggtgatgta gttctcca 18

<210> 421
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 421
cgaggaggaa cagcctgc 18

<210> 422
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 422
ctgcgcggac atacttct 18

<210> 423
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 423
ctgtccttct gttctgcg 18

<210> 424
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 424
atgctcgaaa tgctttag 18

<210> 425
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 425
atccaccatg cgcacatg 18

<210> 426
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 426
ttcttgggat ccaccatg 18

<210> 427
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 427
gatctgagcg gctttctt 18

<210> 428
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 428
ctgggaccgg atctgagc 18

<210> 429
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 429
acacggaggt gtgtcata 18

<210> 430
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 430
ttcatgcgct cataaatc 18

<210> 431
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 431
tcctgaatct cctcggcc 18

<210> 432
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 432
actgatcctt ggttcact 18

<210> 433
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 433
cggtcaaaga tggcatga 18

<210> 434
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 434

cgggaaggag ctccacgg 18

<210> 435
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 435
gaactctcca ttcacggg 18

<210> 436
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 436
tcaacaggct caacttcg 18

<210> 437
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 437
gtcagtcctc ggtcggca 18

<210> 438
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 438
ggtcgagtgg tcagtcct 18

<210> 439
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 439
ccagaacctg gtcgagtg 18

<210> 440
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 440
atctcctccg tcttgata 18

<210> 441
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 441
gtcatgtcgg aattctgc 18

<210> 442
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 442
gaacttcata tcctgagt 18

<210> 443

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 443
gattgcacct ttgtttga 18

<210> 444
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 444
caccatgagt ccaatgat 18

<210> 445
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 445
tgacaacacc gcccacca 18

<210> 446
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 446
atgacgatca ctgtcgct 18

<210> 447
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 447
gccgttctgc tgcatctt 18

<210> 448
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 448
tctcgaacca cctcttcc 18

<210> 449
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 449
tcagagcaca cctctcga 18

<210> 450
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 450
ccgtctcggc ttgttcag 18

<210> 451
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 451
ggcacggccc cgtctcgg 18

<210> 452
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 452
gggagatcat tgctcggc 18

<210> 453
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 453
caaagtacca gcgggaga 18

<210> 454
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 454
ggttgccgcc acatccgc 18

<210> 455
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 455
cacggccatg cagtactc 18

<210> 456
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 456
aactttggga catggcgc 18

<210> 457
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 457
gaggttcctg ggtagtct 18

<210> 458
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 458
caggatctcg ggcaagag 18

<210> 459
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 459

aagtcctcta attggtcc 18

<210> 460
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 460
ggaactcgaa ccacctct 18

<210> 461
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 461
taggaactcg aaccacct 18

<210> 462
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 462
gtaggaactc gaaccacc 18

<210> 463
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 463
gttgtaggaa ctcgaacc 18

<210> 464
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 464
gctgttgtag gaactcga 18

<210> 465
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 465
ctgctgttgt aggaactc 18

<210> 466
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 466
cagtgggtac atagttga 18

<210> 467
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 467
ccatcagtgg gtacatag 18

<210> 468

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 468
ctgttgtagg aatggcgc 18

<210> 469
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 469
ggctgctgtt gtaggaat 18

<210> 470
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 470
agggtagacc tccagcgc 18

<210> 471
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 471
tcagggtaga cctccagc 18

<210> 472
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 472
gttcagggta gacctcca 18

<210> 473
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 473
cagttcaggg tagacctc 18

<210> 474
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 474
gtcaacccag aaccttcg 18

<210> 475
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 475
tgtctctttg gcgacggt 18

<210> 476
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 476
catgtctctt tggcgacg 18

<210> 477
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 477
tgcatgtctc tttggcga 18

<210> 478
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 478
gtctgctccg ccccacca 18

<210> 479
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 479
gtgtctgctc cgccccac 18

<210> 480
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 480
ctgtgtctgc tccgcccc 18

<210> 481
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 481
gtctgtgtct gctccgcc 18

<210> 482
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 482
tagtctgtgt ctgctccg 18

<210> 483
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 483
atagtctgtg tctgctcc 18

<210> 484
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 484

catagtctgt gtctgctc 18

<210> 485
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 485
gcatagtctg tgtctgct 18

<210> 486
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 486
ctgcatagtc tgtgtctg 18

<210> 487
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 487
tcccatctgc atagtctg 18

<210> 488
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 488
gtgtcataac ctgggacc 18

<210> 489
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 489
gtgtgtcata acctggga 18

<210> 490
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 490
aggtgtgtca taacctgg 18

<210> 491
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 491
ggaggtgtgt cataacct 18

<210> 492
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 492
acggaggtgt gtcataac 18

<210> 493

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 493
tcacacggag gtgtgtca 18

<210> 494
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 494
aatcacacgg aggtgtgt 18

<210> 495
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 495
taaatcacac ggaggtgt 18

<210> 496
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 496
ataaatcaca cggaggtg 18

<210> 497
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 497
tcataaatca cacggagg 18

<210> 498
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 498
ctcataaatc acacggag 18

<210> 499
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 499
cgctcataaa tcacacgg 18

<210> 500
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 500
tgcgctcata aatcacac 18

<210> 501
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 501
atgcgctcat aaatcaca 18

<210> 502
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 502
tgtctctttg gcgacggtgt 20

<210> 503
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 503
tgcatgtctc tttggcgacg 20

<210> 504
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 504
actgcatgtc tctttggcga 20

<210> 505
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 505
gtctgtgtct gctccgcccc 20

<210> 506
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 506
tagtctgtgt ctgctccgcc 20

<210> 507
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 507
ctgcatagtc tgtgtctgct 20

<210> 508
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 508
cgctcataaa tcacacggag 20

<210> 509
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 509

gcgctcataa atcacacgga 20

<210> 510
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 510
tgcgctcata aatcacacgg 20

<210> 511
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 511
gctcataaat cacacggagg 20

<210> 512
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 512
ctcataaatc acacggaggt 20

<210> 513
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 513
tgcatagtct gtgtctgctc 20

<210> 514
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 514
gcatagtctg tgtctgctcc 20

<210> 515
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 515
tctgcatagt ctgtgtctgc 20

<210> 516
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 516
atctgcatag tctgtgtctg 20

<210> 517
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 517
agcagugcca aaccgggcag cau 23

<210> 518

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 518
aucgcgaccc ugcgcggggc acc 23

<210> 519
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 519
gccguccagg cggccagcag gag 23

<210> 520
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 520
uugucaacgg caucaggggu acu 23

<210> 521
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 521
aaaugggcau guucauucuc auc 23

<210> 522
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 522
uccccaggug ucucgagaua cuu 23

<210> 523
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 523
agccucucuu uggcuuucug gaa 23

<210> 524
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 524
cucucucggu gcuuggccuc aag 23

<210> 525
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 525
agcaggccag cauuaccauc agu 23

<210> 526
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 526
guggguaccu ccagcgcccg agc 23

<210> 527
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 527
ccauucugga cauucaugug cau 23

<210> 528
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 528
auguucaguc ugccacagaa cau 23

<210> 529
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 529
auggcaaucu gggguucagc cag 23

<210> 530
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 530
ucucucauga ccugggacau ucu 23

<210> 531
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 531
ugacguucug ccucuuccca uuc 23

<210> 532
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 532
gcuuuaggca aguucuuugc uug 23

<210> 533
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 533
gauggaucug aaucccacuu ccc 23

<210> 534
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 534

uggauaacug ccuucuuauc agc 23

<210> 535
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 535
uccacuuucu ccuggaaaug cug 23

<210> 536
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 536
gcugcuuccu guuccaaaga uuc 23

<210> 537
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 537
ucaaugcagg uuuugguccc uga 23

<210> 538
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 538
ggguagacuu cuuggcaaua cug 23

<210> 539
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 539
ugcaggaugc cuuccuuggu auc 23

<210> 540
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 540
acauugguga ucugcaguuc agg 23

<210> 541
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 541
acugguuggu uggcuucuac cac 23

<210> 542
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 542
accagcugcu gucucucguu ggc 23

<210> 543

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 543
uugcaccagu ucuggauggu cac 23

<210> 544
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 544
uugcacugcu ugcggccccg cuu 23

<210> 545
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 545
cggucauuga gcauggcuuc cac 23

<210> 546
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 546
acucuggcca ugugugucuc cac 23

<210> 547
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 547
uucuccaggg ccaggcggcg gcg 23

<210> 548
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 548
aucacaaagu ggggaugggu cuu 23

<210> 549
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 549
gccugcagag cggugaugua guu 23

<210> 550
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 550
ugacgaggcc gaggaggaac agc 23

<210> 551
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 551
agggcaucac uuacaaacuc acc 23

<210> 552
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 552
ccaacuaagc agcgguaggg aau 23

<210> 553
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 553
auccucuccu gguguaagaa uuu 23

<210> 554
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 554
uugcacuugu caggaacgag aag 23

<210> 555
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 555
agaugaguuu cgcaaacauc cau 23

<210> 556
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 556
uucuuuagca uauugaacac gug 23

<210> 557
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 557
uucuguucug cgcggacaua cuu 23

<210> 558
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 558
uuggcgacgg ugugccagug aag 23

<210> 559
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 559

cucuucucac ugcaugucuc uuu 23

<210> 560
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 560
uuuagggugu gcugucuguc cuu 23

<210> 561
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 561
augcgcacau gcucgaaaug cuu 23

<210> 562
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 562
gcggcuuucu ugggauccac cau 23

<210> 563
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 563
auaaccuggg accggaucug agc 23

<210> 564
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 564
uaaaucacac ggaggugugu cau 23

<210> 565
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 565
agagacugau ucaugcgcuc aua 23

<210> 566
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 566
ggcacguugu agagcaggga gag 23

<210> 567
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 567
ugaaucuccu cggccacugc agg 23

<210> 568

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 568
agcagcucau caacuucauc cug 23

<210> 569
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 569
gaauaguuuu gcucuuucug aag 23

<210> 570
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 570
auguuggcca agacgucauc uga 23

<210> 571
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 571
cugauccuug guucacuaau cau 23

<210> 572
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 572
augagagcau cguuuccgua acu 23

<210> 573
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 573
ggaaggagcu ccacgguggu uuu 23

<210> 574
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 574
uucguuucgg ucaaagaugg cau 23

<210> 575
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 575
ugccacggcu ggagaucguc cag 23

<210> 576
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 576
aggcugaacu cuccauucac ggg 23

<210> 577
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 577
acagagucag ccccaaaaga aug 23

<210> 578
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 578
ucguuuucug uguuggcugg cac 23

<210> 579
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 579
cgggcaucaa caggcucaac uuc 23

<210> 580
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 580
ccagaaccug gucgaguggu cag 23

<210> 581
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 581
aguccucggu cggcagcagg gcg 23

<210> 582
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 582
ccguagucau gcaaguuggu acu 23

<210> 583
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 583
auuccgcagg gcagcaacau gcc 23

<210> 584
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 584

ucuaccccuc ggaacuuguc aau 23

<210> 585
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 585
uccgucuuga uauuugucaa ccc 23

<210> 586
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 586
aucuucacuu cagagaucuc cuc 23

<210> 587
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 587
uccacauugu cacuuucuuc agc 23

<210> 588
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 588
ucaugucgga auucugcauc cau 23

<210> 589
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 589
gccagugggc aacacacaaa cuc 23

<210> 590
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 590
ugaugaacuu cauauccuga guc 23

<210> 591
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 591
gcaaagaaca ccaauuuuug aug 23

<210> 592
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 592
uccuccuccg caucagcaga auc 23

<210> 593

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 593
uuguuugaac ccacaucuuc ugc 23

<210> 594
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 594
ccccaccaga cauccgaguc auc 23

<210> 595
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 595
augaguccaa ugauugcacc uuu 23

<210> 596
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 596
gcuaugacaa caccgcccac cau 23

<210> 597
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 597
uguuucuucu ucagcaucac caa 23

<210> 598
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 598
aaggugauga cgaucacugu cgc 23

<210> 599
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 599
gcauagucug ugucugcucc gcc 23

<210> 600
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 600
ccaugaugaa uggaugugua cug 23

<210> 601
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 601
gcggcgucaa ccuccaccac acc 23

<210> 602
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 602
uggcgcuccu cuggggugac agc 23

<210> 603
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 603
uagguuggau uuucguagcc guu 23

<210> 604
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 604
acuuugucuu cacucccauc ugc 23

<210> 605
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 605
uucugcugca ucuuggacag gug 23

<210> 606
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 606
uccuccucug cuacuucuac uac 23

<210> 607
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 607
ugcaucugcu caaagaacuu gua 23

<210> 608
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 608
gcuguggcgg gggucuaguu cug 23

<210> 609
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 609

ugcuguccaa cuucagaggc ugc 23

<210> 610
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 610
ucgucaucau cggcuucuuc uuc 23

<210> 611
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 611
ucuuccaccu cagccacuuc uuc 23

<210> 612
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 612
uggguaguga agcaaugguu uug 23

<210> 613
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 613
uauucuauaa auggacaccg aug 23

<210> 614
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 614
acagcacagc ugucaaaagg cga 23

<210> 615
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 615
gauaaugagu aaaucauaaa acg 23

<210> 616
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 616
cggguuuguu ucuucccaca uua 23

<210> 617
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 617
guucaggcau cuacuugugu uac 23

<210> 618

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 618
uccucagccu cuuccucuac cuc 23

<210> 619
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 619
ucuguggcuu cuucguaggg uuc 23

<210> 620
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 620
aaagagagau agaauacauu acu 23

<210> 621
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 621
cugaugugug gauuaauuca agu 23

<210> 622
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 622
guggcaaugc uggugguucu cuc 23

<210> 623
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 623
guaguauaga gaccaaaaug uaa 23

<210> 624
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 624
ucaucaccau ccucaucguc cuc 23

<210> 625
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 625
uacacaaaac ccauuaauaa ugu 23

<210> 626
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 626
auacagcuaa auucuuuaca gua 23

<210> 627
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 627
ucuguggugg uggugguggu ggu 23

<210> 628
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 628
aucuauucau gcacuaguuu gau 23

<210> 629
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 629
cgaaccaccu cuuccacaga cuc 23

<210> 630
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 630
gugauaaaua aucaggagag aau 23

<210> 631
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 631
ucacaaacca caagaauaau aua 23

<210> 632
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 632
uacaacuggc uaaggggcua ugu 23

<210> 633
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 633
guaaaguagg acuuaauugg guc 23

<210> 634
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 634

ccaucgauuc uuaaagcaua ugu 23

<210> 635
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 635
cacguucaca ugaagcaucc ccc 23

<210> 636
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 636
caagagaagc agcugaacuc cca 23

<210> 637
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 637
aucaggaaag gaauacuuag gca 23

<210> 638
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 638
aucugaaaua cuuaaaaaug uuu 23

<210> 639
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 639
uuaacuuuaa aaugcauagu gau 23

<210> 640
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 640
gaaaaaaaau cucucuaaag cau 23

<210> 641
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 641
guacaguaaa augcagucau gga 23

<210> 642
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 642
auauagcaga agcagcaauc ugu 23

<210> 643

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 643
cucuuaauuc cuauaucaca aau 23

<210> 644
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 644
gaagaaacaa acguguguau ccu 23

<210> 645
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 645
gugugcacau aaaacaggca cga 23

<210> 646
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 646
cuugaagucu caaugccuaa ugu 23

<210> 647
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 647
acguggacaa aaaaagaaaa gcu 23

<210> 648
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 648
cuuuaucaaa gacccaaaga uac 23

<210> 649
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 649
accagcagag cacccccuccc cac 23

<210> 650
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 650
acccgccccg uaaaagugcu uac 23

<210> 651
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 651
acaaugaaca gggauucuuu ucu 23

<210> 652
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 652
gagaauucuu gguaauugaa gac 23

<210> 653
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 653
ccucucgaac caccucuucc aca 23

<210> 654
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 654
ucucggcuug uucagagcac acc 23

<210> 655
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 655
ucauugcucg gcacggcccc guc 23

<210> 656
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 656
caucaaagua ccagcgggag auc 23

<210> 657
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 657
gggcacacuu cccuucaguc aca 23

<210> 658
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 658
ccaugcagua cucuucugug uca 23

<210> 659
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 659

cacauccgcc guaaaagaau ggg 23

<210> 660
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 660
acauggcgcu gccacacacg gcc 23

<210> 661
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 661
caaaguuguu ccgguugccg cca 23

<210> 662
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 662
cucgggcaag agguuccugg gua 23

<210> 663
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 663
uagucuugag uaaacuuugg gac 23

<210> 664
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 664
acuggcugcu guuguaggaa guu 23

<210> 665
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 665
uuguaggaag uuuaacagga ucu 23

<210> 666
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 666
gcugcccggu uuggcacugc u 21

<210> 667
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 667
ugccccgcgc agggucgcga u 21

<210> 668

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 668
ccugcuggcc gccuggacgg c 21

<210> 669
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 669
uaccccugau gccguugaca a 21

<210> 670
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 670
ugagaaugaa caugcccauu u 21

<210> 671
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 671
guaucucgag acaccuggggg a 21

<210> 672
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 672
ccagaaagcc aaagagaggc u 21

<210> 673
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 673
ugaggccaag caccgagaga g 21

<210> 674
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 674
ugaugguaau gcuggccugc u 21

<210> 675
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 675
ucgggcgcug gagguaccca c 21

<210> 676
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 676
gcacaugaau guccagaaug g 21

<210> 677
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 677
guucuguggc agacugaaca u 21

<210> 678
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 678
ggcugaaccc cagauugcca u 21

<210> 679
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 679
aauguccccag gucaugagag a 21

<210> 680
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 680
augggaagag gcagaacguc a 21

<210> 681
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 681
agcaaagaac uugccuaaag c 21

<210> 682
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 682
gaagugggau ucagauccau c 21

<210> 683
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 683
ugauaagaag gcaguuaucc a 21

<210> 684
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 684

gcauuuccag gagaaagugg a 21

<210> 685
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 685
aucuuuggaa caggaagcag c 21

<210> 686
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 686
agggaccaaa accugcauug a 21

<210> 687
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 687
guauugccaa gaagucuacc c 21

<210> 688
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 688
uaccaaggaa ggcauccugc a 21

<210> 689
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 689
ugaacugcag aucaccaaug u 21

<210> 690
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 690
gguagaagcc aaccaaccag u 21

<210> 691
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 691
caacgagaga cagcagcugg u 21

<210> 692
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 692
gaccauccag aacuggugca a 21

<210> 693

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 693
gcggggccgc aagcagugca a 21

<210> 694
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 694
ggaagccaug cucaaugacc g 21

<210> 695
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 695
ggagacacac auggccagag u 21

<210> 696
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 696
ccgccgccug gcccuggaga a 21

<210> 697
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 697
gacccauccc cacuuuguga u 21

<210> 698
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 698
cuacaucacc gcucugcagg c 21

<210> 699
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 699
uguuccuccu cggccucguc a 21

<210> 700
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 700
ugaguuugua agugaugccc u 21

<210> 701
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 701
ucccuaccgc ugcuuaguug g 21

<210> 702
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 702
auucuuacac caggagagga u 21

<210> 703
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 703
ucucguuccu gacaagugca a 21

<210> 704
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 704
ggauguuugc gaaacucauc u 21

<210> 705
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 705
cguguucaau augcuaaaga a 21

<210> 706
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 706
guauguccgc gcagaacaga a 21

<210> 707
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 707
ucacuggcac accgucgcca a 21

<210> 708
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 708
agagacaugc agugagaaga g 21

<210> 709
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 709

ggacagacag cacacccuaa a 21

<210> 710
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 710
gcauuucgag caugugcgca u 21

<210> 711
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 711
gguggauccc aagaaagccg c 21

<210> 712
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 712
ucagauccgg ucccagguua u 21

<210> 713
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 713
gacacaccuc cgugugauuu a 21

<210> 714
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 714
ugagcgcaug aaucagucuc u 21

<210> 715
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 715
cucccugcuc uacaacgugc c 21

<210> 716
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 716
ugcaguggcc gaggagauuc a 21

<210> 717
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 717
ggaugaaguu gaugagcugc u 21

<210> 718

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 718
ucagaaagag caaaacuauu c 21

<210> 719
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 719
agaugacguc uuggccaaca u 21

<210> 720
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 720
gauuagugaa ccaaggauca g 21

<210> 721
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 721
uuacggaaac gaugcucuca u 21

<210> 722
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 722
aaccaccgug gagcuccuuc c 21

<210> 723
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 723
gccaucuuug accgaaacga a 21

<210> 724
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 724
ggacgaucuc cagccguggc a 21

<210> 725
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 725
cgugaaugga gaguucagcc u 21

<210> 726
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 726
uucuuuuggg gcugacucug u 21

<210> 727
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 727
gccagccaac acagaaaacg a 21

<210> 728
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 728
aguugagccu guugaugccc g 21

<210> 729
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 729
gaccacucga ccagguucug g 21

<210> 730
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 730
cccugcugcc gaccgaggac u 21

<210> 731
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 731
uaccaacuug caugacuacg g 21

<210> 732
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 732
cauguugcug cccugcggaa u 21

<210> 733
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 733
ugacaaguuc cgagggguag a 21

<210> 734
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 734

guugacaaau aucaagacgg a 21

<210> 735
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 735
ggagaucucu gaagugaaga u 21

<210> 736
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 736
ugaagaaagu gacaaugugg a 21

<210> 737
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 737
ggaugcagaa uuccgacaug a 21

<210> 738
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 738
guuugugugu ugcccacugg c 21

<210> 739
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 739
cucaggauau gaaguucauc a 21

<210> 740
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 740
ucaaaaauug guguucuuug c 21

<210> 741
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 741
uucugcugau gcggaggagg a 21

<210> 742
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 742
agaagaugug gguucaaaca a 21

<210> 743

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 743
ugacucggau gucugguggg g 21

<210> 744
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 744
aggugcaauc auuggacuca u 21

<210> 745
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 745
ggugggcggu guugucauag c 21

<210> 746
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 746
ggugaugcug aagaagaaac a 21

<210> 747
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 747
gacagugauc gucaucaccu u 21

<210> 748
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 748
cggagcagac acagacuaug c 21

<210> 749
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 749
guacacaucc auucaucaug g 21

<210> 750
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 750
ugugguggag guugacgccg c 21

<210> 751
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 751
ugucacccca gaggagcgcc a 21

<210> 752
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 752
cggcuacgaa aauccaaccu a 21

<210> 753
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 753
agaugggagu gaagacaaag u 21

<210> 754
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 754
ccuguccaag augcagcaga a 21

<210> 755
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 755
aguagaagua gcagaggagg a 21

<210> 756
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 756
caaguucuuu gagcagaugc a 21

<210> 757
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 757
gaacuagacc cccgccacag c 21

<210> 758
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 758
agccucugaa guuggacagc a 21

<210> 759
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 759

agaagaagcc gaugaugacg a 21

<210> 760
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 760
agaaguggcu gagguggaag a 21

<210> 761
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 761
aaaccauugc uucacuaccc a 21

<210> 762
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 762
ucggugucca uuuauagaau a 21

<210> 763
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 763
gccuuuugac agcugugcug u 21

<210> 764
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 764
uuuuaugauu uacucauuau c 21

<210> 765
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 765
augugggaag aaacaaaccc g 21

<210> 766
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 766
aacacaagua gaugccugaa c 21

<210> 767
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 767
gguagaggaa gaggcugagg a 21

<210> 768

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 768
acccuacgaa gaagccacag a 21

<210> 769
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 769
uaauguauuc uaucucucuu u 21

<210> 770
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 770
uugaauuaau ccacacauca g 21

<210> 771
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 771
gagaaccacc agcauugcca c 21

<210> 772
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 772
acauuuuggu cucuauacua c 21

<210> 773
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 773
ggacgaugag gauggugaug a 21

<210> 774
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 774
auuauuaaug gguuuugugu a 21

<210> 775
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 775
cuguaaagaa uuuagcugua u 21

<210> 776
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 776
caccaccacc accaccacag a 21

<210> 777
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 777
caaacuagug caugaauaga u 21

<210> 778
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 778
gucuguggaa gaggugguuc g 21

<210> 779
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 779
ucucuccuga uuauuuauca c 21

<210> 780
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 780
uauuauucuu gugguuugug a 21

<210> 781
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 781
auagccccuu agccaguugu a 21

<210> 782
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 782
cccaauuaag uccuacuuua c 21

<210> 783
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 783
auaugcuuua agaaucgaug g 21

<210> 784
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 784

gggaugcuuc augugaacgu g 21

<210> 785
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 785
ggaguucagc ugcuucucuu g 21

<210> 786
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 786
ccuaaguauu ccuuuccuga u 21

<210> 787
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 787
acauuuuuaa guauuucaga u 21

<210> 788
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 788
cacuaugcau uuuaaaguua a 21

<210> 789
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 789
gcuuuagaga gauuuuuuuu c 21

<210> 790
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 790
caugacugca uuuuacugua c 21

<210> 791
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 791
agauugcugc uucugcuaua u 21

<210> 792
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 792
uugugauaua ggaauuaaga g 21

<210> 793

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 793
gauacacacg uuuguuucuu c 21

<210> 794
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 794
gugccuguuu uaugugcaca c 21

<210> 795
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 795
auuaggcauu gagacuucaa g 21

<210> 796
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 796
cuuuucuuuu uuuguccacg u 21

<210> 797
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 797
aucuuugggu cuuugauaaa g 21

<210> 798
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 798
ggggaggggu gcucugcugg u 21

<210> 799
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 799
aagcacuuuu acggggcggg u 21

<210> 800
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 800
aaaagaaucc cuguucauug u 21

<210> 801
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 801
cuucaauuac caagaauucu c 21

<210> 802
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 802
uggaagaggu gguucgagag g 21

<210> 803
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 803
ugugcucuga acaagccgag a 21

<210> 804
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 804
cggggccgug ccgagcaaug a 21

<210> 805
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 805
ucucccgcug guacuuugau g 21

<210> 806
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 806
ugacugaagg gaagugugcc c 21

<210> 807
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 807
acacagaaga guacugcaug g 21

<210> 808
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 808
cauucuuuua cggcggaugu g 21

<210> 809
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 809

ccgugugugg cagcgccaug u 21

<210> 810
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 810
gcggcaaccg gaacaacuuu g 21

<210> 811
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 811
cccaggaacc ucuugcccga g 21

<210> 812
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 812
cccaaaguuu acucaagacu a 21

<210> 813
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 813
cuuccuacaa cagcagccag u 21

<210> 814
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 814
auccuguuaa acuuccuaca a 21

<210> 815
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 815
gccgucuccc ggggcccccg cgc 23

<210> 816
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 816
cgccuaccgc ugccgaggaa acu 23

<210> 817
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 817
gcacgcuccu ccgcgugcuc ucg 23

<210> 818

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 818
ucugcccgcg ccgccaccgc cgc 23

<210> 819
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 819
ugggauccgc cgcguccuug cuc 23

<210> 820
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 820
ccgagugcgc ugcugugcga gug 23

<210> 821
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 821
auccugcaga aaauuguuuu gga 23

<210> 822
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 822
uaauuuauuu auguaauaca gug 23

<210> 823
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 823
uguagaaagc gaucauguca uaa 23

<210> 824
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 824
aagcaaugau ucuguacaau cau 23

<210> 825
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 825
cuugcccggg guuauuuuau uua 23

<210> 826
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 826
agucauccuu caaagaaaag ucu 23

<210> 827
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 827
cuucgauuau uuaaugucug uag 23

<210> 828
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 828
uuaaagaaaa uugaaucugc cuc 23

<210> 829
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 829
ucuucucccc acccaaaauu acu 23

<210> 830
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 830
auuuucaucu ucuuuuguau cau 23

<210> 831
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 831
auaaaugaaa cuucagacug guu 23

<210> 832
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 832
uguccaggca ugccuuccuc auc 23

<210> 833
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 833
uccccuuaua uugccacuuc cau 23

<210> 834
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 834

acacaucuua aaagaagggu uug 23

<210> 835
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 835
uguauuuauu uacaugaaaa cac 23

<210> 836
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 836
accauuuuau acaaauugaa gac 23

<210> 837
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 837
ugcuccucca agaauguauu uau 23

<210> 838
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 838
gaauggcgcu gccacacacg gcc 23

<210> 839
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 839
uacuggcugc uguuguagga aug 23

<210> 840
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 840
acugacggag cccgagcgcg gcg 23

<210> 841
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 841
gcgggggccc cgggagacgg c 21

<210> 842
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 842
uuuccucggc agcgguaggc g 21

<210> 843

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 843
agagcacgcg gaggagcgug c 21

<210> 844
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 844
ggcgguggcg gcgcgggcag a 21

<210> 845
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 845
gcaaggacgc ggcggauccc a 21

<210> 846
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 846
cucgcacagc agcgcacucg g 21

<210> 847
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 847
caaaacaauu uucugcagga u 21

<210> 848
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 848
cuguauuaca uaaauaaauu a 21

<210> 849
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 849
augacaugau cgcuuucuac a 21

<210> 850
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 850
gauuguacag aaucauugcu u 21

<210> 851
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 851
aauaaaauaa ccccgggcaa g 21

<210> 852
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 852
acuuuucuuu gaaggaugac u 21

<210> 853
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 853
acagacauua aauaaucgaa g 21

<210> 854
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 854
ggcagauuca auuuucuuua a 21

<210> 855
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 855
uaauuuuggg uggggagaag a 21

<210> 856
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 856
gauacaaaag aagaugaaaa u 21

<210> 857
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 857
ccagucugaa guuucauuua u 21

<210> 858
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 858
ugaggaaggc augccuggac a 21

<210> 859
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 859

ggaaguggca auauaagggg a 21

<210> 860
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 860
aacccuucuu uuaagaugug u 21

<210> 861
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 861
guuuucaugu aaauaaauac a 21

<210> 862
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 862
cuucaauuug uauaaaaugg u 21

<210> 863
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 863
aaauacauuc uuggaggagc a 21

<210> 864
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 864
ccgugugugg cagcgccauu c 21

<210> 865
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 865
uuccuacaac agcagccagu a 21

<210> 866
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 866
ccgcgcucgg gcuccgucag u 21

<210> 867
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 867
ggaacucgaa ccaccucuuc cac 23

<210> 868

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 868
uaggaacucg aaccaccucu ucc 23

<210> 869
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 869
aacucgaacc accucuucca cag 23

<210> 870
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 870
aggaacucga accaccucuu cca 23

<210> 871
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 871
gaacucgaac caccucuucc aca 23

<210> 872
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 872
acucgaacca ccucuuccac aga 23

<210> 873
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 873
uacuggcugc uguuguagga acu 23

<210> 874
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 874
uuguaggaac ucgaaccacc ucu 23

<210> 875
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 875
acuggcugcu guuguaggaa cuc 23

<210> 876
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 876
guaggaacuc gaaccaccuc uuc 23

<210> 877
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 877
guacuggcug cuguuguagg aac 23

<210> 878
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 878
guuguaggaa cucgaaccac cuc 23

<210> 879
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 879
cuguuguagg aacucgaacc acc 23

<210> 880
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 880
uguaggaacu cgaaccaccu cuu 23

<210> 881
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 881
uguuguagga acucgaacca ccu 23

<210> 882
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 882
ugcuguugua ggaacucgaa cca 23

<210> 883
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 883
gcuguuguag gaacucgaac cac 23

<210> 884
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 884

cugcuguugu aggaacucga acc 23

<210> 885
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 885
ggcugcuguu guaggaacuc gaa 23

<210> 886
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 886
uggcugcugu uguaggaacu cga 23

<210> 887
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 887
gcugcuguug uaggaacucg aac 23

<210> 888
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 888
cuggcugcug uuguaggaac ucg 23

<210> 889
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 889
ggaagaggug guucgaguuc c 21

<210> 890
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 890
aagagguggu ucgaguuccu a 21

<210> 891
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 891
guggaagagg ugguucgagu u 21

<210> 892
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 892
gaagaggugg uucgaguucc u 21

<210> 893

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 893
uggaagaggu gguucgaguu c 21

<210> 894
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 894
uguggaagag gugguucgag u 21

<210> 895
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 895
aggugguucg aguuccuaca a 21

<210> 896
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 896
guuccuacaa cagcagccag u 21

<210> 897
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 897
agaggugguu cgaguuccua c 21

<210> 898
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 898
uccuacaaca gcagccagua c 21

<210> 899
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 899
ggugguucga guuccuacaa c 21

<210> 900
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 900
ugguucgagu uccuacaaca g 21

<210> 901
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 901
gaggugguuc gaguuccuac a 21

<210> 902
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 902
gugguucgag uuccuacaac a 21

<210> 903
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 903
guucgaguuc cuacaacagc a 21

<210> 904
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 904
gguucgaguu ccuacaacag c 21

<210> 905
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 905
uucgaguucc uacaacagca g 21

<210> 906
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 906
cgaguuccua caacagcagc c 21

<210> 907
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 907
gaguuccuac aacagcagcc a 21

<210> 908
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 908
ucgaguuccu acaacagcag c 21

<210> 909
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 909

aguuccuaca acagcagcca g 21

<210> 910
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 引子

<400> 910
ccttcccgtg aatggagagt t 21

<210> 911
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 引子

<400> 911
cacagagtca gccccaaaag a 21

<210> 912
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 探針

<400> 912
cctggacgat ctccagccgt gg 22

<210> 913
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 引子

<400> 913
cccactttgt gattccctac c 21

<210> 914
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 引子

<400> 914
atccatcctc tcctggtgta a 21

<210> 915
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 探針

<400> 915
tgatgccctt ctcgttcctg acaa 24

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種寡聚化合物，其包含由12至30個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與APP RNA之同等長度部分至少80%互補，且其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個選自經修飾之糖及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【請求項2】

一種寡聚化合物，其包含由12至30個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列包含SEQ ID NO: 12-501中之任一者之至少12個、13個、14個、15個、16個、17個或18個核鹼基；其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個選自經修飾之糖及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【請求項3】

一種寡聚化合物，其包含由12至30個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列包含SEQ ID NO: 502-516中之任一者之至少12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個或20個核鹼基；其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個選自經修飾之糖及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【請求項4】

一種寡聚化合物，其包含由12至30個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列包含SEQ ID NO: 517-665或815-888中之任一者之至少12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個或23個核鹼基；其中該經修飾之寡核苷酸包含至

少一個選自經修飾之糖及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【請求項5】

一種寡聚化合物，其包含由12至30個連接核苷組成之經修飾之寡核苷酸，其中該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與以下各者之至少8個、至少9個、至少10個、至少11個、至少12個、至少13個、至少14個、至少15個、至少16個、至少17個、至少18個、至少19個、至少20個或至少21個相連核鹼基互補：

SEQ ID NO: 1之核鹼基40-78之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基69-146之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基83-129之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基83-246之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基94-225之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基194-231之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基194-238之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基236-268之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基258-288之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基285-311之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基296-321之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基307-330之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基329-352之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基330-352之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基339-383之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基415-439之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基413-477之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基415-477之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基477-506之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基477-523之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基477-541之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基530-557之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基581-638之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基636-661之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基652-697之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基728-821之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基770-821之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基920-950之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1006-1049之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1152-1179之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1227-1265之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1227-1274之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1268-1332之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1268-1311之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1289-1332之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1518-1543之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1531-1593之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1544-1593之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1634-1657之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1778-1800之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基1882-1908之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基2051-2074之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基2360-3117之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基2402-3117之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基2360-2655之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基2402-2655之同等長度部分；

SEQ ID NO: 1之核鹼基2675-3054之同等長度部分；或

SEQ ID NO: 3之核鹼基3192-3277之同等長度部分；

其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個選自經修飾之糖及經修飾之核苷間鍵的修飾。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之寡聚化合物，其中當跨越該經修飾之寡核苷酸之整個核鹼基序列量測時，該經修飾之寡核苷酸之核鹼基序列與SEQ ID NO: 1-7之核鹼基序列中之任一者至少80%、85%、90%、95%或100%互補。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之至少一個核苷為經修飾之核苷。

【請求項8】

如請求項7之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之至少一個核苷包含經修飾之糖部分。

【請求項9】

如請求項8之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之至少一個經修飾之核苷包含雙環糖部分。

【請求項10】

如請求項9之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之至少一個經修飾之核苷包含具有2'-4'橋之雙環糖部分，其中該2'-4'橋係選自-O-CH_2-及-O-CH(CH_3)-。

【請求項11】

如請求項5至10中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之至少一個經修飾之核苷包含非雙環之修飾糖部分。

【請求項12】

如請求項11之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之至少一個經修飾之核苷包含具有2'-4'橋之雙環糖部分及至少一個包含非雙環之修飾糖部分的核苷。

【請求項13】

如請求項11或12之寡聚化合物，其中該非雙環之修飾糖部分為2'-MOE修飾糖部分、2'-OMe修飾糖部分或2'-F修飾糖部分。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個包含糖替代物之經修飾之核苷。

【請求項15】

如請求項14之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之至少一個經修飾之核苷包含選自嗎啉基及PNA之糖替代物。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷間鍵。

【請求項17】

如請求項16之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸之各核苷間鍵為經修飾之核苷間鍵。

【請求項18】

如請求項17或18之寡聚化合物，其中至少一個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【請求項19】

如請求項16或18之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含至少一個磷酸二酯核苷間鍵。

【請求項20】

如請求項16、18或19中任一項之寡聚化合物，其中各核苷間鍵係獨立地選自磷酸二酯核苷間鍵或硫代磷酸酯核苷間鍵。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸包含經修飾之核鹼基。

【請求項22】

如請求項21之寡聚化合物，其中該經修飾之核鹼基為5-甲基胞嘧啶。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由12-22個、12-20個、14-18個、14-20個、15-17個、15-25個、16-20個、16-18個、18-22個、18-25個、18-20個、20-25個或21-23個連接核苷組成。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由18個連接核苷組成。

【請求項25】

如請求項1至23中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由20個連接核苷組成。

【請求項26】

如請求項1至23中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由21個連接核苷組成。

【請求項27】

如請求項1至23中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸由23個連接核苷組成。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物為RNA酶H化合物。

【請求項29】

如請求項28之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸為缺口聚物。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸具有包含以下之糖基元：

由1-6個連接5'-區核苷組成之5'-區；

由6-10個連接中央區核苷組成之中央區；及

由1-6個連接3'-區核苷組成之3'-區；

其中該5'-區之最3'-核苷及該3'-區之最5'-核苷包含經修飾之糖部分，且

該等中央區核苷中之各者係選自包含2'-β-D-去氧核糖基糖部分之核苷及包含2'-取代之糖部分之核苷；其中該中央區包含至少六個包含2'-β-D-去氧核糖基糖部分之核苷及至多兩個包含2'-取代之糖部分之核苷。

【請求項31】

如請求項1至26或28至29中任一項之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸具有包含以下之糖基元：

由1-6個連接5'-區核苷組成之5'-區；

由6-10個連接中央區核苷組成之中央區；及

由1-6個連接3'-區核苷組成之3'-區；其中

該等5'-區核苷中之各者及該等3'-區核苷中之各者包含經修飾之糖部分且該等中央區核苷中之各者包含2'-β-D-去氧核糖基糖部分。

【請求項32】

如請求項31之寡聚化合物，其中該經修飾之寡核苷酸具有包含以下之糖基元：

由5個連接5'-區核苷組成之5'-區；

由10個連接中央區核苷組成之中央區；及

由5個連接3'-區核苷組成之3'-區；其中

該等5'-區核苷中之各者及該等3'-區核苷中之各者包含cEt修飾糖部分或2'-MOE修飾糖部分，且該等中央區核苷中之各者包含2'-β-D-去氧核糖基糖部分。

【請求項33】

如請求項1至27中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物為RNAi化合物。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物包含含有包含至少15個相連核鹼基之標靶區域的反義RNAi寡核苷酸，其中該靶向區域與APP RNA之同等長度部分至少90%互補。

【請求項35】

如請求項34之寡聚化合物，其中該反義RNAi寡核苷酸之該靶向區域與APP RNA之同等長度部分至少95%互補或100%互補。

【請求項36】

如請求項34至35中任一項之寡聚化合物，其中該反義RNAi寡核苷酸之該靶向區域包含至少19個、20個、21個或25個相連核鹼基。

【請求項37】

如請求項34至36中任一項之寡聚化合物，其中該APP RNA具有SEQ ID NO: 1-7中之任一者之核鹼基序列。

【請求項38】

如請求項34至37中任一項之寡聚化合物，其中該反義RNAi寡核苷酸之至少一個核苷包含選自2'-F、2'-OMe、2'-NMA、LNA及cEt之經修飾之糖部分；或選自GNA及UNA之糖替代物。

【請求項39】

如請求項34至35中任一項之寡聚化合物，其中該反義RNAi寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖部分或糖替代物。

【請求項40】

如請求項34至39中任一項之寡聚化合物，其中該反義RNAi寡核苷酸之該等核苷之至少80%、至少90%或100%包含選自2'-F及2'-OMe之經修飾之糖部分。

【請求項41】

如請求項34至40中任一項之寡聚化合物，其包含穩定化之磷酸酯基，該穩定化之磷酸酯基附接於該反義RNAi寡核苷酸之最5'-核苷之5'位置。

【請求項42】

如請求項41之寡聚化合物，其中該穩定化之磷酸酯基包含膦酸環丙酯或(*E*)-膦酸乙烯酯。

【請求項43】

如請求項1至42中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物為單股寡聚化合物。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之寡聚化合物，其由該經修飾之寡核苷酸或該RNAi反義寡核苷酸組成。

【請求項45】

如請求項1至44中任一項之寡聚化合物，其包含含有結合部分及結合連接子之結合基團。

【請求項46】

如請求項45之寡聚化合物，其中該結合連接子由單鍵組成。

【請求項47】

如請求項45之寡聚化合物，其中該結合連接子係可裂解的。

【請求項48】

如請求項45之寡聚化合物，其中該結合連接子包含1-3個連接子-核苷。

【請求項49】

如請求項45至48中任一項之寡聚化合物，其中該結合基團附接於該經修飾之寡核苷酸或該反義RNAi寡核苷酸之5'-末端。

【請求項50】

如請求項45至48中任一項之寡聚化合物，其中該結合基團附接於該經修飾之寡核苷酸或該反義RNAi寡核苷酸之3'-末端。

【請求項51】

如請求項1至50中任一項之寡聚化合物，其包含端基。

【請求項52】

如請求項1至47或49至51中任一項之寡聚化合物，其中該寡聚化合物不包含連接子-核苷。

【請求項53】

一種寡聚雙鏈體，其包含第一寡聚化合物及第二寡聚化合物，該第一寡聚化合物包含如請求項34至52中任一項之反義RNAi寡核苷酸，該第二寡聚化合物包含由17至30個連接核苷組成之有義RNAi寡核苷酸，其中該有義RNAi寡核苷酸之核鹼基序列包含含有最少15個相連核鹼基之反義雜交區，其中該反義雜交區與該反義RNAi寡核苷酸之同等長度部分至少90%互補。

【請求項54】

如請求項53之寡聚雙鏈體，其中該有義RNAi寡核苷酸由18-25個、20-25個或21-23個連接核苷組成。

【請求項55】

如請求項53之寡聚雙鏈體，其中該有義RNAi寡核苷酸由21個或23個連接核苷組成。

【請求項56】

如請求項53至55中任一項之寡聚雙鏈體，其中該反義RNAi寡核苷酸或該有義RNAi寡核苷酸之1-4個最3'-核苷為懸垂核苷。

【請求項57】

如請求項53至56中任一項之寡聚雙鏈體，其中該反義RNAi寡核苷酸或該有義RNAi寡核苷酸之1-4個最5'-核苷為懸垂核苷。

【請求項58】

如請求項53至55中任一項之寡聚雙鏈體，其中該雙鏈體在該反義RNAi寡核苷酸之3'-末端進行鈍端化。

【請求項59】

如請求項53至55中任一項之寡聚雙鏈體，其中該雙鏈體在該反義RNAi寡核苷酸之5'-末端進行鈍端化。

【請求項60】

如請求項53至59中任一項之寡聚雙鏈體，其中該有義RNAi寡核苷酸之至少一個核苷包含選自2'-F、2'-OMe、LNA、cEt之經修飾之糖部分；或選自GNA及UNA之糖替代物。

【請求項61】

如請求項60之寡聚雙鏈體，其中該有義RNAi寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖部分或糖替代物。

【請求項62】

如請求項61之寡聚雙鏈體，其中該有義RNAi寡核苷酸之該等核苷之至少80%、至少90%或100%包含選自2'-F及2'-OMe之經修飾之糖部分。

【請求項63】

如請求項53至62中任一項之寡聚雙鏈體，其中該有義RNAi寡核苷酸之至少一個核苷包含經修飾之核鹼基。

【請求項64】

如請求項53至63中任一項之寡聚雙鏈體，其中該有義RNAi寡核苷酸之至少一個核苷間鍵為經修飾之核苷間鍵。

【請求項65】

如請求項64之寡聚雙鏈體，其中該有義RNAi寡核苷酸之至少一個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【請求項66】

如請求項53至65中任一項之寡聚雙鏈體，其中該化合物包含1-5個附接於該反義RNA寡核苷酸或該有義RNA寡核苷酸之一個或兩個末端的無鹼基糖部分。

【請求項67】

如請求項53至66中任一項之寡聚雙鏈體，其由該反義RNAi寡核苷酸及該有義RNAi寡核苷酸組成。

【請求項68】

如請求項53至66中任一項之寡聚雙鏈體，其中該第二寡聚化合物包含含有結合部分及結合連接子之結合基團。

【請求項69】

如請求項68之寡聚雙鏈體，其中該結合連接子由單鍵組成。

【請求項70】

如請求項69之寡聚雙鏈體，其中該結合連接子係可裂解的。

【請求項71】

如請求項69之寡聚雙鏈體，其中該結合連接子包含1-3個連接子-核苷。

【請求項72】

如請求項69至71中任一項之寡聚雙鏈體，其中該結合基團附接於該有義RNAi寡核苷酸之5'-末端。

【請求項73】

如請求項69至71中任一項之寡聚雙鏈體，其中該結合基團附接於該有義RNAi寡核苷酸之3'-末端。

【請求項74】

如請求項69至71中任一項之寡聚雙鏈體，其中該結合基團經由該有義RNAi寡核苷酸內之內部位置處的核糖基糖部分之2'-位附接。

【請求項75】

如請求項45至50中任一項之寡聚化合物或如請求項68至74中任一項之寡聚雙鏈體，其中至少一個結合基團包含C_{16}烷基。

【請求項76】

如請求項53之寡聚雙鏈體，其中該第二寡聚化合物包含端基。

【請求項77】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至52中任一項之寡聚化合物或如請求項53至76之寡聚雙鏈體及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【請求項78】

如請求項77之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之稀釋劑為人工腦脊髓液、無菌鹽水或PBS。

【請求項79】

如請求項78之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上由該經修飾之寡核苷酸及無菌鹽水組成。

【請求項80】

一種方法，其包括向動物投與如請求項77至79中任一項之醫藥組合物。

【請求項81】

一種治療與APP相關之疾病的方法，其包括向患有與APP相關之疾病或處於發展出該疾病之風險下的個體投與治療有效量之如請求項77至79中任一項之醫藥組合物；從而治療該與APP相關之疾病。

【請求項82】

如請求項81之方法，其中該與APP相關之疾病為阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)、唐氏症候群(Down Syndrome)患者中之阿茲海默氏症或澱粉樣腦血管病變。

【請求項83】

如請求項80至82中任一項之方法，其中該與APP相關之疾病之至少一種症狀或標誌得到改善。

【請求項84】

如請求項83之方法，其中該症狀或標誌為包括記憶力及語言技能下降之認知損傷、諸如冷漠及缺乏動力之行為症狀及心理症狀、步態不穩及癲癇發作、進行性癡呆及/或異常澱粉樣沈積。